

Optimalisatie van protocoladherentie bij postoperatieve antistollingszorg: evaluatie van interventies door apothekersassistenten

T.M. Leferink ^{a*}, Y.T. Liang ^b, S. Coenradie ^c, R.E. Brouwer ^d en J. Diepstraten ^e

^a AIOS ziekenhuisfarmacie, Afdeling ziekenhuisapotheek, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

^b Masterstudent Farmacie, Universiteit Utrecht.

^c Ziekenhuisapotheker, Afdeling ziekenhuisapotheek, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

^d Hematoloog-oncoloog, Afdeling Hematologie & Oncologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

^e Ziekenhuisapotheker, Afdeling ziekenhuisapotheek, Amphia Ziekenhuis, Breda.

* Correspondentie: tmleferink@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Leferink TM, Liang YT, Coenradie S, Brouwer RE, Diepstraten J. Optimalisatie van protocoladherentie bij postoperatieve antistollingszorg: evaluatie van interventies door apothekersassistenten. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1761.

KERNPUNTEN

- Protocoladherentie ten aanzien van postoperatieve antistollingszorg kan worden verbeterd.
- Actieve monitoring van het postoperatieve beleid door apothekersassistenten verhoogt, afhankelijk van protocolstap, de adherentie aan antistollingsprotocollen.
- Ten aanzien van de herstartdosering van vitamine K-antagonisten (VKAs) en het herstartmoment van direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) zijn artsen vaak voorzichtiger dan het postoperatieve protocol.
- Interne instructies ten aanzien van postoperatief antistollingsbeleid ontbreken vaak in het elektronisch patiëntendossier.

INLEIDING

Het *Hospital Admissions Related to Medication* (HARM)-onderzoek liet zien dat 15% van de medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames geassocieerd was met antistolling [1]. Volgens onderzoek van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (NIVEL) is 32% van alle incidenten met antistolling potentieel te voor-

komen [2]. Het antistollingsbeleid rondom een chirurgische ingreep vormt een belangrijke risicofactor en draagt voor 21% bij aan antistollingerelateerde mediatiefouten [3].

Antistollingszorg rondom een operatie is een complex proces. Het staken van antistolling voorafgaand aan een ingreep verhoogt het risico op trombose, tegelijkertijd verhoogt chirurgie het bloedingsrisico. Het is dus cruciaal om een evenwicht tussen het risico op bloedingen en tromboses te bewaken [4]. Dit is een proces gebaseerd op geprotocolleerde stappen en wordt Perioperatief Anticoagulantia Management (PAM) genoemd.

PAM draagt bij aan het verlagen van antistollingerelateerde complicaties rondom een operatie [5]. Het aantal antistollingerelateerde incidenten rondom ingrepen blijft echter hoog. Dit zet vraagtekens bij de toepassing van PAM in de praktijk [6]. Onderzoek laat zien dat matige protocoladherentie een belangrijk probleem vormt voor de kwaliteit van zorg [7-9].

Dit onderzoek heeft als doel om de protocoladherentie ten aanzien van PAM te verbeteren. Daarom wordt eerst de mate van PAM-adherentie geïnventariseerd. Daarna wordt het effect van monitoring van het postoperatieve antistollingsbeleid door apothekersassistenten op de protocoladherentie geanalyseerd.

METHODEN

Dit interventieonderzoek is uitgevoerd in het Reinier de Graaf Gasthuis. Inclusiecriteria waren: electieve chirurgie, leeftijd \geq 18jaar, opnameduur \geq 48 uur, behandeling met een vitamine K-antagonist (VKA) of direct werkende orale anticoagulantia (DOAC) en aanwezigheid van een preoperatief screening (POS)-dossier. Data is verzameld uit het elektronisch patiëntendossier (HiX; Chipsoft Amsterdam). Het onderzoek is door de Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) Leiden Den Haag Delft (METC N20.191) beoordeeld als niet-WMO-plichtig. De studie bestaat uit een retrospectieve nulmeting

ABSTRACT

Guideline compliance in postoperative anticoagulant management; evaluation of active monitoring by pharmacy practitioners

Background

Surgery in patients on anticoagulants requires careful monitoring. This process, known as perioperative anticoagulant management (PAM), is optimized by using protocols based on national guidelines in order to prevent thromboembolic and bleeding complications. However, the persistent occurrence of anticoagulant-related adverse events around the time of surgery questions the protocol adherence of everyday PAM.

