

# **Optimalisatie van protocoladherentie bij postoperatieve antistollingszorg; evaluatie van interventies door apothekersassistenten**

*Een niet-gecontroleerde, niet-gerandomiseerde interventiestudie*

Naam: Anisha Mahabir  
Studentnummer: 6994024  
Daily supervisors: S. Coenradie,  
T.M. Leferink  
Referee: J. Diepstraten  
Examinator: A. Lalmohamed

Datum: 3 februari 2023  
Vak: MA-FA203  
Onderzoeksinstituting: Reinier de Graaf  
Gasthuis, Delft  
Afdeling: Ziekenhuisfarmacie  
Universiteit: Universiteit Utrecht

## **ABSTRACT (SAMENVATTING)**

### **Background**

Currently, surgery in patients with antithrombotic therapy frequently results in complications, such as thromboembolisms or bleedings. Interruptions around the time of surgery adds more complexity and require extra monitoring by a process called "perioperative anticoagulant management" (PAM). Optimal practice of PAM guidelines minimalizes the amount of incidents related to anticoagulation use. The aim of this study is to evaluate the effect of active monitoring of postoperative anticoagulation therapy on the PAM guideline adherence by pharmacy practitioners. Additionally, the availability of postoperative instructions regarding anticoagulation therapy have been studied.

### **Method**

This is a non-controlled, non-randomized intervention study divided into two parts. Included patients required the use of a vitamin K antagonist (VKA) or direct oral anticoagulant (DOAC) before elective surgery. Prior to the intervention, a retrospective study had been performed from January 2019 until December 2019 to collect data about the PAM protocol adherence. The intervention consisted of actively monitoring patients from October 2021 until January 2023 to establish optimal PAM compliant care.

### **Results**

Pre-intervention, in 120 patients, an adherence of 15.8% to 89.2% had been observed, depending on the PAM protocol step. Actively monitoring 120 patients in the post-intervention phase emerged in an adherence between 25.0% and 97.4%. Improvement of PAM compliant care had significantly occurred in several steps; starting thrombosis prophylaxis in the right dose and at the correct moment, starting bridging with low-molecular-weight heparines (LMWH) in the accurate dose and discontinue bridging with LMWH when the international normalized rate (INR) had reached the target value. Secondary, only 19.6% of the study files contained postoperative instructions regarding anticoagulants.

### **Conclusion**

This study showed inadequate use of PAM protocol guidelines and suboptimal adherence. Active monitoring of the PAM guideline adherence by pharmacy practitioners significantly improved the adherence for several PAM steps.

## INLEIDING

Trombo-embolieën en bloedingen zijn frequente complicaties die in veel gevallen voorkomen zouden kunnen worden. Volgens de "monitor zorggerelateerde schade (NIVEL)" zijn 15-38% van de ziekenhuisopnames gerelateerd aan antistollingsmedicatie.<sup>1,2</sup> Daarnaast heeft onderzoek bevestigd dat het onjuist gebruik van antistollingsmiddelen schade kan aanbrengen aan de patiëntveiligheid, vooral bij ouderen.<sup>3</sup> Het monitoren van anticoagulantia therapie is dus cruciaal.

Rondom chirurgische ingrepen is extra aandacht nodig voor het antistollingsbeleid. Ingrepen geven namelijk een verhoogd risico op antistollingscomplicaties. Het tijdelijk stoppen van anticoagulantia verhoogt de kans op een trombo-embolie. Aan de andere kant zorgt het doorgebruik van anticoagulantia voor extra bloedingsrisico's bovenop het bloedingsrisico van de operatie zelf.<sup>4</sup>

21% van de antistollingscomplicaties worden veroorzaakt door chirurgische ingrepen en de nazorg hiervan.<sup>5</sup> Door middel van het zorgvuldig managen van antistollingsprotocollen rondom ingrepen is aangetoond dat het aantal incidenten minimaal blijft.<sup>6,7</sup> Dit proces wordt "perioperatief anticoagulantia management" (PAM) genoemd.

