

De duur van de perioperatieve overbruggingstherapie met LMWH's in een klinische setting: een observationele studie

D. Mitrović ^{a*}, M. Duisenberg-van Essenberg ^a, M. Jansen ^a, M. van der Brink ^b, C. van der Heul ^c en M. Ibelings ^d

^a Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden en St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.

^b Epidemioloog, Tilburg University.

^c Afdeling Interne Geneeskunde, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.

^d Afdeling Chirurgie, TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

* Correspondentie: dmitrovic@tsz.nl.

KERNPUNTEN

- De overbruggingstherapie met LMWH's tijdens hernieuwde instelling op acenocoumarol duurt volgens de CBO-richtlijn 4 dagen (mediaan), maar in werkelijkheid 8 dagen.
- De gemeten mediane overbruggingsduur verschilt significant met die volgens de CBO-richtlijn en die volgens aanbevelingen van De Jong e.a.
- Van de factoren die de duur van de overbrugging kunnen beïnvloeden, heeft alleen het gebruik van interagerende geneesmiddelen een significante invloed.

Inleiding

Bij herstarten van acenocoumarol na een chirurgische ingreep moet volgens de nieuwste richtlijn van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) gedurende 3 tot 7 dagen een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) gegeven worden. De LMWH wordt gestopt bij een *international normalized ratio* (INR) > 2,0 of > 2,5, afhankelijk van de indicatie [1]. De CBO-richtlijn *Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose* adviseert een LMWH te starten 12-24 uur na de ingreep en te stoppen bij een INR > 2,0 [2]. In een recent artikel adviseren De Jong e.a. om bij een hoog trombose- en bloedingsrisico een LMWH te starten 12-24 uur na de ingreep en te stoppen als bij twee metingen op verschillende dagen de INR beide keren > 2,0 is [3].

Tijdens een ziekenhuisopname neemt de behandelende specialist of arts-assistent de regie over van de trombosedienst. Uit onderzoek van Van den Bemt e.a. is gebleken dat de initiële instelling van acenocoumarol tijdens opname gemiddeld 11 dagen beslaat en langer duurt dan de op theoretische gronden verwachte tijd van 5 dagen [4]. Deze verlengde duur tot het bereiken van de gewenste instelling was geassocieerd met de duur van de opname, het gebruik van NSAID's en het startschema van de behandelend arts. Verschillende behandelende artsen doseren hun eigen patiënten, ieder op zijn eigen manier, zonder gebruik van doseerhulpmiddelen zoals nomogrammen of computerprogramma's.

ABSTRACT

The duration of perioperative anticoagulation bridging therapy in a clinical setting (DOPA-BT): an observational study

OBJECTIVE

To investigate if there is a significant difference between the duration of perioperative anticoagulation therapy with low molecular weight heparins (LMWH) in a clinical setting and the theoretical duration according to Dutch guidelines and recommendations.

DESIGN

Observational study.

METHODS

All patients using acenocoumarol before surgery and prophylactic LMWH during surgery were selected using an electronic prescribing system. The duration of bridging therapy, INR values and interacting medication were also extracted from the electronic prescribing system. The measured duration of bridging therapy was compared to the theoretical duration if guidelines and recommendation would have been taken into account.

RESULTS

The median duration of perioperative anticoagulation bridging therapy with LMWHs is 8 days. When following CBO guidelines the median duration should be 4 days and recommendations by De Jong et al. would result in a median duration of 6 days. These differences are significant. Considering different factors which might influence the duration of bridging therapy, only the simultaneous use of interacting medicines had significant impact.

CONCLUSION

The duration of perioperative anticoagulation bridging therapy in a clinical setting is longer than when CBO guidelines and professional recommendations are taken into account. Only the simultaneous use of interacting medicines had a significant impact on the duration of bridging therapy.

Mitrović D, Duisenberg-van Essenberg M, Jansen M, van der Brink M, van der Heul C, Ibelings M. De duur van de perioperatieve overbruggingstherapie met LMWH's in een klinische setting: een observationele studie. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1226.