Objective

The purpose of this study is to assess PAM protocol compliance and to analyse the effect of monitoring of PAM by the hospital pharmacy on PAM compliance. Secondary, the aim was to quantify how often postoperative instructions regarding anticoagulants are given.

Design and methods

This intervention study consists of a pre- and post-intervention phase. Postoperative PAM compliance was analysed for patients treated prior to elective surgery with Vitamin K Antagonists (VKAs) or Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Baseline (pre-intervention) compliance data was collected from January till December 2019. During intervention, PAM compliance was monitored by pharmacy practitioners from October 2021 till January 2022. The intervention consisted of daily comparison of postoperative anticoagulant management with actual hospital anticoagulant protocols by pharmacy practitioners. Compliance was scored using classification models based on applicable PAM steps.

Results

At baseline 120 patients were included and 31 patients were included in the intervention group. Depending on the PAM step, compliance of 15.8% to 89.4% was observed at baseline. Monitoring resulted in improvement of guideline-compliant care for all PAM steps, however not statistical significant. A statistical significant improvement ($P = 0.020$) was only seen for thrombosis prophylaxis time of administration. Secondary, in 16.6% of all patients postoperative instructions for internal communication regarding anticoagulant therapy were present.

Conclusion

This study showed high incidence of non-compliance to PAM protocols. Monitoring by pharmacy practitioners showed a tendency towards improved protocol compliance. More research to understand the cause of non-compliance should be performed in order to further improve PAM guideline compliance.

(pre-interventie) en prospectieve interventiemeting (post-interventie). Voor de nulmeting is gekeken naar de adherentie aan de postoperatieve protocollen voor DOAC's en VKA's in de periode januari 2019 tot december 2019. In de periode van oktober 2021 tot januari 2022 is een interventie op de protocoladherentie uitgevoerd bestaande uit actieve evaluatie van het postoperatieve antistollingsbeleid door apothekersassistenten. Tijdens de interventieperiode zijn afwijkingen ten aanzien van het protocol bij de behandelend arts aangegeven en vastgelegd als interventie in het elektronisch patiëntendossier. Bewuste afwijking ten aanzien van het protocol, door bijvoorbeeld inadequate hemostase, is in de huidige studieopzet niet geanalyseerd. Adherentie is voor zowel de nulmeting als de interventiemeting geanalyseerd middels een classificatiemodel gebaseerd op vigerende protocollen (tabel 1). Het primaire eindpunt is het percentage patiënten waarbij PAM heeft plaatsgevonden conform protocol. Bij twijfel over de adherentie is overlegd met een expertteam bestaande uit een hematoloog, tromboseverpleegkundige en ziekenhuisapotheker. Secundair is gekeken naar de aanwezigheid van postoperatieve instructies ten aanzien van het antistollingsbeleid in het postoperatieve portaal van het patiëntendossier. Hierop is geen interventie uitgevoerd.

De studie is *gepowered* op een gemiddelde non-adherentie gevonden door Moesker et al. (31,5%) en Dreijer et al. (36,6%) [10,11]. Conservatief is gekozen voor een verwachte non-adherentie van 30%. Om een significant effect van 50% verbetering op de adherentie te realiseren, is een steekproefgrootte van 120 patiënten pre-interventie en 120 patiënten postinterventie noodzakelijk (type 1 fout van 0,05; power 80%). Continue data is getest op normale verdeling met de Shapiro-Wilk-toets. Verschillen pre- en postinterventie zijn getest met de onafhankelijke t-toets of Mann-Whitneytoets. Categoriële data is geanalyseerd met de chi-kwadraattoets of Fisher-exacttoets. Een P-waarde $< 0,05$ is als statistisch significant beschouwd. Statistische tests zijn uitgevoerd met SPSS Statistics (versie 25, IBM Corp, NY, USA).

