

# trombose en antistolling



49<sup>E</sup> JAARGANG • NUMMER 2 • 2021



## Voorwoord

In het voorwoord van de eerste editie van dit jaar stelden we dat de coronapandemie onder controle leek te komen en we een betere zomer tegemoet zouden gaan. Helaas gaat het de laatste tijd weer de verkeerde kant op en worden we weer geconfronteerd met forse problemen en beperkingen. De redactie wenst u allen veel wijsheid en sterkte in deze lastige periode.

We hopen u met deze tweede editie van 2021 weer een aantal goede, nuttige en interessante artikelen aan te bieden, die wellicht ook voor enige afleiding kunnen zorgen.

Als eerste bespreken Cindy Boer en Joyce van Meurs hun onderzoek naar artrose en het gebruik van vitamine K-antagonisten. De publicatie van hun onderzoek werd in de media opgepakt waarna daarover ook bij trombosediensten vragen binnen kwamen. In hun bijdrage in TTA lichten zij hun bevindingen toe.

Daarna gaan Ron van 't Land, Ton van den Besselaar en Jan Dik Banga in op het effect van de verandering van de therapeutische ranges bij antistolling met vitamine K-antagonisten. Zij hebben over de periode 2011-2019 een retrospectieve studie gedaan naar de resultaten van de therapeutische kwaliteitscontrole bij de trombosedienst Neder-Veluwe, de trombosedienst waar Ron van 't Land tot eind 2020 leiding aan heeft gegeven.

Myrthe Toorop, Qingui Chen en Willem Lijfering behandelen de vraag of vroegtijdig stoppen met directe orale anticoagulantia bij niet-valvulair atriumfibrilleren van invloed is op de prognose. Zij onderzochten bij een nationaal cohort van deze groep patiënten de persistentie patronen en de invloed daarvan op de prognose.

Nienke van Rein beschrijft in haar artikel de antidota voor de direct werkende orale anticoagulantia. Zij gaat in op de situaties waarin de antidota worden toegepast en de werking van de verschillende antidota. Daarnaast beschrijft zij de recente ontwikkelingen op dit gebied.

Tijdens Wereld Trombosedag (13 oktober) organiseerde de FNT haar jaarlijkse nascholingsdag, maar dan in een bijzondere online versie. Op dezelfde dag werd in samenwerking met Trombosesichting Nederland (TSN) een online event voor patiënten en donateurs van TSN georganiseerd. Tijdens beide sessies bestond de mogelijkheid om via de chat-functie vragen te stellen aan de sprekers. We hebben de vragen en antwoorden van de nascholingsdag voor u gebundeld in deze TTA. Van het publieksevent is een korte samenvatting van het soort vragen bijgevoegd. Beide evenementen, inclusief de Q&A's, zijn terug te zien via de website van de FNT.

De laatste bijdrage aan deze TTA is een nieuwe rubriek die de redactie heeft geïntroduceerd: de leestip. De leden van de redactie geven ieder één leestip, waarbij zij een artikel uit hun eigen vakgebied onder de aandacht brengen. Mocht u zelf uw collega's willen attenderen op interessante artikelen schroom dan niet om uw leestip aan de redactie door te geven. Daarnaast kunt u ons vanuit uw dagelijkse praktijk natuurlijk altijd onderwerpen aandragen of misschien zelf een bijdrage indienen. Reacties kunt u sturen naar [fnt@fnt.nl](mailto:fnt@fnt.nl).

**De redactie wenst u ondanks de lastige omstandigheden goede feestdagen. En zorg er vooral voor dat u zelf ook gezond blijft!**

# inhoud



01 Voorwoord

02 Dokter, ik heb artrose, moet ik stoppen met mijn bloedverduunners?

06 Therapeutische kwaliteitscontrole in een regionale trombosedienst: het effect van verandering van de therapeutische ranges bij antistolling met vitamine K-antagonisten

12 Voorspellers en uitkomsten van persistentie patronen bij het gebruik van orale antistollingsmiddelen door patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren: een nederlandse cohortstudie

19 Antidota voor direct werkende orale anticoagulantia

23 Wereld Trombosedag

26 Leestips van de redactie!

## Dokter, ik heb artrose, moet ik stoppen met mijn bloedverduunners?

Cindy G. Boer<sup>1\*</sup>, Joyce B.J. van Meurs<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland.

\* corresponderende auteurs

c.boer@erasmusmc.nl

j.vanmeurs@erasmusmc.nl

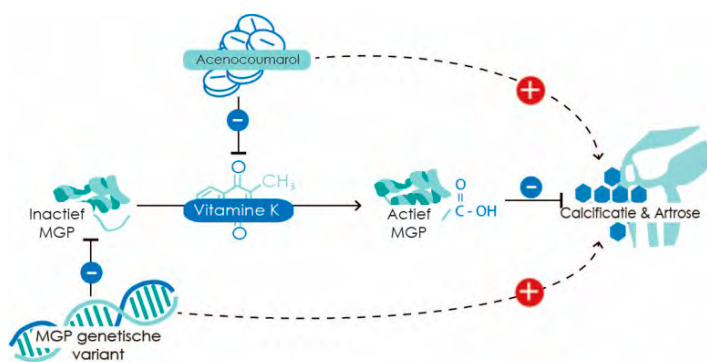
### Samenvatting

"Dokter, ik gebruik bloedverduunners en ik heb gelezen dat deze slecht zijn voor mijn artrose, moet ik stoppen met ze te gebruiken?". Dit is misschien een veel gehoorde vraag de afgelopen tijd in tromboseklinieken en de huisartsenpraktijk, na de publicatie van ons onderzoek over het gebruik van Vitamine K-antagonisten (VKA's) en artrose<sup>1,2</sup>. In ons onderzoek toonden wij aan dat het gebruik van VKA's samenhangt

met een twee keer verhoogd risico op het krijgen en verergeren van artrose. In een begeleidend onderzoek tonen wij ook aan dat het gebruik van direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) niet leidt tot een verhoogd risico op artrose<sup>2</sup>. In dit stuk lichten wij deze bevindingen toe en suggereren wij om DOAC's te overwegen ten gunste van VKA's, als de indicatie het toelaat, bij mensen met artrose en/of een hoog risico op artrose.

## Vitamine K meer dan bloedstolling alleen

(Osteo)Artrose, is een ernstige chronische gewrichtsaandoening, die momenteel bij meer dan 1,5 miljoen Nederlanders voorkomt. Maar liefst, één derde van de 65-plussers heeft naar schatting symptomatische artrose in minimaal één gewricht<sup>3</sup>. Artrose wordt veroorzaakt door meerdere risicofactoren: leeftijd, gewicht, beweging en iemands genetische achtergrond. In meerdere epidemiologische studies wordt ook een lage vitamine K-status en/of inname aangegeven als risicofactor voor artrose<sup>4-7</sup>. Vitamine K is belangrijk in de bloedstolling, met behulp van vitamine K vindt  $\gamma$ -carboxylering plaats van de vitamine K-afhankelijke eiwitten zoals de stollingsfactoren II, VII, IX en X. Deze eiwitten hebben  $\gamma$ -carboxylering nodig om actief te zijn binnen het stollingsproces. Vitamine K wordt tijdens deze  $\gamma$ -carboxylering in de vitamine K-cyclus gerecycled door het enzym Vitamine K-epoxide Reductase Complex 1 (VKORC1). Vitamine K-antagonisten (VKA's) remmen dit VKORC1 enzym, en hierdoor is er minder vitamine K beschikbaar, waardoor de  $\gamma$ -carboxylering van vitamine K-afhankelijke eiwitten wordt geremd. Er bestaan naast de stollingsfactoren, nog meer vitamine K-afhankelijke eiwitten. Bij het gebruik van VKA's kunnen dus ook andere vitamine K-afhankelijke eiwitten worden geremd. Met name in gewrichtsweefsels komen ook vitamine K-afhankelijke eiwitten voor<sup>8</sup>. Eén daarvan, Matrix Gla-Protein (MGP) speelt een essentiële rol bij het remmen van calciummineralisatie in het kraakbeen. Afwezigheid of remming van MGP leidt tot een afname van de kwaliteit van het kraakbeen en is gelinkt aan het ontstaan van artrose<sup>9-11</sup> (Figuur 1).



**Figuur 1:** De link tussen vitamine K-antagonisten en (osteo)artrose. Het MGP (Matrix Gla protein) eiwit remt de formatie van calciumkristallen in het kraakbeen van het gewricht. MGP heeft hiervoor 'activatie' ( $\gamma$ -carboxylering) van vitamine K nodig om calcium te kunnen binden (actief MGP). Calcificatie van kraakbeen speelt een rol bij het ontstaan van artrose. Als er minder MGP beschikbaar is, bijvoorbeeld door genetische variaties die zorgen voor minder MGP (rs1800801), is er meer calcificatie en dus een hoger risico op artrose. Vitamine K-antagonisten anticoagulantia, zoals acenocoumarol, remmen de beschikbaarheid van vitamine K. Hierdoor wordt ook de activatie van MGP geremd, waardoor er een hoger risico op artrose ontstaat.

## Vitamine K-antagonisten en artrose

Verminderde functie van MGP door verminderde beschikbaarheid van vitamine K door het gebruik van VKA's zou dus mogelijk ook kunnen leiden tot een hoger risico op artrose. Om dit te onderzoeken hebben wij gebruikt gemaakt van de Rotterdam Studie<sup>12</sup>. Dit is een groot en langdurig bevolkingsonderzoek naar gezond ouder worden. Sinds de start in 1990 worden inwoners van de Rotterdamse wijk Ommoord van 45 jaar of ouder iedere 5 jaar uitgenodigd voor een grootschalig onderzoek. Deelnemers krijgen een uitvoerig gezondheidsonderzoek inclusief röntgenfoto's van gewrichten, daarnaast krijgen onderzoekers ook inzicht in de digitale medicatie gegevens van de deelnemers<sup>1</sup>. In totaal zijn er 3.494 mensen met 5 tot 10 jaar vervolggegevens geïncludeerd in onze studie. Er waren 363 individuen die al artrose hadden (75 heupartrose en 288 knieartrose) aan het begin van de studie en 239 mensen die acenocoumarol, een VKA, zijn gaan gebruiken gedurende de studietijd. Individuen die al VKA's gebruikten voor de start van de Rotterdam Studie zijn uitgesloten, net als individuen die al een nieuw gewricht wegens artrose hadden gekregen. Wanneer we VKA-gebruikers vergelijken met niet VKA-gebruikers, zien we dat VKA-gebruikers (10,9% kreeg artrose) een twee keer verhoogd risico op artrose hebben in vergelijking tot niet gebruikers (4,0% kreeg artrose) (OR=2,5; 95%CI= 1,94 tot 3,20; **Figuur 2**). Dit geldt zowel voor knie-artrose (OR=2,34; 95%CI= 1,69 tot 3,22) als voor heupartrose (OR=2,74; 95%CI= 1,82 tot 4,11). We zien dus dat VKA gebruikers een sterk verhoogd risico hebben op zowel het krijgen van artrose als versnelde progressie van artrose. Dit verhoogde risico is al aanwezig als mensen maar kort VKA's gebruiken  $\leq 180$  dagen (OR=2,82, 95%CI= 1,90 tot 4,20) maar ook bij langdurig VKA's gebruik  $> 556$  dagen (OR=1,74, 95%CI= 1,10 tot 2,76).

Gebruik van VKA leidt dus tot een significant verhoogd risico voor het krijgen en verergeren van artrose in onze studie<sup>1</sup>. Ondanks het grote aantal patiënten in onze studie en de solide biologische basis van onze hypothese dat vitamine K remming door VKA's het risico verhoogt op artrose, heeft onze studie ook zwakke punten. Met name, dat wij VKA gebruikers hebben vergeleken met niet VKA gebruikers. VKA gebruikers gebruiken deze medicijnen met een reden, zij hebben door onderliggende medische reden een verhoogd risico op trombose en moeten daarvoor bloedverdunners zoals VKA's gebruiken. Mogelijk hebben deze mensen door hun onderliggende medische redenen voor bloedverdunner gebruik een hoger risico op artrose, onafhankelijk van het gebruik van VKA's. Deze mogelijke bias, heet "confounding by indication".

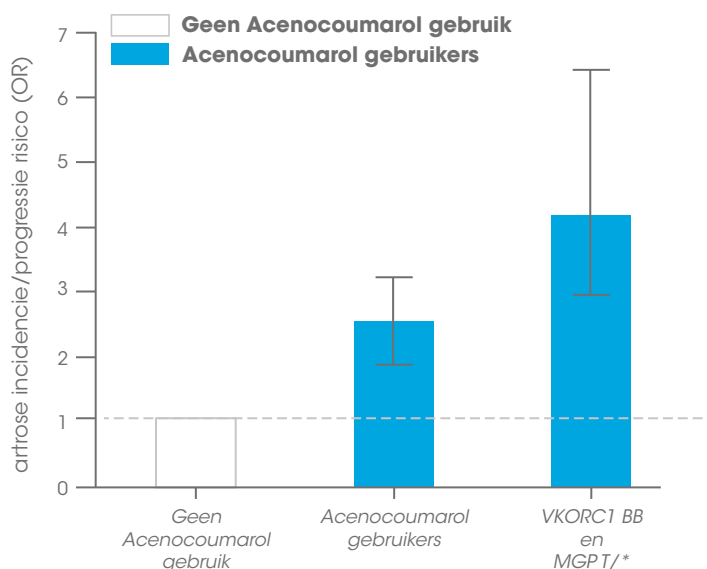
## DOAC's, VKA's en artrose

Om na te gaan of onze resultaten werden veroorzaakt door "confounding by indication", hebben wij in een begeleidende studie onderzocht of het gebruik van DOAC's ten opzichte van VKA's ook leidt tot een verhoogd risico op artrose<sup>2</sup>. DOAC's zijn anticoagulantia die niet zijn gebaseerd op remming van

vitamine K-afhankelijke eiwitten. Dus als de remming van vitamine K-afhankelijke eiwitten de oorzaak is van het verhoogde artroserisico bij VKA-gebruik, dan zullen DOAC gebruikers geen verhoogd risico moeten hebben. Als de onderliggende indicatie voor bloedverdunners de reden is voor een verhoogd artroserisico, zou DOAC gebruik ook moeten leiden tot verhoogd artroserisico. In een onafhankelijke Engelse populatie van patiënten met atriumfibrilleren (AF), die behandeld werden met een VKA of een DOAC, hebben wij gekeken naar hun risico voor een knie- of heupvervangende operatie door artrose. Van de 4.285 AF patiënten waren er 2.477 die warfarine, een VKA, en 1.808 die DOAC's gebruikten. VKA gebruikers hadden een 59% verhoogd risico op het krijgen van een gewricht vervangende operatie (OR=1,59; 95% CI= 1,31 tot 1,92) en dit risico nam toe bij langdurig VKA gebruik naar een 86% hoger risico (> 4 jaar VKA gebruik, OR=1,86; 95%CI = 1,35 tot 2,57). Dus door de remming van vitamine K-afhankelijke eiwitten door VKA gebruik ontstaat er een sterk verhoogd risico op artrose ten opzichte van patiënten die DOAC's gebruiken.