Op basis van deze bevindingen kan verondersteld worden dat het gelijktijdig gebruik van LMWH's en acenocoumarol als overbrugging tijdens de instelperiode ook langer duurt dan nodig is. Hoewel bij langdurig gebruik van LMWH's met warfarine geen toename in het aantal bloedingen is aangetoond ten opzichte van kortdurend gebruik [5], gaat langdurig gebruik van LMWH's wel gepaard met toename van zorgkosten en afname van de patiënt-vriendelijkheid.

TABEL 1

Comorbiditeiten en interagerende middelen die van invloed zijn op de *international normalized ratio* (INR) gedurende ontstollingstherapie met een coumarine [1]

Comorbiditeiten

- aandoeningen van de tractus digestivus (braken, diarree, malabsorptie van vet door galwegobstructie, chronische pancreatitis of coeliakie)
- aandoeningen van lever en galwegen en invloed op stollings-eiwitten (leverziekten, hartfalen met leverstuwings, koorts, hyperthyreoïdie)

- maligniteiten
- hematologische aandoeningen
- nieraandoeningen
- hypoalbuminemie

Interagerende geneesmiddelen

- carbamazepine
- rifampicine (gebruik langer dan vier dagen)
- disulfiram
- vitaminepreparaten met vitamine K
- antibiotica (co-trimoxazol)
- amiodaron
- fluconazol (niet bij eenmalige dosis)
- voriconazol (niet bij eenmalige dosis)
- metronidazol (niet bij eenmalige dosis)

Het primaire doel van dit onderzoek was na te gaan of er een verschil is tussen de gemeten feitelijke duur van de overbruggings-therapie met een LMWH gedurende de opname en de duur conform de CBO-richtlijn [2] en de aanbevelingen van De Jong e.a. [3]. Daarnaast wordt gekeken naar de invloed van comorbiditeiten, van complicaties en van interagerende geneesmiddelen op de duur van de overbruggings-therapie [2] in vergelijking met patiënten die geen comorbiditeiten en complicaties hebben en geen interagerende geneesmiddelen gebruiken.

Methoden

Ontwerp en populatie

Het onderzoek had een prospectieve, niet gerandomiseerde, niet geblijnde, observationele opzet. Het werd na toestemming van de medisch ethische toetsingscommissie uitgevoerd op de afdelingen Chirurgie en Orthopedie van St. Elisabeth en TweeSteden Ziekenhuis vanaf januari 2011 tot en met september 2011. Alle geïncludeerde patiënten gebruikten thuis acenocoumarol en onderbraken het innemen ervan voor de chirurgische ingreep. Patiënten zijn geëxcludeerd als zij fenprocoumon gebruikten, met acenocoumarol gestart zijn tijdens de opname of ongefractioneerde heparine kregen. Ook alle patiënten die een niet-profylactische dosering van een LMWH kregen (boven de gebruikelijke 2500-5000 IE) zijn geëxcludeerd.

Procedure

De patiënten die acenocoumarol onderbraken en overbruggen met LMWH's werden opgespoord met behulp van de zoekfunctie in het elektronisch voorschrijfsysteem (EVS) Theriak. In Theriak wordt toediening van zowel acenocoumarol als LMWH geregistreerd door middel van barcodescanning, waardoor eenvoudig is na te gaan hoe lang en in welke dosering beide middelen gebruikt zijn. Naast het gebruik van acenocoumarol en LMWH worden in Theriak de actuele INR-waarden weergegeven. In het overzichtsscherm van de actuele en gestaakte medicatie was het mogelijk het gebruik te achterhalen van interagerende geneesmiddelen die significante invloed hebben op de INR en op vitamine K1. De duur van de overbruggingsperiode is vastgesteld. Vervolgens is theoretisch bepaald wat de overbruggingsduur zou zijn geweest wanneer de CBO-richtlijn dan wel de aanbeveling van De Jong e.a. zou worden gehanteerd.