RESULTATEN

In deze studie zijn 873 patiënten geanalyseerd op geschiktheid voor inclusie; 722 voldeden niet aan de inclusiecriteria. Een opnameduur korter dan 48 uur was

TABEL 1 CLASSIFICATIEMODEL VOOR DOAC EN VKA GEBASEERD OP VIGERENDE POSTOPERATIEVE ANTISTOLLINGSPROTOCOLLEN IN HET REINIER DE GRAAF GASTHUIS

nr.	stap	correct postoperatief beleid conform de vigerende PAM protocollen
protocolvoorschriften ten aanzien van tromboseprofylaxe		
1	postoperatief is er tromboseprofylaxe gestart	tromboseprofylaxe met nadroparine is postoperatief gestart conform protocol
2	tromboseprofylaxe is in de juiste dosering gestart	< 100 kg: 1x daags 2850 IE nadroparine > 100 kg of hoog tromboserisico: 1x daags 5700 IE nadroparine
3	tromboseprofylaxe is op het juiste tijdstip toegediend	nadroparine is gestart minimaal 6 uur na eindtijd operatie
protocolvoorschriften ten aanzien van postoperatief bridgen bij gebruik van vitamine K-antagonisten		
1	bridgen met LMWH is gestart in de juiste dosering	tinzaparine 175 IE/kg 1x daags
2	bij een INR binnen de streefwaarde, is bridgen met LMWH gestaakt	bij een gemeten INR binnen de streefwaarde is <i>bridgen</i> met therapeutische dosering tinzaparine gestaakt
protocolvoorschriften ten aanzien van herstarten van antistolling postoperatief (DOAC of VKA)		
1	de VKA is herstart conform de dosering in het postoperatieve schema van de trombosedienst	klinisch herstarten van de VKA is conform het postoperatieve herstartschema van de trombosedienst uitgevoerd
2	de DOAC is na chirurgie met het juiste tijdsinterval herstart, conform het bloedingsrisico van de ingreep in de stollingsprotocollen.	klinisch herstarten van de DOAC als volgt: bij een laag bloedingsrisico: 1 dag na chirurgie bij een hoog bloedingsrisico: 2-3 dagen na chirurgie
3	DOAC is in de juiste dosering herstart	herstartdosering van de DOAC komt overeen met de aangegeven dosering conform indicatiestelling
4	tromboseprofylaxe is gestaakt bij herstarten van DOAC of VKA	tromboseprofylaxe met nadroparine is gestaakt bij herstart van therapeutische antistolling (DOAC of VKA)

DOAC: direct werkende orale anticoagulantia, VKA: vitamine K-antagonist, PAM: Perioperatief Anticoagulantia Management, IE: internationale eenheid, LMWH: laag-moleculgewicht heparines, INR: *international normalized ratio*.

de voornaamste reden voor exclusie (figuur 1). Van alle geschikte patiënten zijn 120 patiënten geïncludeerd pre-interventie en 31 postinterventie.

De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 2. Er was geen significant verschil voor geslacht, leeftijd, lichaamsgewicht, opnameduur en type anticoagulantia. In de pre-interventiegroep waren significant meer ingrepen met een hoog bloedingsrisico ($P = 0,003$) en meer orthopedische ingrepen ($P = 0,040$).

In de pre-interventiegroep (nulmeting) werd een adherentie gezien van 15,8% tot 89,4% afhankelijk van de postoperatieve stap (tabel 3). In tabel 3 is te zien dat een hoge mate van adherentie werd gezien in de nulmeting

voor het correct toepassen van tromboseprofylaxe (81,7%), het starten van tromboseprofylaxe in de juiste dosering (88,2%), het starten van tromboseprofylaxe op het juiste tijdstip (81,5%), het herstarten van een DOAC in de juiste dosering (82,1%) en het staken van tromboseprofylaxe bij herintroductie van een DOAC of VKA (89,4%). Een matige adherentie werd gezien bij: staken laag-moleculgewicht heparines (LMWH's) bij een *international normalized ratio* (INR) binnen streefwaarde (15,8%), correct herstartmoment DOAC (28,6%) en herstarten VKA conform dosisadvies trombosedienst (31,3%). In de postinterventiegroep was deze matige protocoladherentie, ondanks interventie, nog steeds het geval voor: correct herstartmoment DOAC (37,5%) en

herstarten VKA conform dosisadvies trombosedienst (33,3%). Voor alle stappen is een trend van procentuele verbetering in protocoladherentie zichtbaar door de interventie. Een verbetering tot 100% protocoladherentie werd gevonden voor het correcte tijdstip van tromboseprofylaxe, het geven van een correcte dosis tromboseprofylaxe en het herstarten van de DOAC in de juiste dosering. Deze toename was echter enkel voor het correcte toedienmoment van tromboseprofylaxe statistisch significant ($P = 0,020$).

