



## Een nieuwe Tromnibus!

Met enige trots presenteren we u het tweede nummer van Tromnibus van 2016. Uiteraard is de inhoud naar ons idee weer zeer de moeite waard. Maar Tromnibus is na bijna drie jaar ook in een geheel nieuw jasje gestoken.

Jasmijn Timp beschrijft in het artikel 'Voorspellen van het risico op recidief veneuze trombose' de essentie van haar proefschrift dat zij op 12 mei jl. met succes heeft verdedigd. Op 17 februari van dit jaar promoveerde Liesbeth van Vlijmen op het proefschrift 'The Pill and thrombosis'. Zij heeft dit voor u samengevat in een mooi artikel.

Hilde Kooistra beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de invloed van vitamine K-antagonisten op de kwaliteit van leven bij patiënten met atriumfibrilleren.

Het derde proefschrift waarover u in deze Tromnibus kunt lezen is dat van Rinske Loeffen. Zij promoveerde op 13 mei 2016 op haar proefschrift 'Hypercoagulability in cardiovascular disease'. Het doel van dit proefschrift was om nieuwe inzichten te verkrijgen in de rol van de bloedstolling bij hart- en vaatziekten en het vergroten van de huidige kennis over de relatie tussen verhoogde stollingsneiging en cardiovasculair risico.

Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten met een mineure bloeding hebben een drievoudig verhoogd risico op een majeure bloeding, maar we weten niet waarom dit zo is. In het artikel 'Patiënten op vitamine K-antagonisten met een mineure

bloeding hebben een verhoogd risico op majeure bloedingen door constante, maar onbekende risicofactoren' onderzoekt Nienke van Rein of kortdurende of constante risicofactoren verklaren waarom dit zo is.

Het laatste artikel is van de hand van een van onze redacteuren, Maarten Beinema, en beschrijft de validatie van een nieuw doseeralgoritme, gebaseerd op het omrekenen van de INR.

Naast deze gevarieerde inhoud valt waarschijnlijk ook de nieuwe vormgeving op. We hebben geconstateerd dat de samenhang tussen de verschillende 'producten' die de FNT uitgeeft verbeterd kon worden. Dat heeft ertoe geleid dat we de afgelopen periode gekeken hebben hoe we hier meer lijn in kunnen aanbrengen. Vandaag ziet u bij Tromnibus het eerste resultaat. Deze lijn zullen we de komende tijd geleidelijk invoeren in alle uitingen van de FNT, waardoor de herkenbaarheid groter zal worden.

**Tot slot:** Binnen de redactie wordt al enige tijd gesproken over de mogelijkheid om Tromnibus een nieuwe, meer aansprekende naam, te geven. Heeft u een idee? Laat het ons weten via [fnt@fnt.nl](mailto:fnt@fnt.nl)

**Wij wensen u veel leesplezier.**

# inhoud



## Algemeen

01 Voorwoord

## Medisch

02 Voorspellen van het risico op recidief veneuze trombose

05 Bij pilgebruik wordt het tromboserisico vooral bepaald door de aanwezigheid van additionele risicofactoren

10 Invloed van vitamine K-antagonisten op de kwaliteit van leven in een prospectief cohort bestaande uit 807 patiënten met atriumfibrilleren

15 Verhoogde stollingsneiging bij patiënten met hart- en vaatziekten

18 Patiënten op vitamine K-antagonisten met een mineure bloeding hebben een verhoogd risico op majeure bloedingen door constante, maar onbekende risicofactoren

## Algemeen

22 De validatie van een nieuw doseeralgoritme, gebaseerd op het omrekenen van de INR

## Voorspellen van het risico op recidief veneuze trombose

J.F. Timp<sup>1</sup>, W.M. Lijfering<sup>1,2</sup>, S.C. Cannegieter<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup>. Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>3</sup>. Afdeling Interne Geneeskunde, sectie Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Op 12 mei 2016 promoveerde mw. J.F. Timp aan de Universiteit Leiden op het onderzoek getiteld: 'Risk factors and predictors for recurrent venous thrombosis ~ Building blocks for a prognostic model'. Zij deed dit onder begeleiding van promotor dhr. Prof. dr. F.R. Rosendaal. Het doel van dit promotieonderzoek was om risicofactoren en voorspellende factoren voor een tweede veneuze trombose te identificeren. Dit heeft zij bestudeerd in de MEGA-follow up studie waarbij gekeken werd of verschillende omgevingsfactoren of comorbiditeit een recidief trombose konden voorspellen. Uit dit onderzoek werd onder meer geconcludeerd dat vrouwen die na een eerste trombose beginnen of doorgaan met hormonale anti-conceptiva een twee- tot driemaal verhoogd recidief risico hebben ten opzichte van vrouwen die dit niet doen. Verder liet zij in dit proefschrift een associatie zien tussen verschillende factoren en de kans op een recidief veneuze trombose, nl man-zijn, een niet-uitgelokte eerste trombose, een actieve maligniteit, verhoogde spiegels van stollingsfactor VIII en antibiotica gebruik (als indicator voor het hebben van een acute infectie). Middels deze verworven kennis van het risico op een recidief trombose kan de optimale duur van behandeling met antistollingsmiddelen voor een patiënt met trombose beter worden bepaald.

Patiënten met een eerste diepe veneuze trombose of longembolie worden over het algemeen drie tot zes maanden behandeld met antistollingsmiddelen, waarbij deze beperkte periode dient voor het voorkomen van uitbreiding of embolisatie van de trombose. Na deze initiële behandelperiode dient een eventuele verlenging van de behandeling met antistollingsmiddelen ter preventie van een recidief event. Op dit punt ligt een moeilijke beslissing voor de behandelend arts en patiënt. Na een eerste veneuze trombose is de kans op herhaling groot. Ongeveer 25 procent van de patiënten met een eerste trombose ontwikkelt binnen vijf jaar een recidief.<sup>1</sup> Het nadeel van de antistollingsmiddelen is echter dat deze bij patiënten resulteren in een substantieel

risico op ernstige bloedingen (risico 1-2% per jaar).<sup>2</sup> Het levenslange risico op recidief veneuze trombose bij stoppen met behandeling is hoog, evenals het risico op bloedingen bij continueren van de behandeling. Om deze reden is de beslissing om te stoppen, dan wel te continueren met antistollingsmiddelen, complex. Deze beslissing zou voor iedere individuele patiënt genomen moeten worden op basis van een afweging van diens kansen op een recidief trombose of een ernstige bloeding, de consequenties hiervan, en de voorkeur van de patiënt.

Een lange lijst met risicofactoren voor veneuze trombose is beschreven in de literatuur. Voorbeelden van kortdurende, voorbijgaande factoren zijn: een operatie, gips, immobiliteit door ziekte, zwangerschap, enz. Wanneer een van deze risicofactoren aanwezig was rond het ontstaan van de trombose neemt het risico op een recidief trombose af wanneer deze risicofactor niet meer aanwezig is. Dergelijke uitgelokte trombozes (in het Engels: 'provoked' trombozes) maken 50-70% uit van het totale aantal veneuze trombozes. Wanneer er geen duidelijk aanwijsbare uitlokkende factor was bij een trombose en het risico op een volgende trombose ook niet afneemt, wordt dit een spontane trombose (in het Engels: 'unprovoked' trombose) genoemd. Tot nu toe werden zowel in de praktijk als in de literatuur verschillende definities voor een uitgelokte trombose gebruikt. Recent is een artikel verschenen vanuit de 'International Society for Thrombosis and Hemostasis' waarin een eenduidige definitie wordt gepresenteerd.<sup>3</sup>

Inmiddels zijn verschillende risicofactoren of voorspellende factoren voor recidief veneuze trombose beschreven. Deze factoren hebben op zichzelf niet voldoende power om patiënten te stratificeren in een hoog of laag risico. Hiervoor is een prognostisch model nodig, zoals bijvoorbeeld de 'Framingham Risk Score', dat ontwikkeld is voor het schatten van individuele risico's op hart- en vaatziekte.<sup>4</sup> In deze score worden verschillende factoren meegenomen en gecombineerd.

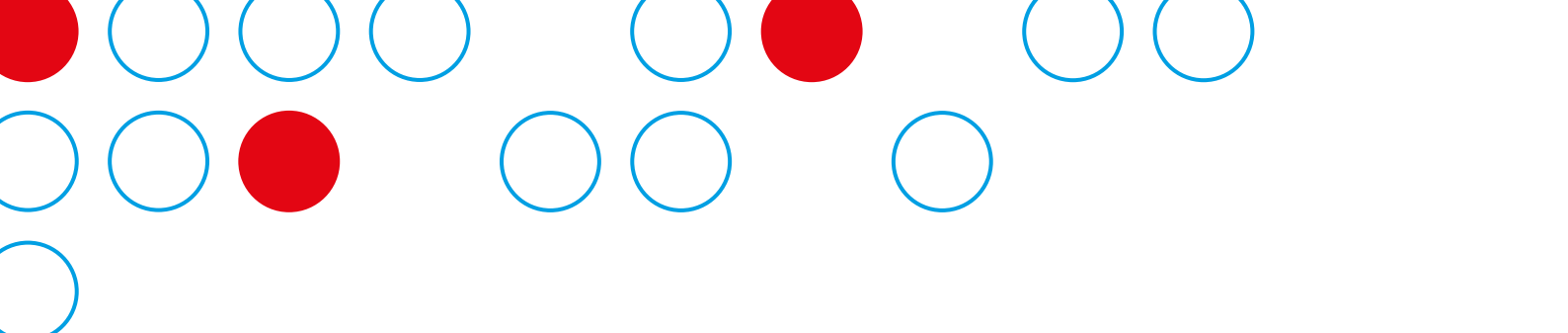
In de afgelopen tien jaar zijn dergelijke prognostische modellen voor recidief veneuze trombose ontwikkeld, waarvan de meest gebruikte de HERDOO2 score, het Vienna predictie-model en de DASH score zijn.<sup>5-7</sup> Deze modellen lijken redelijk te presteren met betrekking tot het individueel voorspellen van het risico op recidief veneuze trombose in patiënten met een niet-uitgelokte trombose. De reden dat deze modellen op dit moment nog niet in de praktijk worden gebruikt is voornamelijk dat de modellen niet (voldoende) gevalideerd zijn in andere studies. Een model presteert vrijwel altijd beter in het cohort patiënten waarin het model is ontwikkeld dan in een extern cohort met andere patiënten. Verder dient de effectiviteit van een dergelijk model aangetoond te worden in de praktijk, zoals op dit moment bin-

nen trombosediensten gebeurt in de Vista trial voor het Vienna Predictie Model (Tromnibus 43e jaargang, nr. 2, 2015:4-8).

De MEGA follow-up studie is een van de grootste studies waarin patiënten met een eerste veneuze trombose (diepe veneuze trombose van het been of longembolie) voor gemiddeld vijf jaar werden gevolgd met betrekking tot het optreden van een recidief trombose. Voor deze studie werden in totaal 4731 patiënten vervolgd. Gegevens over mogelijke risicofactoren voor trombose werden verkregen door middel van uitgebreide vragenlijsten. Bovendien werd drie maanden na het stoppen met antistollingsmiddelen bloed afgenomen. In deze MEGA follow-up studie hebben wij de HERDOO2 score, het Vienna predictie-model en de DASH score gevalideerd. De resultaten hiervan zijn recent gepresenteerd op het SSC ISTH congres in Montpellier (mei 2016). Wij concluderen dat de voorspellende waarde van de huidige predictiemodellen voor recidief veneuze trombose suboptimaal is. De voorspellende waarde van de modellen was minder in ons cohort patiënten dan in de cohorten waarin de modellen ontwikkeld waren. Verder bleek uit onze analyse dat de voorspellende waarde sterk afhing van de definitie van niet-uitgelokte trombose die gehanteerd werd. Dit zou betekenen dat de voorspellende waarde van deze modellen niet alleen niet hoog zal zijn maar ook sterk zal verschillen per centrum, afhankelijk van de gehanteerde definitie.