In het elektronisch patiëntendossier (EPD) zijn de aanwezige comorbiditeiten en complicaties vastgelegd. Voor de complicaties is een apart verplicht registratieveld binnen het EPD aanwezig. De comorbiditeiten en interagerende middelen zijn opgenomen in tabel 1.

Statistiek

Er is een statistische poweranalyse uitgevoerd (G^* Power 3.0). Om te kunnen bepalen of de duur (mediaan) van het LMWH-gebruik significant verschilt van de richtlijnen (CBO en De Jong e.a.) werd een *one sample Kolmogorov-Smirnov test* uitgevoerd. Om een significant verschil te vinden bij een matige effectgrootte [gemiddeld verschil van 1 dag, grote standaarddeviatie van 4 dagen, Cohen's $d = 0,33$], een vooraf ingestelde $\alpha = 0,05$ en een statistische bewijskracht van 80%, waren 90 proefpersonen nodig. Om met deze 90 personen ook de tweede vraag – over de invloed van comorbiditeiten, complicaties en interagerende geneesmiddelen (inclusief vitamine K1) op de duur van de overbruggings-therapie – te kunnen beantwoorden, moet (bij $\alpha = 0,05$ en een statistische bewijskracht van 80%) de effectgrootte minstens 0,29 boven *medium* liggen. Er zou in eerste instantie geprobeerd worden binnen een halfjaar 90 patiënten te includeren om zo de primaire vraag te beantwoorden. Voor de beantwoording van de tweede vraag is een *independent samples Kruskal-Wallis test* gebruikt.

Resultaten

Primaire vraagstelling

Er zijn in totaal 90 patiënten geïncludeerd. De mediane duur van de overbrugging was 8 dagen. De mediane duur van de overbrugging zou 4 dagen zijn geweest wanneer de CBO-richtlijn was gehanteerd. Voor 60 van de 90 patiënten is de overbruggingsduur berekend op basis van de aanbevelingen van De Jong e.a.: de mediane duur van de overbrugging was dan 6 dagen. Voor de overige 30 patiënten was berekening niet mogelijk omdat de INR maar eenmaal boven de doel-INR ($> 2,0$) lag en niet tweemaal. Er was een significant verschil tussen de gemeten duur en de theoretische duur volgens de CBO-richtlijn en volgens De Jong e.a. (tabel 2).

TABEL 2

Significantie van verschillen in gemeten overbruggingsduur ten opzichte van de CBO-richtlijn en aanbevelingen van De Jong e.a.

	Mediaan (dagen)	P [□]
Verskil gemeten waarden en CBO [2] (N = 90)	3	0,002
Verskil gemeten waarden en De Jong e.a. [3] (N = 60)	3	0,001

[□] Het significantieniveau is 0,05 (one sample Kolmogorov-Smirnov test).

Secundaire vraagstelling

Gezien de kleinere aantallen patiënten bij wie de overbruggingsduur volgens De Jong e.a. kon worden vastgesteld, is gekozen om voor de secundaire parameters alleen met de overbruggingsduur volgens de CBO-richtlijn te rekenen.

Uit de statistische toetsing van de resultaten blijkt dat er geen significant verschil was tussen de duur van de overbrugging bij patiënten die wel of geen comorbiditeit hadden, bij wie wel of geen complicatie is gemeld en die al dan niet vitamine K1 gebruikten.

In tegenstelling tot alle andere factoren had het gebruik van interagerende geneesmiddelen een significante invloed op de duur van de overbrugging: die is met interagerende middelen langer dan zonder zulke middelen.

Beschouwing

In de praktijk blijken patiënten mediaan 3 dagen langer overbruggingstherapie te krijgen dan nodig is. Er is weinig onderzoek bekend naar de duur van de overbruggingstherapie. Zoals in de inleiding is genoemd, blijkt uit het onderzoek van Van den Bemt e.a. dat de initiële instelling van acenocoumarol tijdens opname gemiddeld 11 dagen is: 6 dagen langer dan de op theoretische gronden verwachte tijd van 5 dagen [4]. In een onderzoek van Derhaake e.a. duurde de overbruggingstherapie met LMWH gemiddeld 12 dagen [5]. Uit ons eigen onderzoek zowel als uit de studies van Van den Bemt e.a. en Derhaake e.a. blijkt dat de overbruggingstherapie met LMWH van zowel bestaande als nieuwe acenocoumarolgebruikers te lang duurt.

