

Quality of contemporary anticoagulation management in atrial fibrillation

Citation for published version (APA):

Seelig, J. (2022). *Quality of contemporary anticoagulation management in atrial fibrillation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220608js>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220608js](https://doi.org/10.26481/dis.20220608js)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende hartritmestoornis en komt met name voor bij ouderen. Gezien de toenemende vergrijzing is de verwachting dat het aantal mensen met AF zal blijven toenemen. Dit is problematisch, want AF is geassocieerd met een sterk verhoogd risico op trombose (d.w.z. vorming van een bloedprop), wat ernstige lichamelijke gevolgen kan hebben en kan leiden tot ziekenhuisopnames of in het ernstigste geval de dood. Behandeling met antistollingsmedicijnen (ook wel foutief bekend als 'bloedverdunner') is zeer effectief om dit tromboserisico te verlagen, maar verhoogt daarentegen het bloedingsrisico sterk. Dit laatste kan ook ernstige gevolgen hebben, waarbij het optreden van een hersenbloeding het meest gevreesd wordt. In grote, gerandomiseerde onderzoeken zijn de veiligheid en effectiviteit van antistollingsmedicijnen al eerder aangetoond. Het is echter belangrijk om deze gegevens aan te vullen met data uit de dagelijkse praktijk, aangezien zaken als het opvolgen van richtlijnen of therapietrouw van medicatiegebruik de veiligheid en effectiviteit van deze antistollingsmedicijnen behoorlijk kan beïnvloeden. Ook kan het lastig zijn om de resultaten van gerandomiseerde onderzoeken te vertalen naar de dagelijkse praktijk, aangezien de patiënten die in deze studies deelnamen sterk geselecteerd waren en nauw in de gaten gehouden werden. Hierdoor is niet iedere patiënt even goed vertegenwoordigd in deze studies en is de therapietrouw in deze studies waarschijnlijk hoger dan dat realistisch is voor de alledaagse patiënt. Aangezien er risico's zitten aan het (onder)behandelen van patiënten met antistollingsmedicijnen is het van belang om het dagelijks gebruik van deze medicijnen beter in kaart te brengen. Dit heeft als doel om de veiligheid en effectiviteit van antistollingsmedicijnen bij patiënten met AF verder te verbeteren.

In dit proefschrift is onderzoek beschreven naar de kwaliteit van antistollingsgebruik in de dagelijkse praktijk bij patiënten met AF. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste resultaten uit dit proefschrift in het Nederlands samengevat weergegeven.

In **Hoofdstuk 2** wordt het ontwerp en de gedachte achter de landelijke DUTCH-AF studie weergegeven. Deze studie heeft als doel om de veiligheid en effectiviteit van antistollingsgebruik bij patiënten die recent zijn gediagnosticeerd met AF in kaart te brengen. Hierbij focust de DUTCH-AF studie zich met name op de therapietrouw (neemt de patiënt de medicijnen wel in?) en therapiepersistentie (hoe lang gebruikt de patiënt de medicijnen door?) van antistollingsmedicijnen. Daarnaast wordt in deze studie onderzocht of de juiste doseringen voorgeschreven worden en wordt er in kaart gebracht wat voorspellers zijn van bloedingen als bijwerking van deze antistollingsmedicijnen. Tevens vormt deze studie in nauwe samenwerking met de Nederlandse Hart Registratie (NHR) de basis van een landelijke AF-kwaliteitsregistratie. De NHR is een organisatie die zich bezighoudt met hoogwaardige kwaliteitsregistraties van onder andere hartoperaties en -interventies, maar sinds 2018 is daar ook de AF-registratie bijgekomen. Door de samenwerking met de NHR blijft de studiedata behouden voor toekomstige onderzoeken en kwaliteitsevaluaties, en kan de huidige data en kennis verder uitgebreid worden. Tevens kan de data gemakkelijk gekoppeld worden met de andere kwaliteitsregistraties binnen de NHR, wat tevens toekomstig onderzoek bevordert. Ook is DUTCH-AF zo ontworpen dat studiedeelnemers in de toekomst eenvoudig benaderd mogen en kunnen worden om vervolgonderzoek mogelijk te maken. Op deze manier kan op een gemakkelijke manier een grote groep patiënten sneller benaderd worden, waardoor toekomstig onderzoek binnen patiënten met AF goedkoper en gemakkelijker wordt.