### VKA, genetica en artrose

Om te testen of het verhoogde risico op artrose bij VKA gebruik echt komt door de remming van VKORC1 en het vitamine K-afhankelijke eiwit hebben wij ook gekeken naar de genetica. Bekend is dat genetische variaties in het VKORC1-gen de stabiliteit en effectiviteit van de VKA-spiegel beïnvloeden. Genetische varianten in het VKORC1-enzym kunnen zo'n 30% van de dosisvariatie tussen patiënten verklaren; het VKORC1-BB genetisch profiel. Patiënten met dit genetisch profiel hebben een hogere dosis VKA nodig om de gewenste bloedstolling te bereiken<sup>13</sup>. Echter, een hogere dosis VKA in deze patiënten geeft dan wel de gewenste effecten in de lever maar in het gewricht kan dit toch tot te weinig vitamine K leiden<sup>14</sup>. In de lever is er naast VKORC1 nog een enzym dat ook vitamine K kan recyclen, NQO1 (NAD(P)H quinone oxidoreductase 1). Dit enzym is niet aanwezig in het gewricht, waardoor de gewrichtsweefsels gevoeliger kunnen zijn voor (hogere) VKA-doseringen. Hiernaast zijn er ook genetische variaties bekend in het MGP eiwit die gelinkt zijn aan een verhoogd risico op artrose. Deze genetische variatie (rs1800801) zorgt er voor dat er minder MGP wordt geproduceerd (Figuur 1). Allebei deze genetische variaties komen vaak voor, ongeveer 23% van de Nederlandse populatie heeft zowel de MGP (rs1800801) als de als VKORC1 (BB-haplotype) genetische variaties. Dus als VKA's ook echt MGP remmen in het gewricht zullen patiënten met deze beide variaties een nog hoger risico op artrose moeten hebben als ze VKA's gebruiken. Wanneer we kijken naar VKA gebruikers met beide genetische variaties, zien we inderdaad een nog hoger risico op het krijgen of verergeren van de artrose (OR=4,18; 95% CI= 2,69 tot 6,50; Figuur 2).



**Figuur 2:** Vitamine K-antagonisten (VKA) gebruik is gelinkt aan een verhoogd artroserisico. VKORC1 BB: haplotype van het VKORC1-gen, individuen met dit genetisch haplotype (profiel) hebben een verhoogde expressie van VKORC1 en hebben een hogere dosis VKA nodig voor een goede INR waarde. MGPT/\*: individuen die drager zijn voor het MGP artrose risico genetische variant. Deze mensen hebben een verlaagde expressie van MGP, hierdoor is er minder MGP beschikbaar.

### Beter DOAC's dan VKA's voor artrose

Onze gezamenlijke studies tonen duidelijk aan dat het gebruik van VKA's leidt tot een sterk verhoogd risico op (progressie van) artrose, ook bij kort gebruik. Het remmen van VKORC1 door VKA's zorgt er zeer waarschijnlijk ook voor dat de  $\gamma$ -carboxylering van vitamine K-afhankelijke eiwitten, waaronder MGP, in het gewricht wordt geremd, resulterend in een verhoogd risico op artrose. Artrose is een serieuze chronische aandoening die ernstige schade veroorzaakt in de gewrichten. Het merendeel van de artrosepatiënten heeft altijd pijn in het aangedane gewricht en ervaart (ernstige) beperkingen in het dagelijks functioneren. Artrose is de meest gehoorde medische klacht in de Nederlandse huisartspraktijk. Maar liefst 1,5 miljoen Nederlanders heeft er last van en verwacht wordt dat dit aantal zal stijgen naar 2,3 miljoen mensen in 2040. Op dit moment zijn er geen remmende of genezende behandelingen beschikbaar voor artrose. Patiënten die ernstige pijn en invaliditeit ervaren kunnen een gewrichts- of heupvervangende operatie krijgen, maar in 25% van de gevallen helpt dit niet. Het beste wat wij nu aan patiënten kunnen bieden is preventie, het voorkomen van de artrose. Onze studies suggereren dat als

we de patiënten, waarbij de indicatie dat toestaat, DOAC's kunnen geven in plaats van VKA's het verhoogde risico op artrose niet aanwezig is. Dus om terug te komen op de vraag: "Dokter, ik gebruik bloedverdunders en ik heb gelezen dat deze slecht zijn voor mijn artrose, moet ik stoppen met ze gebruiken?". Nee, natuurlijk moeten patiënten niet stoppen met het gebruik van hun bloedverdunders. Wel pleiten wij ervoor om DOAC's te overwegen ten gunste van VKA's, als de indicatie het toelaat, bij mensen met artrose en/of een hoog risico op artrose. ●

### Referenties

1. Boer CG, Szilagyi I, Nguyen NL, et al. Vitamin K antagonist anti-coagulant usage is associated with increased incidence and progression of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. May 2021;80(5):598-604.
2. Ballal P, Peloquin C, Boer CG, et al. Warfarin use and risk of knee and hip replacements. 2021;80(5):605-609.
3. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, et al. Vital Signs: Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation - United States, 2013-2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. Mar 10 2017;66(9):246-253.
4. Shea MK, Loeser RF, McAlindon TE, et al. Association of Vitamin K Status Combined With Vitamin D Status and Lower-Extremity Function: A Prospective Analysis of Two Knee Osteoarthritis Cohorts. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Aug 2018;70(8):1150-1159.
5. Shea MK, Kritchevsky SB, Hsu FC, et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoarthritis Cartilage*. Mar 2015;23(3):370-378.
6. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med*. Mar 2013;126(3):243-248.
7. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum*. Apr 2006;54(4):1255-1261.
8. Loeser RF, Berenbaum F, Kloppenburg M. Vitamin K and osteoarthritis: is there a link? *Ann Rheum Dis*. May 2021;80(5):547-549.
9. Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost*. Oct 2008;100(4):593-603.
10. den Hollander W, Boer CG, Hart DJ, et al. Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis*. Dec 2017;76(12):2046-2053.
11. Shepherd C, Reese AE, Reynard LN, Loughlin J. Expression analysis of the osteoarthritis genetic susceptibility mapping to the matrix Gla protein gene MGP. *Arthritis Res Ther*. Jun 18 2019;21(1):149.
12. Ikram MA, Brusselle G, Ghanbari M, et al. Objectives, design and main findings until 2020 from the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. May 2020;35(5):483-517.
13. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. Jun 2 2005;352(22):2285-2293.
14. Hara K, Kobayashi M, Akiyama Y. Comparison of inhibitory effects of warfarin on gamma-carboxylation between bone and liver in rats. *J Bone Miner Metab*. 2005;23(5):366-372.

# Therapeutische kwaliteitscontrole in een regionale trombose-dienst: het effect van verandering van de therapeutische ranges bij antistolling met vitamine K-antagonisten

Ron van 't Land, Jan Dirk Banga, Ton van den Besselaar

Trombosedienst Neder-Veluwe, Ede

Corresponderende auteur: Ton van den Besselaar

Oorspronkelijk artikel: Therapeutic quality control in a regional thrombosis center: the effect of changing the target intensity of anticoagulation with vitamin K antagonists. Van 't Land RP, Banga JD, van den Besselaar AMHP. *Thromb Res* 2021;203:85-89.

## Inleiding

In Nederland wordt de behandeling van ambulante patiënten met vitamine K-antagonisten (VKA) begeleid en gecontroleerd door regionale trombosediensten<sup>1</sup>. Tot 2016 werden in Nederland twee verschillende therapeutische ranges toegepast, namelijk INR 2,0 - 3,5 (lage intensiteit) en INR 2,5 - 4,0 (hoge intensiteit)<sup>2</sup>. Vanaf 2016 werden de twee therapeutische ranges veranderd: de lage intensiteit werd verlaagd naar INR 2,0 - 3,0 en de hoge intensiteit naar 2,5 - 3,5. Een belangrijke reden voor deze verandering was om harmonisatie te verkrijgen met internationale richtlijnen<sup>3</sup>. De therapeutische range van INR 2,0 - 3,0 wordt in de American College of Chest Physicians (ACCP) richtlijnen aangeduid met "moderate intensity"<sup>3</sup>. In de huidige studie hebben we onderzocht wat het effect was van de genoemde verandering op de therapeutische kwaliteitscontrole in de trombosedienst Neder-Veluwe (in dit artikel afgekort als TdNV). We hebben twee methoden gebruikt om dit effect te kwantificeren: a) de tijd in de therapeutische range bepaald door lineaire interpolatie (TTR)<sup>5</sup>; en b) de percentielen van de verdeling van alle gemeten INRs.

Het ligt voor de hand om te veronderstellen dat de TTR afhangt van de breedte van de therapeutische range. Door de therapeutische range smaller te maken zou men kunnen verwachten dat de TTR lager wordt. De TTR hangt ook af van de gekozen patiënten. Patiënten die langdurig zijn behandeld hebben gemiddeld een hogere TTR dan patiënten in de instelperiode of patiënten die een korte periode zijn behandeld. De Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) heeft consensus bereikt over het minimale niveau van de TTR van alle behandelde patiënten<sup>4</sup>. In de huidige retrospectieve studie hebben we de resultaten van de therapeutische kwaliteitscontrole van de trombosedienst Neder-Veluwe verkregen over de periode 2011 - 2019 vergeleken met de consensus waarden gedefinieerd door de FNT in 2019<sup>4</sup>.

## Methoden

Reguliere patiënten werden door medewerkers van de TdNV op gestandaardiseerde wijze ondervraagd, in ongeveer 30 prikposten verdeeld over het werkgebied van de TdNV. Bij deze vraaggesprekken werden op gestandaardiseerde wijze veneuze bloedmonsters afgenomen die naar het laboratorium van het Ziekenhuis Gelderse Vallei werden vervoerd. Door het laboratorium werd de Protrombinetijd (PT) binnen 6 uur na venapunctie bepaald met reagentia van de firma Siemens Healthcare Diagnostics GmbH (Marburg, Duitsland). Uit de gemeten PT werd de INR berekend. Het laboratorium nam deel aan een externe kwaliteitscontrole conform de eisen van de FNT<sup>6</sup>. Een deel van de patiënten voerde zelftesten of zelfmanagement uit met vingerprikbloed in een eigen draagbare coagulometer voor de PT/INR bepaling. Voordat deze patiënten werden toegelaten om zelftesten of zelfmanagement uit te voeren, namen zij deel aan een training georganiseerd door de TdNV. Regelmatig werd de zelftest door de patiënt vergeleken met de uitslag van de test uitgevoerd met eenzelfde type coagulometer door het personeel van de TdNV. De kwaliteit van de uitslagen van de eigen TdNV coagulometer werd regelmatig beoordeeld in een extern kwaliteitscontrole programma<sup>7,8</sup>.

Alle patiënten werden geïnstrueerd om bloedingen en trombo-embolische complicaties te melden aan de TdNV. Ziekenhuizen werden verzocht om informatie te verschaffen indien een patiënt van de TdNV werd opgenomen. Berichten en rapporten over mogelijke complicaties die door patiënten en artsen werden doorgegeven, werden actief vervolgd en gevalideerd door twee artsen in dienst van de TdNV. Ernstige bloedingen werden gedefinieerd als intracraniale bloedingen, gewrichtsbloedingen, bloedingen die moeten worden behandeld met bloedtransfusie, of ziekenhuisopname en/of chirurgische behandeling van de bloeding, en fatale bloedingen. Trombo-embolische complicaties werden gedefinieerd als ischemisch cerebrovasculair accident,

**Tabel 1. Indicaties voor behandeling met vitamine K-antagonisten bij patiënten onder controle door de trombosedienst "Neder-Veluwe".**

Jaar	totaal aantal patiënten a)	aantal zelfmanagement patiënten a)	indicatie				Vitamine K-antagonist	
			veneuze trombo-embolie (%)	atrium fibrilleren (%)	mechanische hartklep-prothese (%)	ander (%)	acenocoumarol (%)	fenprocoumon (%)
2011	4.902	409	19,7	60,3	6,0	14,0	82,5	17,5
2012	4.933	507	18,4	63,1	5,6	12,9	81,4	18,6
2013	5.028	557	18,4	64,3	5,5	11,8	80,9	19,1
2014	5.506	595	18,6	64,4	5,5	11,5	80,0	20,0
2015	5.318	576	18,8	64,6	5,5	11,1	80,0	20,0
2016	5.037	582	16,3	65,9	6,8	11,0	79,0	21,0
2017	4.673	615	16,7	65,5	6,2	11,6	77,0	23,0
2018	4.103	575	16,6	62,9	5,8	14,7	76,0	24,0
2019	3.643	548	16,7	62,5	6,3	14,5	76,0	24,0

a) Op 31 december van elk kalenderjaar

systemische embolie, longembolie, en diepe veneuze trombose. In de huidige studie werd een TIA (transient ischemic attack) niet geïncludeerd. Voor de behandeling met antistollingstherapie werd alle relevante informatie digitaal opgeslagen in een elektronisch patiëntendossier (Portavita B.V., Amsterdam). Bepaling van de dosering van het antistollingsmedicijn werd uitgevoerd met behulp van een computer doseringsalgoritme en, indien nodig, professionele optimalisatie.

### Statistische methoden

De tijd die iedere patiënt in de eigen therapeutische range doorbracht (TTR) werd berekend met de lineaire interpolatie methode<sup>5</sup>. In deze studie werd de gemiddelde TTR per kalenderjaar berekend en per categorie. Tot 2018 werd de gemiddelde TTR alleen voor langdurig behandelde patiënten berekend. Vanaf 2018 werd de gemiddelde TTR voor alle patiënten berekend ongeacht de behandelduur. Aangezien de verdeling van alle INR uitslagen niet een normale (Gauss) verdeling was, werd de spreiding van de INR uitslagen uitgedrukt in percentielen, per kalenderjaar en per categorie. De incidentie van complicaties zoals bloedingen en trombo-embolische gebeurtenissen werd uitgedrukt in procent per patiënt per behandeljaar. De correlatie toets van Spearman werd gebruikt om de correlatie tussen de incidentie van complicaties en de waarnemingsperiode (kalenderjaar) te toetsen.  $P < 0,05$  werd gedefinieerd als statistisch significant.

## Resultaten

### Indicaties voor behandeling met VKA

Tabel 1 toont de belangrijkste indicaties voor behandeling van patiënten die door de TdNV worden gecontroleerd, namelijk

veneuze trombo-embolische aandoeningen, atriumfibrilleren, en mechanische hartklepprothesen. Andere indicaties waren coronaire syndromen, hartfalen, cardiomyopathie, cerebrale vasculaire ziekte, en vasculaire chirurgie. In de laatste tien jaar was er een lichte toename in het percentage patiënten met atriumfibrilleren. De meeste patiënten werden behandeld met acenocoumarol of met fenprocoumon. Het percentage patiënten dat met fenprocoumon werd behandeld nam in de periode 2011 - 2019 toe van 17,5 % tot 24 %. Het totaal aantal patiënten nam toe tot een maximum van 5.506 op 31 december 2014 en daalde daarna tot 3.643 op 31 december 2019. Het percentage zelfmanagement patiënten nam in de periode 2011 - 2019 toe van 8,3 % tot 15 %.