PAM richtlijnen bestaan uit meerdere stappen die diverse zorgprofessionals uitvoeren rondom een chirurgische ingreep, om trombo-embolieën en bloedingen te voorkomen. Deze richtlijnen zijn in heel Nederland opgenomen in ziekenhuisprotocollen. De richtlijnen zelf zijn effectief, echter worden deze niet altijd nauw opgevolgd, dit geldt voor meerdere stappen.<sup>8</sup> Onderzoek toont aan dat een hogere adherentie zorgt voor minder complicaties, waarbij het aantal trombo-embolieën verlaagd werd naar 0.3% en het aantal bloedingen daalde naar 1% tot 7%.<sup>9</sup> Echter, met de huidige adherentie blijft het aantal incidenten rondom antistolling aanzienlijk, wat aantoont dat verbetering mogelijk is.<sup>10</sup>

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van actieve monitoring door apothekersassistenten op de PAM protocoladherentie bij chirurgische patiënten. Dit wordt gedaan om het aantal antistollingscomplicaties in de toekomst te kunnen verminderen.

## METHODE

Dit onderzoek is een niet-gecontroleerde, niet-gerandomiseerd interventiestudie, waarbij een identieke studieopzet is gebruikt als in Leferink et al.<sup>11</sup> De studie heeft plaatsgevonden in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft, een topklinisch ziekenhuis met een capaciteit van 500 bedden. De populatie bestaat uit patiënten die antistollingsmiddelen gebruikten voor een electieve ingreep. De gebruikte inclusie- en exclusiecriteria zijn weergegeven in tabel 1. Data werd vergaard met behulp van een patiëntgenerator uit het elektronisch patiëntendossier (HiX; Chipsoft, Amsterdam) en geanonimiseerd verwerkt middels een data managementsysteem (Castor EDC. (2019)). De METC Leiden, Den Haag, Delft (METC N20.191) heeft het onderzoek beoordeeld als niet-WMO plichtig.

**Tabel 1: inclusie- en exclusiecriteria**

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Electieve chirurgie	Geen gebruik van een VKA of DOAC na de ingreep
Leeftijd $\geq$ 18jaar	Participatie aan een clinical trial
Behandeling met een VKA of DOAC	Opnameduur na ingreep $\geq$ 48 uur
	Aanwezigheid van een POS dossier

VKA: vitamine K antagonist, DOAC: directe orale anticoagulantia, POS: preoperatief screening

De studie is opgezet in twee delen, een pre-interventie deel (retrospectieve nulmeting) een post-interventie deel (prospectieve interventiemeting). De nulmeting vond plaats in de periode tussen januari 2019 tot december 2019 en de interventiemeting liep vanaf oktober 2021 tot januari 2023. Bij de nulmeting werd de protocoladherentie gemeten voor Directe Orale Anticoagulantia (DOAC) en vitamine K antagonisten (VKA). Vervolgens bestond de blootstelling in de post-interventiegroep uit een actieve evaluatie door apothekersassistenten op de PAM protocollen, bestaande uit het evalueren van het postoperatieve antistollingsbeleid door apothekersassistenten gedurende 7 dagen per week tussen 15.00 en 16.00 uur. Hierbij zijn de apothekersassistenten ondersteund door apothekers (i.o.) en een farmacie student. Interventies zijn vastgesteld als afwijkingen van het protocol, die bij de behandelend

arts of arts assistent aangegeven werden. Een expertteam (hematoloog, tromboseverpleegkundige en ziekenhuisapotheker) werd geraadpleegd wanneer er onzekerheid ontstond over de interventie of adherentie. Bewuste afwijkingen ten aanzien van protocol, door bijvoorbeeld extra risicofactoren of 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 2). De primaire uitkomst is vastgesteld als het percentage patiënten, per PAM protocol stap, waarbij postoperatieve antistollingszorg heeft plaatsgevonden conform de PAM richtlijnen. De secundaire uitkomst is vastgesteld als de aanwezigheid van postoperatieve instructies ten aanzien van het antistollingsbeleid in het postoperatieve portaal van het patiëntendossier, in beide studiefasen. Dit werd gedaan om de kwaliteit van de mate van informatieoverdracht te kunnen bepalen. In dit deel werden geen interventies uitgevoerd.