In **Hoofdstuk 3** worden de eerste resultaten van de DUTCH-AF studie gepresenteerd. De patiëntkarakteristieken van de eerste 4500 geïncludeerde patiënten worden beschreven, waarbij gekeken werd of antistollingsmedicijnen wel juist gedoseerd worden op basis van de Europese aanbevelingen. Waar voorheen AF patiënten behandeld werden met vitamine K antagonist (VKA), worden tegenwoordig steeds meer patiënten behandeld met non-vitamine K orale anticoagulantia (NOAC). De NOAC's hebben als voordeel dat er sprake is van een (grotendeels) vaste dosering, er geen controle via trombosediensten nodig is, en dat uit onderzoek is gebleken dat ze minstens net zo goed en veilig zijn als VKA's met het bijkomend voordeel dat er minder hersenbloedingen optreden. Voor het doseren van NOAC's zijn criteria opgesteld door het Europees Medicijn Agentschap, welke gebaseerd zijn op de gerandomiseerde studies waarin deze medicijnen onderzocht zijn. Het is belangrijk dat deze criteria goed gevolgd worden in de dagelijkse praktijk, gezien 'off-label' (d.w.z. gebruik van een dosis waarvoor deze niet geregistreerd is) gebruik van NOAC's in verschillende eerdere studies geassocieerd is met het optreden van meer beroertes, bloedingen en/of ziekenhuisopnames. Uit de resultaten van DUTCH-AF blijkt dat zowel over- als onderdoseren van NOAC's (2.4% en 4.2% van de NOAC gebruikers, respectievelijk) in Nederland weinig voorkomt,

zeker in vergelijking met andere landen. Onafhankelijke voorspellers voor overdoseren waren een slechtere nierfunctie en een lagere leeftijd. Onafhankelijke voorspellers voor onderdoseren waren een hogere leeftijd, een slechtere nierfunctie, een lager gewicht, de aanwezigheid van bloedarmoede, kanker, en gebruik van antiplaatjetherapie. De voorspellers leeftijd, nierfunctie en gewicht zijn niet onverwacht, gezien deze ook in de NOAC dosisaanpassingscriteria gebruikt worden om te bepalen welke NOAC dosis een patiënt zou moeten krijgen. Echter, deze patiënten voldeden ondanks hun leeftijd, gewicht en nierfunctie niet aan deze criteria, en dus zijn de criteria hier niet goed toegepast. Ook bloedarmoede, actieve kanker en gebruik van antiplaatjetherapie zijn niet onverwacht als voorspellers van onderdoseren, aangezien deze factoren geassocieerd zijn met een verhoogd bloedingsrisico. Het tegen de dosisaanpassingscriteria in verlagen van de NOAC dosis bij deze factoren is echter niet goed onderzocht, en zou ook averechts kunnen uitpakken met een toegenomen risico op trombose. Momenteel is DUTCH-AF nog bezig met de follow-up fase, maar zodra deze is afgerond zal DUTCH-AF meer licht kunnen laten schijnen op het vóórkomen van bloedingen, trombose en sterfte bij Nederlandse AF patiënten die onder- of overgedoseerd worden.