### Tijd in de therapeutische range

Tabel 2 toont de TTR van reguliere patiënten en zelfmanagement patiënten die langdurig werden behandeld. De TTR van reguliere lage-intensiteit patiënten nam toe van 77,5 % in 2011 tot 88,9 % in 2015. Op vergelijkbare wijze nam de TTR van reguliere hoge-intensiteit patiënten toe van 75,3 % in 2011 tot 84,1 % in 2015. De TTR van zelfmanagement patiënten vertoonde minder schommelingen dan de TTR van reguliere patiënten. De TTR van lage-intensiteit patiënten was altijd hoger dan die van hoge-intensiteit patiënten in dezelfde periode. Nadat de therapeutische ranges in 2016 waren veranderd, was er een daling van de TTR in alle groepen. De Federatie van Nederlandse Trombosediensten definieerde in 2019 minimumwaarden voor aanvaardbare TTR die door individuele trombosediensten bereikt zouden moeten worden, namelijk 67,2 % voor alle lage-intensiteit patiënten en 57,3 % voor alle hoge-intensiteit patiënten<sup>4</sup>. De door de TdNV in 2019 bereikte TTR's voldoen ruim aan de door de FNT gedefinieerde minimumwaarden (Tabel 2).

**Tabel 2. Tijd in de therapeutische range (TTR) bij patiënten onder controle door de trombosedienst "Neder-Veluwe".**  
TR: Therapeutische Range.

Jaar	Patiënten categorie	TTR (%)			
		Niet-zelfmanagement patiënten		Zelfmanagement patiënten	
		TR: 2,0 - 3,5 INR	TR: 2,5 - 4,0 INR	TR: 2,0 - 3,5 INR	TR: 2,5 - 4,0 INR
2011	Long-term	77,5	75,3	83,5	80,6
2012	Long-term	81,2	77,3	86,2	82,9
2013	Long-term	82,6	76,6	85,9	82,6
2014	Long-term	86,0	79,7	82,5	81,7
2015	Long-term	88,9	84,1	85,4	80,6
		TR: 2,0 - 3,0 INR	TR: 2,5 - 3,5 INR	TR: 2,0 - 3,0 INR	TR: 2,5 - 3,5 INR
2016	Long-term	76,5	69,6	77,9	71,6
2017	Long-term	74,4	66,7	81,2	73,3
2018	Alle	72,7	64,2	79,2	71,4
2019	Alle	73,5	66,2	81,7	75,0

**Tabel 3. INR percentielen in de lage en hoge intensiteitsgroepen.**

Jaar	Therapeutische range met lage intensiteit				Therapeutische range met hoge intensiteit			
	Aantal INR's	INR			Aantal INR's	INR		
		25° percentiel	50° percentiel	75° percentiel		25° percentiel	50° percentiel	75° percentiel
2011	74.424	2,4	2,9	3,6	16.488	2,7	3,3	4,0
2012	77.598	2,3	2,8	3,4	15.964	2,6	3,2	3,9
2013	81.619	2,2	2,7	3,4	15.840	2,6	3,1	3,8
2014	83.720	2,3	2,7	3,3	14.795	2,6	3,1	3,7
2015	84.916	2,3	2,7	3,2	14.109	2,7	3,2	3,8
2016	90.214	2,2	2,6	3,1	15.170	2,5	3,0	3,5
2017	85.602	2,1	2,6	3,1	16.176	2,5	3,0	3,6
2018	75.718	2,1	2,6	3,1	14.263	2,5	3,0	3,6
2019	61.116	2,2	2,6	3,1	12.449	2,5	3,0	3,6

### INR percentielen

**Tabel 3** toont 25°, 50°, en 75° percentielen van alle INR uitslagen van zowel lage-intensiteit patiënten als van hoge-intensiteit patiënten in elk kalenderjaar. Er was een kleine daling van de 50° percentielen (medianen) in de periode 2011-2015. Toen de therapeutische ranges in 2016 werden veranderd, was er extra daling in de percentielen. Vanaf 2011 tot en met 2019 was er een afname van de interkwartielafstand, met andere woorden een versmalling van de INR verdeling (**Figuur 1**).

### Complicaties

**Tabel 4** toont de incidentie van alle ernstige bloedingen, intracranieële bloedingen, fatale bloedingen en trombo-embolische complicaties. De incidentie van alle ernstige en intra-

craniële bloedingen nam significant toe in de periode 2011-2019 ( $P < 0,05$  volgens Spearman's toets). Er werd geen trend waargenomen in de incidentie van fatale bloedingen. Trombo-embolische complicaties werden vanaf 2014 gerapporteerd, waarbij geen trend werd waargenomen. Ter vergelijking toont **tabel 4** ook de mediaan en de range van de complicatie incidenties zoals deze zijn gerapporteerd door de leden van de FNT. In 2011 waren er 61 leden van de FNT waarvan er 51 complicaties hebben gerapporteerd. In 2019 waren er 45 leden van de FNT die complicaties hebben gerapporteerd. In het algemeen zijn de incidenties gerapporteerd door TdINV een beetje hoger dan de medianen van de incidenties gerapporteerd door de FNT leden. De gemiddelde leeftijd van alle TdINV patiënten nam toe van 72,35 jaar in 2011 naar 75,23 jaar in 2019.



**Tabel 4. Incidentie van complicaties gerapporteerd door de trombosedienst "Neder-Veluwe" (TdNV) en door andere Nederlandse trombosediensten.**

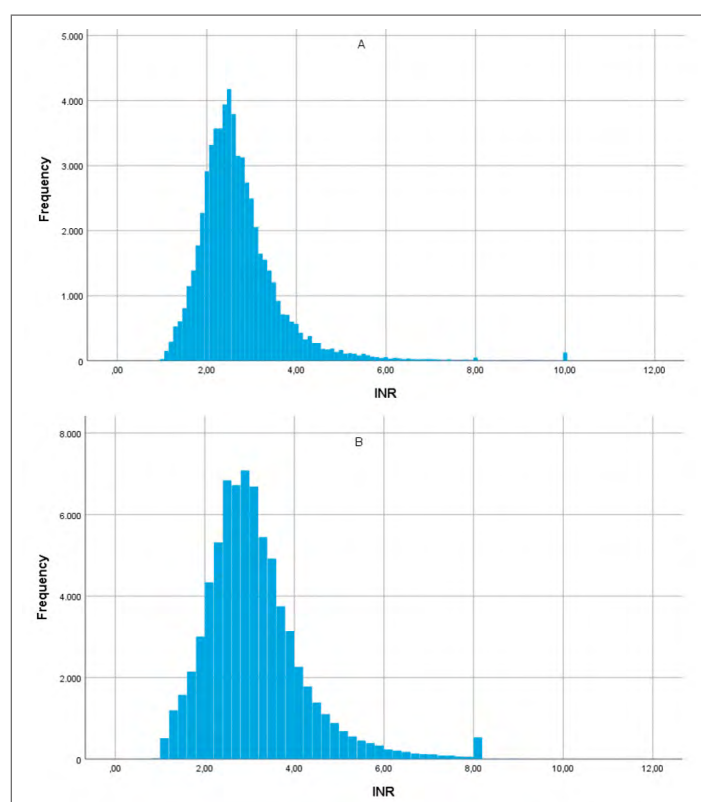
Jaar	Gemiddelde leeftijd van alle TdNV patiënten (jaren)	Incidentie (% per patiëntjaar)							
		Alle ernstige bloedingen		Intracraniële bloedingen		Fatale bloedingen		Trombo-emboliën	
		TdNV	FNT <sup>1</sup>	TdNV	FNT <sup>1</sup>	TdNV	FNT <sup>1</sup>	TdNV	FNT <sup>1</sup>
2011	72,35	1,30	1,1 (0,2 – 3,1)	0,30	0,3 (0 – 0,8)	0,13	0,2 (0 – 0,5)	-	-
2012	72,76	1,70	1,1 (0 – 3,0)	0,31	0,2 (0 – 1,0)	0,20	0,1 (0 – 0,6)	-	-
2013	73,08	1,30	1,2 (0,3 – 5,7)	0,30	0,2 (0 – 0,8)	0,28	0,1 (0 – 0,6)	-	-
2014	73,48	1,84	1,2 (0,1 – 2,6)	0,33	0,3 (0 – 0,7)	0,17	0,2 (0 – 0,4)	0,75	-
2015	73,87	2,67	1,3 (0,1 – 3,3)	0,73	0,3 (0 – 0,8)	0,49	0,1 (0 – 0,8)	0,58	0,3 (0 – 1,7)
2016	74,33	1,70	1,4 (0,1 – 5,6)	0,46	0,2 (0 – 0,9)	0,14	0,1 (0 – 0,5)	0,75	0,5 (0 – 1,6)
2017	74,88	2,34	1,3 (0,2 – 3,8)	0,62	0,3 (0 – 1,2)	0,29	0,2 (0 – 2,0)	0,68	0,6 (0 – 1,5)
2018	75,33	2,41	1,2 (0,4 – 3,3)	0,59	0,3 (0 – 0,6)	0,38	0,2 (0 – 0,5)	0,70	0,5 (0,1 – 1,3)
2019	75,23	3,02	1,4 (0,5 – 3,9)	0,75	0,3 (0 – 1,0)	0,41	0,2 (0 – 0,6)	0,85	0,5 (0 – 1,3)

1) Mediaan (Laagste en hoogste waarde) van de incidenties die door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten in de Samenvatting Medische Jaarverslagen werden gerapporteerd.

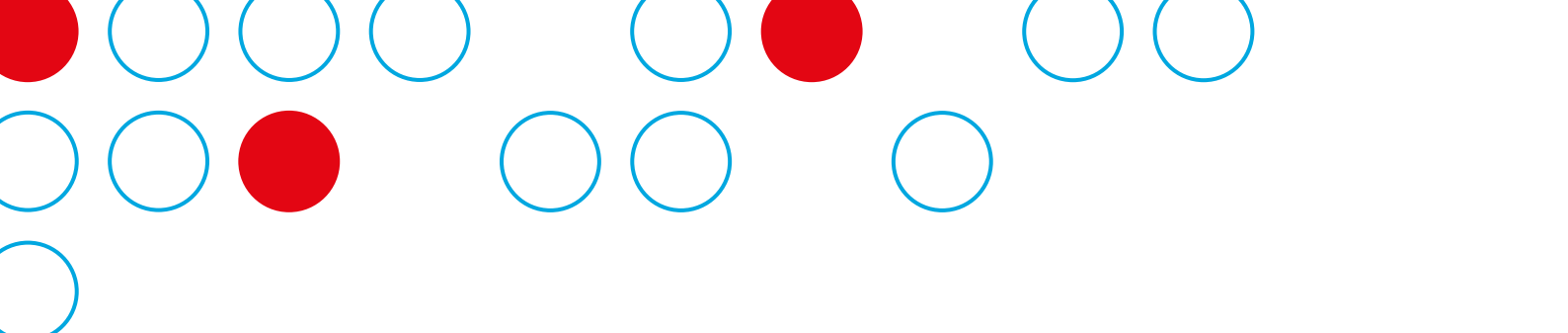
## Discussie

Het doel van onze studie was om het effect van de veranderingen in de therapeutische ranges te evalueren. Bij de reguliere patiënten in de lage intensiteitsgroep daalde de TTR van 88,9% naar 76,5% (Tabel 2), zoals kon worden verwacht wanneer de therapeutische range smaller wordt. Overeenkomstige effecten werden waargenomen bij de reguliere patiënten in de hoge intensiteitsgroep en bij de zelfmanagement patiënten. Reeds vóór de verandering van de therapeutische range was er een geleidelijke daling van de mediane INR van de reguliere patiënten in beide intensiteitsgroepen, vergezeld van een geleidelijke toename van de TTR (zie Tabel 2 en 3). Deze waarneming suggereert dat in de periode 2011-2015 een verbetering van de kwaliteit van het doseren heeft plaatsgevonden. Het is interessant om onze resultaten te vergelijken met die van andere studies. In een meta-analyse van patiënten met veneuze trombo-embolie werd gerapporteerd dat deze patiënten een gewogen gemiddelde TTR van 61% hadden in de therapeutische range 2,0 – 3,0 INR<sup>9</sup>. In de genoemde meta-analyse werden een aantal factoren geïdentificeerd die invloed hadden op de TTR. De TTR was gemiddeld hoger bij patiënten die in een trombosedienst werden gedoseerd dan bij patiënten die niet in een trombosedienst werden gedoseerd<sup>9</sup>. In een Zwitserse studie van zelfmanagement patiënten was de mediaan van de TTR 80%, hetgeen goed overeenkomt met de TTR van zelfmanagement patiënten in onze studie<sup>10</sup>.

In de periode 2011 – 2019 was er een geringe toename van de incidentie van ernstige bloedingen, intracraniële bloedingen en fatale bloedingen (Tabel 4). Deze trend lijkt paradoxaal omdat de mediaan INR in dezelfde periode afnam. Het kan niet worden



**Figuur 1:** Histogrammen van alle INR uitslagen bij alle patiënten in de lage intensiteitsgroep. Paneel A: Periode 1 januari 2019 tot en met 31 december 2019. Aantal INR uitslagen: 61.116. Mediaan INR: 2,6. Interkwartielafstand: 0,9. Paneel B: Periode 1 januari 2011 tot en met 31 december 2011. Aantal INR uitslagen: 74.424. Mediaan INR: 2,9. Interkwartielafstand: 1,2.



uitgesloten dat de lage aantallen bloedingen in 2011 het gevolg waren van onderrapportage. Door strengere kwaliteitscontrole vanaf 2014 is de praktijk van het detecteren en vastleggen van bijwerkingen verbeterd. Een plausibele factor voor de toename van ernstige bloedingen is een geleidelijke verandering van de samenstelling van de patiëntenpopulatie in de TdNV. In recente jaren wordt een toenemend aantal patiënten zonder complexe problematiek met DOAC's behandeld in plaats van VKA, hetgeen leidt tot een negatieve selectie van complexere en oudere patiënten die met VKA behandeld blijven en als gevolg hiervan een hoger bloedingsrisico hebben.

De incidenties van door de TdNV gerapporteerde complicaties komen overeen met de getallen die in 2019 door 45 andere Nederlandse trombosediensten zijn gerapporteerd: ernstige bloedingen varieerden van 0,5 tot 3,9 (mediaan: 1,4) % per patiëntjaar, en de incidentie van trombo-embolie varieerde van 0 tot 1,3 (mediaan: 0,5) % per patiëntjaar<sup>4</sup>. De incidenties van ernstige bloedingen en trombotische complicaties in onze studie komen ook overeen met de getallen in een recente studie van patiënten in Italië waarbij de incidentie van ernstige bloedingen 1,38 % per patiëntjaar was en die van trombotische complicaties 0,53 % per patiëntjaar<sup>11</sup>. Verschillen in gerapporteerde incidenties tussen centra zou het gevolg kunnen zijn van verschillen tussen patiëntkarakteristieken, discrepanties in de classificatie van complicaties of van onderrapportage<sup>12</sup>. In Italië wordt bij voorkeur warfarine voorgeschreven, terwijl in Nederland het gebruik van acenocoumarol en fenprocoumon standaard is. In de TdNV was er een geringe toename in het gebruik van fenprocoumon in de periode 2011 tot 2019. Het gebruik van acenocoumarol resulteerde in minder bloedingen dan het gebruik van fenprocoumon<sup>13</sup>. In een Deense studie werd de veiligheid van warfarine vergeleken met die van fenprocoumon bij zelfmanagement patiënten<sup>14</sup>. Het bloedingsrisico was hoger bij de patiënten die met fenprocoumon werden behandeld dan bij die met warfarine, ondanks dat de TTR van de fenprocoumon patiënten hoger was dan de TTR van de warfarinepatiënten<sup>14</sup>. Een belangrijke risicofactor is leeftijd. De incidenties van zowel bloedingen als trombo-embolische complicaties nemen toe met de leeftijd<sup>15</sup>. De toegenomen gemiddelde leeftijd van de patiënten in de TdNV zou de toename van het aantal bloedingen kunnen verklaren. Torn en collega's rapporteerden dat de implementatie van lagere INR ranges een verlaging van het risico op complicaties tot gevolg had<sup>16</sup>. Dit effect werd in onze studie niet waargenomen. Mogelijk werd dit effect in onze studie geneutraliseerd door een toename van de gemiddelde leeftijd en de complexiteit van de patiënten.