Statistische analyses zijn uitgevoerd met SPSS Statistics (versie 25.00.2, IBM Corp, Armonk, NY, USA). De verzamelde data werd getest op normale verdeling met de Shapiro-Wilk test. Continue data is weergegeven als medianen met interkwartielen (IQR) en verschillen tussen de pre – en postinterventiefase zijn getest met de onafhankelijke t-test of Mann-Whitney U test. Categoriele data is weergegeven in percentages en geanalyseerd met de Chi square test of Fisher exact test. In dit onderzoek worden p-waarden < 0.05 aangehouden als statistisch significant. De studie is gepowered op een gemiddelde non-adherentie gevonden door Moesker et al. (31.5%) en Dreijer et al. (36.6%).<sup>12,13</sup> Daarnaast is er gekozen voor een verwachte non-adherentie van 30%. Om een verbetering van 50% te kunnen verkrijgen op de adherentie zijn 120 patiënten in de pre-interventiegroep en 120 patiënten in de post-interventiegroep noodzakelijk (type 1 fout van 0.05, power 80%).

**Tabel 2: Classificatiemodel voor DOAC en VKA gebaseerd op vigerende postoperatieve antistollingsprotocollen in het Reinier de Graaf Gasthuis. (bron)**

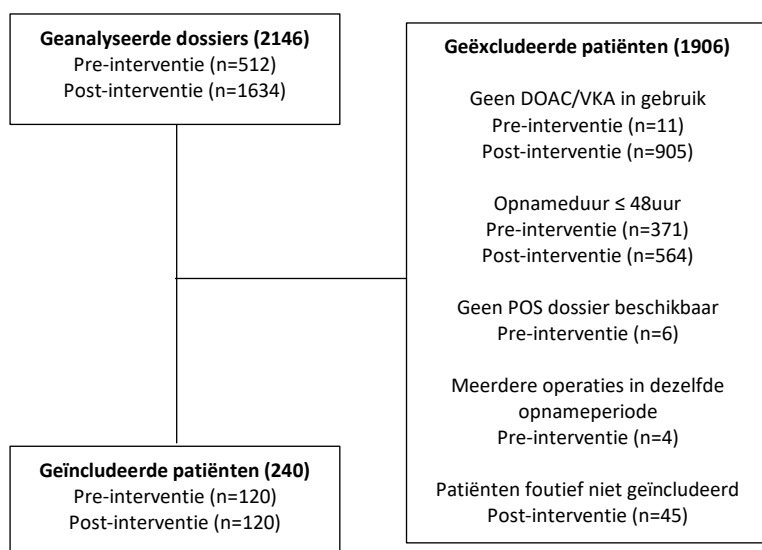
Nr. Stap		Correct postoperatief beleid conform de vigerende PAM protocollen.
<b>Protocolvoorschriften ten aanzien van tromboseprofylaxe</b>		
1	Postoperatief is er tromboseprofylaxe gestart	Tromboseprofylaxe met nadroparine is postoperatief gestart conform protocol
2	Tromboseprofylaxe is in de juiste dosering gestart	<100kg: 1x daags 2850IE nadroparine >100kg of hoog trombosericico: 1x daags 5700IE nadroparine
3	Tromboseprofylaxe is op het juiste tijdstip toegediend	Nadroparine is gestart minimaal 6u na eindtijd operatie
<b>Protocolvoorschriften ten aanzien van postoperatief bridgen bij gebruik van vitamine K-antagonisten</b>		
1	Bridgen met LMWH is gestart in de juiste dosering	Tinzaparine 175IE/kg 1x daags
2	Bij een INR binnen de streefwaarde, is bridgen met LWMH gestaakt	Bij een gemeten INR binnen de streefwaarde is bridgen met therapeutische dosering tinzaparine gestaakt
<b>Protocolvoorschriften ten aanzien van herstarten van antistolling postoperatief (DOAC of VKA)</b>		
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: 24 uur na chirurgie. - bij een hoog bloedingsrisico: 48-72 uur na chirurgie
3	DOAC is in de juiste dosering herstart	Herstartdosering van de DOAC komt overeen met de aangegeven dosering conform indicatiestelling.

<b>4</b>	Tromboseprofylaxe is gestaakt bij herstarten van DOAC of VKA	Tromboseprofylaxe met nadroparine is gestaakt bij herstart van therapeutische antistolling (DOAC of VKA)
----------	--	--

VKA: Vitamine K Antagonist, DOAC: Directe Orale Anticoagulantia, LMWH: Low Molecular Weight Heparin

## RESULTATEN

Uit de verzamelde patiëntendossiers kwamen 2146 patiënten in aanmerking voor deze studie, waaruit vervolgens 1906 patiëntendossier werden geëxcludeerd. De voornaamste redenen voor exclusie waren een opnameduur korter dan 48 uur (935 patiënten) of geen gebruik van een VKA of DOAC (916 patiënten). Het aantal geëxcludeerde patiënten is geïllustreerd in figuur 1. In totaal zijn er 120 patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria in de pre-interventiegroep en 120 patiënten in de postinterventiegroep.