In **Hoofdstuk 4** worden tevens resultaten van de DUTCH-AF studie beschreven, ditmaal met de focus op de richtlijnen over de indicatie van antistollingsmedicijnen bij AF goed worden opgevolgd. Om te bepalen of een patiënt antistollingsmedicijnen voorgeschreven zou moeten krijgen bij AF wordt doorgaans de CHA₂DS₂-VASc risicoscore gebruikt. Deze score bestaat uit factoren als suikerziekte, hoge bloeddruk of vrouwelijk geslacht welke elk 1 of 2 punten in de score oplevert; hoe hoger de score hoe hoger het ingeschatte risico op een beroerte. Huidige richtlijnen bevelen aan om bij vrouwen met een score van 3 of hoger, en bij mannen met een score van 2 of hoger, antistollingsmedicijnen voor te schrijven. Bij vrouwen met een score van 2 of mannen met een score van 1 zou het overwogen moeten worden (in principe wél voorschrijven), en bij vrouwen met een score van 1 of mannen met een score van 0 is er geen lange termijn indicatie voor antistollingsmedicijnen. In DUTCH-AF zagen we een significant verschil in de mate waarin antistollingsmedicijnen tussen vrouwen en mannen waren voorgeschreven in de categorie waarbij antistollingsmedicijnen overwogen moeten worden. In deze categorie kreeg 89.6% van de vrouwen en 81.2% van de mannen antistollingsmedicijnen voorgeschreven, terwijl zowel de mannen als vrouwen een even sterke indicatie hadden voor deze medicijnen. Ook wanneer er gecorrigeerd werd voor andere risicofactoren voor beroerte bleef dit verschil bestaan. Hiermee lijkt het erop dat artsen vrouwen met een CHA₂DS₂-VASc score van 2 als hoger risico inschatten dan mannen met een CHA₂DS₂-VASc score van 1, dit terwijl eerdere onderzoeken lieten zien dat beiden een vergelijkbaar risico hebben om een beroerte te krijgen. Wij bevelen daarom in dit hoofdstuk aan om de CHA₂DS₂-VA score (minus

'Sc', 'sex category') te gebruiken voor het bepalen van de antistollingsindicatie. Dit raden we enerzijds aan omdat geslacht geen rol speelt in de beslissing om wel of niet antistollingsmedicijnen te starten, en anderzijds omdat hiermee mogelijk een ongerechtvaardigd verschil in antistollingsgebruik tussen mannen en vrouwen voorkomen kan worden.

In **Hoofdstuk 5** worden de resultaten van de wereldwijde GARFIELD-AF studie beschreven. Deze studie had als doel om trends in het gebruik van antistolling bij patiënten met een recente diagnose van AF te onderzoeken, en om te onderzoeken of de richtlijnen over de indicatie van antistollingsmedicijnen bij AF goed worden opgevolgd. De 1189 in Nederland geïncludeerde patiënten vormden het grootste cohort van Nederlandse AF patiënten die tot dan toe, vóór DUTCH-AF, omschreven waren. Deze studie laat voor het eerst de transitie van het Nederlandse antistollingslandschap van een met name op VKA naar een op NOAC-gebaseerde AF-zorg zien. Opvallend hierbij is dat de initiële transitie gedurende de jaren 2011-2014 langzaam verliep, maar dat na deze periode NOAC's snel omarmd werden voor de behandeling van AF in deze studie. Tevens valt op dat antistollingsgebruik in Nederland bij AF hoog is; het hoogste van alle 35 onderzochte landen. Het ingezette antitrombotische beleid verloopt hiermee grotendeels volgens de richtlijnen, maar een klein deel van de patiënten kreeg ondanks een antistollingsindicatie toch geen antistolling of alleen antiplaatjetherapie voorgeschreven. Redenen hiervoor waren helaas vaak niet te achterhalen, maar van de te achterhalen argumenten kwamen 'laag risico op beroerte' en 'bloedingsrisico' het vaakst voor.

In **Hoofdstuk 6** worden de 2-jaarsuitkomsten van het Nederlandse en Belgische cohort van de GARFIELD-AF registratie beschreven. Ondanks de overeenkomsten tussen deze twee landen is er in de afgelopen jaren een verschillende aanpak geweest wat betreft het antistollingsbeleid bij AF-patiënten. Het eerste verschil is dat tot januari 2016 Nederlandse patiënten die een VKA gebruikten behandeld waren met een hogere streef 'International Normalized Ratio' (INR, een maat voor de stollingstijd van bloed) dan in België (streefwaarde INR 2,5-3,5 versus 2,0-3,0, respectievelijk). Sinds 2016 zijn de INR-streefwaarden in Nederland echter verlaagd om te voldoen aan huidige internationale richtlijnen. Het tweede verschil is dat NOAC's veel sneller geïmplementeerd werden in de België dan in Nederland, waarbij in GARFIELD-AF in 2012 al meer dan 50% van de Belgische patiënten een NOAC gebruikten, tegenover 3% van de Nederlandse patiënten. Het is onbekend wat de impact van dergelijke verschillen in antistollingsbeleid zijn op de incidentie van bloedingen en beroertes. Omdat de patiëntkarakteristieken tussen deze twee landen vrij vergelijkbaar zijn, bood de GARFIELD-AF registratie een unieke kans om dit beter in beeld te brengen. In totaal waren er 2891 patiënten met een recente diagnose van AF geïncludeerd in België en Nederland tussen 2010 en 2016. Alhoewel er in