### Conclusie

Toepassing van nauwere, internationaal geharmoniseerde therapeutische ranges in 2016 resulteerde in een kleine maar aanvaardbare afname van de TTR bij patiënten die langdurig

met VKA werden behandeld. De mediaan van alle INR uitslagen daalde verder in 2016 nadat in de voorafgaande periode 2011-2015 al een geleidelijke daling van de mediaan was waargenomen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten nam in de periode 2011-2019 toe, gepaard gaand met een geringe maar significante toename van de incidentie van ernstige bloedingen, maar we kunnen geen bewijs leveren voor een causaal verband tussen deze waarnemingen. In de laatste jaren worden meer patiënten met direct-werkende orale anticoagulantia (DOAC's) behandeld, terwijl patiënten met complexe pathologie met VKA behandeld blijven worden. Laatstgenoemden vormen een kwetsbare groep die een intensieve begeleiding door een trombosedienst vereist. ●

### Referenties

1. Breukink-Engbers WG. Monitoring therapy with anticoagulants in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:37-42.
2. Van Geest-Daalderop JHH, Sturk A, Levi M et al. Extent and quality of anti-coagulation treatment with coumarin derivatives by the Dutch Thrombosis Services. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:730-5.
3. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:44S-e88S.
4. Federatie van Nederlandse Trombosediensten: Samenvatting Medische Jaarverslagen. <https://www.fnt.nl/algemeen/jaarverslagen>.
5. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost* 1993;39:236-9.
6. Van den Besselaar AMHP, Moor ACE. Photodynamic treatment of pooled coumarin plasma for external quality assessment of the prothrombin time. *J Clin Pathol* 2000;53:470-5.
7. Stavelin A, Meijer P, Kitchen D et al. External quality assessment of point-of-care International Normalized Ratio (INR) testing in Europe. *Clin Chem Lab Med* 2011;50:81-8.
8. Van den Besselaar AMHP, Abdoel CF, Ardanary D et al. Preparation of control blood for external quality assessment of point-of-care international normalized ratio testing in the Netherlands. *Am J Clin Pathol* 2014;141:878-83.
9. Mearns ES, Kohn CG, Song JS et al. Meta-Analysis to Assess the Quality of International Normalized Ratio Control and Associated Outcomes in Venous Thromboembolism Patients. *Thromb Res* 2014;134:310-9.
10. Nagler M, Bachmann LM, Schmid P et al. Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: efficacy and safety in a nationwide long-term prospective cohort study. *Plos One* 2014; PMID: 24748062.
11. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L et al. Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in manage-



- ment results in Italian anticoagulation clinics compared to those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med* 2017;12:1109-19.
12. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
  13. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
  14. Jensen CF, Christensen TD, Maegaard M et al. Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: warfarin versus phenprocoumon. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:276-81.
  15. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-32.
  16. Torn M, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. Effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:668-73.

# Voorspellers en uitkomsten van persistentie patronen bij het gebruik van orale antistollingsmiddelen door patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren: een Nederlandse cohortstudie

Myrthe M.A. Toorop<sup>1</sup>, Qingui Chen<sup>1</sup>, Vladimir Y.I.G. Tichelaar<sup>2</sup>, Suzanne C. Cannegieter<sup>1</sup>, Willem M. Lijfering<sup>1,3</sup>

\*gelijk bijgedragen aan dit artikel als eerste auteurs

<sup>1</sup> Afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederland

<sup>2</sup> Afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Nederland

<sup>3</sup> Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, Nederland

## SAMENVATTING

### Introductie

Het vroegtijdig stoppen met directe orale anticoagulantia (DOAC) is een bekend probleem bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (NVAf). Of dit vroegtijdig stoppen met DOAC ook invloed heeft op de prognose is zelden onderzocht. In een nationaal cohort van patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren onderzochten wij daarom de persistentie patronen met orale anticoagulantia (OAC) en of dit invloed heeft op de prognose.

### Methode en resultaten

NVAf-patiënten die gestart waren met een DOAC tussen 2013 en 2018, en die nog nooit eerder een DOAC hadden gebruikt, voor de preventie van ischemische beroerten werden geïncludeerd met behulp van data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Vroegtijdig stoppen (niet-persistent zijn) met OAC werd gedefinieerd aan de hand van een gat van 100 dagen of meer tussen het laatst beschikbare voorschrift en het einde van de studieperiode. Van de 93.048 geïncludeerde patiënten had 75,7% een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score >2. De cumulatieve incidentie van continueren met OAC was 88,1% (95% betrouwbaarheidsinterval [95%BI] 87,9-88,3%), 82,6% (95%BI 82,3-82,9%), 77,7% (95%BI 77,3-78,1%), en 72,0% (95%BI 71,5-72,5%) respectievelijk 1, 2, 3, en 4 jaar na starten met DOAC. Persoonskarakteristieken die geassocieerd waren met een betere OAC-persistentie waren vrouwelijk geslacht, een voorgeschiedenis van ischemische beroerte, en een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score >2. Vroegtijdig stoppen met OAC was geassocieerd met een verhoogd risico op de gecombineerde uitkomst van

ischemische beroerten en overlijden door ischemische beroerten (gecorrigeerde hazard ratio [aHR] 1,79; 95%BI 1,49-2,15) en een verhoogd risico op ischemische beroerte (aHR 1,58; 95%BI 1,29-1,93) in vergelijking met het continueren van OAC.

### Conclusie

Een kwart van de NVAf-patiënten stopten vroegtijdig met OAC in een periode van 4 jaar, wat geassocieerd was met een verhoogd risico op ischemische beroerten. De geïdentificeerde persoonskarakteristieken van patiënten die vroegtijdig stoppen kunnen bijdragen in de opsporing van deze groep.

## Artikel

### Introductie

Niet-valvulair atriumfibrilleren (NVAf) komt veel voor en is geassocieerd met een vijfvoudig verhoogd risico op ischemische beroerten<sup>1</sup>. Langdurige behandeling met orale anticoagulantia (OAC) wordt daarom noodzakelijk geacht voor patiënten met het hoogste risico op trombo-embolische complicaties. Het gebruik van DOAC is fors toegenomen in de afgelopen jaren. Omdat DOAC niet routinematig hoeven te worden gecontroleerd zoals het geval was bij vitamine K-antagonisten (VKA), bestaan er zorgen over patiënten die vroegtijdig stoppen met het gebruik van DOAC. Een aantal studies bij patiënten met atriumfibrilleren liet al zien dat dit inderdaad een probleem is<sup>2,4</sup>, hoewel een exact aantal lastig te geven is gezien de variabiliteit in definities en opzet van deze studies. Wat nog niet goed bekend is, is de impact van het vroegtijdig stoppen met OAC op het risico op trombo-embolische ziekten. Voor zover wij weten, is er tot op heden één studie geweest die de associatie tussen vroegtijdig stoppen met antistollingsmiddelen en het optreden van ischemische beroerten heeft onderzocht<sup>3</sup>. Daarom hebben wij in

onze studie een nationaal cohort van NVAF-patiënten gebruikt om de associatie tussen vroegtijdig stoppen met OAC en prognose te onderzoeken bij patiënten die gestart zijn met een DOAC tussen 2013 en 2018.

## Methodie

### Databronnen en studiepopulatie

De studiepopulatie bestond uit een nationaal cohort van volwassen DOAC-naïeve NVAF-patiënten die met een DOAC gestart zijn ter preventie van ischemische beroerten tussen 1 januari 2013 en 30 september 2018 in Nederland, en werd verzameld met behulp van data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Bepaalde codesystemen (ATC-codes, ICD-codes) werden gebruikt om data te extraheren. De studie is uitgevoerd in navolging van de Verklaring van Helsinki en ontving goedkeuring van de wetenschapscommissie van de afdeling klinische epidemiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

### Persoonskarakteristieken

De datum van het eerste DOAC-voorschrift werd gedefinieerd als de indexdatum. De volgende persoonskarakteristieken werden onderzocht: geslacht, leeftijd, subtype van atriumfibrilleren (permanent of intermitterend), voorgeschiedenis van VKA-gebruik of ischemische beroerten, andere comorbiditeiten, immigratie status, huwelijkse staat, gestandaardiseerd inkomen van een huishouden, de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score bij baseline, en de aangepaste HAS-BLED score.

### Persistentie patronen

Vroegtijdig stoppen met OAC en vroegtijdig stoppen met de initiële DOAC werden als uitkomsten gedefinieerd in de studie. Omdat de exacte hoeveelheid medicatie die opgehaald was per voorschrift niet bekend was uit de beschikbare data, werd een conservatieve definitie (geen nieuw recept opgehaald >100 dagen) gebruikt om vroegtijdig stoppen te definiëren. Om vroegtijdig stoppen met OAC te kunnen aantonen werden alle voorschriften tussen de indexdatum en 31 december 2018 bekeken op zoek naar het laatst beschikbare OAC-voorschrift van elke studiepatiënt. Als dat laatste voorschrift voor 30 september 2018 was, werd een patiënt beschouwd als vroegtijdig gestopt met OAC vanaf de datum van het laatst beschikbare voorschrift, tenzij de patiënt binnen 100 dagen na het laatste voorschrift was overleden. Er was gekozen voor een afkappunt van 100 dagen omdat in Nederland patiënten deze medicatie over het algemeen maximaal 90 dagen meekrijgen van de apotheek<sup>5</sup>. De uitkomst 'vroegtijdig stoppen met de initiële DOAC' werd op dezelfde manier gedefinieerd, maar dan werd in plaats van naar het laatste OAC-voorschrift naar het laatst beschikbare DOAC-voorschrift gekeken (er werd dus geen rekening gehouden met switchen naar VKA in deze definitie). Er was geen informatie beschikbaar om verschillende DOAC soorten te onderscheiden.



### Klinische uitkomsten

De volgende uitkomsten werden bestudeerd: (i) een gecombineerde uitkomst van ischemische beroerten en overlijden door een ischemische beroerte; (ii) ischemische beroerten; (iii) overlijden door elke oorzaak. Patiënten werden gevolgd vanaf de indexdatum tot het optreden van een studie uitkomst, datum van overlijden of het einde van de studieperiode.

### Statistische analyses

Continue variabelen werden gepresenteerd als gemiddelde met standaardafwijkingen en categorische variabelen werden gepresenteerd als aantallen en percentages. Met behulp van Kaplan-Meier analyses werd de cumulatieve incidentie van vroegtijdig stoppen met OAC (of de initiële DOAC) geschat. Er werd gebruik gemaakt van Cox proportional hazard (ongecorrigeerde en gecorrigeerde) modellen om mogelijke voorspellers van het voortijdig stoppen met OAC te identificeren. De incidenties van de bestudeerde studie-uitkomsten werden berekend en de Mantel-Byar methode werd gebruikt om de associaties te schatten. Er werd gecorrigeerd voor potentiële confounders, zoals leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van VKA gebruik of ischemische beroerten. De analyses werden herhaald na stratificatie op basis van de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Om de robuustheid van het gekozen afkappunt van 100 dagen te testen werd een sensitiviteitsanalyse toegevoegd waarin verschillende afkappunten (14, 30, 60, 90, 120, 180 dagen) werden gebruikt.

## Resultaten

### Persoonskarakteristieken

Er werden 93.048 volwassen DOAC-naïeve NVAF-patiënten geïncludeerd die gestart waren met een DOAC tussen 1 januari 2013 en 30 september 2018. De studiepopulatie had een gemiddelde leeftijd van 72,2 ± 11,1 jaar, 56,2% waren van het mannelijk geslacht, 87,5% waren van Nederlandse komaf, 10,7% had een

voorgeschiedenis met een ischemische beroerte, 28,4% waren geswicht van VKA, en 25,6% had permanent atriumfibrilleren. De gemiddelde CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score bij baseline was 2,8 ± 1,7 (Tabel 1).

**Tabel 1. Persoonskarakteristieken van de studiepopulatie**

Variabelen	Studie populatie (N=93.048)
Geslacht	
Man	52.285 (56,2)
Vrouw	40.763 (43,8)
Leeftijd (jaren)	72,2 ± 11,1
Leeftijdsgroep (jaren)	
18-34	316 (0,3)
35-44	994 (1,1)
45-54	5.133 (5,5)
55-64	15.455 (16,6)
65-74	32.439 (34,9)
75-84	27.478 (29,5)
≥85	11.233 (12,1)
AF subtype*	
Permanent	4.845 (25,6)
Intermitterend	14.073 (74,4)
Voorgeschiedenis VKA-gebruik	
Nee	66.619 (71,6)
Ja	26.429 (28,4)
Voorgeschiedenis ischemische beroerten	
Nee	83.101 (89,3)
Ja	9.947 (10,7)
Immigratiestatus	
Nederlands	81.433 (87,5)
Eerste generatie	6.208 (6,7)
Tweede generatie	5.407 (5,8)
Burgerlijke staat	
Getrouwd of samenwonend	56.385 (60,6)
Ongetrouwd of alleenstaand	6.664 (7,2)
Gescheiden	10.307 (11,1)
Weduwe/weduwenaar	19.692 (21,2)
Gestandaardiseerd inkomen huishouden†	
Eerste kwintiel (0-20%)	13.274 (14,5)
Tweede kwintiel (20-40%)	24.761 (27,1)
Derde kwintiel (40-60%)	22.908 (25,1)
Vierde kwintiel (60-80%)	16.593 (18,1)
Vijfde kwintiel (80-100%)	13.906 (15,2)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC score	
Gemiddelde ± SD	2,8 ± 1,7
0 (laag risico)	7.470 (8,0)
1 (gemiddeld risico)	15.160 (16,3)
≥2 (hoog risico)	70.418 (75,7)
HAS-BLED score‡	
Gemiddelde ± SD	1,7 ± 1,0
0	10.095 (10,8)
1	32.371 (34,8)
2	32.363 (34,8)
≥3 (hoog risico)	18.219 (19,6)

\* AF subtypes waren alleen beschikbaar voor AF diagnose na 2015.

† Percentielen zijn gebaseerd op het inkomen van huishoudens over de gehele doelpopulatie (niet alleen de studiepopulatie)

‡ Een labiele INR werd niet geïncludeerd

Afkortingen: AF, atriumfibrilleren; VKA, vitamine K-antagonist; SD, standaardafwijking; INR, international normalized ratio.

## Voorspellers van voortijdig stoppen

De cumulatieve incidenties van het continueren met OAC waren 88,1% (95%BI 87,9–88,3%), 82,6% (95%BI 82,3–82,9%), 77,7% (95%BI 77,3–78,1%), en 72,0% (95%BI 71,5–72,5%) respectievelijk 1, 2, 3, en 4 jaar na de indexdatum. Voorspellers van voortijdig stoppen met OAC waren mannelijk geslacht (hazard ratio [HR] 1,25; 95%BI 1,21–1,29), een jongere leeftijd (HR's >1 voor alle leeftijdsgroepen onder de 65 jaar, in vergelijking met de leeftijdsgroep 65-74 jaar), intermitterend atriumfibrilleren (HR 1,15; 95%BI 1,06–1,25, in vergelijking met persisterend atriumfibrilleren), geen voorgeschiedenis van VKA-gebruik (HR 1,50; 95%BI 1,45–1,56, in vergelijking met een voorgeschiedenis van VKA-gebruik), geen voorgeschiedenis van ischemische beroerten (HR 1,40; 95%BI 1,32–1,49, in vergelijking met een voorgeschiedenis van ischemische beroerten). Overige voorspellers en variabelen die geen associatie hadden met het voortijdig stoppen met OAC staan in tabel 2.

