Maastricht University

Studies on safety issues in anticoagulant management

Citation for published version (APA):

Eijgenraam, P. (2015). *Studies on safety issues in anticoagulant management*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. https://doi.org/10.26481/dis.20151217pe

Document status and date:
Published: 01/01/2015

DOI:
10.26481/dis.20151217pe

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 Apr. 2024

Valorisatie

In westerse landen wordt op grote schaal, in het bijzonder bij ouderen, gebruik gemaakt van antistollingsmiddelen zoals vitamine K antagonisten (VKA) en laag moleculairgewicht heparine (LMWH). Indicaties voor het gebruik van deze middelen zijn onder meer atrium fibrilleren, kunstmatige hartklep, diep veneuze trombose (DVT) (therapeutisch en profylactisch), veneuze stentplaatsing en overbrugging bij ingrepen. De effectiviteits- en veiligheidsaspecten van behandeling met VKA en/of LMWH betreffen hoofdzakelijk het risico op bloedingen en trombo-embolieën (TE) ten gevolge van de behandeling met deze middelen en de aandoening waarvoor de antistolling wordt voorgeschreven. Er zijn in dit proefschrift drie onderwerpen behandeld.

Het eerste deel (Hoofdstuk 2) behandelt de introductie en de evaluatie van het introduceren van een clinical decision support (CDS) waarbij een geautomatiseerd en gepersonaliseerd behandeladvies met LMWH ter voorkoming van veneuze trombo-embolie (VTE) wordt gegenereerd. Studies tonen aan dat een belangrijk deel van de patiëntenpopulatie met een indicatie voor profylactisch LMWH gebruik dit niet ontvangt; dit geldt in het bijzonder voor niet chirurgische patiënten.(1) Eerdere, op verschillende locaties ingevoerde CDS systemen leidden tot een afname van de incidentie van DVT.(2) De relevantie van de door ons uitgevoerde evaluatie van CDS in het Maastricht University Medical Center (MUMC+), is gelegen in de constatering dat er aan een succesvolle invoering van CDS een aantal voorwaarden zijn gekoppeld waaraan moet worden voldaan. De belangrijkste voorwaarden zijn: minimale tijdsinvestering door voorschrijvend artsen, goede voorlichting aan gebruikers over de mogelijke positieve effecten van CDS in termen van VTE incidentie en de wetenschappelijke basis van het gegenereerde advies. Hiernaast lijkt het van groot belang dat de invoer ‘breed wordt gedragen’ door zowel directie, ICT-diensten als artsen. Deze constateringen kunnen beleidsmakers en artsen die betrokken zijn bij de totstandkoming van toekomstige CDS projecten helpen de kans op een effectief CDS te vergroten. De investering in CDS kan eenvoudig worden terugverdiend doordat minder kosten hoeven te worden gemaakt voor de behandeling van DVT en longembolieën. Longembolieën leiden niet zelden tot het overlijden van de patiënt, terwijl DVT kan leiden tot levenslange beperkingen bij de patiënt.

Deel twee van dit proefschrift (Hoofdstuk 3-5) behandelt overbruggingstherapie: de vervanging van VKA door LMWH in de periode rondom een operatie. Deze aanpak wordt wereldwijd toegepast. Richtlijnen voor deze aanpak worden niet gedragen door uitvoerig bewijs.(3) De huidige, in richtlijnen aanbevolen manier om overbruggingstherapie uit te voeren leidt tot een verhoogd bloedingsrisico, terwijl het

TE risico onduidelijk blijft.(4) Monitoring van de hemostase bij de overbrugging van antistolling bestaat uit het uitvoeren van INR bepalingen. Als de INR zich op de dag van de ingreep rond de 1 bevindt, kan de ingreep doorgang vinden; als na de ingreep de INR twee opeenvolgende dagen 2.0 of hoger is kan er worden gestopt met LMWH toediening. Uit de in dit proefschrift gepresenteerde resultaten blijkt dat deze aanpak wellicht tekort schiet; een mogelijke rol voor anti-Xa bepalingen in verband met residuele antistolling ten tijde van de ingreep, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij patiënten die een therapeutische behandeling met LMWH ondergaan verdient zeker aandacht in verdere studies. Het gebruik van nieuwe technieken zoals de ook door ons onderzochte trombinegeneratie kan daarbij overwogen worden. Voorschrijvend artsen en trombosediensten verantwoordelijk voor de patiëntveiligheid kunnen op deze wijze het aantal postoperatieve bloedingen tijdens overbruggingsepisoden wellicht verder beperken. De door ons uitgevoerde studies kunnen een opmaat vormen voor verandering in de wijze waarop overbrugging wordt gemonitord en wellicht ook leiden tot een meer op maat afgestemde behandeling met LMWH. Een aanpassing van overbruggingsprotocollen en bevordering van bewustwording bij artsen dat bloedingsrisico's wellicht op grote schaal worden onderschat vormen een direct doel van dit proefschrift. Belangrijk is dat toekomstige onderzoekers aanvullend bewijs genereren voor de relevantie van een gewijzigde benadering van het fenomeen overbruggingstherapie.

Het laatste deel van dit proefschrift (Hoofdstuk 6 en 7) behandelt antistolling na veneuze stenting. In tot dusver gepubliceerde studies lijkt antitrombotische therapie geen van de uitkomsten (terugkerende DVT, doorgankelijkheid van de stent, post trombotisch syndroom of bloedingen) te beïnvloeden. Onze studie toont echter aan dat het risico op in-stenttrombose mede bepaald wordt door de kwaliteit van antistolling, weergegeven als de tijd binnen de therapeutische range. Artsen moeten doordrongen worden van het belang van kwaliteit van antistolling na plaatsing van een veneuze stent; dit kan betekenen dat een strikte monitoring van de INR belangrijker is dan tot dusver werd aangenomen. Wellicht is hier adequate antistolling met LMWH direct na insertie van de stent tijdelijk aangewezen. Toekomstige studies kunnen zich ook richten op de effecten van de nieuwe generatie antistollingsmiddelen, zowel de directe factor Xa als IIa remmers, die dankzij een naar verhouding stabiele farmacokinetiek wellicht sneller een stabiel niveau van antistolling kunnen realiseren. Een punt van overweging is evenwel of de vaste doseringen van deze directe remmers adequaat zijn voor alle patiënten die een veneuze stent krijgen. Specifiek onderzoek naar deze aspecten lijkt noodzakelijk.

Referenties

1. Goldhaber SZ, Tapson VF, Committee DFS. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. Am J Cardiol. 2004;93:259-62.
2. Umscheid CA, Hanish A, Chittams J, Weiner MG, Hecht TE. Effectiveness of a novel and scalable clinical decision support intervention to improve venous thromboembolism prophylaxis: a quasi-experimental study. BMC medical informatics and decision making. 2012;12:92.
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2015.
5. Eijgenraam P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Venous stenting after deep venous thrombosis and antithrombotic therapy: a systematic review. R*eviews in Vascular Medicine*. 2014;2:88-97.