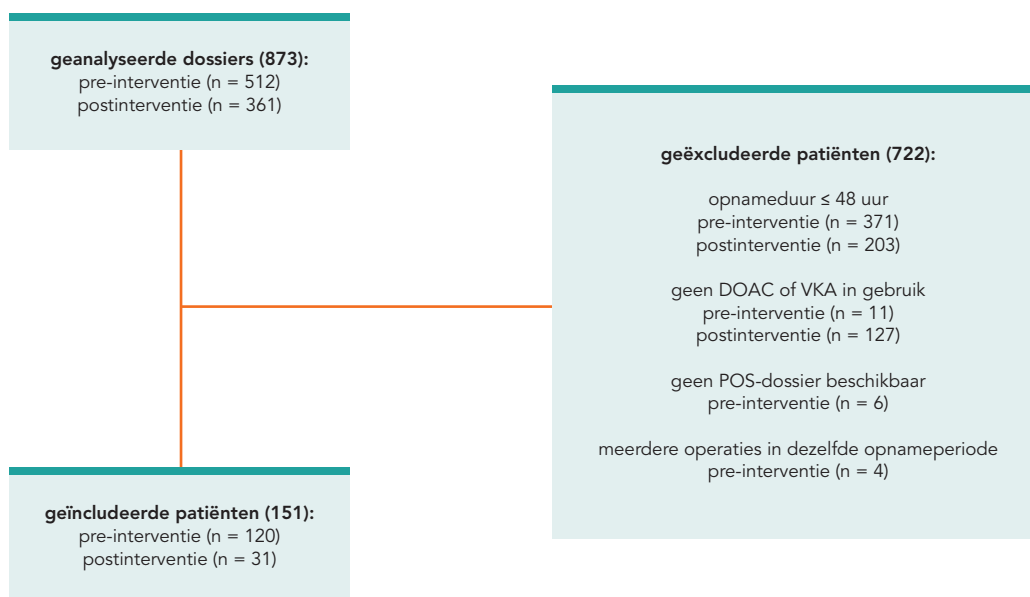
Tijdens de interventieperiode is 143 keer het postoperatieve beleid beoordeeld en zijn 25 interventies uitgevoerd (tabel 4). Het advies om tromboseprofylaxe te starten was de meest uitgevoerde interventie. De gemiddelde tijd per interventie bedroeg 3,2 minuten. Secundair eindpunt in deze studie was de aanwezigheid van postoperatieve interne instructies van de operateur ten aanzien van antistolling. In slechts 25 van de 151 patiënten (16,6%) was dit aanwezig.

BESCHOUWING

Deze studie laat zien dat er postoperatief veel protocolafwijkingen ten aanzien van antistolling plaatsvinden. Adherentie bij de nulmeting varieerde van 15,8% tot 89,4%, afhankelijk van de beoordeelde stap. Dit komt overeen met protocoladherentie in de literatuur. Eerder onderzoek naar perioperatief antistollingsbeleid laat een adherentie van 20-85% zien [12]. Moesker et al. beschrijft een adherentie van 40-81% [13].

Invoering van de interventie laat een trend van procentuele verbetering zien voor adherentie aan postoperatieve protocollen. Dreijer et al. en van Uden et al. toonden aan dat het monitoren van het ziekenhuisbrede antistollingsbeleid bijdroeg aan het verhogen van de protocoladherentie [11,14]. Ons onderzoek laat zien dat dit ook geldt voor het postoperatieve proces. Voor het toepassen van een correct toedienmoment van tromboseprofylaxe was de adherentieverbetering statistisch significant. Het te kort na een ingreep toedienen van

FIGUUR 1 STUDIE STROOMSCHEMA VOOR PRE- EN POSTINTERVENTIEGROEP



Geanalyseerde dossiers werden op basis van een patiëntengenerator verzameld; hierbij ging het om alle patiënten met een electieve operatie en actief gebruik van antistolling.
DOAC: direct werkende orale anticoagulantia, VKA: vitamine K-antagonist, POS: preoperatieve screening.