## Associaties tussen voortijdig stoppen en klinische uitkomsten

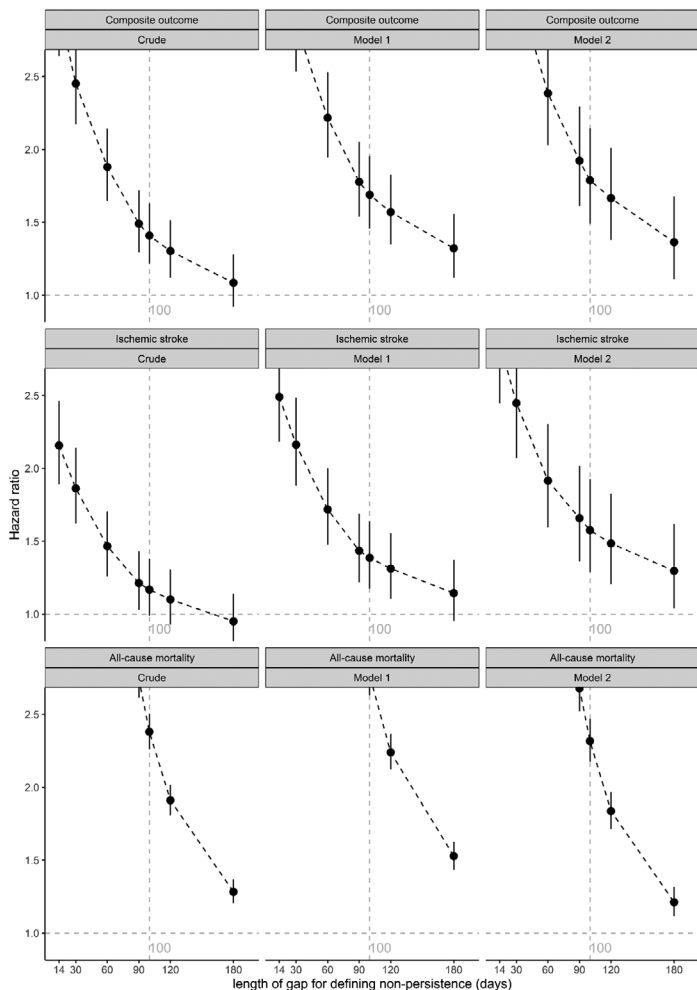
Na correcties voor leeftijd, geslacht, AF-type, voorgeschiedenis van VKA-gebruik of ischemische beroerten, bleek voortijdig stoppen met OAC geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op de samengestelde uitkomst van ischemische beroerten en overlijden door ischemische beroerten (HR 1,79; 95%BI 1,49–2,15), met ischemische beroerten (HR 1,58; 95%BI 1,29–1,93), en met overlijden door alle oorzaken (HR 2,32; 95%BI 2,18–2,47), in vergelijking met patiënten die niet voortijdig stoppen met OAC (Tabel 3). Deze associaties werden na stratificatie ook gezien voor patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score ≥2, terwijl bij patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score <2 het vroegtijdig stoppen met OAC juist geassocieerd was met een verlaagd risico op de samengestelde uitkomst (HR 0,37; 95%BI 0,20–0,69, gecorrigeerd voor HAS-BLED score) en op ischemische beroerten (HR 0,38; 95%BI 0,20–0,70, gecorrigeerd voor HAS-BLED score) (Tabel 4).

## Sensitiviteitsanalyse

De gevonden associaties waren robuust na aanpassing van het gebruikte afkappunt (namelijk van 100 naar 14, 30, 60, 90, 120, of 180 dagen) om vroegtijdig stoppen met OAC te definiëren (Figuur 1). Hoe minder dagen werden gebruikt om dit te definiëren, hoe hoger de HR's waren voor de associaties tussen vroegtijdig stoppen met OAC en de onderzochte klinische uitkomsten. Zelfs als het afkappunt op 180 dagen werd gesteld, was het vroegtijdig stoppen met OAC nog steeds geassocieerd met een slechtere prognose.

## Discussie

In deze studie werd een studiepopulatie van >930.000 Nederlandse patiënten met NVAf onderzocht op hun OAC gebruik nadat zij met een DOAC gestart waren. De belangrijkste bevindingen waren: (i) een substantieel deel van de patiënten



**Figuur 1**

die start met een DOAC stopt vroegtijdig met het gebruik van alle OAC; (ii) een aantal specifieke patiëntkarakteristieken, zoals de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score bij baseline, zijn geassocieerd met vroegtijdig stoppen met OAC; (iii) vroegtijdig staken van OAC is geassocieerd met een verhoogd risico op ischemische beroerten.

Er zijn enkele andere studies beschikbaar over hoe het gaat met het DOAC gebruik van NVAF-patiënten. In een recente meta-analyse waar de auteurs resultaten van deze studies combineerden<sup>6</sup> werd gevonden dat 71% (95%BI 69–74%) van de patiënten die starten met een DOAC dat nog steeds gebruikt na zes maanden, en na één jaar nog maar 62% (95%BI 56–68%). Dat in onze studie hogere percentages worden gevonden kan worden verklaard door het gebruik van een vrij conservatieve definitie van vroegtijdig stoppen met OAC (100 dagen), terwijl in sommige andere studies afkappunten tussen de 14-90 dagen

worden gebruikt. Hoe meer dagen je hiervoor gebruikt, hoe lager het percentage van de patiënten zal zijn dat als vroegtijdige stoppers wordt gedefinieerd, zoals ook te zien is in onze sensitiviteitsanalyse. Het gebruiken van een conservatieve definitie verlaagt echter de kans op een statistische type 1 fout. In het ideale geval wordt het exacte aantal tabletten dat iemand heeft meegekregen gebruikt om te bepalen of iemand vroegtijdig gestopt is, dit is echter niet altijd bekend uit grote datasets (zoals de dataset van het CBS gebruikt in de huidige studie). Daarnaast is in onze studie rekening gehouden met het feit dat patiënten kunnen wisselen van DOAC naar VKA, en werden die patiënten niet gezien als vroegtijdige stoppers.

Een aantal persoonskarakteristieken die in deze studie geassocieerd waren met vaker vroegtijdig stoppen met OAC willen wij hier graag uitlichten. Onze bevinding dat mannen een hoger risico hebben op vroegtijdig stoppen met OAC is consistent met de bevindingen uit enkele andere studies<sup>7,8</sup>, maar er zijn ook studies die het tegenovergestelde rapporteren<sup>2,9</sup>. Jongere leeftijd is echter een voorspeller voor vroegtijdig stoppen met OAC die consequent wordt aangetoond in meerdere studies<sup>7,10</sup>. Het hebben gebruikt van VKA voordat een patiënt start met een DOAC zorgt voor een lager risico op vroegtijdig stoppen met OAC. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat patiënten door hun VKA-gebruik zich beter bewust zijn van het belang van een goede inname van OAC, en dit ook terug te zien is als zij naar DOAC zijn gewisseld.

Vroegtijdig stoppen met OAC is uiteindelijk alleen maar van klinisch belang als het ook invloed heeft op de prognose. In de huidige studie wordt aangetoond dat vroegtijdig stoppen van OAC bij NVAF-patiënten die zijn gestart met een DOAC kan leiden tot een 79% hoger risico op ischemische beroerten of overlijden door ischemische beroerten. Deze resultaten liggen in het verlengde van de enige andere beschikbare studie die deze associatie heeft onderzocht<sup>3</sup>. Zij vonden dat het vroegtijdig stoppen met DOAC geassocieerd was met een verhoogd risico op ischemische beroerte bij zowel dabigatranengebruikers (HR 3,75; 95%BI 2,59–5,43) als rivaroxaban gebruikers (HR 6,25; 95%BI 3,37–11,58). De studie had echter een kleinere onderzoekspopulatie (zoals te zien is aan de brede betrouwbaarheidsintervallen), maakte gebruik van gedateerde data (tussen 1998 en 2014), en had een korte follow-up van zes maanden.

In de analyse waarin we stratificeerden voor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, vonden wij dat voor patiënten met een baseline CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score <2 het vroegtijdig stoppen met OAC geassocieerd was met een verlaagd risico op ischemische beroerten/overlijden door ischemische beroerten (HR 0,37; 95%BI 0,20–0,69). Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score <2 volgens de richtlijnen geen levenslange OAC hoeven te gebruiken. Deze patiënten hebben een laag baseline risico op een ischemische

**Tabel 2. Associaties tussen vroegtijdig staken van OAC en persoonskarakteristieken**

Variabelen	Observatie tijd (PJ)	No. events	Hazard ratio (95%BI)	Hazard ratio (95%BI) <sup>†</sup>	Hazard ratio (95%BI) <sup>‡§</sup>	Hazard ratio (95%BI) <sup>‡§  </sup>
Geslacht						
Vrouw	67.804	5.965	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Man	88.266	9.656	1.25 (1.21-1.29)	1.10 (1.07-1.14)	1.13 (1.08-1.17)	1.06 (1.01-1.12)
Leeftijd (jaren)	156.069	15.621	0.97 (0.97-0.97)	0.97 (0.97-0.97)	0.96 (0.96-0.97)	1.02 (1.02-1.02)
Leeftijdsgroep (jaren)						
18-34	266	234	11.14 (9.76-12.71)	10.82 (9.48-12.35)	12.96 (11.19-15)	3.70 (1.39-9.86)
35-44	1.307	587	6.43 (5.89-7.01)	6.29 (5.76-6.86)	7.87 (7.11-8.71)	2.96 (1.94-4.51)
45-54	8.650	2.044	3.60 (3.41-3.80)	3.54 (3.35-3.73)	4.26 (3.98-4.55)	1.55 (1.29-1.86)
55-64	29.088	3.535	1.89 (1.81-1.98)	1.87 (1.79-1.96)	2.23 (2.10-2.36)	1.30 (1.17-1.44)
65-74	61.673	3.967	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
75-84	42.597	3.464	1.20 (1.14-1.25)	1.22 (1.16-1.27)	1.12 (1.06-1.19)	1.19 (1.11-1.27)
≥85	12.488	1.790	1.90 (1.79-2.01)	1.97 (1.86-2.08)	1.92 (1.79-2.05)	2.01 (1.87-2.16)
AF subtypes*						
Permanent	6.080	692	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Intermitterend	18.411	2.378	1.15 (1.06-1.25)	1.17 (1.07-1.27)	1.24 (1.12-1.37)	1.19 (1.03-1.36)
Voorgeschiedenis van VKA-gebruik						
Ja	54.273	3.897	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Nee	101.796	11.724	1.50 (1.45-1.56)	1.55 (1.50-1.61)	1.85 (1.76-1.95)	1.60 (1.50-1.71)
Voorgeschiedenis van ischemische beroerten						
Ja	15.445	1.163	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Nee	140.624	14.458	1.40 (1.32-1.49)	1.26 (1.18-1.33)	1.44 (1.33-1.56)	1.21 (1.12-1.32)
Immigratiestatus						
Nederlands	136.916	13.425	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Eerste generatie	9.928	1.223	1.24 (1.17-1.32)	1.19 (1.12-1.26)	1.09 (1.01-1.17)	1.29 (1.17-1.42)
Tweede generatie	9.225	973	1.08 (1.01-1.15)	1.08 (1.02-1.16)	1.04 (0.96-1.13)	1.07 (0.95-1.19)
Burgerlijke staat						
Getrouwd of samenwonend	100.400	9.185	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Ongetrouwd of single	10.269	1.673	1.72 (1.63-1.81)	1.38 (1.30-1.45)	1.34 (1.26-1.43)	1.51 (1.36-1.69)
Gescheiden	16.870	2.033	1.29 (1.23-1.35)	1.24 (1.18-1.30)	1.16 (1.09-1.23)	1.29 (1.19-1.41)
Weduwe/weduwnaar	28.530	2.730	0.99 (0.95-1.03)	1.41 (1.35-1.48)	1.40 (1.32-1.48)	1.14 (1.06-1.22)
Gestandaardiseerd huishoud inkomen <sup>†</sup>						
Eerste kwintiel (0-20%)	18.440	2.095	1.31 (1.24-1.38)	1.44 (1.36-1.52)	1.39 (1.30-1.49)	1.27 (1.17-1.38)
Tweede kwintiel (20-40%)	39.390	3.408	1.04 (0.99-1.09)	1.14 (1.09-1.20)	1.07 (1.01-1.14)	1.04 (0.96-1.12)
Derde kwintiel (40-60%)	39.866	3.245	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Vierde kwintiel (60-80%)	30.599	3.011	1.23 (1.17-1.29)	1.11 (1.05-1.17)	1.09 (1.03-1.16)	0.98 (0.90-1.08)
Vijfde kwintiel (80-100%)	26.078	3.529	1.70 (1.62-1.78)	1.37 (1.30-1.44)	1.39 (1.30-1.47)	1.15 (1.04-1.28)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score						
Klinische categorieën						
≥2 (hoog risico)	113.078	9.075	1 (referentie)	-	-	-
1 (gemiddeld risico)	30.232	3.240	1.43 (1.37-1.48)	-	-	-
0 (laag risico)	12.760	3.306	3.35 (3.21-3.48)	-	-	-
Elke categorie						
7-9	2.013	232	1.34 (1.17-1.53)	-	-	-
6	5.086	491	1.14 (1.04-1.26)	-	-	-
5	11.536	1.057	1.11 (1.04-1.20)	-	-	-
4	21.476	1.758	1.02 (0.96-1.08)	-	-	-
3	34.092	2.638	1.00 (0.95-1.05)	-	-	-
2	38.874	2.899	1 (referentie)	-	-	-
1	30.232	3.240	1.47 (1.40-1.54)	-	-	-
0	12.760	3.306	3.44 (3.27-3.62)	-	-	-

\* AF subtypes waren alleen beschikbaar voor AF diagnose na 2015.

<sup>†</sup> Percentielen zijn gebaseerd op het inkomen van huishoudens over de gehele doelpopulatie (niet alleen de studiepopulatie)

<sup>‡</sup> Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.

<sup>§</sup> Met een follow-up tot 1 jaar na eerste DOAC-voorschrift.

<sup>||</sup> Met patiënten met een baseline CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score ≥2.