Een nieuw prognostisch model zou moeten voortborduren op het werk dat al gedaan is, en de factoren includeren die in de eerdere modellen goed bleken te voorspellen. Verder zou gekeken moeten worden of het toevoegen van additionele voorspellende factoren, en eventuele combinaties van factoren, de voorspellende waarde van de modellen kan vergroten. Daarvoor moet wel de vraag worden beantwoord of men bereid is om meer tijd te nemen om additionele factoren te bepalen of te meten en de beslissing om wel of niet te continueren met antistollingsmiddelen hierop te baseren. Het meten van additionele stollingsfactoren in het bloed, zoals stollingsfactor VIII, kost tijd, maar het zou de risicoschatting op een recidief trombose kunnen verbeteren.<sup>8</sup>

Ook is het nog onduidelijk voor welke groepen patiënten het voorspellen van recidief trombose het meest nuttig is, bijvoorbeeld in patiënten met een niet-uitgelokte of uitgelokte eerste trombose, of in mannen en vrouwen apart. Op dit moment zijn alleen modellen beschikbaar voor patiënten met een eerste trombose waar geen duidelijk uitlokkende factor aan vooraf ging. Patiënten met een niet-uitgelokte eerste trombose hebben inderdaad het hoogste risico op een recidief. Echter, hoewel alle patiënten met een eerste uitgelokte veneuze trombose op dit moment worden geadviseerd te stoppen met antistollingsmiddelen drie maanden na de trombose<sup>9</sup>, is het recidief risico niet voor iedereen gelijk binnen deze groep. Dit is eerder beschreven



in een grote meta-analyse door Iorio en collega's, waarin het recidief risico duidelijk verschilde tussen patiënten met een trombose uitgelokt door een operatie en patiënten met een trombose uitgelokt door andere factoren<sup>10</sup>. Ook wij zien in de MEGA follow-up studie dat het recidief risico in groepen patiënten met een eerste uitgelokte trombose uiteenloopt van 1-8 procent per jaar, waarbij bepaalde groepen patiënten mogelijk baat kunnen hebben bij een langere behandeling dan de voorgeschreven drie maanden.

Op dit moment werken wij aan een nieuw predictiemodel voor recidief veneuze trombose waarin we de kennis van de huidige modellen willen combineren met nieuwe factoren en combinaties van factoren. Bovendien bekijken we in welke groep patiënten een dergelijk model de grootste winst met betrekking tot het verminderen van recidief trombose dan wel bloedingen oplevert.

Om een gebalanceerde beslissing te maken met betrekking tot het stoppen dan wel continueren van antistolling in patiënten met een eerste trombose, is zowel kennis van het recidief risico als het risico op een bloeding tijdens behandeling noodzakelijk. Een model voor het voorspellen van bloedingen tijdens behandeling met antistolling voor een veneuze trombose is nodig, waarvan er één recent geaccepteerd is voor publicatie, geschreven door Klok en collega's<sup>11</sup>. Daarnaast moeten de risico's op recidief trombose dan wel bloedingen verder worden afgewogen aan de hand van de gevolgen van een recidief trombose dan wel bloeding, door te kijken naar de kans op overlijden bij een recidief longembolie<sup>12</sup>, of blijvende schade na bijvoorbeeld een hersenbloeding ten gevolge van antistolling.

Met het opstellen van een dergelijk individueel risicoprofiel voor de patiënt wordt het makkelijker om een gebalanceerde beslissing met betrekking tot de duur van antistolling te maken. Een vermindering van het aantal patiënten dat ten onrechte voor lange tijd antistolling gebruikt en van het aantal patiënten dat ten onrechte gestopt is met antistolling zal het aantal recidief trombooses alsmede het aantal ernstige bloedingen waarschijnlijk doen verlagen. ●

### Referentielijst

1. Hansson PO, Sörbo J and Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000;160:769-774.
2. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Meijer K and Hillege HL. Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *British journal of haematology.* 2011;153:508-14.
3. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1480-3.
4. D'Agostino RB, Sr., Vasani RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53.
5. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM and Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121:1630-1636.
6. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179:417-426.
7. Tostetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10:1019-1025.
8. Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, et al. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1823-1832.
9. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:315-52.
10. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010;170:1710-1716.
11. Klok FA, Hösler V, Clemens A, et al. Prediction of Bleeding Events in Patients with Venous Thromboembolism on Stable Anticoagulation. *Eur Resp J.* 2016. In Press.
12. Carrier M, Le Gal G, Wells PS and Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;152:578-589.

# Bij pilgebruik wordt het tromboserisico vooral bepaald door de aanwezigheid van additionele risicofactoren

Liesbeth van Vlijmen promoveerde op 17 februari 2016 op het proefschrift "The Pill and thrombosis". Zij verrichtte haar onderzoek bij de afdeling Hematologie, sectie Trombose en Hemostase van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

Promotoren: Karina Meijer, Hanneke Kluin-Nelemans; Co-promotor Nic Veeger.



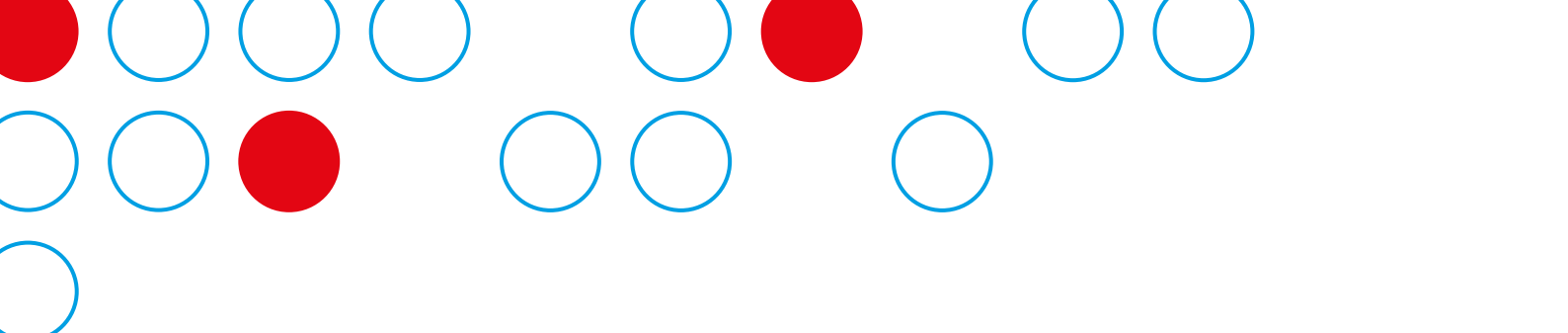
## Samenvatting

Het gebruik van orale gecombineerde (oestrogeen + progestageen bevattende) anticonceptiva, beter bekend als de 'Pil', is geassocieerd met trombose. Het betreft gelukkig een zeldzame bijwerking. Het risico op trombose kan echter toenemen wanneer naast pilgebruik ook sprake is van andere risicofactoren op trombose, zoals een erfelijke stollingsafwijking en een positieve familieanamnese. Zij onderzocht de bijdrage van additionele risicofactoren voor het optreden van trombose tijdens pilgebruik. De onderzoeken zoals beschreven in het proefschrift van Van Vlijmen laten zien dat het risico op trombose tijdens pilgebruik vooral wordt bepaald door de aanwezigheid van andere risicofactoren. Het is daarom belangrijk bij de anticonceptiecounseling alle risicofactoren in kaart te brengen.

## Inleiding

Veneuze trombose (VTE) wordt gezien als een multifactoriële aandoening, waarbij zowel genetische als verworven risicofactoren voor trombose een rol kunnen spelen. De huidige opvatting is dat de aanwezigheid van meer dan één risicofactor noodzakelijk is voor het optreden van een trombose.<sup>1</sup>

De biologische achtergrond van de associatie tussen trombose en pilgebruik is complex. Pilgebruik veroorzaakt veranderingen in de hemostatische balans naar een protrombotische richting. Deze effecten zijn meer uitgesproken bij een 3<sup>e</sup> (desogestrel- en gestodeen-bevattende) en 4<sup>e</sup> generatie (drospirenon-bevattende) anticonceptiepil dan bij een 2<sup>e</sup> generatie (levenorgestrel-, norgestimaat- en norethisteron-bevattende) anticonceptiepil. Bij gezonde vrouwen vallen deze veranderingen echter binnen de normale variatie. Het VTE risico in pilgebruiksters is ongeveer 0,06 per 100 piljaren van gebruik ten opzichte van 0,03 per 100 vrouwen die geen anticonceptiepil gebruiken.<sup>2,3</sup>



Van Vlijmen onderzocht de bijdrage van additionele risicofactoren voor het optreden van een VTE tijdens pilgebruik. Twee familiecohortstudies zijn opgezet met als doel het risico op een VTE te evalueren in OAC-gebruiksters met ernstige (antitrombine, proteïne C, of proteïne S deficiëntie) en milde erfelijke stollingsafwijkingen (factor V Leiden of protrombine mutatie). Daarnaast is een meta-analyse uitgevoerd waarin pilgebruik, trombofilie en het risico op VTE is geëvalueerd. In een derde familiecohortstudie is gekeken naar het risico op VTE bij een positieve familieanamnese en dan in het bijzonder als deze afkomstig is van een moeder of zus met trombose tijdens pilgebruik of zwangerschap. Omdat er geen duidelijk beeld is welke vrouw een trombose zal ontwikkelen tijdens pilgebruik, is daarnaast een cohort van vrouwen met VTE tijdens pilgebruik opgezet met als tweeledig doel het in kaart brengen van de karakteristieken van deze vrouwen en het prospectief evalueren van de kans op recidieftrombose na stoppen van pilgebruik en profylaxe bij zwangerschap. Een aantal belangrijke uitkomsten van het proefschrift worden hieronder nader toegelicht.

### **VTE risico in pilgebruiksters met trombofiele afwijkingen** **VTE risico in pilgebruiksters met antitrombine-, proteïne C- of proteïne S deficiëntie**

In een retrospectieve familiecohortstudie, uitgevoerd in het UMCG<sup>4</sup>, werd het tromboserisico in pilgebruiksters met een ernstige trombofiele afwijking en de bijdrage van eventuele andere aanwezige risicofactoren aan dit tromboserisico geëvalueerd. In dit cohort werden 222 vrouwelijke familieleden van patiënten met een antitrombine-, proteïne C- en proteïne S deficiëntie en een doorgemaakte VTE geïnccludeerd, waarvan 101 met een antitrombine-, proteïne C- en proteïne S deficiëntie. Van deze vrouwen had 135 (62%) ooit een anticonceptiepil gebruikt.

Het absolute VTE risico tijdens pilgebruik was 4,62 per 100 pilgebruiksjaars in deficiënte pilgebruiksters versus 0,48 per 100 pilgebruiksjaars in niet-deficiënte pilgebruiksters; relatief risico [RR]: 9,7 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 3,01-42,4), zie tabel 1.

Het absolute risico tijdens pilgebruik nam verder toe bij aanwezigheid van meerdere trombofiele afwijkingen; respectievelijk van 3,49 (alleen deficiëntie) naar 12,00 (meer dan 1 trombofiele afwijking) per 100 pilgebruiksjaars in deficiënte pilgebruiksters en van 0 (geen defect) naar 3,13 per 100 pilgebruiksjaars in niet-deficiënte pilgebruiksters.

### **VTE risico in pilgebruiksters met factor V Leiden of protrombine-G20210A mutatie**

Volgens dezelfde opzet zoals beschreven in de vorige studie is een retrospectieve familiecohortstudie uitgevoerd waarin vrouwelijke familieleden van patiënten met VTE en een factor V Leiden of protrombine-G20210A mutatie zijn geïnccludeerd<sup>5</sup>. Deelnemende ziekenhuizen waren het UMCG in Groningen, het AMC in Amsterdam

en het MUMC in Maastricht. In dit cohort werden 798 vrouwelijke familieleden geïnccludeerd waarvan 251 heterozygoot voor een factor V Leiden of protrombine-G20210A mutatie (1 defect), en 50 met een dubbele heterozygotie of homozygotie voor factor V Leiden en protrombine-G20210A mutatie (gecombineerd defect).