**Figuur 1: Studie stroomschema voor pre- en post-interventiegroep**

VKA Vitamine K antagonist, DOAC Directe Orale Anticoagulantia, POS Preoperatieve screening

In tabel 3 zijn de patiëntkarakteristieken van de geïnccludeerde patiënten opgenomen. Hierin wordt aangetoond dat er tussen de pre- en post-interventiegroep geen significant verschil zichtbaar is voor; geslacht, leeftijd, lichaamsgewicht, postoperatieve opnameduur, bloedingsrisico (klinisch niet significant of hoog) en type anticoagulantia. Echter, in de post-interventiegroep waren significant meer ingrepen met een laag bloedingsrisico ( $p=0.005$ ). Verder waren er ook significante verschillen zichtbaar bij de verschillende chirurgische procedures. Zo waren er in de post-interventiegroep meer orthopedische- ( $p=0.001$ ), cardiale- ( $p=0.024$ ), neurochirurgische- ( $p=0.024$ ), vasculaire- ( $p=0.043$ ) en borst ingrepen ( $p=0.024$ ) dan in de pre-interventiegroep. De verschillen in patiëntkarakteristieken tussen de pre- en post-interventiegroep zijn verwaarloosbaar, aangezien het doorlopen van het antistollingsprotocol onafhankelijk is van het bloedingsrisico of het type ingreep. Deze verschillen zijn dus niet van invloed op de protocoladherentie.

**Tabel 3: Patiëntkarakteristieken van de patiënten in de pre –en postinterventiegroep van actieve PAM monitoring.**

Karakteristieken	Pre interventie (n=120)	Post interventie (n=120)	p waarde
<b>Geslacht</b>			0.345*
<b>Man,</b>	81 (67.5)	74 (61.7)	
<b>Vrouw,</b>	39 (32.5)	46 (38.3)	
<b>Leeftijd, jaren</b>	75 [71 – 80]	73 [67 – 80]	0.224*

Lichaamsgewicht, kg	84 [72 – 95]	83 [72 – 93]	0.731 <sup>†</sup>
Postoperatieve opnameduur, dagen	3 [2 – 5]	4 [2 – 7]	0.253 <sup>‡</sup>
Bloedingsrisico chirurgische ingreep			
Beschikbaar in dossier	84	119	
<i>Klinisch niet significant</i>	6 (7.1)	3 (2.52)	0.166 <sup>‡</sup>
<i>Laag</i>	13 (15.5)	39 (32.8)	<b>0.005*</b>
<i>Hoog</i>	65 (77.4)	77 (64.7)	0.052 <sup>*</sup>
Type anticoagulantia			0.781 <sup>*</sup>
<i>Vitamine K antagonist (VKA)</i>	39 (32.5)	37 (30.8)	
<i>Directe orale anticoagulantia (DOAC)</i>	81 (67.5)	83 (69.2)	
Type chirurgische procedure			
<i>Gastro-intestinaal</i>	18 (15.0)	22 (18.3)	0.488 <sup>*</sup>
<i>Orthopedisch</i>	46 (38.3)	22 (18.3)	<b>0.001*</b>
<i>Cardiaal</i>	0 (0.0)	5 (4.2)	<b>0.024*</b>
<i>Neurochirurgisch</i>	0 (0.0)	5 (4.2)	<b>0.024*</b>
<i>Urologisch</i>	27 (22.5)	17 (14.2)	0.095 <sup>*</sup>
<i>Vasculair</i>	20 (16.7)	33 (27.5)	<b>0.043*</b>
<i>Plastisch</i>	4 (3.3)	4 (3.3)	0.999 <sup>‡</sup>
<i>Gynaecologisch</i>	2 (1.7)	4 (3.3)	0.684 <sup>‡</sup>
<i>Borst</i>	0 (0.0)	5 (4.2)	<b>0.024*</b>
<i>Anders</i>	3 (2.5)	3 (2.5)	0.999 <sup>‡</sup>

Resultaten zijn weergegeven als mediaan [interkwartiel range] voor continue data of als aantal patiënten (%). VKA Vitamine K Antagonist, DOAC Directe Orale Anticoagulantia. Dikgedrukte tekst is statistisch significant. N=aantal patiënten. \* chi kwadraat test, ‡ fisher exact test, † Mann whitney U test.