Van de cofactoren die van invloed kunnen zijn op de duur van de overbrugging, bleek alleen het gebruik van interagerende geneesmiddelen een significant langere duur tot gevolg te hebben. Alhoewel de FNT comorbiditeiten heeft beschreven die van invloed kunnen zijn, kunnen ze in de praktijk onderhevig zijn aan verschillende gradaties. Vaak is het ook zo dat comorbiditeiten maar voor een korte periode aanwezig zijn en/of tijdig behandeld worden (misselijkheid, diarree enz.). Daarnaast worden niet altijd alle comorbiditeiten vermeld. Voor de complicaties geldt eenzelfde redenering.

Een van de redenen waarom interagerende medicatie wel een significant langere overbruggingsduur geeft, is dat gedurende de

opname vaak co-trimoxazol en metronidazol worden gebruikt. Van deze geneesmiddelen is bewezen dat ze van invloed zijn op de INR en daarmee ook op het snel en effectief bereiken van een doel-INR. Vitamine K1 is in alle gevallen alleen vóór de chirurgische ingreep gegeven en heeft waarschijnlijk vanwege zijn korte halfwaardetijd (1-4 uur) en werkingsduur (maximaal 24 uur) geen significante invloed gehad op de INR na de ingreep.

Een van de beperkingen van dit onderzoek is dat het alleen op chirurgische afdelingen is uitgevoerd en dat alleen profylactische overbruggingsdoseringen van LMWH zijn gebruikt. Daarnaast heeft een onvolledige statusvoering ten aanzien van comorbiditeiten (braken, diarree, koorts) ertoe geleid dat er te weinig patiënten geïnccludeerd zijn die in de analyse konden worden betrokken. De beschikbaarheid van een EVS met up-to-date toedienregistratie is een enorm voordeel bij het doen van dit type prospectief onderzoek.

In de ideale situatie zouden INR-waarden en het gebruik van acenocoumarol samen met LMWH's gekoppeld moeten zijn. Indien er sprake is van overbrugging en er wordt een vooraf afgesproken INR-waarde bereikt, dan zou het EVS een signaal moeten genereren volgens een zogenoemde klinische beslisregel. Voordat zo'n klinische beslisregel geïmplementeerd wordt, is een interventieonderzoek aan te bevelen naar de doelmatigheid van de beslisregel.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van D. Mitrović.

LITERATUUR

- 1 van Dolder BD, Geest-Daolderop JHH, van 't Land RP, Levi MM, Piersma-Wichers G. De kunst van het doseren: richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonisten. Voorschoten: Federatie van Nederlandse Trombosediensten; 2010. p. 92-3.
- 2 Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze tromboembolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Utrecht / Alphen aan den Rijn: Kwaliteitsinstituut voor gezondheidszorg CBO / Van Zuiden Communications; 2009. p. 171-5.
- 3 de Jong JS, Vink R, Henny CP, Levi M, van den Brink RB, Kamphuisen PW. Perioperatieve onderbreking van antistollingsmiddelen: praktische aanbevelingen. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A83.
- 4 van den Bemt PM, Joosten P, Risselada A, van den Boogaart MH, Egberts AC, Brouwers JR. Stabilization of oral anticoagulant therapy in hospitalized patients and characteristics associated with lack of stabilization. Pharm World Sci. 2000 aug;22(4):147-51.
- 5 Deerpake JP, Merz JC, Cooper JV, Eagle KA, Fay WP. The duration of anticoagulation bridging therapy in clinical practice may significantly exceed that observed in clinical trials. J Thromb Thrombolysis. 2007 apr;23(2):107-13.