Tijdens OAC-gebruik waren deze risico's 0,19, 0,49, en 0,86, welke stegen naar 0,73, 1,97, en 7,65 tijdens een zwangerschap-postpartum periode, zie tabel 2.

Pilgebruik en zwangerschap waren onafhankelijke risicofactoren voor VTE, waarbij het risico tijdens de zwangerschap veel hoger was dan tijdens pilgebruik, zoals werd aangetoond door de berekende gecorrigeerde Hazard Ratio (HR) van 16,0 (BI: 8,0-32,2) tijdens zwangerschap versus een HR van 2,2 (BI: 1,1-4,0) tijdens pilgebruik.

### **Systematische review en meta-analyse van het tromboserisico in pilgebruiksters met erfelijke stollingsafwijkingen**

Van Vlijmen et al hebben daarnaast een systematische review en meta-analyse<sup>6</sup> uitgevoerd waarin het VTE risico in pilgebruiksters met of zonder stollingsafwijkingen is geëvalueerd. Een onderscheid werd gemaakt tussen milde (factor V Leiden, protrombin-G20210A mutatie) en ernstige trombofilie (antitrombine-, proteïne C-, proteïne S-deficiëntie, een dubbele heterozygotie of homozygotie voor factor V Leiden en protrombine-G20210A mutatie). Twaalf case-control- en drie (familie-) cohortstudies werden geïdentificeerd. In pilgebruiksters met milde trombofilie werd een 6-voudige (relatieve risico (RR): 5,89 [BI: 4,21-8,23]) en in pilgebruiksters met ernstige trombofilie een 7-voudige (RR: 7,15 [BI: 2,93-17,45]) toename in VTE risico gezien.

Om echter de impact van de toename in relatief risico te kunnen beoordelen is ook het absoluut risico van belang. De drie familiecohortstudies (Simioni et al 1999<sup>8</sup>, van Vlijmen et al 2007, van Vlijmen et al 2011), die in deze meta-analyse zijn meegenomen, hebben ook het absolute VTE risico berekend. De uitkomsten hiervan lieten een veel hoger absoluut risico zien in pilgebruiksters met ernstige stollingsafwijkingen variërend tussen de 4,3 en 4,6 per 100 pilgebruiksjaars dan in pilgebruiksters met milde stollingsafwijkingen (variërend tussen de 0,49 en 2,0 per 100 pilgebruiksjaars) zie tabel 3.

Alle absolute risico's zijn echter berekend in vrouwelijke familieleden van patiënten met VTE en een erfelijke stollingsafwijking; daarom zijn de geschatte risico's twee tot driemaal hoger dan het basisrisico in de algemene populatie vanwege de eveneens aanwezige positieve familieanamnese<sup>7</sup>. De berekende absolute risico's zijn daarom veel meer uitgesproken dan in de algemene populatie van pilgebruiksters die positief getest zijn op aanwezigheid van een stollingsafwijking.

**Tabel 1: Absoluut VTE risico in pilgebruiksters met ernstige stollingsafwijkingen**

Alle vrouwelijke familieleden		
Tijdens pilgebruik		
Ernstige stollingsafwijking	Niet-deficiënt	Deficiënt
Totaal aantal vrouwen	79	56
Aantal vrouwen met VTE	3	17
Observatiejaren, piljaren	629	281
Jaarlijkse incidentie, % (95% BI)	0,48 (0,1-1,4)	4,62 (2,5-7,9)
Relatieve risico, % (95% BI)	9,7 (3,0-42,4)	

VTE: veneuze tromboembolie; CI: betrouwbaarheidsinterval; pil: oraal gecombineerd anticonceptivum

**Tabel 2: Absoluut VTE risico in pilgebruiksters met milde stollingsafwijkingen**

Alle vrouwelijke familieleden			
Tijdens pilgebruik			
Milde stollingsafwijking	Geen defect	1 defect	Gecombineerd defect
Totaal aantal vrouwen	366	171	34
Aantal vrouwen met veneuze trombose	6	6	2
Observatiejaren, piljaren	3211	1218	232
Incidentie per 100 piljaren (95% BI)	0,19 (0,07-0,41)	0,49 (0,18-1,07)	0,86 (0,10-3,11)
Tijdens zwangerschap en postpartum periode			
Totaal aantal vrouwen	364	175	36
Aantal vrouwen met VTE	7	10	7
Observatiejaren, zwangerschapsjaren	955	507	92
Incidentie per 100 zwangerschapsjaren (95% BI)	0,73 (0,30-1,51)	1,97 (0,94-3,63)	7,65 (3,08-15,76)

VTE: veneuze tromboembolie; BI: betrouwbaarheidsinterval; pil: oraal gecombineerd anticonceptivum

**Tabel 3: Absoluut VTE risico tijdens pilgebruik in 3 trombofiele familiecohortstudies**

Studie	Onderzochte stollingsafwijking	VTE gevallen / 100 pilgebruiks jaren Incidentie (95% BI)		Relatieve Risico	95% BI
		Geen stollingsafwijking	Stollingsafwijking		
Simioni 1999 <sup>8</sup>	FVL	0/65 0,0 (0,0-5,5)	2/98 2,0 (0,3-7,2)	3,3	(0,4-120)
	ACS	1/150 0,7 (0,0-3,7)	3/117 4,3 (1,4-9,7)		
Vlijmen 2007 <sup>4</sup>	ACS	3/629 0,48 (0,1-1,4)	13/281 4,62 (2,5-7,9)	9,7	(3,0-42,4)
Vlijmen 2011 <sup>5</sup>	FVL of FII	6/3211 0,19 (0,07-1,41)	6/1218 0,49 (0,18-1,07)	2,6	(0,9-8,2)
	Homozygoot of heterozygoot voor FVL+FII	6/3211 0,19 (0,07-0,41)	2/232 0,86 (0,10-3,11)		

VTE: veneuze tromboembolie; ACS: antitrombine-, proteïne C-, proteïne S-deficiëntie, FVL: factor V Leiden mutatie, FII: prothrombine-G20210A mutatie, BI: Betrouwbaarheidsinterval.

### **De impact van een positieve familieanamnese afkomstig van een mannelijk of vrouwelijk familielid op de anticonceptie-counseling**

Vrouwen afkomstig uit trombofiele families hebben een verhoogd VTE risico dat verder toeneemt tijdens pilgebruik en zwangerschap. Het is onbekend of dit additionele risico verschilt tussen vrouwelijke familieleden van een mannelijke of vrouwelijke patiënt en of het uitmaakt dat een vrouwelijke patiënt een VTE heeft door gemaakt tijdens pilgebruik of de zwangerschap (hormonaal-gerelateerde VTE). In een grote familiecohortstudie<sup>9</sup> van 1005 vrouwelijke familieleden werd het absolute en relatieve VTE risico vergeleken tussen familieleden van een mannelijke en een vrouwelijke patiënt en tussen familieleden van vrouwelijke patiënten met of zonder een hormonaal-gerelateerde VTE.

Het totale absolute VTE risico in vrouwelijke familieleden van vrouwelijke en mannelijke patiënten was vergelijkbaar, maar een heterogeniteitsanalyse van de verkregen risicoschattingen suggereerde echter dat in vrouwelijke familieleden van vrouwelijke versus mannelijke patiënten de bijdrage van de risicofactoren 'zwangerschap' (HR, 11,6 versus 6,6) en in mindere mate 'pilgebruik' (HR, 3,6 versus 2,7) groter is. Deze grotere bijdrage van zwangerschap en pilgebruik aan het VTE risico was voornamelijk afkomstig van vrouwelijke familieleden van vrouwelijke patiënten met een hormonaal-gerelateerde trombose.

### **Klinische kenmerken en recidief risico in vrouwen met een pilgerelateerde trombose**

Het is op voorhand niet goed duidelijk welke vrouw een trombose zal ontwikkelen tijdens pilgebruik. Daarnaast is er veel variatie in de uitkomsten ten aanzien van het risico op een recidieftrombose na een trombose tijdens pilgebruik. In een prospectieve cohortstudie<sup>10</sup> werden 125 vrouwen met een pilgerelateerde trombose geïnccludeerd met een mediane leeftijd van 29 jaar. In 69% van de gevallen gebruikten de vrouwen de anticonceptiepil al langer dan één jaar. Tijdens het optreden van de VTE gebruikte 69/125 (55%) van de vrouwen een levonorgestrel-bevattende anticonceptiepil. Voorafgaande aan het pilgebruik waarbij de VTE is opgetreden, had 68% van de vrouwen al eerder een anticonceptiepil gebruikt en/of een zwangerschap door gemaakt. Daarnaast hadden de meeste vrouwen naast pilgebruik ook andere risicofactoren: erfelijke trombofilie (34%), positieve familieanamnese voor VTE (31%), obesitas (body mass index [BMI]  $\geq 30\text{kg/m}^2$ , 24%) en tijdelijke risico's (postpartum periode, trauma, operatie en langdurige immobilisatie, 14%).

Na de VTE zijn alle vrouwen gestopt met pilgebruik en werd tromboprophylaxe gegeven bij zwangerschap. Tijdens de follow-up traden vijf recidief tromboses op. Op basis hiervan werd een jaarlijkse kans op recidief berekend van 1,2% (95% BI: 0,44-2,63), met een risico van 1,8% (95% BI: 0,30-5,90) in the eerste jaar na de eerste trombose.

### **Discussie**

#### **Tromboserisico bij pilgebruiksters met een erfelijke stollingsafwijking**

Vanwege het hoge additionele risico, wordt pilgebruik in vrouwen met een bekende ernstige stollingsafwijking (antitrombine-, proteïne C-, of proteïne S deficiëntie) sterk afgeraden. Het screenen van asymptomatische vrouwelijke familieleden afkomstig van families met een bekende ernstige stollingsafwijking heeft het voordeel dat aangedane familieleden kunnen worden opgespoord, zodat in deze vrouwen het risico op een eerste veneuze trombose kan worden verminderd door het nemen van preventieve maatregelen zoals het vermijden van pilgebruik. Betrouwbare alternatieven voor pilgebruik zijn een oraal ovulatiemremmend progestativum (desogestrel-bevattend anticonceptivum), een levonorgestrel-bevattend spiraaltje, en koper-bevattende spiraaltjes. Condoomgebruik wordt afgeraden vanwege de zeer onbetrouwbare anticonceptieve werking.

Daarentegen is het additieve risico bij een milde stollingsafwijking (factor V Leiden of protrombine G20210A mutatie) slechts beperkt en screening van asymptomatische vrouwelijke familieleden van families bekend met een milde stollingsafwijking is in het algemeen niet geïndiceerd. Het absolute VTE risico is echter veel hoger tijdens de zwangerschap en postpartum-periode; in het geval pilgebruik is gestopt of wordt afgeraden, is daarom betrouwbare alternatieve anticonceptie noodzakelijk. Daarom adviseren wij om in plaats van het strikt verbieden van pilgebruik, deze vrouwen te informeren over alle beschikbare anticonceptiemethoden, inclusief de anticonceptiepil, waarbij het tromboserisico, de betrouwbaarheid van de anticonceptiemethoden en eventueel aanwezige extra risicofactoren worden besproken. Op basis hiervan kunnen zij de meest geschikte anticonceptiemethode kiezen. Wanneer geen andere risicofactoren aanwezig zijn, zoals een positieve familieanamnese voor trombose, kunnen deze vrouwen de anticonceptiepil gebruiken wanneer betrouwbare alternatieve anticonceptiva niet acceptabel zijn, omdat in deze situatie het risico op een zwangerschapsgelateerde VTE hoger is dan het VTE risico tijdens pilgebruik.

#### **Impact van een positieve familieanamnese afkomstig van een mannelijke of vrouwelijke patiënt**

Een positieve familieanamnese verhoogt het risico op trombose twee tot drievoudig<sup>7</sup>. De resultaten van een familiecohortstudie suggereren dat een positieve familieanamnese afkomstig van een moeder of zus, vooral als de trombose is opgetreden tijdens pilgebruik of zwangerschap, mogelijk ook een extra risico is waar men rekening mee moet houden.