Afkortingen: OAC, orale anticoagulantia; AF, atriumfibrilleren; VKA, vitamine K-antagonist; PJ, persoons-jaren; BI, betrouwbaarheidsinterval



**Tabel 3. Associaties tussen vroegtijdig stoppen met OAC en klinische uitkomsten**

Klinische uitkomsten	Observatie tijd (PJ)	No. events	Incidentie <sup>†</sup>	Hazard ratio (95%BI)	Hazard ratio (95%BI) <sup>‡</sup>	Hazard ratio (95%BI) <sup>§</sup>
<b>Samengestelde uitkomst*</b>						
Tijdens OAC gebruik	154.496	1.596	1,03	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	17.359	207	1,19	1,41 (1,22-1,63)	1,69 (1,46-1,96)	1,79 (1,49-2,15)
<b>Ischemische beroerten</b>						
Tijdens OAC gebruik	154.496	1.446	0,94	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	17.359	157	0,90	1,17 (0,99-1,38)	1,39 (1,17-1,64)	1,58 (1,29-1,93)
<b>Overlijden, alle oorzaken</b>						
Tijdens OAC gebruik	156.069	8.187	5,25	1 (referentie)	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	17.598	1.877	10,67	2,38 (2,26-2,51)	2,77 (2,63-2,91)	2,32 (2,18-2,47)

**Notities:**

\* Ischemische beroerten en overlijden door ischemische beroerten

† Per 100 persoons-jaren

‡ Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht

§ Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, AF subtype, voorgeschiedenis van VKA gebruik of ischemische beroerten en gestandaardiseerd inkomen van huishouden

Afkortingen: OAC, orale anticoagulantia; PJ, persoons-jaren; BI, betrouwbaarheidsinterval; AF, atriumfibrilleren; VKA, vitamine K-antagonist.

**Tabel 4. Associaties tussen vroegtijdig stoppen met OAC en klinische uitkomsten, gestratificeerd door baseline CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score**

Klinische uitkomsten	Observatie tijd (PJ)	No. events	Incidentie <sup>†</sup>	Hazard ratio (95%BI)	Hazard ratio (95%BI) <sup>‡</sup>
<b>Samengestelde uitkomst*</b>					
0-1					
Tijdens OAC gebruik	42.727	176	0,41	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	9.371	11	0,12	0,31 (0,17-0,57)	0,37 (0,20-0,69)
2-4					
Tijdens OAC gebruik	93.538	872	0,93	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	6.625	118	1,78	2,20 (1,81-2,68)	2,27 (1,87-2,75)
≥5					
Tijdens OAC gebruik	18.231	548	3,01	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	1.363	78	5,72	2,49 (1,95-3,17)	2,51 (1,97-3,20)
<b>Ischemische beroerten</b>					
0-1					
Tijdens OAC gebruik	42.727	174	0,41	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	9.371	11	0,12	0,31 (0,17-0,58)	0,38 (0,20-0,70)
2-4					
Tijdens OAC gebruik	93.538	813	0,87	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	6.625	87	1,31	1,74 (1,40-2,18)	1,79 (1,43-2,24)
≥5					
Tijdens OAC gebruik	18.231	459	2,52	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	1.363	59	4,33	2,20 (1,67-2,89)	2,22 (1,68-2,92)
<b>Overlijden, alle oorzaken</b>					
0-1					
Tijdens OAC gebruik	42.991	641	1,49	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	9.394	217	2,31	1,71 (1,47-2,00)	2,29 (1,95-2,69)
2-4					
Tijdens OAC gebruik	94.443	5.258	5,57	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	6.754	1.195	17,69	3,62 (3,39-3,85)	3,72 (3,49-3,97)
≥5					
Tijdens OAC gebruik	18.635	2.288	12,28	1 (referentie)	1 (referentie)
Na staken OAC gebruik	1.450	465	32,06	3,03 (2,74-3,36)	3,05 (2,75-3,37)

**Notities:**

\* Ischemische beroerten en overlijden door ischemische beroerten

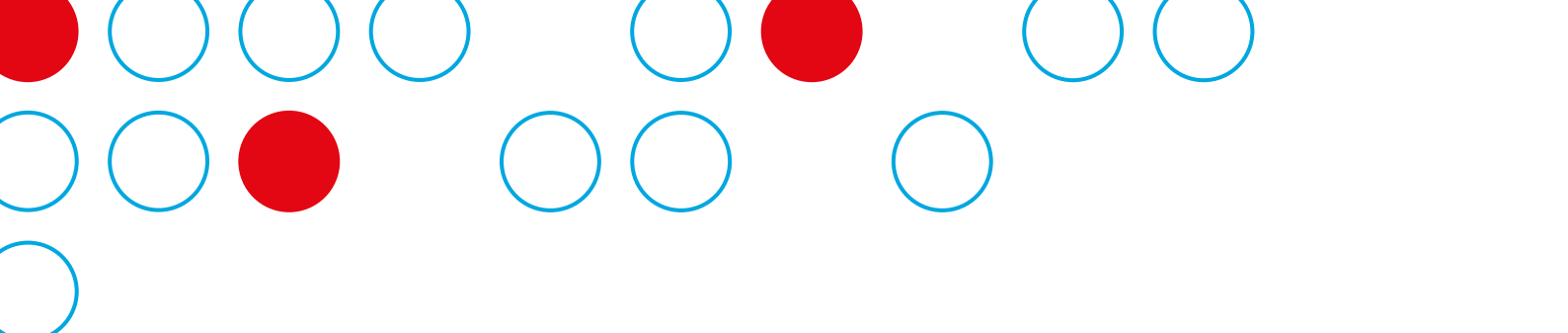
† Per 100 persoons-jaren

‡ Gecorrigeerd voor aangepaste HAS-BLED score

Afkortingen: OAC, orale anticoagulantia; PJ, persoons-jaren; BI, betrouwbaarheidsinterval.

beroerte en mogelijk kortdurend OAC gekregen in afwachting van een ingreep (bijvoorbeeld een cardioversie of een ablatie). Het is aannemelijk dat patiënten met het laagste risico op complicaties door hun arts geïnstrueerd worden de OAC te staken, wat onze bevindingen zou kunnen verklaren.

Deze studie heeft enkele sterke punten. Allereerst is het een nationale en representatieve studie met de grootste studiepopulatie tot dusver. Daarnaast is het gebruik van een conservatieve definitie van vroegtijdig stoppen een sterk punt, aangezien het gerapporteerde effect hiervan altijd alleen maar een onder-



schatting kan zijn van het daadwerkelijke effect. Ook is er gecorrigeerd voor veel potentiële confounders (o.a. leeftijd, geslacht, comorbiditeit, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, en HAS-BLED score) wat de robuustheid van onze resultaten doet toenemen.

Een aantal beperkingen van de huidige studie moeten ook worden vermeld. Allereerst waren de voorschriften door ziekenhuisapotheken niet beschikbaar in onze data. Dit zal echter waarschijnlijk niet van grote invloed zijn geweest op onze studieresultaten (ervan uitgaande dat iemand gemiddeld niet meer dan 100 dagen in het ziekenhuis ligt). Daarnaast was het doel om DOAC-naïeve patiënten te includeren in de studie, maar is niet compleet uit te sluiten dat patiënten niet voor 2013 al een DOAC gebruikt hadden (bijvoorbeeld in het kader van een klinische trial). Variabelen werden geïdentificeerd aan de hand van ICD-codes, waardoor er sprake zou kunnen zijn van meetfouten, indien deze codes niet geheel juist zijn gecodeerd in de data van het CBS. Ook konden wij geen onderscheid maken tussen de verschillende soorten DOAC, waardoor potentieel belangrijke verschillen tussen DOAC's niet konden worden gevonden. Door het ontbreken van het exacte aantal tabletten per voorschrift, konden wij niet de invloed van therapie ontrouw (dat wil zeggen het af en toe niet innemen van OAC) op het risico op ischemische beroerten/overlijden berekenen. Tot slot waren de redenen waarom patiënten stopten met OAC/DOAC niet bekend. Het is daarom belangrijk te vermelden dat in onze studie associatie geen causaal verband impliceert, aangezien ongemeten confounders en omgekeerde causaliteit niet uitgesloten kunnen worden.

## Conclusie

Het aantal NVAF-patiënten dat na het starten met DOAC tussen 2013 en 2018 in Nederland ter preventie van ischemische beroerten nog steeds OAC gebruikten was ongeveer 70% na vier jaar, wat geassocieerd was met een verhoogd risico op ischemische beroerten. Interventies om OAC-gebruik te verbeteren zijn noodzakelijk, waarbij de persoonskenmerken die in deze studie geassocieerd waren met een hoger risico op vroegtijdig stoppen met OAC gebruikt zouden kunnen worden. ●

## Literatuurlijst

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
2. Zielinski GD, van Rein N, Teichert M et al. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:141-53.
3. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, Atzema C, Eisenberg MJ, Tu JV, et al. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:1331-8.

4. Harper P, Pollock D, Stephens M. Dabigatran persistence and adherence in New Zealand: a nationwide retrospective observational study. *BMJ Open* 2018;8:e020212.
5. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Voor hoeveel dagen mag mijn arts medicijnen voorschrijven? 2020: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/vraag-en-antwoord/voor-hoeveel-dagen-mag-mijn-arts-medicijnen-voorschrijven>.
6. Ozaki AF, Choi AS, Le QT et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e005969.
7. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Changes in Oral Anticoagulation Therapy over One Year in 51,000 Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke: A Practice-Derived Study. *Thromb Haemost* 2019;119:882-93.
8. Obamiro KO, Chalmers L, Lee K et al. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:337-43.
9. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1150-7.
10. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:236.

# Antidota voor direct werkende orale anticoagulantia

Nienke van Rein<sup>1,2</sup>, Mettine H.A. Bos<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, LUMC. Albinusdreef 2, 2333ZA Leiden

<sup>2</sup> Afdeling Klinische Epidemiologie, LUMC. Albinusdreef 2, 2333ZA Leiden

<sup>3</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Divisie Trombose en Hemostase, LUMC. Albinusdreef 2, 2333ZA Leiden

<sup>4</sup> Eindhoven Laboratorium voor Vasculaire en Regeneratieve Geneeskunde, LUMC. Albinusdreef 2, 2333ZA Leiden

## Specifieke antidota op de markt

De direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's ofwel NOAC's, nieuwe orale anticoagulantia) zijn in de periode 2008-2015 geregistreerd in Nederland.<sup>1,2</sup> Samen zijn de DOAC's nu goed voor 62% van het totale orale anticoagulantia gebruik in Nederland.<sup>3</sup> In de eerste jaren na introductie was er geen gerichte mogelijkheid om de werking van DOAC's te couperen bij bijvoorbeeld spoedingrepen of ernstige bloedingen. Dit veranderde met de registratie van idarucizumab in 2015. Dit antidotum werd geregistreerd voor het couperen van het antistollingseffect van de directe trombineremmer dabigatran bij levensbedreigende en ongecontroleerde bloedingen of een spoedingreep.<sup>4</sup> Inmiddels is sinds 2019 het antidotum andexanet alfa geregistreerd met gerichte werking tegen de factor Xa-remmende DOAC's rivaroxaban en apixaban.<sup>5</sup>

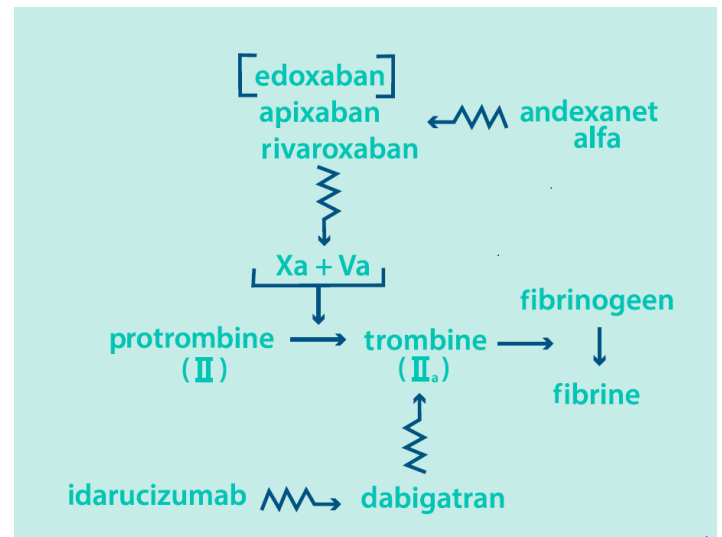
## Situaties waarin antidota worden toegepast

In levensbedreigende of spoedeisende situaties, zoals spoedingrepen of levensbedreigende bloedingen, kan het nodig zijn de werking van een DOAC te couperen. In deze situaties moet worden overwogen of op dat moment de DOAC nog in het lichaam aanwezig is. In tegenstelling tot de vitamine K-antagonisten is het antistollende effect van de DOAC afwezig zodra de DOAC uit het lichaam is verdwenen. Relevante informatie om de aanwezigheid van de DOAC te bepalen is het laatste inname-moment van de DOAC, de halfwaardetijd van de DOAC en nierfunctie van de patiënt. De nierfunctie is relevant omdat de 'klaring' van het geneesmiddel voor een deel via de nieren verloopt en de klaring dus langzamer gaat bij een slechte nierfunctie.<sup>6</sup>

## Hoe werken de antidota?

### Idarucizumab

Idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>) is een monoklonaal antilichaam dat direct aan dabigatran bindt.<sup>7</sup> De binding van idarucizumab aan dabigatran is reversibel, maar de affiniteit van de binding tussen idarucizumab en dabigatran is 300 maal sterker dan tussen trombine (IIa, zie **Figuur 1**) en dabigatran. Hierdoor bindt dabigatran bij voorkeur aan idarucizumab en is het niet meer beschikbaar voor de remming van trombine, waarmee zijn



**Figuur 1**

antistollende werking wordt geneutraliseerd. Eén gift idarucizumab bestaat uit twee bolussen en wordt intraveneus toegediend.

De studie waarop het gebruik van idarucizumab is gebaseerd is de RE-VERSE AD-studie. Hierin werden 503 dabigatran-patiënten behandeld met idarucizumab, waarvan 301 met een ernstige bloeding en 202 een acute ingreep moesten ondergaan.<sup>8</sup> Het surrogaat eindpunt, namelijk de mediaan van het maximum percentage remming van dabigatran binnen vier uur na toediening, was 100% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 100-100). Het tweede eindpunt, de mediane duur tot het bereiken van hemostase, was in patiënten met een ernstige bloeding 2,5 uur. Bij patiënten met een acute ingreep werd het tweede eindpunt als normaal beoordeeld in 93% van de behandelde patiënten; het bereiken van hemostase werd beoordeeld door een arts waarbij geen gestandaardiseerde definitie werd gehanteerd. Arteriële of veneuze trombose (als bijwerking van de antidota) in de eerste maand na toediening van idarucizumab werd waargenomen bij 4,8% van de patiënten en het percentage van overlijden na 30 dagen was circa 14%. Hoewel de RE-VERSE AD-studie de werking van idarucizumab

aantoont, is een nadeel dat de idarucizumab behandeling niet direct vergeleken is met een andere behandeling.

De geregistreerde kosten van een gift zijn €2.520 (excl. BTW). Indien nog een tweede gift nodig is zijn de geregistreerde kosten van de tweede gift wederom €2.520 (excl. BTW).