Het aantal patiënten dat in de pre- en post-interventiegroep zijn behandeld conform de PAM protocollen zijn te vinden in tabel 4. De adherentie in de pre-interventiefase, de nulmeting, varieerde van 15.8% tot 89.4%. Het percentage verschilt per postoperatieve stap. Bij het staken van bruggen met LMWH bij een INR binnen de streefwaarde, het correct herstarten van de DOAC en het herstarten van de VKA conform het postoperatieve advies van de trombosedienst werd een matige adherentie gezien met percentages van respectievelijk 15.8%, 28.6% en 31.3%.

In de post-interventiefase liep de adherentie uiteen van 25.0% tot 97.4% In tabel 4 is te zien dat actief monitoren een positief effect heeft gehad op de protocoladherentie van meerdere PAM stappen. Significante verbetering van de protocoladherentie werd aangetoond bij; het starten van tromboseprofylaxe in de juiste dosering (p=0.023) en op het juiste moment (p=0.012), bruggen met LMWH in de juiste dosering (p=0.001) en het bruggen met LMWH staken bij een INR binnen de streefwaarde (p=0.027). Op het juiste moment herstarten van de DOAC na de ingreep, is de enige stap waarbij ook post-interventie een matige adherentie werd geconstateerd (25%). Voor de overige PAM stappen werd geen significante verandering waargenomen na interventie.

**Tabel 4: Adherentie aan postoperatief anticoagulantia beleid in de pre- en post-interventiegroep gebaseerd op de vigerende postoperatieve protocollen**

Nr.	Stap	Pre-interventie n=120	Post-interventie periode n=120	p-waarde
<b>Adherentie ten aanzien van tromboseprofylaxe protocollen</b>				
1	Postoperatief is er correct tromboseprofylaxe toegepast conform protocol	98/120 (81.7%)	88/119 (73.9%)	0.151 <sup>*</sup>
2	Tromboseprofylaxe is in de juiste dosering gestart	82/93 (88.2%)	76/78 (97.4%)	<b>0.023*</b>
3	Tromboseprofylaxe is op het juiste tijdstip toegediend	75/92 (81.5%)	79/84 (94.0%)	<b>0.012*</b>
<b>Adherentie ten aanzien van protocollen bij bruggen van vitamine K-antagonisten</b>				

1	Bridgen met LMWH is gestart in de juiste dosering	10/18 (55.6%)	25/26 (96.2%)	0.001*
2	Bij een INR binnen de streefwaarde, is bridgen met LMWH gestaakt	3/19 (15.8%)	5/8 (62.5%)	0.027‡
<b>Adherentie ten aanzien van protocollen bij herstarten van antistolling postoperatief (DOAC of VKA)</b>				
1	De VKA is herstart conform de dosering in het postoperatieve schema van de trombosedienst	5/16 (31.3%)	12/21 (57.1%)	0.117*
2	De DOAC is na chirurgie met het juiste tijdsinterval herstart, conform het bloedingsrisico	6/21 (28.6%)	9/36 (25.0%)	0.766*
3	DOAC is in de juiste dosering gestart	32/39 (82.1%)	34/39 (87.2%)	0.530*
4	Tromboseprofylaxe is gestaakt bij herstarten van DOAC of VKA	84/94 (89.4%)	66/69 (95.7%)	0.143*

VKA Vitamine K Antagonist, DOAC Directe Orale Anticoagulantia, LMWH Low Molecular Weight Heparin. Dikgedrukte tekst is statistisch significant. N=aantal patiënten. \* chi kwadraat test, ‡ fisher exact test

In tabel 5 zijn het aantal monitormomenten, interventies en de tijdinvestering in de post-interventiefase zichtbaar. Apothekersassistenten hebben in totaal 795 keer het toegepaste antistollingsbeleid geëvalueerd, waarvan 65 interventies doorgevoerd zijn. Ten opzichte van het aantal monitormomenten is de meest frequent voorkomende interventie het aanpassen van de dosis therapeutische LMWH (48.4%). De interventie waar gemiddeld de meeste tijd aan werd besteed, was het aanpassen van de dosis profylactische LMWH (4.0 min). Per interventie werd gemiddeld 2.8 minuten besteed aan het monitoren.