### **Klinische karakteristieken van vrouwen met een trombose tijdens pilgebruik**

Vooraf voorspellen wie een trombose tijdens pilgebruik zal ontwikkelen blijft lastig; het cohort van vrouwen met pilgerelateerde trombose liet zien dat het merendeel naast pilgebruik ook andere risicofactoren had, met name erfelijke stollingsafwijkingen (34%), positieve familieanamnese (31%) en obesitas (24%), maar een duidelijk risicopatroom ontbreekt. De enige vermijdbare risicofactor betreft een positieve familieanamnese, die in een verrassend hoog percentage (31%) werd gemeld. Op dit moment wordt een positieve familieanamnese niet gezien als een reden om pilgebruik af te raden. Het risico op een recidief trombose was laag wanneer verder oestrogeen-bevattende anticonceptie werd gestopt en tromboprotylaxe werd gegeven in de zwangerschap.

### **Conclusie**

De onderzoeken zoals beschreven in het proefschrift van Van Vlijmen laten zien dat het risico op trombose tijdens pilgebruik vooral wordt bepaald door de aanwezigheid van andere risicofactoren. Het is daarom belangrijk bij de anticonceptie-counseling alle risicofactoren in kaart te brengen. ●

### **Literatuur**

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73
2. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;33:b2890.
3. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135
4. Van Vlijmen EFW, Brouwer JLP, Veeger NJGM, et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects. *Arch Intern Med* 2007;167:282-289.
5. Van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood* 2011;118:2055-2061.
6. Van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, et al. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1393-403.
7. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169:610-615.
8. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.
9. Van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, et al. The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counselling: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2016;DOI: 10.1111/jth.13393
10. Van Vlijmen EFW, Mäkelburg ABU, Knol HM, et al. Clinical profile and recurrence rate in women with venous thromboembolism during combined hormonal contraceptive use: a prospective cohort study. *Br J Haematol* 2015;DOI:10.1111/bjh.13534.

Financiële banden: Geen

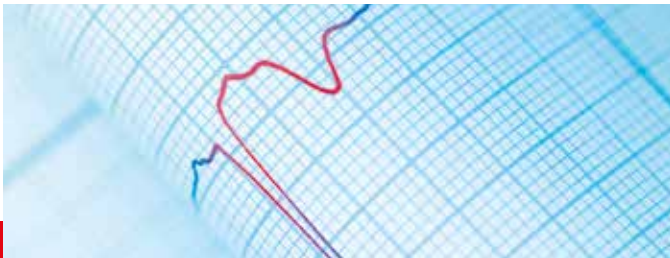
# Invloed van vitamine K-antagonisten op de kwaliteit van leven in een prospectief cohort bestaande uit 807 patiënten met atriumfibrilleren

Auteurs: Hilde A.M. Kooistra<sup>1,2</sup>, Margriet Piersma-Wichers<sup>1,2</sup>, Hanneke C.Kluin-Nelemans<sup>1</sup>, Nic J.G.M. Veeger<sup>3</sup>, Karina Meijer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen

<sup>2</sup>. Certe Trombosedienst Groningen, Groningen

<sup>3</sup>. Afdeling Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen



## Inleiding

Atriumfibrilleren leidt tot een vier tot vijf keer zo hoog risico op een ischemisch CVA<sup>1</sup>. Om die reden hebben patiënten met additionele risicofactoren zoals leeftijd en diabetes mellitus een indicatie voor langdurige antistollingstherapie<sup>2</sup>. Aangezien de meeste patiënten een herseninfarct overleven maar wel blijvende beperkingen overhouden, verbetert het gebruik van antistolling met name de kwaliteit van leven en niet zozeer de overleving<sup>3,4</sup>. Derhalve wordt de keuze om te starten met antistolling niet alleen gedreven door de verhouding tussen het trombose- en bloedingsrisico, maar ook door de belasting van patiënten als gevolg van de behandeling.

Vaak wordt verondersteld dat de frequente controles, de complexe doseringen en de bloedingsneiging gepaard gaande met vitamine K-antagonist (VKA) gebruik, een negatieve impact hebben op de kwaliteit van leven<sup>5-7</sup>. Eerder onderzoek laat tegenstrijdige resultaten zien variërend van geen impact<sup>8</sup>, een kleine impact<sup>6</sup> tot een sterke negatieve impact in een klein deel van de patiënten<sup>9</sup>.

De aanname dat VKA-gebruik belastend is en daarmee leidt tot een lagere kwaliteit van leven, is van sterke invloed op de dagelijkse praktijk. Het is dus belangrijk om nader te onderzoeken of hier daadwerkelijk sprake van is. Daarnaast is het relevant om te bepalen welke determinanten van invloed zijn op de beleving van VKA-gebruik.

## Methode

Van maart tot augustus 2013 benaderden we twee patiëntgroepen van Certe Trombosedienst Groningen voor deelname aan de IMPROVE-studie: nieuw verwezen patiënten en een willekeurige selectie van langdurige ( $\geq 6$  maanden) VKA-gebruikers met als indicatie atriumfibrilleren. Voorwaarden voor inclusie waren een leeftijd van 18 jaar of ouder en reguliere VKA-behandeling. In het geval van zelfmeting, ziekenhuisopname of tijdelijke staking van VKA werden patiënten dus geëxcludeerd. Alle deelnemers gaven vooraf schriftelijke toestemming.

De algemene kwaliteit van leven werd gemeten met de SF-36 vragenlijst<sup>10,11</sup> en de behandelperceptie door de PACT-Q. Deze laatste vragenlijst is speciaal ontwikkeld en gevalideerd voor de evaluatie van de verwachtingen (PACT-Q1) en perceptie (PACT-Q2) van antistollingstherapie<sup>12</sup>. Perceptie is vervolgens onderverdeeld in tevredenheid (satisfaction) en gemak (convenience). De scores van alle domeinen werden geconverteerd naar een 0-100 schaal, waarbij een hogere score gunstiger is.

Nieuwe patiënten werd verzocht de PACT-Q1 (verwachtingen) in te vullen op de dag dat zij hun eerste afspraak met de trombosedienst hadden. Negenhonderd willekeurig geselecteerde langdurige gebruikers kregen de PACT-Q2 (perceptie) per post thuisgestuurd. Drie maanden na de eerste vragenlijst kregen alle deelnemers de PACT-Q2 toegestuurd. Patiënten vulden bij de eerste en de tweede meting ook de SF-36 vragenlijst in. Informatie ten aanzien van de patiënteigenschappen en het beloop van de behandeling werd uit het dossier van de trombosedienst gehaald. Voor een vergelijking met de algemene Nederlandse populatie werd gebruik gemaakt van eerder gepubliceerde data van 1742 willekeurig benaderde Nederlanders van alle leeftijden<sup>10</sup>.

In het cohort nieuwe patiënten werd de impact van VKA-behandeling op de kwaliteit van leven onderzocht door de SF-36 scores van de tweede meting met de eerste meting en de algemene populatie te vergelijken. De verschillen werden geanalyseerd met een t-test. De grootte van het effect werd vervolgens bere-



kend door het gemiddelde verschil te delen door de standaard deviatie van het verschil. De grootte van het effect werd geduid als klein (0,2), matig (0,5) en groot (0,8) volgens de richtlijnen van Cohen<sup>13</sup>.

Vervolgens bepaalden we in de langdurige groep of het beloop van de behandeling geassocieerd was met veranderingen in de kwaliteit van leven (SF-36), gecorrigeerd voor veranderingen in de patiënteigenschappen zoals nieuwe comorbiditeit. Bovendien onderzochten we in die groep ook of veranderingen in patiënt- en behandelingeigenschappen geassocieerd waren met intra-individuele veranderingen in de beleving van VKA gebruik (PACT-Q2).

### Resultaten

Er werden 240 nieuw verwezen patiënten met atriumfibrilleren geïncludeerd (inclusiepercentage 74%). Hiervan waren 24 patiënten

niet in staat om de tweede vragenlijst in te vullen, omdat ze geen reguliere VKA-behandeling meer kregen of overleden waren. Van de overige 216 patiënten vullen 186 (86%) de tweede vragenlijst in.

Van de 900 willekeurig geselecteerde langdurige gebruikers, vullen 567 (63%) de eerste vragenlijst in. De tweede vragenlijst werd naar 558 patiënten verstuurd, omdat 9 patiënten waren overleden of niet langer reguliere VKA-behandeling kregen. Deze werd ingevuld door 490 patiënten (88%).

Patiënten die op de poli van de trombosedienst werden geprikt deden relatief vaker mee dan patiënten die thuis werden geprikt. Andere baseline karakteristieken waren gelijk voor de patiënten die wel en niet participeerden in de studie (data niet getoond).

**Tabel 1** toont de karakteristieken van de deelnemers.

**Tabel 1: Karakteristieken bij inclusie**

	Nieuwe		Langdurige	
<b>Patienten - aantal (%)</b>	<b>240</b>	<b>(100)</b>	567	(100)
<b>Leeftijd - aantal (%)</b>	-	-	-	-
< 56 jaar	<b>19</b>	<b>(8)</b>	5	(1)
56 - 65 jaar	<b>41</b>	<b>(17)</b>	55	(10)
66 - 75 jaar	<b>94</b>	<b>(39)</b>	198	(35)
≥ 76 jaar	<b>86</b>	<b>(36)</b>	309	(54)
<b>Man - aantal (%)</b>	<b>136</b>	<b>(57)</b>	303	(53)
<b>Acenocoumarol - aantal (%)</b>	<b>238</b>	<b>(99)</b>	554	(98)
<b>Comedicatie met verhoogd bloedingsrisico - aantal (%)</b>	<b>57</b>	<b>(24)</b>	73	(13)
<b>Comorbiditeit met verhoogd bloedingsrisico bij verwijzing - aantal (%)</b>	<b>12</b>	<b>(5)</b>	N/A	
<b>Locatie eerste INR meting - aantal (%)</b>	-	-	-	-
Thuis	<b>124</b>	<b>(52)</b>	N/A	
Trombosedienst	<b>116</b>	<b>(48)</b>	N/A	
<b>Behandeleigenschappen 90 dagen voorafgaand aan de 1<sup>e</sup> vragenlijst</b>	-	-	-	-
<b>Locatie INR metingen - aantal (%)</b>	-	-	-	-
Thuis	<b>N/A</b>		201	(35)
Trombosedienst	<b>N/A</b>		337	(59)
Beide	<b>N/A</b>		29	(5)
Aantal dagen tussen INR metingen - mediaan (Q1-Q3)	<b>N/A</b>		28	(17 - 40)
Tabletten per dag - gemiddeld (standaarddeviatie)	<b>N/A</b>		2,3	(1,0)
Tijd in de therapeutische range (%) - mediaan (Q1-Q3)	<b>N/A</b>		87	(68 - 100)
Tijd sinds start VKA-behandeling (jaren) - mediaan (Q1-Q3)	<b>N/A</b>		4,3	(2,0 - 7,5)

Q1-Q3 = interquartile range  
N/A, not applicable.

### Nieuwe patiënten

De algemene kwaliteit van leven verbeterde gedurende de eerste drie maanden van de VKA-behandeling. Deze verandering was maar voor twee van de acht domeinen (Tabel 2) gerelateerd aan het beloop van de VKA-behandeling; patiënten hadden meer pijn indien ze een grote bloeding hadden doorgemaakt en naarmate ze meer tabletten moesten nemen was de waardering van het sociaal functioneren lager.

Na drie maanden behandeling verschilden de scores voor fysiek functioneren, vitaliteit, sociaal functioneren en rolbeperkingen door emotioneel functioneren niet van die van de algemene populatie. Algemene gezondheid en rolbeperkingen door fysiek functioneren werden iets minder gewaardeerd in de patiënten met atriumfibrilleren dan de algemene populatie, maar de effectgrootte van dit verschil was voor beide domeinen zelfs niet klein ( $<0,20$ ). Daarentegen hadden de VKA-gebruikers juist hogere scores op de domeinen mentale gezondheid en pijn. Samengetvat was de algemene kwaliteit van leven drie maanden na starten van VKA niet duidelijk lager dan in de algemene populatie. De mediane score voor gemak was 95 uit 100 (Q1-Q3 88-98). Oudere patiënten gaven hogere scores. Patiënten jonger dan 65 jaar die een bloeding hadden doorgemaakt gaven lagere scores. Opvallend was dat de  $r^2$  slechts 0,11 was en dat de patiënt- en de behandelingseigenschappen dus maar een heel beperkte invloed hadden op de waardering van het gebruiksgemak. Ook de afzonderlijke vragen betreffende bloedcontroles, de dieetvoorschriften en doseringswijzigingen lieten zien dat deze als weinig tot niet belastend werden ervaren.