TABEL 2 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN VAN DE PATIËNTEN IN DE PRE- EN POSTINTERVENTIEGROEP VAN ACTIEVE PAM-MONITORING

kenmerken	pre-interventie n = 120	postinterventie n = 31	P-waarde
geslacht			0,324*
man	81 (67,5)	18 (58,1)	
vrouw	39 (32,5)	13 (41,9)	
leeftijd, jaren	75 [71-80]	73 [66-78]	0,379†
lichaamsgewicht, kg	84 [72-95]	86 [68-96]	0,694†
postoperatieve opnameduur, dagen	3 [2-5]	4 [2-6]	0,279†
bloedingsrisico chirurgische ingreep beschikbaar in dossier	84	31	
klinisch niet significant	6 (7,1)	0 (0,0)	0,189‡
laag	13 (15,5)	13 (41,9)	0,003*
hoog	65 (77,4)	18 (58,1)	0,040*
type anticoagulantia			0,980*
VKA	39 (32,5)	10 (32,3)	
DOAC	81 (67,5)	21 (67,7)	
type chirurgische procedure			
gastro-intestinaal	18 (15,0)	8 (25,8)	0,155*
orthopedisch	46 (38,3)	4 (12,9)	0,009‡
urologisch	27 (22,5)	4 (12,9)	0,321‡
vasculair	20 (16,7)	9 (29,0)	0,119*
plastisch	4 (3,3)	3 (12,9)	0,153‡
gynaecologisch	2 (1,7)	1 (3,2)	0,501‡
anders	3 (2,5)	2 (6,5)	0,272‡

Resultaten zijn weergegeven als mediaan [interkwartielafstand] voor continue data of als aantal patiënten (%).

n = aantal patiënten, * chi-kwadraattoets, † Mann-Whitneytoets, ‡ Fisher-exacttoets.

Dikgedrukte tekst is statistisch significant.

PAM: Perioperatief Anticoagulantia Management, VKA: vitamine K-antagonist, DOAC: direct werkende orale anticoagulantia.

LMWH's vergroot het risico op bloedingen. Derhalve wordt in de richtlijnen een veilige termijn van 6-12 uur postoperatief aangehouden [15].

Opvallend in dit onderzoek is de geringe protocoladherentie in de pre-interventiegroep voor postoperatief *bridgen*. Slechts bij 55,6% van de patiënten werd een juiste LMWH dosering gegeven. Vergelijkbare adherentie (42,1%) op deze protocolstap werd beschreven door Moesker et al. [13]. Daarnaast werd pre-interventie bij slechts 15,8% de LMWH gestaakt bij het bereiken van een adequate INR. Door interventie werd de adherentie voor deze stappen verbeterd tot 75% voor correcte dosis LMWH en 50% voor staken van LMWH bij een INR binnen streefwaarde. In een aantal gevallen werd foutief geen interventie voorgesteld, hetgeen invloed heeft

gehad op de uiteindelijke adherentie na monitoring.

De adherentie ten aanzien van VKA herstartdosering conform advies trombosedienst was 31,3% pre-interventie. Dit verbeterde door interventie amper, naar slechts 33,3%. VKA's werden, ondanks interventie, vaak met een lagere dosis herstart. Ten aanzien van het correcte DOAC herstartmoment werd 28,6% adherentie gezien pre-interventie en 37,5% postinterventie. Hier werd ook een conservatiever herstartbeleid gezien. Deze lage adherentie kan komen door een mogelijke inadequate hemostase op het moment van gewenste herstart. In de huidige studieopzet kon echter niet worden aangetoond of er bewust is afgeweken. Een andere mogelijke oorzaak is de risicoperceptie van artsen ten aanzien van bloedingen. In een onderzoek door Flaker et al. wordt

aangegeven dat artsen met een grotere risicoperceptie richting bloedingen terughoudender herstarten [16].

PAM is een multidisciplinair proces. De operateur bepaalt het postoperatief beleid en uitvoering hiervan volgt veelal op een klinische afdeling. In slechts 16,6% van de patiënten was een postoperatieve interne instructie ten aanzien van antistolling aanwezig. Dit vormt een potentieel risico ten aanzien van goede interne overdracht van het PAM-beleid. Indien informatie ten aanzien van het postoperatieve antistollingsbeleid versplinterd in het medicatiedossier staat, kan dit zorgen voor inconsequent beleid. Door introductie van een antistollingsportaal in het elektronisch patiëntendossier kan deze informatie op één locatie gebundeld worden. Het effect op de protocoladherentie en de kwaliteit van

postoperatieve antistollingszorg dient nog in vervolgonderzoek te worden aangetoond.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat specifiek gekeken is naar een interventie op adherentie aan postoperatieve protocollen bij electieve operaties. Voor zover bekend, is dit nog niet in andere interventieonderzoeken meegenomen. Een limitatie is het kleine aantal patiënten postinterventie, waardoor de gewenste steekproefgrootte niet is gehaald. Helaas bleek een interventieperiode van 3 maanden niet toereikend om voldoende patiënten te includeren. Een andere vermoedelijke reden hiervoor is de afname van electieve operaties gedurende de COVID-19-pandemie. De inclusie van deze studie loopt momenteel door om het patiëntenaantal in de interventiegroep te vergroten. Daarnaast is in de