### Andexanet alfa

Andexanet alfa (Ondexxya®) is een inactieve vorm van het humane factor Xa en wordt via een DNA-recombinant techniek gemaakt. In het actieve deel van deze factor Xa variant is het aminozuur serine vervangen door alanine, waardoor deze factor Xa variant niet langer katalytisch actief is.<sup>9</sup> Ook ontbreekt in andexanet alfa het gammacarboxylglutaminezuur (Gla-) domein, wat essentieel is voor de interactie van factor Xa met andere stollingsfactoren. Door reversibele binding van apixaban of rivaroxaban aan andexanet alfa (**Figuur 1**) in plaats van aan het actieve factor Xa wordt het antistollende effect van deze DOAC's geneutraliseerd. Andexanet alfa is geregistreerd voor behandeling van levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen bij apixaban of rivaroxaban gebruik. Omdat andexanet alfa in het plasma snel wordt afgebroken, wordt het middel toegediend als een bolus gevolgd door continue toediening gedurende twee uur.<sup>5</sup>

In de niet-gerandomiseerde ANNEXA-4 studie werden 352 patiënten geïnccludeerd met een acute ernstige bloeding die apixaban, edoxaban of rivaroxaban gebruikten.<sup>10</sup> De resultaten van edoxaban konden niet worden beoordeeld omdat de studie slechts tien edoxaban gebruikers telde. Na toediening van andexanet alfa werd het effect van de antistolling snel gecoupeerd, waarbij de anti-factor Xa-activiteit aan het einde van de toediening was gedaald met 92% (95% BI 88-94%). Twaalf uur na inclusie van patiënten in de studie had 82% (77%-87%) van de patiënten een goede hemostase volgens de studiecriteriën. Na 30 dagen follow-up was 14% overleden en had 10% een arteriële of veneuze trombose doorgemaakt. In de ANNEXA-4 studie werden patiënten met de ernstigste categorieën intracraniale bloedingen uitgesloten van deelname, terwijl dit bij protrombinecomplexconcentraat (PCC) studies niet het geval was. Dit kan als gevolg hebben dat de PCC studies negatievere resultaten laten zien dan de ANNEXA-4 studie, aangezien bij ernstige intracraniale bloedingen de verwachte effectiviteit van antidota relatief laag is en de mortaliteit hoog.

### Protrombinecomplex

PCC is onder meer geregistreerd voor toepassing bij ingrepen bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken en bij ernstige bloedingen bij het gebruik van vitamine K-antagonisten. PCC bestaat uit de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (factoren II, VII, IX, X). De meeste PCC-producten zijn aangevuld met heparine om activering van de stollingsfactoren te voorkomen.

Ook kunnen ze de stollingsremmende vitamine K-afhankelijke eiwitten proteïne C en proteïne S bevatten.<sup>11</sup> Hoewel PCC, gecombineerd met een extra gift vitamine K, gericht is op het couperen van de werking van vitamine K-antagonisten, wordt PCC, zonder extra vitamine K, ook ingezet bij het couperen van het antistollingseffect van de factor Xa-remmende DOAC's.

Er zijn enkele niet-gerandomiseerde studies uitgevoerd naar het gebruik van PCC om de werking van de factor Xa-remmende DOAC's te couperen. Aangezien de gebruikte PCC doseringen en samenstelling van de populatie verschilden tussen de studies is het moeilijk deze onderling te vergelijken. Breed samengevat werd PCC gedoseerd als 25 tot >50 IE/kg<sup>12</sup>, 50 IE/kg<sup>13,14</sup>, 2000 IE<sup>15</sup>, of een mediane dosis van 2000 IE.<sup>16</sup> De behandeling werd als effectief beoordeeld in 65 tot 72% van de behandelde patiënten. Daarnaast kreeg 1,2 tot 3,8% een arteriële of veneuze trombose na behandeling, één studie rapporteerde een percentage van 8%.<sup>15</sup> Percentages van overlijden lagen tussen de 0 en 23%, meestal in de periode tot 30 dagen na het optreden van de bloeding.

### Andexanet alfa versus PCC

Door het ontbreken van goede vergelijkende studies kan geen voorkeur worden uitgesproken voor PCC of andexanet alfa voor behandeling van een ernstige bloeding bij patiënten die rivaroxaban of apixaban gebruiken. Om hier meer inzicht in te verkrijgen is in januari 2019 een gerandomiseerde studie gestart waarin behandeling met andexanet alfa wordt vergeleken met standaardzorg bij patiënten met een hersenbloeding die een factor Xa-remmende DOAC gebruiken. De verwachte voltooiing van de studie is november 2023 (clinicaltrials.gov: NCT03661528). De geregistreerde kosten van een behandeling met andexanet alfa voor een patiënt van 70 kg zijn voor het couperen van een hoge dosis DOAC €28.800 (excl. BTW) en bij een lage dosis DOAC €16.000 (excl. BTW). De geregistreerde kosten van PCC bij een patiënt van 70 kg met een dosering van 50 IE/kg zijn €2.160 - €2.954 (excl. BTW) (zie **Tabel 1**).

**Tabel 1: Aantal gebruikers en geregistreerde kosten van antidota en protrombinecomplex in Nederland in 2020**

	Aantal gebruikers in 2020	Geregistreerde kosten (€) als antidotum bij DOAC's bij een patiënt van 70 kg
Idarucizumab (Praxbind®)	186	€2.520 (excl. BTW)
Andexanet alfa (Ondexxya®)	36	€16.000-28.800 (excl. BTW)
PCC	3266	€2.160-2.954 (excl. BTW) <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bij een dosis van 50 IE/kg

## Evaluatie juist gebruik antidota

Recent onderzoek liet zien dat de praktijk weerbarstig is. Alle idarucizumab toedieningen in 12 Nederlandse ziekenhuizen (academisch en perifeer) werden beoordeeld op de juistheid van de indicatie, waarbij 88 patiënten werden beoordeeld waarvan 53 met een ernstige bloeding en 35 met een spoedingreep. Bij 25 patiënten (28%) bleek na beoordeling achteraf dat de toediening als onterecht kon worden beschouwd. Dit ging om 14 patiënten met een ingreep die kon worden uitgesteld gedurende 8 uur. De 11 patiënten met een bloeding hadden geen levensbedreigende of oncontroleerbare bloeding. Het grootste deel van deze bloedingen waren gelokaliseerd in het maagdarmkanaal.<sup>17</sup> In **tabel 1** is het aantal gebruikers van antidota en PCC en de geregistreerde kosten per gebruiker in 2020 weergegeven.

## Nieuwe ontwikkelingen

Naast de reeds geregistreerde specifieke antidota voor de trombine- en factor Xa-remmende DOAC's zijn er ook andere middelen in (pre)klinische ontwikkeling.

### *Ciraparantag*

Ciraparantag (aripazine, PER 977) is een synthetisch molecuul dat aan ongefractioneerd heparine, laag-molecuulgewicht heparine, dabigatran en de factor Xa-remmende DOAC's bindt. Hierdoor wordt de interactie van deze anticoagulantia met stollingsfactoren verhinderd en kan de normale stollingsactiviteit worden hersteld.<sup>18</sup> Dit middel is in klinische ontwikkeling en in 2019 zijn een serie fase 2-studies afgerond waarin het effect van ciraparantag op antistolling door middel van apixaban of rivaroxaban in gezonde vrijwilligers is getest (clinicaltrials.org: NCT03172910; NCT03288454).

### *De 99-loop factor X-variant*

In deze recombinante humane factor X-variant is een deel van de aminozuren in de zogenaamde '99-loop' van humaan factor X veranderd gebaseerd op factor X afkomstig van de Australische bruine slang *Pseudonaja textilis*.<sup>19</sup> Deze variant bindt minder goed aan de factor Xa-remmende DOAC's dan de in het lichaam aanwezige factor Xa, waardoor deze de stolling in aanwezigheid van de factor Xa-remmende DOAC op gang kan brengen. Dit middel is in preklinische ontwikkeling als VMX-C001.<sup>20</sup>

### *Factor Xa-Ile16Leu*

In deze recombinante humane factor Xa-variant is het katalytische, actieve deel van factor Xa niet optimaal gevormd door vervanging van een aminozuur isoleucine door een leucine. Hierdoor binden de directe factor Xa-remmers minder goed aan deze factor Xa-variant. Wanneer geactiveerd stollingsfactor V, de cofactor van factor Xa, aanwezig is door het initiëren van de stolling kan FXa-Ile16Leu de vorming van trombine bevorderen en zo het antistollende effect van de

DOAC's antagoneren.<sup>21</sup> Klinische studies hebben aangetoond dat FXa-Ile16Leu veilig kan worden toegediend aan gezonde vrijwilligers.<sup>22</sup>

### *Factor Xa zonder Gla-domein in complex met $\alpha$ 2-macroglobuline*

In deze recombinante variant van humaan factor Xa is, net als in andexanet alfa, het Gla-domein afwezig. Ook bevindt deze variant zich in complex met  $\alpha$ 2-macroglobuline, een natuurlijke remmer van humaan factor Xa dat fungeert als een moleculaire val. Eenmaal ingeklemd door  $\alpha$ 2-macroglobuline kan deze vorm van factor Xa geen interacties aangaan met zijn natuurlijke bindingspartners, maar wel met rivaroxaban en apixaban. Deze middelen worden op deze manier weggevangen uit de circulatie.<sup>23</sup> Recombinant factor Xa is in een preklinisch stadium van ontwikkeling.

### *Phe174-FX-varianten*

In deze recombinante humane factor X variant is een fenylalanine aminozuur welke onderdeel uitmaakt van de katalytische pocket van factor Xa vervangen door een ander aminozuur. Deze variant bindt minder goed aan de factor Xa-remmende DOAC's dan de in het lichaam aanwezige factor Xa en kan daardoor de stolling op gang brengen.<sup>24</sup> Dit middel is in preklinische ontwikkeling. ●

Dit artikel is in uitgebreide vorm eerder gepubliceerd in het *Geneesmiddelen Bulletin Medische Hulpmiddelen (Ge-Bu)* in 2021, jaargang 55, nummer 7-8, pagina's 83-88.

## Literatuurreferenties

1. CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank. SmPC Pradaxa. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,107042](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,107042). Geraadpleegd 10 nov 2021.
2. CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank. SmPC Lixiana. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,115144](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,115144). Geraadpleegd 10 nov 2021.
3. GIPdatabank.nl, geraadpleegd 10 nov 2021.
4. CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank. SmPC Praxbind. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,117131](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,117131). Geraadpleegd 5 mei 2021.
5. CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank. SmPC Ondexxya. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,119837](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,119837). Geraadpleegd 5 mei 2021.
6. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Richtlijn Antitrombotisch beleid – Bloeding of ingreep bij DOAC's. Beoordeeld 24-3-2021. Via: [richtlijndatabase.nl](http://richtlijndatabase.nl). Geraadpleegd op 17-6-2021.

- 
7. Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
  8. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
  9. Lu G, Deguzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature Medicine* 2013;19: 446-51.
  10. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380(14):1326-35.
  11. CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank. SmPC Cofact. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/orcs/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,17060](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/orcs/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,17060). Geraadpleegd 5 mei 2021.
  12. Green L, Tan J, Antoniou S et al. Haematological management of major bleeding associated with direct oral anticoagulants - UK experience. *Br J Haematol* 2019;185:514-22
  13. Dybdahl D, Walliser G, Chance Spalding M et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2019;37:1907-11.
  14. Sheikh-Taha M. Treatment of apixaban- and rivaroxaban-associated major bleeding using 4-factor prothrombin complex concentrate. *Intern Emerg Med* 2019;14:265-9.
  15. Schulman S, Gross PL, Ritchie B et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018;118:842-51.
  16. Majeed A, Ågren A, Holmström M et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;130:1706-12.
  17. van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace* 2019;21:414-20. doi: 10.1093/europace/euy220.
  18. Ansell J, Laulicht BE, Bakhru SH et al. Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants. *Blood* 2020;137:115-25.
  19. Verhoef D, Visscher KM, Vosmeer RC et al. Engineered factor Xa variants retain procoagulant activity independent of direct factor Xa inhibitors. *Nat Commun* 2017;8:528.
  20. Verhoef D, Gomes T, Short G et al. VMX- C001 is an Effective FXa-DOAC Reversal Agent and Displays No Thrombogenic Potential in Comparison to Andexanet Alfa and 4PCC. *Res Pract Thromb Haemost* 2021 5(S2).
  21. Thalji NK, Ivanciu L, Davidson R et al. A rapid pro-hemostatic approach to overcome direct oral anticoagulants. *Nat Med* 2016;22:924-32.
  22. Parsons-Rich D, Hua F, Li G et al. Phase 1 dose-escalating study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a recombinant factor Xa variant (FXaI16L). *J Thromb Haemost* 2017;15:931-7.
  23. Jourdi G, Gouin-Thibault I, Siguret V et al. FXa- $\alpha$ 2-Macroglobulin Complex Neutralizes Direct Oral Anticoagulants Targeting FXa In Vitro and In Vivo. *Thromb Haemost* 2018;118: 1535-44.
  24. Schreuder M, Reitsma PH, Bos MHA. Reversal Agents for the Direct Factor Xa Inhibitors: Biochemical Mechanisms of Current and Newly Emerging Therapies. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:986-98.



# Wereld Trombosedag



**Op Wereld Trombosedag (13 oktober 2021) organiseerde de FNT ter gelegenheid van haar 50-jarig bestaan een tweetal grote online events: de jaarlijkse nascholingsdag en een publieksevenement. Het publieksevenement werd in samenwerking met de Trombosesichting Nederland (TSN) georganiseerd en was gericht op cliënten van de trombosediensten en donateurs van TSN. In verband met de coronapandemie is gekozen voor volledige online bijeenkomsten in een talkshow-achtige setting. Weliswaar nog steeds vanuit het Theater & congrescentrum Orpheus te Apeldoorn, echter met een lege zaal en rondom tv-schermen en camera's die het contact verzorgden met de deelnemers aan de bijeenkomsten in het land.**

Marieke Kruij, voorzitter van de FNT, opende de nascholingsdag met een terugblik op 50 jaar Trombosezorg. Zij markeerde enkele hoogtepunten in de geschiedenis van de antistollingsbehandeling. Chantal Visser lichtte daarna haar onderzoek toe met betrekking tot de relatie tussen COVID en trombose en René Niessen nam met de kijkers de Samenvatting Medische Jaarverslagen 2020 door. Laura Faber vertelde over het 'Opnameplein' in Beverwijk en de rol van de trombosedienst in het ziekenhuis. Henk Adriaansen liet zien hoe mensen met behulp van videotraining begeleid worden bij het zelfmeten en Elyse Verboom nam iedereen mee naar de Cyberpoli voor kinderen en jong volwassenen; een prachtige innovatieve en interactieve website waar het thema trombose een onderdeel van is. Ondertussen was het mogelijk om via de chat-functie vragen te stellen aan de sprekers.

Na de nascholingsdag volgde in de middag het publieksevenement waarmee gevierd werd dat de FNT en daarmee de trombosezorg in Nederland, 50 jaar bestaat. Verschillende experts vertelden over het verleden, het heden en de toekomst van trombosezorg. Hugo

ten Cate blikte terug op 50 jaar Trombosezorg. Het 'expert-panel' bestaande uit Laura Faber, Geert-Jan Geersing, Martin Hemels en Wim Buding beantwoordde o.l.v. gespreksleider Marieke Kruij real time zeer uiteenlopende vragen van kijkers. Elyse Verboom deed na een muzikaal intermezzo door Patrick Nederkoorn, opnieuw haar verhaal over de Cyberpoli en Michiel Coppens keek tot slot vooruit en probeerde de toekomstige antistollingszorg te schetsen.

#### **De beide sessies zijn via de website van de FNT terug te kijken.**

De nascholingsdag staat onder scholing:  
<https://www.fnt.nl/scholing/nascholingsdag-2021>  
en het publieksevenement onder patiëntenvoorlichting:  
<https://www.fnt.nl/patienten/patientenvoorlichting>.

Bij de sessies zijn ook de betreffende Q&A's opgenomen. Hieronder zijn de vragen die tijdens de nascholingsdag zijn ontvangen integraal met de antwoorden weergegeven.