De mediane score voor tevredenheid was wat lager (64; Q1-Q3 57-71) en was onafhankelijk van patiënt- en behandelings-

schappen. Op de directe vraag hoe tevreden de patiënt was, antwoordde opvallend genoeg 64% tevreden en nog eens 25% heel tevreden te zijn. De in vergelijking lagere totaalscore kan deels verklaard worden doordat antistolling voor atriumfibrilleren niet tot symptoomverlichting leidt en dit aspect wel opgenomen is in de vragenlijst.

### Langdurige VKA gebruikers

De algemene kwaliteit van leven was vergelijkbaar bij de eerste en tweede meting. Wel viel op dat er binnen personen duidelijke veranderingen waren. Deze veranderingen waren significant gecorreleerd met het beloop van de behandeling voor vier van de acht domeinen uit de SF-36 vragenlijst. Voor drie van die vier domeinen was de  $r^2$  echter verwaarloosbaar klein en dus klinisch niet relevant. Alleen toename van bloedingen in patiënten jonger dan 65 jaar had een relevante negatieve invloed op het sociaal functioneren ( $r^2$  0,13).

De langdurige patiënten rapporteerden een hoge score voor gemak (96; Q1-Q3 90-100). Naarmate de tijd in de therapeutische range toenam, nam ook het gemak iets toe. Opnieuw was hier sprake van een klinisch niet relevante correlatie ( $r^2$  0,01). Net als de nieuwe patiënten rapporteerden ze niet tot nauwelijks problemen te ervaren van de regelmatige afspraken, de dosis-aanpassingen en interacties met andere medicijnen en dieet. De mediane score voor tevredenheid was 64 (Q1-Q3 57-71). Er was een significante relatie tussen het gebruik van nieuwe medicatie en daling van de tevredenheid, maar wederom was de  $r^2$  slechts 0,02. Zeventig procent gaf aan tevreden en nog eens 25% heel tevreden te zijn.

Tabel 2: Inhoudelijke toelichting op SF-36 en PACT-Q vragenlijsten

Vragenlijst	Domein	Dit meet de volgende aspecten
SF-36	Fysiek functioneren	Beperkingen bij dagelijkse activiteiten zoals wassen, aankleden, lopen.
	Sociaal functioneren	Beperkingen bij sociale activiteiten zoals familie/vrienden bezoeken.
	Rolbeperkingen (fysiek probleem)	Beperkingen bij het uitvoeren van werk of huishouden als gevolg van fysieke gezondheidsproblemen.
	Rolbeperkingen (emotioneel probleem)	Beperkingen bij het uitvoeren van werk of huishouden als gevolg van emotionele problemen.
	Mentale gezondheid	Aanwezigheid van gevoelens van angst en depressie.
	Vitaliteit	Het energieniveau en mate van levenslust.
	Pijn	De mate van pijn en de beperkingen als gevolg daarvan.
	Algemene gezondheid	De subjectieve waardering van de algemene gezondheid.
PACT-Q1	Verwachtingen	Verwachtingen t.a.v. effectiviteit, veiligheid, gemak, autonomie en kosten.
PACT-Q2	Tevredenheid	Mate van tevredenheid t.a.v. veiligheid, effectiviteit en autonomie.
	Gemak	Mate van gemak t.a.v. bloedcontroles en behandeling.

## Discussie

Deze grote prospectieve cohortstudie toonde aan dat de algemene kwaliteit van leven gedurende de eerste drie maanden VKA-behandeling steeg tot een niveau vergelijkbaar met de algemene Nederlandse populatie. De scores voor gebruiksgemak waren hoog en voor tevredenheid over de behandeling redelijk, en dit was gelijk voor de nieuwe en langdurige patiënten. Het gebruiksgemak werd extra gewaardeerd door oudere patiënten en patiënten zonder bloedingen. Veranderingen in patiënt- en behandelkarakteristieken bepaalden slechts een heel klein deel van de intra-individuele variaties in scores voor algemene kwaliteit van leven en de perceptie van VKA-behandeling.

Bij het starten van VKA was de kwaliteit van leven wat lager. Dit zou kunnen worden verklaard door de tijdelijke stress geïnduceerd door de diagnose atriumfibrilleren, maar ook door comorbiditeit leidend tot het ontdekken van atriumfibrilleren, of de belasting van het opstarten van VKA.

Eerdere studies lieten een relatie zien tussen de kwaliteit van leven gedurende VKA-gebruik en leeftijd<sup>9</sup>, kwaliteit van instelling op VKA<sup>14</sup> en bloedingen<sup>8</sup>. Echter, geen van die studies was in staat om adequaat te corrigeren voor confounding als gevolg van hun cross-sectionele design. Na zorgvuldige correctie in deze longitudinale studie bleek er slechts een hele zwakke relatie te bestaan tussen kwaliteit van leven en bloedingen, het interval tussen INR metingen en de tijd in de therapeutische range.

De generaliseerbaarheid van deze studie beperkt zich tot patiënten met atriumfibrilleren die bereid zijn te starten met VKA. Een andere beperking zou kunnen zijn dat deelname aan de studie niet willekeurig is geweest, maar we hebben aangetoond dat alleen de locatie van INR-metingen verschilt tussen de patiënten die wel en niet hebben deelgenomen. Bovendien deden er nog steeds een groot aantal patiënten mee die thuis werden geprikt. Daarnaast verschilden de patiënten in de studie natuurlijk niet alleen van de algemene populatie met betrekking tot het gebruik van VKA, maar hadden zij ook atriumfibrilleren wat geassocieerd is met een lagere kwaliteit van leven<sup>15</sup>. Dit maakt het alleen maar onwaarschijnlijker dat VKA een negatieve impact hebben op de algemene kwaliteit van leven.

Een sterk punt van deze studie was dat het gebaseerd was op gegevens uit de dagelijkse praktijk. Daarnaast hebben we gebruik gemaakt van gevalideerde vragenlijsten, wat ook de vergelijking met andere studies mogelijk maakte. Het longitudinale design stelde ons in staat om veranderingen binnen patiënten te analyseren, waardoor we niet alleen voor bekende maar ook onbekende confounders konden corrigeren. Het grote aantal deelnemers en de zeer complete data maakte het mogelijk om relatief zwakke relaties te identificeren. Wij hebben daarom het

vertrouwen dat we geen klinisch relevante relaties hebben gemist.

Deze studie geeft meer inzicht in de invloed van VKA-behandeling op de kwaliteit van leven. Mogelijk kan dit helpen bij de voorlichting van patiënten met atriumfibrilleren die het risico lopen op een herseninfarct, maar een negatieve invloed op de kwaliteit van leven vrezende als ze starten met VKA<sup>16,17</sup>. Daarnaast suggereren de hoge scores voor gebruiksgemak dat er geen relevante toename van het gebruiksgemak mag worden verwacht indien er wordt geswitched naar directe orale anticoagulantia (DOAC). De uitzondering hierop vormen mogelijk de jongere patiënten, aangezien zij lagere scores gaven voor het gebruiksgemak.

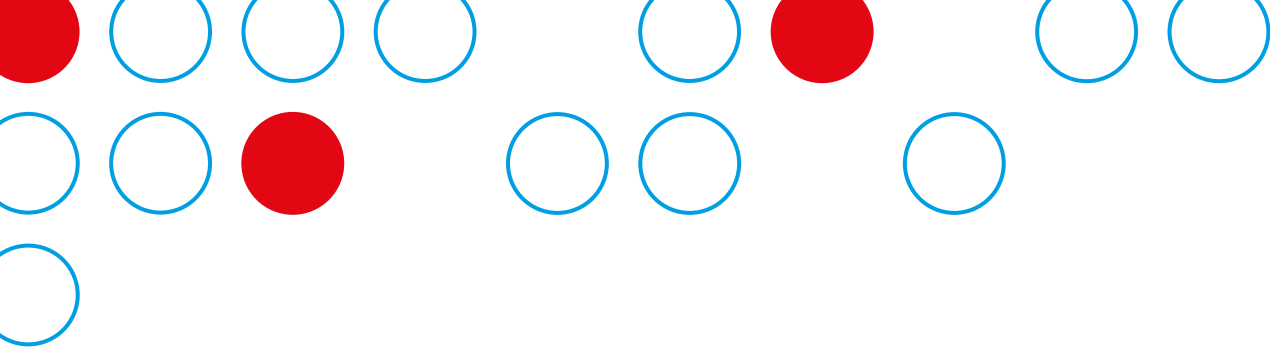
## Conclusie

In tegenstelling tot de algemene aanname dat VKA een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven, werden VKA in de dagelijkse praktijk goed verdragen.

De resultaten van dit onderzoek zijn in andere vorm gepresenteerd in *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*<sup>18</sup>. ●

## Referenties

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988.
2. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-1420.
3. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al. Long-term survival after first-ever stroke: The oxfordshire community stroke project. *Stroke*. 1993;24(6):796-800.
4. Nydevik I, Eller B, Larsen L, et al. Functional status of stroke patients in long-term care—a basis for development of rehabilitation and care. *Scand J Caring Sci*. 1993;7(2):85-91.
5. Ingelgard A, Hollowell J, Reddy P, et al. What are the barriers to warfarin use in atrial fibrillation?: Development of a questionnaire. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):257-265.
6. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med*. 1996;156(16):1829-1836.



7. Scott PA, Pancioli AM, Davis LA, et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic prophylaxis in emergency department patients. *Stroke*. 2002;33(11):2664-2669.
8. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. *Arch Intern Med*. 1991;151(10):1944-1949.
9. Barcellona D, Contu P, Sorano GG, et al. The management of oral anticoagulant therapy: The patient's point of view. *Thromb Haemost*. 2000;83(1):49-53.
10. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, et al. Translation, validation, and norming of the dutch language version of the SF-36 health survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1055-1068.
11. Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.
12. Prins MH, Guillemin I, Gilet H, et al. Scoring and psychometric validation of the perception of anticoagulant treatment questionnaire (PACT-Q). *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:30-7525-7-30.
13. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press. 1977.
14. Jaffary F, Khan T, Kamali F, et al. The effect of stability of oral anticoagulant therapy upon patient-perceived health status and quality of life. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):885-887.
15. Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448.e1-448.19.
16. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817.
17. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066-2078.
18. Kooistra HA, Piersma-Wichers M, Kluin-Nelemans HC, et al. Impact of vitamin K antagonists on quality of life in a prospective cohort of 807 atrial fibrillation patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016.

# Verhoogde stollingsneiging bij patiënten met hart- en vaatziekten

Rinske Loeffen, Henri Spronk, Hugo ten Cate

Laboratorium voor Klinische Trombose en Hemostase,  
Afdeling Interne Geneeskunde, Cardiovascular Research Institute  
Maastricht, Universiteit Maastricht, Maastricht, Nederland.

## Samenvatting

Op 13 mei 2016 is Rinske Loeffen gepromoveerd op haar proefschrift "Hypercoagulability in cardiovascular disease". Het doel van dit proefschrift was om nieuwe inzichten te verkrijgen in de rol van de bloedstolling bij hart- en vaatziekten en het vergroten van de huidige kennis met betrekking tot de relatie tussen hypercoagulabiliteit (verhoogde stollingsneiging) en cardiovasculair risico. De voornaamste conclusie is dat er sprake is van hypercoagulabiliteit bij patiënten met arteriële trombose en dat een verhoogde trombinegeneratie en factor XIa concentratie hierin een belangrijke rol spelen.