Nederland 33% meer ernstige bloedingen werden gezien dan in België, waren de verschillen in bloedingen, sterfte en herseninfarct/trombose niet significant verschillend tussen beide landen. Het was echter niet goed mogelijk om te bepalen wat de impact van de eerder genoemde verschillen los van elkaar was op deze cijfers. Tevens waren er te weinig patiënten geïncludeerd om betrouwbaar aan te kunnen tonen of de gevonden verschillen op toeval berusten, ondanks dat dit het grootste cohort AF-patiënten in zowel Nederland als België betrof. Ondanks deze tekortkomingen biedt deze studie een eerste inzicht in de uitkomsten van de tot dan toe grootste groep AF-patiënten in Nederland en België, en onderstreept deze studie het belang van een goed opgezette, landelijke AF-registratie.

In **Hoofdstuk 7** is een overzicht beschreven van de huidige literatuur over de veiligheid en effectiviteit van het wel of niet voorschrijven van antistolling bij specifiek patiëntgroepen waarbij in de praktijk veel discussie over de toegevoegde waarde van antistolling bij AF bestaat. We hebben in dit hoofdstuk specifiek gekeken naar patiënten met een hoog ingeschat bloedingsrisico of een doorgemaakte ernstige bloeding, en naar kwetsbare ouderen. Bij deze patiëntgroepen is het van belang om een weloverwogen keuze te maken op basis van de meest recente onderzoeksresultaten, aangezien deze patiënten vaak zowel een hoog bloedings- als beroeterisico hebben. Over het algemeen lijkt het voorschrijven van antistolling voordelig te zijn, aangezien het risico op een herseninfarct bij deze patiëntcategorieën vaak een stuk hoger ligt dan het risico op een (hersens)bloeding. Het is hierbij met name van belang dat gepoogd wordt om het bloedingsrisico zo laag mogelijk te maken. Het lijkt in de regel niet verstandig te zijn om hiervoor antistolling te onthouden, maar om het bloedingsrisico te verlagen door modificeerbare risicofactoren zoals hypertensie of overmatig alcoholgebruik aan te pakken.

CONCLUSIE

Atriumfibrilleren is een veelvoorkomende aandoening, waar het vóórkomen ervan door de vergrijzing alleen maar verder zal toenemen. De verwachte toename aan trombose en bloedingen maakt het noodzakelijk dat de antistollingsbehandeling van AF in de praktijk de meest recente aanbevelingen van de richtlijnen en de vooruitgang in de literatuur volgt, in een poging om deze aantallen zo laag mogelijk te houden. Vóór dit proefschrift was de kwaliteit van de hedendaagse antistollingsbehandeling bij Nederlandse patiënten met AF een grotendeels onbekend gebied. Met de resultaten van de GARFIELD-AF studie en de eerste resultaten van de DUTCH-AF studie heeft dit proefschrift een eerste, landelijk inzicht verschaft in de Nederlandse antistollingsbehandeling bij AF. Kernpunten van dit proefschrift waren het onderzoeken van de omvang en determinanten van off-label NOAC doseren, de omvang van het niet naleven van antistollingsrichtlijnen alsmede het hedendaagse optreden van trombose, bloedingen en sterfte bij Nederlandse AF patiënten. Ook is met DUTCH-AF de basis gelegd voor een langlopend, landelijk AF-register dat ons nieuwe inzichten zal blijven verschaffen over de behandeling van AF. Hiermee blijven we onze kennis over de veiligheid en effectiviteit van (antistollings)behandeling in de praktijk verbeteren, met als doel om te achterhalen waar mogelijke verbeteringen in de (antistollings)zorg kunnen worden aangebracht.