Als secundair eindpunt werd de mate van informatieoverdracht met betrekking tot klinisch postoperatieve instructies ten aanzien van het anticoagulantiebeleid bekeken. Hieruit bleek dat slechts 47/240 (19.6%) dossiers postoperatieve instructies bevatten op het gebied van anticoagulantia.

**Tabel 5: Aantal monitormomenten, interventies en tijdsinvestering in de interventiegroep**

Aanbeveling	Aantal monitormomenten	Tijd per monitormoment (min) M;SD	Aantal interventies (% t.o.v. monitormomenten)	Tijd per interventie (min) M;SD
Postoperatief starten met LMWH profylaxe	144	0.8 ; 0.6	20 (13.9%)	2.6 ; 3.2
Stop LMWH profylaxe bij herstart van DOAC / VKA	128	1.5 ; 0.9	6 (4.7%)	2.1 ; 1.1
Aanpassing herstartdosering VKA / DOAC	127	1.7 ; 1.6	9 (7.1%)	3.3 ; 1.1
Aanpassing postoperatief herstartmoment DOAC	78	3.3 ; 1.6	10 (12.8%)	3.0 ; 2.7
Aanpassing dosis therapeutisch LMWH	31	1.9 ; 1.5	15 (48.4%)	3.1 ; 2.3
Aanpassing postoperatief	143	0.8 ; 0.6	2 (1.4%)	2.0 ; 1.4

<b>herstartmoment LMWH profylaxe</b>				
<b>Aanpassing dosis postoperatief LMWH profylaxe</b>	144	0.8 ; 0.6	3 (2.1%)	4.0 ; 1.0
<b>Totaal</b>	795	1.5 ; 1.1	65 (8.2%)	2.8 ; 1.8

VKA Vitamine K Antagonist, DOAC Directe Orale Anticoagulantia, LMWH Low Molecular Weight Heparin. Min=minuten, M=gemiddelde, SD=standaardevariantie

## BESCHOUWING

In dit onderzoek wordt aangetoond dat het postoperatieve proces veel afwijkt van het geprotocolleerde PAM beleid. De PAM adherentie op de protocollen varieerde tussen de 15.8% - 89.2% in de pre-interventiefase en tussen de 25.0% - 97.4% in de post-interventiefase, afhankelijk van de postoperatieve protocolstap. De resultaten van de pre-interventiefase komen overeen met de PAM adherentie in de literatuur. Gelijkaardig onderzoek door het NIVEL en Amsterdam UMC naar adherentie t.a.v. perioperatief antistollingsbeleid in 403 dossiers beschrijft een adherentie aan de protocollen van 20-85%.<sup>12</sup> Moesker et al. beschrijft een adherentie in 40-81%, afhankelijk van de beoordeelde PAM stap.<sup>13</sup>

Actieve monitoring heeft een positief effect op de adherentie bij diverse PAM stappen. Dreijer et al. en Van Uden et al. hebben in studies aangetoond dat het actief evalueren van het ziekenhuisbrede antistollingsbeleid door de apotheek bijdroeg aan het verhogen van de protocoladherentie.<sup>14,15</sup> Uit deze studie komt naar voor dat bij het post-operatieve proces hetzelfde geldt. Vooral de adherentie rondom protocollen met betrekking tot tromboseprofylaxe is significant verbeterd. Het toedienen van de juiste dosering tromboseprofylaxe (afhankelijk van het gewicht) en op het juiste moment (6u na ingreep) is cruciaal, aangezien een LMWH in een te hoge dosis of te snel na de ingreep het risico op bloedingen verhoogt. Evenals het toedienen van een te lage dosis of te lang na de ingreep het risico op een tromboembolie verhoogd. Derhalve wordt in de richtlijnen veelvuldig een veilige termijn van 6-12u post-chirurgie aangehouden.<sup>16</sup>

Opvallend aan de resultaten is de afgenomen adherentie bij het postoperatief correct starten van tromboseprofylaxe. Dit percentage, is tegen verwachting in, met 7.8% verlaagd, echter niet significant. Hiervoor zijn verschillende mogelijke verklaringen. Allereerst zou een klinische verandering kunnen hebben gezorgd voor een ander beleid, waardoor de patiënt niet compliant is. Daarnaast zou het ook kunnen voortkomen uit een grotere groep patiënten in de post-interventiefase, waarbij bewust is afgeweken van het protocol. Echter is dat in deze studieopzet niet te achterhalen.