## Inleiding

Hart- en vaatziekten zijn nog steeds de nummer één doodsoorzaak wereldwijd en de prevalentie blijft stijgen<sup>1</sup>. Naast de gebruikelijke risicofactoren, zoals roken, hypertensie en obesitas, hebben verschillende studies gesuggereerd dat hypercoagulabiliteit betrokken zou zijn bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten<sup>2,3</sup>. Hart- en vaatziekten worden veroorzaakt door atherosclerose<sup>4</sup> en in tegenstelling tot de bewezen bijdrage van de bloedplaatjes<sup>5</sup>, is over de exacte rol van stollingseiwitten nog veel onopgehelderd. Hypercoagulabiliteit ontstaat wanneer het evenwicht verstoord raakt tussen de pro- en anticoagulante factoren in plasma<sup>6</sup>. Door een verschuiving naar de procoagulante zijde (door toename van de procoagulante danwel afname van de anticoagulante eiwitten) vindt er een verhoogde productie van trombine plaats, met als gevolg toegenomen stolselvorming. Het monitoren van de bloedstolling en de ontwikkeling van nieuwe stollingstesten, om hypercoagulabiliteit beter te kunnen vaststellen bij patiënten, is daarom van groot belang en heeft een belangrijke rol in het proefschrift.

## Stollingsdiagnostiek

Trombine speelt een centrale rol in de bloedstolling en reguleert verschillende pro- en anticoagulante functies. Het potentieel om trombine te genereren kan worden bepaald met de trombinegeneratietest, een stollingstest die de totale balans tussen pro- en anticoagulante eiwitten weerspiegelt. Ondanks het veelvuldige gebruik van de trombinegeneratietest in trombose-onderzoek,

ontbreekt een gestandaardiseerde methode, waardoor toepassing in multicenter studies en de klinische praktijk lastig blijft. Om dit te verbeteren werd, door de invloed van verschillende testvariabelen te onderzoeken, een gestandaardiseerd protocol ontwikkeld voor de trombinegeneratietest en werd dit protocol gebruikt voor het valideren van de meting.

Naast trombine, richt het proefschrift zich in belangrijke mate op stollingsfactor XIa. De laatste jaren is de belangstelling voor factor XI(α) toegenomen vanwege de betrokkenheid van dit stollingseiwit bij de ontwikkeling van trombose, zowel veneus als arterieel<sup>7-9</sup>. Door het ontwikkelen van een nieuwe toepassing van de trombinegeneratietest is het mogelijk geworden de factor XIa concentratie in plasma te bepalen.

## Hypercoagulabiliteit en hart- en vaatziekten

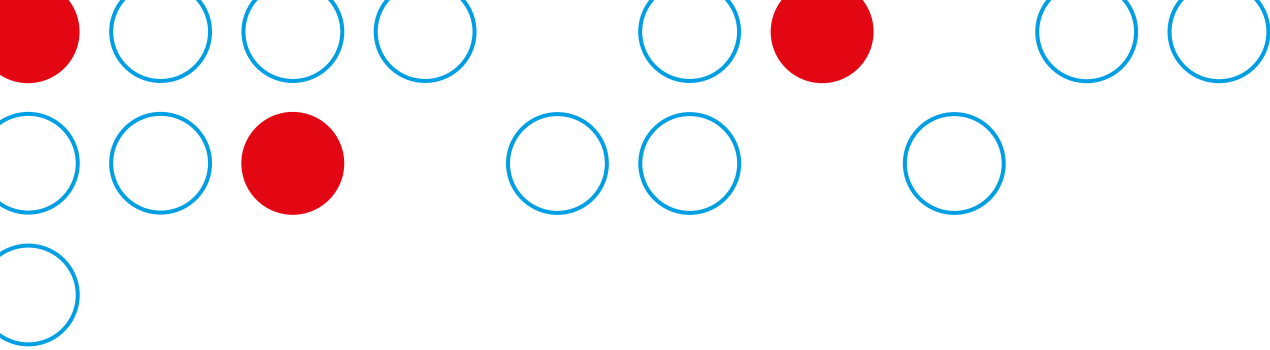
Naast de verbetering en ontwikkeling van nieuwe stollingsdiagnostiek, richt een belangrijk deel van het proefschrift zich op de betrokkenheid van hypercoagulabiliteit bij patiënten met hart- en vaatziekten, waarbij gebruik is gemaakt van de twee gevalideerde stollingstesten: de trombinegeneratietest en de factor XIa assay.

## Coronaire stenttrombose

Ondanks de huidige dubbele antiplaatjestherapie na coronaire stenttrombose krijgt 15% van de patiënten een recidief<sup>10</sup>. In een case-control studie werd het verschil in trombinegeneratie tussen patiënten na een percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing, met en zonder stenttrombose gedurende follow-up, onderzocht. De resultaten toonden dat er in het plasma van patiënten na een stenttrombose, in vergelijking met PCI patiënten zonder stenttrombose, een versnelde en versterkte trombinegeneratie plaatsvindt. Dit wordt mede veroorzaakt door een toegenomen activatie van de intrinsieke stollingsroute en een verminderde functie van de anticoagulante werking van proteïne C. Tevens ontdekten we dat een versnelde en versterkte trombinegeneratie is geassocieerd met een eerder opgetreden stenttrombose. De aangetoonde hypercoagulabiliteit bij patiënten met een status na coronaire stenttrombose suggereert dat naast behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers, er mogelijk een rol zou kunnen zijn voor anticoagulantia om het hoge percentage recidieven bij deze patiëntenpopulatie te verlagen. Mogelijk dat de in ontwikkeling zijnde remmers van de intrinsieke stollingsroute, met name remmers van factor XIa en XIIa, hierbij een rol kunnen spelen.

## Hart- en vaatziekten bij ouderen

In een grote multicenter prospectieve cohort studie (PROSPER studie: PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk<sup>11</sup>) werd gekeken naar de associatie tussen trombinegeneratie en cardiovasculaire events bij ouderen met hart- en vaatziekten of risicofactoren. De resultaten toonden verschillende associaties voor trombinegeneratie met cardiale en cerebrovasculaire



events. Een vertraagde en verlaagde trombinegeneratie was sterk en onafhankelijk geassocieerd met een lager risico op een cerebrovasculair accident (CVA) (HR 0,71 (95%BI: 0,60-0,85), 0,68 (95%BI: 0,58-0,79) voor de piekhoogte en endogene trombine potentiaal, respectievelijk), zowel voor het totaal aantal CVA's (ischemisch & hemorragisch) als de groep bewezen ischemische CVA's. Dit in tegenstelling tot het risico op een myocardinfarct, waarbij enkel een significante associatie werd gevonden voor de piekhoogte, met een positief voorspellende waarde van 1,17 (95%BI: 1,06- 1,28). Mogelijk dat orgaanspecifieke hemostase een rol speelt bij de verschillen in de associaties voor trombinegeneratie met coronaire en cerebrovasculaire eindpunten. De verschillen tussen vaatbedden in de verdeling van stollings- en fibrinolytische factoren in het endotheel zouden een rol kunnen spelen; mogelijk mede door verschillen in lokale effecten van trombine.

### **Acuut myocard infarct (AMI) en acuut coronair syndroom (ACS)**

De factor Xla assay werd als eerste toegepast in een prospectieve cohort studie van patiënten met een AMI. De resultaten lieten zien dat tijdens een coronaire occlusie de concentratie factor Xla significant hoger is dan zes maanden erna. Daarnaast was de factor Xla concentratie significant hoger in AMI patiënten dan in gezonde vrijwilligers.

Het stollingsprofiel van ACS patiënten werd onderzocht in een vervolgstudie waarbij, overeenkomstig de resultaten in stenttrombose patiënten, ook het plasma van ACS patiënten een versterkte trombinegeneratie met toegenomen activatie van de intrinsieke stollingsroute en verminderde anticoagulante werking van proteïne C toonde. Daarnaast observeerden we dat er gedurende een coronaire afsluiting bij ACS patiënten sprake is van een verhoogde factor Xla concentratie in vergelijking met niet-ACS patiënten. Binnen de ACS patiënten hadden ST-elevatie







myocard infarct (STEMI) patiënten het meest trombogene profiel. Een belangrijke ontdekking in deze studie was dat zowel de maximale trombinegeneratie als de concentratie factor XIa onafhankelijke voorspellers waren voor het optreden van een recidief cardiovasculair event, met een odds ratio van ongeveer vijf. Recent onderzoek op het gebied van nieuwe antistollingsmiddelen heeft laten zien dat de nieuwe anti-factor XI behandeling met siRNA minstens zo effectief was als laagmoleculaire gewicht heparine voor de preventie van veneuze trombose na een knieartroplastiek, zonder toename van het bloedingsrisico<sup>12</sup>. In het licht van de bevindingen in het proefschrift en de recente ontwikkelingen op het gebied van nieuwe antistollingsmiddelen, lijkt factor XI een aantrekkelijk doelwit voor antitrombotische therapie. Al zal het toekomstige gebruik ervan bij patiënten met een risico op atherotrombose nog moeten worden onderzocht.

### Conclusie

Concluderend is er bij patiënten met arteriële trombose sprake van hypercoagulabiliteit, met een verhoogde trombinegeneratie en circulerend factor XIa. Het voorspellen van de relatie tussen trombinegeneratie en cardiovasculair risico blijft moeilijk en de resultaten variëren. Verder onderzoek naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan vaatbedspecifieke hemostase kunnen ons begrip over hypercoagulabiliteit en lokale trombinevorming verbeteren. De ontwikkeling van nieuwe stollingstesten zal hopelijk in de toekomst leiden tot verder inzicht in de relatie tussen bloedstolling en cardiovasculaire ziekten. ●

### Referenties

1. Labarthe DR, Dunbar SB. Global cardiovascular health promotion and disease prevention: 2011 and beyond. *Circulation*. 2012;125:2667-2676.
2. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PloS one*. 2013;8(2):e55175.
3. Smith A, Patterson C, Yarnell J et al.. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*. 2005;112(20):3080-7.
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1685-95.
5. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(24):2482-94.
6. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Annals of internal medicine*. 1993;119(8):819-27.
7. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN et al.. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2000;342(10):696-701.
8. Minnema MC, Peters RJ, de Winter R et al. Activation of clotting factors XI and IX in patients with acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(11):2489-93.
9. Butenas S, Undas A, Gissel MT et al. Factor XIa and tissue factor activity in patients with coronary artery disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(1):142-9.
10. van Werkum JW, Heestermans AA, de Korte FI et al. Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases. *Circulation*. 2009;119(6):828-34.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *The American journal of cardiology*. 1999;84(10):1192-7.
12. Buller HR, Bethune C, Bhanot S et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2015;372(3):232-40.



# Patiënten op vitamine K-antagonisten met een mineure bloeding hebben een verhoogd risico op majeure bloedingen door constante, maar onbekende risicofactoren.

Oorspronkelijk artikel:

Van Rein N, le Cessie S, van Vliet IP, Reitsma PH, van der Meer FJM, Lijfering WM, Cannegieter SC. Increased risk of major bleeding after a minor bleed during treatment with vitamin K antagonists is determined by fixed common risk factors. *J Thromb Haemost* 2016; 14:948–52.

Nienke van Rein<sup>1,2</sup>, Felix van der Meer<sup>1</sup>, Willem Lijfering<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>. Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup>. Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>3</sup>. Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

## Samenvatting

**Achtergrond:** patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten (VKA's) met een mineure bloeding hebben een drievoudig verhoogd risico op een majeure bloeding, maar we weten niet waarom dit zo is.

**Doel:** Onderzoeken of kortdurende (bijvoorbeeld griep) of constante (blijvend aanwezige, bijvoorbeeld genetica, chronische ziekten) risicofactoren verklaren waarom patiënten met een mineure bloeding een verhoogd risico hebben op het krijgen van een majeure bloeding.