TABEL 3 ADHERENTIE AAN POSTOPERATIEF ANTICOAGULANTIABELEID IN DE PRE- EN POSTINTERVENTIEGROEP GEBASEERD OP DE VIGERENDE POSTOPERATIEVE PROTOCOLLEN

nr.	stap	pre-interventie n = 120	postinterventie periode n = 31	P-waarde
adherentie ten aanzien van tromboseprofylaxe protocollen				
1	postoperatief is er correct tromboseprofylaxe toegepast conform protocol	98/120 (81,7%)	27/31 (87,1%)	0,475*
2	tromboseprofylaxe is in de juiste dosering gestart	82/93 (88,2%)	19/19 (100%)	0,114*
3	tromboseprofylaxe is op het juiste tijdstip toegediend	75/92 (81,5%)	25/25 (100%)	0,020*
adherentie ten aanzien van protocollen bij bridgen van vitamine K-antagonisten				
1	bridgen met LMWH is gestart in de juiste dosering	10/18 (55,6%)	3/4 (75,0%)	0,616‡
2	bij een INR binnen de streefwaarde, is bridgen met LMWH gestaakt	3/19 (15,8%)	2/4 (50%)	0,194‡
adherentie ten aanzien van protocollen bij herstarten van antistolling postoperatief (DOAC of VKA)				
1	de VKA is herstart conform de dosering in het postoperatieve schema van de trombosedienst	5/16 (31,3%)	2/6 (33,3%)	1,000‡
2	de DOAC is na chirurgie met het juiste tijdsinterval herstart, conform het bloedingsrisico	6/21 (28,6%)	3/8 (37,5%)	0,675‡
3	DOAC is in de juiste dosering gestart	32/39 (82,1%)	8/8 (100%)	0,329*
4	tromboseprofylaxe is gestaakt bij herstarten van DOAC of VKA	84/94 (89,4%)	13/14 (92,9%)	0,687*

n = aantal patiënten, * chi-kwadraattoets, ‡ Fisher-exacttoets.

Dikgedrukte tekst is statistisch significant.

LMWH: laag-moleculuurgewicht heparines, INR: *international normalized ratio*, DOAC: direct werkende orale anticoagulantia, VKA: vitamine K-antagonist.

TABEL 4 AANTAL MONITORMOMENTEN, INTERVENTIES EN TIJDSINVESTERING IN DE INTERVENTIEGROEP

aanbeveling	aantal monitormomenten	tijd per monitor-moment (min) M; SD	aantal interventies (% t.o.v. monitor-momenten)	tijd per interventie (min) M; SD
postoperatief starten met LMWH profylaxe	28	2,1; 2,6	9 (31,1%)	2,3; 0,9
stop LMWH profylaxe bij herstart van DOAC / VKA	37	3,1; 2,2	3 (8,1%)	2,0; 1,0
aanpassing herstartdoserig VKA / DOAC	37	3,1; 2,2	6 (16,2%)	5,3; 2,4
aanpassing postoperatief herstartmoment DOAC	37	2,4; 1,1	4 (10,8%)	3,0; 1,4
aanpassing dosis therapeutisch LMWH	4	3,0; 2,3	3 (75,0%)	3,7; 2,3
totaal	143	2,7; 2,1	25 (17,5%)	3,2; 2,0

Min: minuten, M: gemiddelde, SD: standaarddeviatie, LMWH: laag-moleculgewicht heparines, DOAC: direct werkende orale anticoagulantia, VKA: vitamine K-antagonist.

huidige studieopzet geen follow-up van bloedingen en tromboses uitgevoerd. Daardoor kunnen geen conclusies getrokken worden ten aanzien van de klinische relevantie van de adherentieverbetering.

CONCLUSIE

Deze studie laat zien dat veelvuldig wordt afgeweken van postoperatieve antistollingsprotocollen. Inzet van actieve monitoring door apothekersassistenten verbetert

de protocoladherentie voor het correcte toedientijdstip van tromboseproylaxe statistisch significant. Voor de andere postoperatieve stappen was enkel een trend van verbetering zichtbaar. Toekomstig onderzoek moet zich richten op de oorzaak van protocol non-adherentie, zodat nieuwe verbetermaatregelen kunnen worden ontwikkeld. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.