In de pre-interventiegroep werd een matige adherentie gezien t.a.v. bridgen, waarbij 55.6% van de patiënten de juiste LMWH dosering toegediend kregen en bij slechts 15.8% werd bridgen correct gestaakt bij het bereiken van de INR streefwaarde voor VKA therapie. Na interventie werd dit significant verbeterd tot respectievelijk 96.2% en 62.5% van de patiënten. De adherentie is na de interventie niet 100% doordat de monitoring enkele keren niet volledig is uitgevoerd of er foutief geen wijziging is geadviseerd. In de literatuur, Moesker et al, werd pre-interventie een vergelijkbare adherentie (42.1%) voor de juiste LMMH dosering beschreven.<sup>13</sup>

Ook bij het herstarten van een DOAC na een chirurgische ingreep, met het juiste tijdsinterval en conform het bloedingsrisico, werd een geringe adherentie gezien in beide studiefasen, die post-interventie met 3.6% is afgenomen. Dit resultaat was niet significant, maar wel opmerkelijk gezien de percentages. Tijdens het monitoren werd gezien dat de DOAC vaak bewust later herstart werd, met het oog op inadequate homeostase, eerdere complicaties of bijkomende risicofactoren. Een studie van Flaker et al. toonde aan dat artsen in deze gevallen vaak kiezen voor een conservatiever beleid, echter kan in deze studie niet aangetoond worden of dit beleid terecht gehanteerd werd.<sup>17</sup>

De informatieoverdracht van postoperatieve instructies met betrekking tot antistolling laat ook ruimte voor verbetering. Slechts 19.6% van de patiëntendossiers bevatte postoperatieve instructies betreffende antistollingsbeleid, wat een negatieve invloed zou kunnen hebben op de adherentie aan de PAM protocollen. Zeker gezien het beleid bepaald wordt door chirurgen of anesthesiologen en opgevolgd



worden op de afdeling. Onderzoek van Drach-Zahavy et al. toont aan dat ontoereikende informatieoverdracht kan zorgen voor medicatiefouten, onvolledige of ontbrekende informatie, vertraagde en ongeschikte behandelingen, verlenging van de verblijfsduur en achterwege gebleven zorg.

In dit onderzoek werd specifiek gekeken naar onafhankelijke interventies op postoperatieve protocollen, wat hiervoor niet eerder in literatuurstudies is aangetoond. Ook is er gebruik gemaakt van brede patiëntenpopulatie (verschillende typen ingrepen en verschillende behandelduur), hetgeen de data beter extrapoleerbaar maakt naar de Nederlandse bevolking.

Een limitatie van dit onderzoek is het niet bekijken of de geadviseerde interventies werkelijk zijn uitgevoerd door artsen. Hierdoor is de adherentie bij bepaalde stappen van de PAM protocollen lager uitgevallen dan verwacht. Daarnaast is de klinische relevantie van non-adherentie aan de protocollen in deze studie niet aantoonbaar, wegens het niet meenemen van eindpunten zoals bloedingen en trombo-embolieën in de huidige studieopzet.

## **CONCLUSIE**

In deze studie werd aangetoond dat de perioperatieve antistollingsprotocollen niet altijd correct worden toegepast. Verder leidt actieve monitoring tot een significante verbetering van de protocoladherentie bij het starten van tromboseprofylaxe in de juiste dosering, het starten van tromboseprofylaxe op het juiste moment, het starten van bridgen met een LMWH in de juiste dosering en het stoppen van bridgen wanneer de INR binnen de streefwaarde valt. Secundair werd gezien dat er vooruitgang geboekt zal moeten worden in de mate van informatieoverdracht met betrekking tot postoperatieve instructies van antistolling.

In toekomstig onderzoek kan onderzocht worden of scholing van artsen en de inzet van 'clinical decision support' kunnen zorgen voor verdere verbetering van de protocoladherentie.