**Methode:** Patiënten die tussen 2003 en 2013 bij de trombosedienst Leiden zijn begonnen met een VKA behandeling zijn geïnccludeerd, waarbij is onderzocht of in de drie maanden na een mineure bloeding het risico op majeure bloedingen verhoogd is. Twee analyses werden uitgevoerd: een Cox regressie analyse en een case-crossover (CCO) analyse. De CCO corrigeert voor alle risicofactoren voor bloedingen die blijvend aanwezig zijn. De Cox analyse doet dat niet, waardoor de combinatie van beide analysemethoden inzicht geeft of risicofactoren voor bloedingen voornamelijk blijvend aanwezig of kortdurend zijn.

**Resultaten:** 26.130 patiënten werden meegenomen in de analyses, die 7.194 mineure en 913 majeure bloedingen kregen. De Cox analyse liet zien dat patiënten met een mineure bloeding een twee keer zo hoog risico hadden op een majeure bloeding terwijl de CCO, die corrigeert voor alle constante risicofactoren, geen verhoogd risico liet zien.

**Conclusie:** De combinatie van beide analyses suggereert dat de verhoogde kans op een majeure bloeding na een mineure bloeding wordt verklaard door constante risicofactoren. Het is op dit moment nog onbekend welke risicofactoren dat zijn.

## Introductie

Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten (VKA's) worden gemonitord door middel van het meten van de 'international normalised ratio' (INR), wat in Nederland wordt gedaan door trombosediensten<sup>1</sup>. Ondanks het meten van de INR en het zo nodig bijstellen van de dosering, blijven bloedingen de meest voorkomende bijwerking. Majeure bloedingen (zoals bijvoorbeeld een orgaanbloeding) komen bij 1-2% van met VKA behandelde patiënten per jaar voor, terwijl mineure bloedingen (zoals bijvoorbeeld een spontane bloedneus) bij zo'n 15-20% per jaar voorkomt<sup>2</sup>. Eerder onderzoek heeft laten zien dat mensen met een mineure bloeding een drievoudig verhoogd risico hebben op het krijgen van een majeure bloeding<sup>3</sup>. Deze studie is uitgevoerd omdat het onduidelijk is waarom patiënten met een mineure bloeding een verhoogd risico hebben op een majeure bloeding. Groepen risicofactoren waaraan je kan denken zijn tijdelijke (bijvoorbeeld een verhoogde INR, griep) en constante (genetische afwijkingen en chronische ziektes). Om deze twee groepen te onderscheiden hebben we twee analyses uitgevoerd: een Cox analyse en een case-crossover analyse (CCO) (zie tekstkader).

## Methode

Voor het onderzoek hebben we gebruik gemaakt van de patiëntdossiers van de trombosedienst Leiden. Hierbij werd van iedereen die tussen januari 2003 en december 2013 begon met VKA's in kaart gebracht of en wanneer ze een mineure en/of majeure bloeding kregen. Bloedingen werden gedefinieerd als majeur indien deze leidden tot een ziekenhuisopname, bloedtransfusie, symptomatisch waren in een kritisch orgaan of tot het overlijden van de patiënt leidden<sup>4</sup>. Mineure bloedingen waren alle andere geregistreerde bloedingen.



In een Cox analyse worden zowel de tijdelijke als de constante risicofactoren onderzocht. In een CCO worden patiënten met zichzelf vergeleken en daardoor worden alleen tijdelijke risicofactoren onderzocht (risicofactoren die binnen een patiënt veranderen). Immers de constante risicofactoren veranderen binnen één patiënt niet.

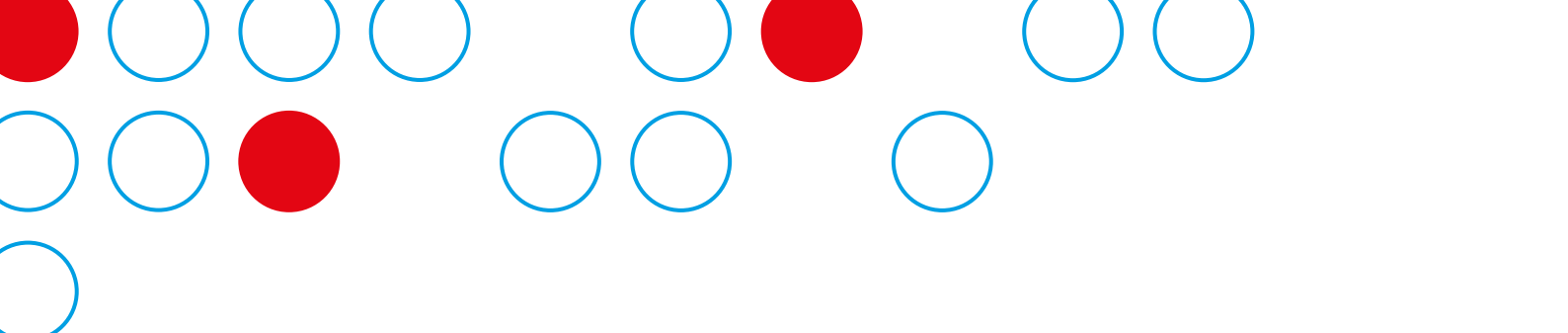
Met behulp van deze data is door middel van een Cox model onderzocht of mensen één, twee en drie maanden na een mineure bloeding een verhoogd risico op een majeure bloeding hadden ten opzichte van alle andere mensen die geen majeure bloeding hebben gehad. Ook hebben we onderzocht of mensen die meer dan drie maanden geleden een mineure bloeding hebben gehad een verhoogd risico op majeure bloedingen houden. In deze analyses hebben we ook gecorrigeerd voor factoren die mogelijk mineure en majeure bloedingen kunnen veroorzaken, zoals leeftijd, geslacht, therapeutisch gebied en gebruik van bloedglucoseverlagende middelen, bloeddrukverlagers, plaatjesaggregatieremmers of non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAID's).

Door niet alleen personen met elkaar te vergelijken (in een zogenoemde Cox analyse), maar ook met zichzelf (in een zogenoemd CCO) konden we ook een uitspraak doen of na een mineure bloeding majeure bloedingen vaker optreden door factoren die niet binnen individuen, maar wel tussen individuen verschillen (bijvoorbeeld erfelijkheid, geslacht, het hebben van chronische ziektes).

### Resultaten

In totaal werden 26.130 patiënten in de studie vervolgd. De gemiddelde leeftijd was 70 jaar en 15.158 patiënten (52%) waren man (**Tabel 1**). De meeste patiënten werden met VKA's behandeld voor atriumfibrilleren (57%) en het therapeutisch gebied van de INR was 2,5-3,5 in 92% van de gevallen. Patiënten werden in de studie gemiddeld 2,1 jaar gevolgd en gedurende deze periode vonden 913 majeure en 7.194 mineure bloedingen plaats. Het risico op een mineure bloeding was 11,7% per behandeljaar en het risico op een majeure bloeding was 1,5% per behandeljaar.

Patiënten hadden (in de Cox analyse waarin verschillen tussen patiënten werden bestudeerd) een 2,4- tot 2,7-voudig verhoogd risico op een majeure bloeding binnen drie maanden na de mineure bloeding (**Tabel 2**). Patiënten die meer dan drie maanden geleden een mineure bloeding hadden meegemaakt hadden een tweevoudig verhoogd risico op een majeure bloeding. De analyse waarin patiënten met zichzelf werden vergeleken (de CCO waarin verschillen binnen patiënten werden bestudeerd of anders gezegd waar een patiënt met



zichzelf werd vergeleken voor en tijdens de bloeding en waarmee dus alleen de invloed van tijdelijke risicofactoren wordt onderzocht) liet zien dat mineure bloedingen niet samenhangen met een verhoogd risico op majeure bloedingen.

### Discussie en conclusie

De Cox analyse liet zien dat patiënten een verhoogd risico op majeure bloedingen hebben na het krijgen van een mineure bloeding. Daarentegen lieten de resultaten van de CCO studie geen verhoogd risico van een majeure bloeding na een mineure bloeding zien. Deze resultaten tonen aan dat het verhoogde risico van een majeure bloeding na een mineure bloeding wordt verklaard door chronische, constante risicofactoren die binnen patiënten hetzelfde blijven. De risicofactoren kunnen natuurlijk wel tussen patiënten verschillen: niet iedereen heeft dezelfde risicofactoren. Voor enkele van deze 'chronische' risicofactoren was al gecorrigeerd in de Cox analyse (geslacht, therapeutisch gebied, diabetes, hypertensie) en deze kunnen de gevonden verschillen dus niet verklaren. Er moeten dus andere verklaringen worden gezocht, maar dat is binnen dit onderzoek niet mogelijk. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan bloedgroep: het is bekend dat patiënten met bloedgroep O minder von Willebrandfactor en factor VIII hebben, waardoor bloed minder makkelijk zou kunnen stollen en mogelijk meer bloedingen optreden<sup>5,6</sup>. Een andere risicofactor kan schade aan de wand van het bloedvat zijn: enkele studies hebben laten zien dat verhoogde concentraties van een marker voor vaatschade ('Soluble Thrombomodulin') samenhangen met een verhoogd bloedingsrisico<sup>7,8</sup>. Als laatste kunnen genetische factoren meespelen: door verschillen in genetica tussen personen hebben patiënten verschillende dosis VKA's nodig<sup>9</sup>. Ook is eerder aangetoond dat patiënten een verhoogd bloedingsrisico kunnen hebben op basis van hun genetisch profiel<sup>10</sup>.

Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat het verhoogde risico van majeure bloedingen na het optreden van een mineure bloeding kan worden verklaard door 'constante', maar verder op dit moment onbekende, risicofactoren. ●

### Literatuurlijst

1. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993;153(13):1557-62.
2. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, et al. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood.* 2008;111(9):4471-6.
3. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Meijer K, et al. Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Br J Haematol.* 2011;153(4):508-14.
4. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. *FNT-normen.* 2015
5. Garcia AA, van der Heijden JF, Meijers JC, et al. The relationship between ABO blood group and the risk of bleeding during vitamin K antagonist treatment. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1418-20.
6. Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion.* 2006;46(10):1836-44.
7. Lind M, Boman K, Johansson L, et al. Thrombomodulin as a marker for bleeding complications during warfarin treatment. *Arch Intern Med.* 2009;169(13):1210-5.
8. van der Heijden JF, Rekké B, Hutten BA, et al. Non-fatal major bleeding during treatment with vitamin K antagonists: influence of soluble thrombomodulin and mutations in the propeptide of coagulation factor IX. *J Thromb Haemost.* 2004;2(7):1104-9.
9. Cooper GM, Johnson JA, Langae TY, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood.* 2008;112(4):1022-7.
10. Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, et al. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med.* 2005;2(10):e312.

**Tabel 1: Klinische karakteristieken**

	Patiënten zonder mineure bloedingen	Patiënten met mineure bloedingen
<b>Patiënten</b>	21.599	4531
<b>Leeftijd</b>	67 (16)	72 (12)
<b>Man</b>	12.764 (53)	2.394 (52)
<b>Vitamine K-antagonist</b>		
<i>Fenprocoumon</i>	21.079 (87)	4.263 (92)
<i>Acenocoumarol</i>	3.251 (13)	357 (8)
<b>Indicatie</b>		
<i>Atriumfibrilleren</i>	13.206 (54)	3.230 (70)
<i>Veneuze trombose</i>	6.303 (26)	795 (17)
<i>Acuut coronair syndroom</i>	11.185 (5)	398 (9)
<i>Anders</i>	4.509 (19)	496 (11)
<b>Andere medicatie</b>		
<i>Plaatjesaggregatieremmers</i>	1.740 (7)	424 (9)
<i>NSAIDs</i>	1.214 (5)	209 (5)
<i>Bloedglucoseverlagende middelen</i>	2.733 (11)	516 (11)
<i>Bloeddrukverlagers</i>	11.175 (46)	2.664 (58)
<b>Therapeutisch gebied</b>		
<i>2,5 - 3,5</i>	22.482 (92)	4.113 (89)
<i>3,0 - 4,0</i>	1.848 (8)	507 (11)

Continue variabelen zijn weergegeven als gemiddelde (standaardafwijking), categorische variabelen als aantal (percentage)

**Tabel 2: Relatie tussen mineure en majeure bloedingen**

	Tijd (Jaren)	Aantal majeure bloedingen	Majeure bloedingen/ 100 jaren	Cox analyse: Hazard ratio (95% BI)	Cox analyse: Hazard ratio* (95% BI)	Case-crossover studie
<b>Geen mineure bloedingen</b>	50.378	668	1,3	referentie	referentie	referentie
<b>1 Maandsanalyse</b>						
<i>Mineure bloeding</i>	538	18	3,3	2,4 (1,5-3,9)	2,2 (1,4-3,5)	0,9 (0,3-2,4)
<b>2 Maandsanalyse</b>						
<i>Mineure bloeding</i>	1.017	35	3,4	2,6 (1,8-3,6)	2,3 (1,6-3,2)	0,8 (0,4-1,6)
<b>3 Maandsanalyse</b>						
<i>Mineure bloeding</i>	1.455	52	3,6	2,7 (2,1-3,6)	2,5 (1,9-3,3)	0,9 (0,5-1,5)

\*Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, therapeutisch gebied, bloedglucoseverlagende middelen, bloeddrukverlagers, plaatjesaggregatieremmers en NSAID's

# De validatie van een nieuw doseeralgoritme, gebaseerd op het omrekenen van de INR

Maarten Beinema.