## Vragen van de nascholingsdag

### Laura Faber (Opnameplein)

*Hoe wordt het Opnameplein gefinancierd?*

**Antwoord:** De trombosedienst krijgt de gewerkte uren van de stollingsartsen vergoed.

*Hoe ervaart een patiënt het dat hij langs zoveel verschillende personen langs moet op het Opnameplein? Het lijkt mij veel tijd te kosten.*

**Antwoord:** Dat is geen probleem, patiënten waarderen de uitgebreide aandacht en peri procedurele uitleg.

*Wie regelt de bridging?*

**Antwoord:** De stollingsartsen van de trombosedienst.

*Worden de afspraken op dezelfde dag en tijdstip ingepland?*

**Antwoord:** Ja, bij fysiek contact.

*Komt er ook scholing voor thuiszorgmedewerkers en zorgmedewerkers in verzorgingshuizen?*

**Antwoord:** Ja, proberen we wel te maken.

### René Niessen (Medisch Jaarverslag)

*Van de totale intracraniale bloedingen, zijn daar ook de traumatische intracraniale bloedingen in meegenomen? Geef dit niet een vertekend beeld t.o.v. de spontane iCVA's?*

**Antwoord:** Dit is lastig aan te geven; we weten niet hoe de individuele trombosediensten hier in hun registratie rekening mee gehouden hebben.

*Komt de stijging van 50% binnen de range door het vaker prikken van de patiënten? Alle cijfers hangen wel af van juiste registratie.*

**Antwoord:** De controlefrequentie is juist afgenomen in 2020 in vergelijking met de jaren ervoor. Dit is mogelijk een effect van de coronapandemie waardoor controles bij patiënten zijn uitgesteld doordat zij niet naar de prikpunten konden komen en huisbezoeken niet of minder mogelijk waren.

*Waardoor neemt het totale aantal patiënten met AF af?*

**Antwoord:** Dit is het gevolg van het feit dat zowel het aantal patiënten onder behandeling met indicatie AF afneemt (door sterfte en overzetten van VKA op DOAC) als het aantal patiënten met indicatie AF dat nieuw wordt ingeschreven (m.n. omdat de richtlijn antitrombotisch beleid als voorkeursbehandeling DOAC voorschrijft).

*Zijn er trombosediensten die de DOAC's monitoren?*

**Antwoord:** De FNT heeft hierover geen actuele inzage. Hier is een

tijd terug een enquête over rondgestuurd door de FNT aan de leden maar deze heeft onvoldoende respons opgeleverd om totaal inzicht in te verkrijgen.

*Wat zijn patiëntbehandeljaren?*

**Antwoord:** Met patiëntbehandeljaren wordt de totale duur (vertaald in jaren) weergegeven dat patiënten onder behandeling waren. Per patiënt wordt het aantal dagen dat hij in het kalenderjaar onder behandeling is geweest vastgesteld. Stel iemand was 200 dagen onder behandeling dan telt dat als:  $200/365 = 0,55$  behandeljaar. Het aantal dagen van alle patiënten wordt bij elkaar opgeteld en dit aantal wordt gedeeld door het totaal aantal dagen (365) per jaar. De uitkomst is het totaal aantal 'patiëntbehandeljaren'. Het aantal behandeljaren wordt per patiënt per categorie (Aan Huis, Poli, NPT, Zelfmeet en Zelfmanagement) berekend.

*Het is toch logisch dat er minder mensen zijn overleden aan een trombo-embolisch event, want veel mensen uit onze doelgroep zijn aan covid overleden?*

**Antwoord:** Dit zal inderdaad bijgedragen hebben aan minder trombo-embolische events en ernstige bloedingen. Daarnaast is er met name in de reguliere zorg fors afgeschaald, waardoor er minder ingrepen zijn uitgevoerd en er minder complicaties zijn opgetreden.

*De patiënten die bij de trombosedienst blijven zijn vaak de oudere en kwetsbare patiënten. Patiënten die steeds minder VKA nodig hebben en ook steeds moeilijker in te stellen zijn. Het wordt dus ook steeds moeilijker om binnen de Time in Therapeutic Range (TTR) te blijven. Hoe gaan we dat in de toekomst doen?*

**Antwoord:** Dat was inderdaad de verwachting. Toch zien we de afgelopen drie jaar een stijging in de percentages TTR in zowel de 1e als 2e intensiteitsgroep. Betekent dit mogelijk dat bij een dalend aantal patiënten meer aandacht gegeven kan worden aan deze groep patiënten bij het doseren en het afstemmen van de hercontrole?

### Chantal Visser (COVID)

*Onze ervaring is dat patiënten door de COVID-vaccinatie wel een beetje ontregeld raken maar niet extreem. De korte wegzendtermijn na de vaccinatie maakt dat we bijstellen en dat de INR de keer daarop juist buiten de range valt. Is het wel wenselijk dat we op zo'n korte termijn controle doen?*

**Antwoord:** Juist door het bijstellen duurt het vaak langer voordat patiënten weer binnen de range zitten. Naar aanleiding van de resultaten van het onderzoek heeft de FNT dit besluit genomen. We hebben daarbij alleen gekeken naar de meest recente INR na vaccinatie. We zullen met de tweede data-uitgifte ook kijken of het inderdaad langer duurt voordat patiënten binnen de range



zitten. Hierbij is het altijd lastig waardoor een bepaalde observatie precies komt. Vanuit het onderzoek kan er geen uitsluitel worden gegeven waardoor mensen inderdaad langer uit range verblijven; komt dat door de korte termijncontrole of toch door de effecten van de COVID-19 vaccinatie, direct of indirect, op de INR? Bij de applicatiecursus zullen wij dieper in gaan op waarom we hebben gekozen voor een korte wegzendtermijn.

*De voorwaardelijke INR < 3.5 vóór vaccinatie is in verband met risico op spierbloedingen. Zijn er na de vaccinatie ook spierbloedingen opgetreden?*

**Antwoord:** Wij hebben nu niet specifiek naar spierbloedingen gekeken. Bij de volgende data-extractie zullen de verschillende type complicaties worden uitgezocht. We zagen wel meer hematomen na de vaccinatie. Echter het is onduidelijk of dit komt omdat mensen nu sneller aangeven dat ze een hematoom hebben omdat ze er meer opletten of omdat dit komt door de vaccinatie.

*Wanneer kunnen we uitslagen verwachten over het vervolgonderzoek met de verschillende types vaccinaties? Blijft het beleid zoals geweest?*

**Antwoord:** In december verwachten we de resultaten van de tweede data-extractie met onder andere de resultaten over de vaccinaties. Op basis van deze resultaten zal er een beleid worden bepaald.

*Is bekend of er na COVID-vaccinatie meer bloedingen/TE-events zijn?*

**Antwoord:** In de groep die wij hebben bekeken waren er in absolute aantallen meer bloedingen dan voorheen. Dit waren vooral meer hematomen. Zoals al opgemerkt weten we niet of dit komt door de vaccinatie of omdat mensen vaker aangegeven dat zij een hematoom hebben. Er volgt een sensitievere analyse van de complicatieregistratie waarbij we hopelijk meer kunnen zeggen over de complicaties.

*Is er onderscheid gemaakt na vaccinatie bij patiënten die marcoumar gebruiken (stabielere INR) en patiënten met Acenocoumarol waarbij de INR meer schommelt?*

**Antwoord:** Wij hebben een sensitiviteitsanalyse gedaan naar het verschil tussen marcoumar en Acenocoumarol. In deze analyse werd er geen verschil gezien tussen marcoumar en Acenocoumarol t.o.v. verandering van de INR.

*Is bij herhaling (volgend jaar?) subcutane vaccinatie mogelijk net als de grieprik? Zou fijn zijn want dan is er geen INR controle meer nodig.*

**Antwoord:** Op dit moment zijn de vaccinaties naar mijn weten alleen nog geregistreerd voor intramusculaire toediening. Ik begreep dat er wel studies zijn die kijken naar het subcutaan toedienen van de COVID-19 vaccinaties.

## Henk Adriaansen (videotraining)

De eerste training, het leren prikken, gebeurt ook volledig digitaal?

**Antwoord:** Het leren prikken gebeurt via E-learning van Roche of live door de trombosediens. De competentie wordt beoordeeld door het beeldbellen.

Zijn er goede ervaringen met het leren opbrengen van de druppel zonder 1 op 1 contact met de trombosediens?

**Antwoord:** Het leren opbrengen van de druppel is goed te tonen door een medewerker via het beeldbellen en kan ook door de patiënt goed getoond worden met het beeldbellen.

## Vragen van het publieksevent

Voor, tijdens en na het publieksevent zijn talrijke vragen ontvangen. Het zijn er te veel om hier op te nemen. Om u een inkijkje te geven in de vragen die leven bij patiënten zijn hieronder de vragen samengevat.

**Rondom trombose:** Is trombose erfelijk en als je het hebt gehad is er dan een verhoogd risico op herhaling? Kan trombose gediagnosticeerd worden middels bloedafname? Komt trombose door pilgebruik? Is proteïne S deficiëntie erfelijk en vormt het een risico bij zwangerschap?

**Rondom medicatie:** Wanneer mag je over op nieuwe medicatie en wanneer niet? Welke indicaties lenen zich voor DOAC? Is antidota beschikbaar en waarom is controle van nierfunctie noodzakelijk?

Zijn er nadelige of zelfs schadelijke effecten van langdurig gebruik van Acenocoumarol?

Is trombose ook tegen te gaan met natuurproducten of alleen met medicatie?

**Rondom de behandeling:** Hoelang duurt een antistollingsbehandeling en is (tijdelijk) stoppen bijvoorbeeld bij een ingreep risicovol? Hoe verhoudt de antistollingsbehandeling zich tot het risico op een hersenbloeding? Hoe gaan antistolling en zwangerschap samen?

Wie en wanneer komt iemand in aanmerking voor zelf-meten?

Mag je sporten, je laten masseren en kan je zonder risico vliegen? Heeft de voeding ook invloed op de bloedwaarde en mag je thee en alcohol drinken?

Wat zijn de klachten bij het post-trombotisch syndroom (PTS) en wat is de beste remedie rondom steunkousen; lang, kort, aangemeten, levenslang? ●



## Leestips van de redactie!

De TTA-redactie is een nieuwe rubriek gestart waarin ieder redactielid per editie een leestip geeft. Het gaat om wetenschappelijke artikelen die in het vakgebied van het betreffende redactielid zijn gepubliceerd en die naar de inschatting van de redactie de moeite waard zijn om de lezers van TTA hierop te attenderen. In deze editie van december 2021 trappen we af met de volgende leestips:

### Marieke Kruij

#### Artikel

Clinical Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage Stratified by Type of Antithrombotic Therapy. Merih Irem Baharoglu, Jonathan M. Coutinho, Henk A. Marquering, Charles B. Majoie and Yvo B. Roos. *Front. Neurol.* 12:684476.

#### Verwijzing

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34163431/>

#### Waarom

In deze studie zijn patiënten met een intracerebrale bloeding die antistolling gebruiken vergeleken met betrekking tot mortaliteit en morbiditeit met patiënten met een intracerebrale bloeding zonder antistolling. Daarnaast zijn de verschillende soorten antistolling ook onderling vergeleken.

### Maarten Beinema

#### Artikel

The Lancet Neurology. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial – Floris H B M Schreuder, Koen M van Nieuwenhuizen, [...], Berber Zweedijk, Ale Algra, Jan Willem van Dalen, L Jaap Kappelle, Gabriel J E Rinkel, H Bart van der Worp, Catharina J M Klijn.

#### Waarom

De vraag was: "Schrijven we een patiënt met een hartritmestoornis (AF) na een hersenbloeding toch opnieuw weer bloedverdunner

voor, met het risico op een nieuwe bloeding? Of doen we het niet, wat dan de kans op een herseninfarct vergroot?". In de Apache-Af studie werden de effecten onderzocht van het voorschrijven van een nieuwe bloedverdunner (apixaban), of geen bloedverdunders bij patiënten met boezemfibrilleren die een hersenbloeding hadden gehad terwijl zij bloedverdunders gebruikten. Er deden 101 mensen aan dit onderzoek mee. De uitkomst? Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen. Alle deelnemers aan het onderzoek liepen een hoog jaarlijks risico op een nieuwe beroerte of overlijden, ongeacht of zij bloedverdunders kregen of niet. Het doel was eerste aanwijzingen te leveren voor de hoogte van het risico op nieuwe beroertes of overlijden door een vaatziekte bij deze patiënten. Dat is gelukt volgens de onderzoekers. Er komt een vervolgonderzoek naar subgroepen.

### Jossi Biedermann

#### Artikel

Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study  
*J Thromb Haemost.* 2021 Oct 19. doi: 10.1111/jth.15563. Online ahead of print.

#### Waarom

Steeds meer patiënten worden in Nederland behandeld met directe orale anticoagulantia (DOAC). Door de voorspelbare farmacokinetiek van deze middelen hoeven zij niet routinematig middels laboratoriumcontroles gecontroleerd te worden voor hun werkzaamheid. Toch is er weinig bekend over de stabiliteit van DOAC spiegels en de variatie van DOAC concentraties tussen patiënten. Mogelijk kan meer inzicht hierin leiden tot nog

veiligere en betere behandeling met DOAC. In deze studie van Myrthe Toorop en collega's wordt gekeken naar de variabiliteit van DOAC spiegels binnen en tussen patiënten. Mogelijk leiden deze inzichten in de toekomst tot nog effectievere behandeling met DOAC's.

**René Niessen**

**Artikel**

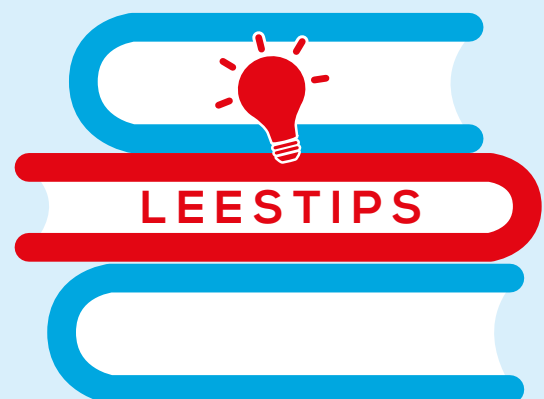
Glycoproteïne VI als doelwit voor nieuwe plaatjesremmers. I De Simone, CI Jones, H ten Cate, PEJ van der Meijden. Ned Tijdschr Hematol 2021;18:266-71

**Waarom**

Ongewenste plaatjesactivatie kan leiden tot arteriële trombose, hartinfarcten en beroertes. Hierin vinden plaatjesremmers hun toepassing, echter met het neveneffect van het veroorzaken van bloedingen. Het artikel laat zien dat het GPVI een veelbelovend doelwit is voor nieuwe antiplaatjestherapie, omdat deze receptor trombusvorming bevordert, maar de rol in hemostase beperkt lijkt te zijn.

**Norbert Groenewegen**

Als u alle bovenstaande artikelen hebt gelezen is het wellicht een goed idee om uw jas aan te trekken en buiten een mooie wandeling te gaan maken. Goed voor het lijf, maar zeker ook goed voor de geest. Laat alle zojuist gelezen informatie nog even bezinken waardoor het tot (nog) meer kennis en wijsheid leidt. Maar geniet ook van de omgeving! ●





**FEDERATIE** VAN NEDERLANDSE  
TROMBOSEDIENTEN

## Colofon

Redactie: Mw. drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer  
Dr. J.S. Biedermann, AIOS interne geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT  
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus MC, Rotterdam  
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 1-2022 is vrijdag 29 april 2022 ● ISSN: 2666-4178

---