## REFERENTIES

- (1) Leendertse, A. J.; Egberts, A. C. G.; Stoker, L. J.; Van Den Bemt, P. M. L. A. Frequency of and Risk Factors for Preventable Medication-Related Hospital Admissions in the Netherlands. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168* (17), 1890–1896.
- (2) Monitor Zorggerelateerde Schade 2019: dossieronderzoek bij overleden patiënten in Nederlandse ziekenhuizen. | Nivel <https://www.nivel.nl/nl/publicatie/monitor-zorggerelateerde-schade-2019-dossieronderzoek-bij-overleden-patienten> (accessed Feb 2, 2023).
- (3) Vincent, C.; Burnett, S.; Carthey, J. Safety Measurement and Monitoring in Healthcare: A Framework to Guide Clinical Teams and Healthcare Organisations in Maintaining Safety. *BMJ Qual. Saf.* **2014**, *23* (8), 670–677.
- (4) Levine, M. N.; Raskob, G.; Landefeld, S.; Kearon, C. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest* **2001**, *119* (1), 108S-121S.
- (5) Henriksen, J. N.; Nielsen, L. P.; Hellebek, A.; Poulsen, B. K. Medication Errors Involving Anticoagulants: Data from the Danish Patient Safety Database. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2017**, *5* (3), 307.
- (6) Douketis, J. D.; Berger, P. B.; Dunn, A. S.; Jaffer, A. K.; Spyropoulos, A. C.; Becker, R. C.; Ansell, J. E. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* **2008**, *133* (6), 299S-339S.
- (7) Jaffer, A. K.; Ahmed, M.; Brotman, D. J.; Bragg, L.; Seshadri, N.; Qadeer, M. A.; Klein, A. Low-Molecular-Weight-Heparins as Periprocedural Anticoagulation for Patients on Long-Term Warfarin Therapy: A Standardized Bridging Therapy Protocol. *J. Thromb. Thrombolysis* **2005**, *20* (1), 11–16.
- (8) Malato, A.; Saccullo, G.; Lo Coco, L.; Caramazza, D.; Abbene, I.; Pizzo, G.; Casuccio, A.; Siragusa, S. Patients Requiring Interruption of Long-Term Oral Anticoagulant Therapy: The Use of Fixed Sub-Therapeutic Doses of Low-Molecular-Weight Heparin. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8* (1), 107–113.
- (9) Lum, D. J.; Ross, P. A.; Bishop, M. A.; Caetano, M. L.; Malpani, R.; Streiff, M. B. Evaluation of a Standardized Perioperative Management Protocol in the Adult Hematology Anticoagulation Management Service. *Ann. Pharmacother.* **2017**, *51* (12), 1077–1083.
- (10) Grol, R.; Grimshaw, J. From Best Evidence to Best Practice: Effective Implementation of Change in Patients' Care. *Lancet* **2003**, *362* (9391), 1225–1230.
- (11) Leferink, T.; Liang, Y.; Coenradie, S.; Brouwer en Diepstraten AIOS ziekenhuisfarmacie, R. J.; ziekenhuisapotheek, A.; de Graaf Gasthuis, R. EXTENDED ABSTRACT/REGISTRATIEONDERZOEK.
- (12) de, J.; de, M. Antistollingszorg in Nederlandse Ziekenhuizen.
- (13) Moesker, M. J.; De Groot, J. F.; Damen, N. L.; Huisman, M. V.; De Bruijne, M. C.; Wagner, C. How Reliable Is Perioperative Anticoagulant Management? Determining Guideline Compliance and Practice Variation by a Retrospective Patient Record Review. *BMJ Open* **2019**, *9* (7), e029879.
- (14) Dreijer, A. R.; Diepstraten, J.; Leebeek, F. W. G.; Kruip, M. J. H. A.; van den Bemt, P. M. L. A. The Effect of Hospital-Based Antithrombotic Stewardship on Adherence to Anticoagulant Guidelines. *Int. J. Clin. Pharm.* **2019**, *41* (3), 691.
- (15) van Uden, R. C. A. E.; van den Broek, M. P. H.; Houtenbos, I.; Jaspers, T. C. C.; Harmsze, A. M.; Kingma, H. J.; Odekerken, D. A. M.; Meijer, K.; van den Bemt, P. M. L. A.; Becker, M. L. Unintentional Guideline Deviations in Hospitalized Patients with Two or More Antithrombotic Agents: An Intervention Study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, *77* (12), 1919–1926.
- (16) Guyatt, G. H.; Akl, E. A.; Crowther, M.; Gutterman, D. D.; Schünemann, H. J. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **2012**, *141* (2 SUPPL.), 7S-47S.
- (17) Flaker, G. C.; Theriot, P.; Binder, L. G.; Dobesh, P. P.; Cuker, A.; Doherty, J. U. Management of Periprocedural Anticoagulation: A Survey of Contemporary Practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *68* (2), 217–226.