Oorspronkelijk artikel: Beinema MJ, van der Meer FJM, Brouwers JRBJ, Rosendaal FR. Optimization of vitamin K antagonist drug dose finding by replacement of the international normalized ratio by a bidirectional factor: validation of a new algorithm. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 479–84.

Het doseren van vitamine K-antagonisten (VKA's) is niet eenvoudig. Uit de Samenvatting Medische Jaarverslagen ([www.fnt.nl](http://www.fnt.nl)) van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) blijkt dat er een grote spreiding is van de Tijd in Therapeutische Range (TTR) tussen de diensten en uit internationale studies blijkt dat de TTR wereldwijd erg verschillend is.

Eén van de problemen die bij het doseren van de VKA's optreedt is dat het doseren gebeurt op geleide van de International Normalised Ratio (INR). De INR is echter een door de World Health Organisation (WHO) bedacht getal, waarbij je goed moet weten wat deze waarde betekent. De INR wordt berekend aan de hand van de protrombinetijd (PT) op basis van de volgende formule:

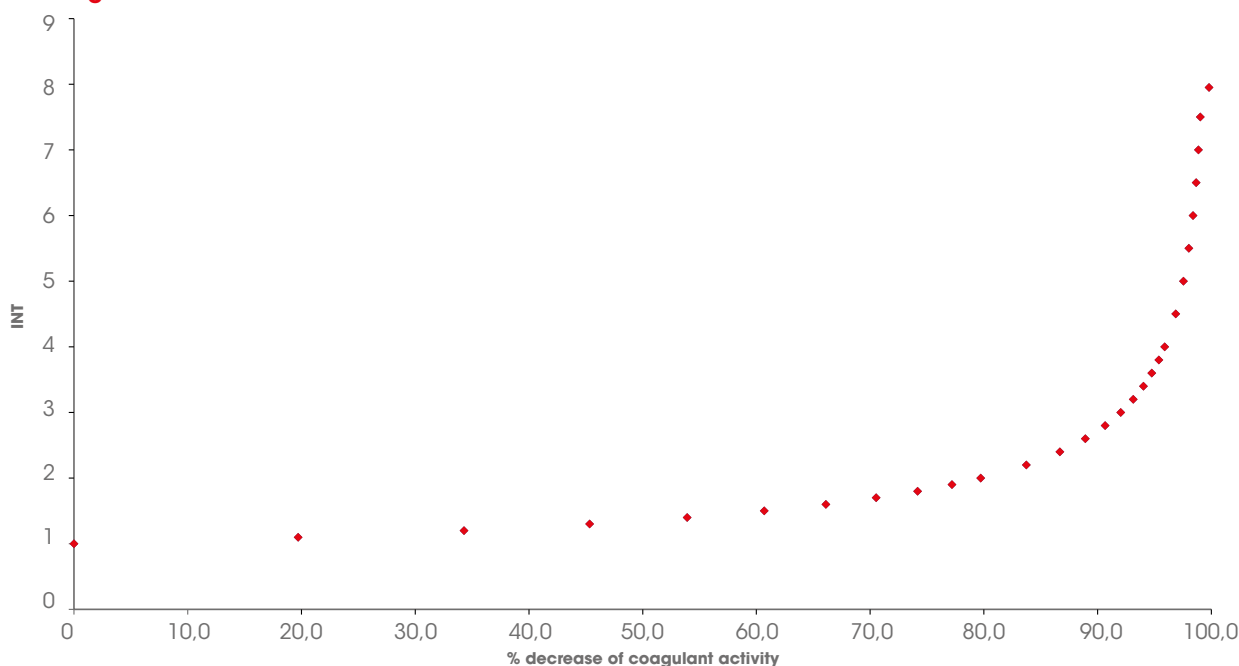
$$\text{INR} = [\text{PT test} / \text{PT normaal}]^{\text{ISI}}$$

Hierbij is de "PT test" het aantal secondes dat je meet bij een patiënt, "PT normaal" het gemiddelde van een aantal gezonde

proefpersonen en de "ISI" is de gevoeligheid van het gebruikte tromboplastine. De INR is dus een maat voor de antistolling, maar het is niet een lineaire maat. De schaal begint bij een INR waarde van 1 voor mensen die geen antistolling gebruiken en loopt op bij het gebruik van anticoagulantia. Bij een INR van 2 is het gehalte van stollingseiwitten dat nodig is voor de stolling (Factor II, VII, IX en X) al gedaald met 80%. Bij een INR van 5 is er nog maar 3% van de factoren over (**figuur 1**). De meeste patiënten hebben een INR therapeutisch gebied van 2,0 – 3,0. Een INR waarde van boven de 5,0 is al erg onbetrouwbaar en INR waarden boven de 8,0 kun je beschouwen als niet zinvol; patiënten met een INR waarde boven 5,0 zijn doorgeschooten. De INR schaal is dus niet een lineaire schaal, maar een ratio. Het verschil tussen de range INR 1,0 – 2,0 is dus niet hetzelfde als bij de range 4,0 – 5,0.

Het nieuwe doseeralgoritme is gebaseerd op het omrekenen van de INR naar een nieuwe, lineaire factor. Deze factor hangt af van de targetwaarde die je wilt bereiken. Voor het lage

**Figuur 1**



Het verband tussen de INR en de afname van de stollingseiwitten. Bij een INR van 2,0 is de afname 80% en bij een INR van 5,0 is er minder dan 3% over

therapeutisch gebied (INR 2,0 – 3,0) is de targetwaarde gedefinieerd als 2,7 INR.

De factor (genaamd Bidirectionele Factor (BF) is gedefinieerd voor de targetwaarde van 2,7 als: **BF = - (1 - ln(INR))**

Voor een targetwaarde van 2,5 is dit: **BF = - (0,92 - ln(INR))**

En voor een targetwaarde van 3,0 is dit: **BF = - (1,10 - ln(INR))**

Bidirectioneel wil zeggen dat de schaal twee kanten opgaat, van ca. -1,1 tot +1,2.

Het verband tussen de BF en de INR is als volgt (**tabel 1**)

**Tabel 1: Het verband tussen de INR en de BF**

Targetwaarde INR			
	2,5	2,7	3
INR	BF		
1,0	-0,9	-1,0	-1,1
1,2	-0,7	-0,8	-0,9
1,4	-0,6	-0,7	-0,8
1,6	-0,4	-0,5	-0,6
1,8	-0,3	-0,4	-0,5
2,0	-0,2	-0,3	-0,4
2,2	-0,1	-0,2	-0,3
2,4	0,0	-0,1	-0,2
2,6	0,0	0,0	-0,1
2,8	0,1	0,0	-0,1
3,0	0,2	0,1	0,0
3,2	0,2	0,2	0,1
3,4	0,3	0,2	0,1
3,6	0,4	0,3	0,2
3,8	0,4	0,3	0,2
4,0	0,5	0,4	0,3
4,2	0,5	0,4	0,3
4,4	0,6	0,5	0,4
4,6	0,6	0,5	0,4
4,8	0,6	0,6	0,5
5,0	0,7	0,6	0,5
6,0	0,9	0,8	0,7
7,0	1,0	0,9	0,8
8,0	1,2	1,1	1,0

Op basis van de BF kun je nu de nieuwe dosering berekenen volgens de formule: **ND = VD - (VD \* SF \* BF)**

Hierbij is ND de nieuwe dosering (gemiddeld aantal tabletten per dag), VD de vorige dosering, SF de Stabiliteit Factor en BF de Bidirectionele Factor. De SF wordt berekend op basis van de laatste INR uitslagen en geeft aan hoe stabiel een patiënt is ingesteld. Bij een perfect ingestelde patiënt is de SF 0 (nul) en

wordt bij een afwijkende INR de dosering niet aangepast. Bij een nieuwe patiënt is de SF soms wel 0,7 en wordt de dosering bij een afwijkende INR behoorlijk aangepast.

Voor de berekening van de SF hebben we deze formule gebruikt: **SF = (((BF2\*BF2 + BF1\*BF1)/2)/2) + (abs(BF0-BF1) / 20)** waarbij BF0 de huidige BF is, BF1 de vorige etc..

Om deze berekening te valideren hebben we het volgende bedacht. We hebben de uitkomsten van de nieuwe berekening (gebaseerd op de laatste drie INR uitslagen en de vorige dosering) vergeleken met doseringen die naar patiënten zijn gestuurd door drie trombosediensten. Deze trombosediensten presteerden bovengemiddeld in het Medisch Jaarverslag van de FNT. De aanname was dat de berekende nieuwe dosering (100% automatisch) vergelijkbaar moet zijn met de dosering van de diensten (30-50% handmatig). De diensten gebruikten Trodis (Infotrom) of PortaVita.

Het resultaat van de vergelijking was dat de berekening volgens de nieuwe methode goed overeenkomt met de dosering door de trombosediensten. Er waren 6 datasets (3 diensten, met zowel acenocoumaol als fenprocoumon). In totaal werden 20.892 doseringen vergeleken. De standaard deviatie (SD) varieerde tussen 1,8% en 3,8%, hetgeen wil zeggen dat de doseringen in de meeste gevallen nagenoeg hetzelfde waren. De grootste verschillen werden gezien bij sterk afwijkende INR waarden en bij zeer onstabiele patiënten.

De conclusie was dat de nieuwe methode zeer veelbelovend lijkt. De volgende stap is het opzetten van een prospectief onderzoek, waarbij we (het liefst geblindeerd) dit algoritme willen vergelijken met de bestaande algoritmes. Op dit moment zijn we aan het nadenken over een studieopzet. Het algoritme zal dan ingebouwd moeten worden in de bestaande computerprogramma's. Ook moet nog nagedacht worden over het berekenen van de SF. Dit kan gebeuren op basis van een eenvoudige formule, maar er kan ook gebruik gemaakt worden van meer geavanceerde statistische methoden. Het algoritme kan gebruikt worden voor alle middelen (acenocoumarol, fenprocoumon, maar ook voor warfarine), al moet dit wel in de praktijk bewezen worden.

De INR kan gebruikt blijven worden in de praktijk; het gebruik van de BF kan echter bijdragen in het begrip van de antistollingsbehandeling. De SF kan een verrijking zijn van de Tijd in Therapeutische Range (TTR), omdat een patiënt met schommelende INR waarden, die in feite niet erg stabiel is, toch een goede TTR kan hebben als de uitslagen afwisselend te hoog en te laag zijn. Al met al is de nieuwe methode veelbelovend, ook al omdat er minder handmatig gedoseerd hoeft te worden, waardoor de uniformiteit tussen trombosediensten kan toenemen. ●



**FEDERATIE** VAN NEDERLANDSE  
TROMBOSEDIENTEN

## Colofon

Redactie: drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer  
J. Biedermann, arts-onderzoeker Star-MDC en Erasmus MC ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus trombosedienst Medlon BV ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT  
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum  
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 3-2016 is woensdag 19 oktober 2016 ● ISSN: 1380-2232

---