



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Towards improvement of oral anticoagulant therapy

Leeuwen, Y. van

Citation

Leeuwen, Y. van. (2009, April 2). *Towards improvement of oral anticoagulant therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13716>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13716>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 9

Samenvatting

Samenvatting

Ondanks dat de kwaliteit van de antistollingsbehandeling met vitamine K antagonisten door de jaren heen is verbeterd, bestaat er nog steeds het risico op het krijgen van een trombotisch- dan wel bloedingscomplicatie. Het risico op een complicatie neemt toe wanneer patiënten te sterk, dan wel niet sterk genoeg ontstold zijn. Verbeteringen in doseerstrategieën zijn daarom wenselijk. In dit proefschrift worden diverse onderzoeken beschreven die als doel hebben het doseren of controleren van de orale antistollingsbehandeling te optimaliseren.

Strategieën voor het verbeteren van doseren van orale anticoagulantia

In een dubbelblind gerandomiseerde gecontroleerde trial hebben we het doseren met behulp van een eenvoudig computer algoritme hebben vergeleken met doseren met behulp van een computer algoritme waarin de gevoeligheid van de patiënt voor vitamine K antagonisten geïncorporeerd was. In deze studie hebben we laten zien dat de kwaliteit van de behandeling niet toeneemt bij gebruik van het nieuwe algoritme, gemeten aan de hand van het percentage tijd dat in de therapeutische zone is doorgebracht (**hoofdstuk 2**). Ook de tijd tussen twee INR controles was gelijk in beide groepen, hoewel de interquartile range (IQR) wijder was bij het nieuwe algoritme. Aan de andere kant was het nieuwe algoritme wel efficiënter omdat deze meer doseervoorstellen genereerde en de voorstellen ook vaker door de arts geaccepteerd werden. Het standaard algoritme genereerde een acceptabel voorstel in 55.3% van de gevallen, tegen 77.4% door het nieuwe algoritme. Tot slot, in bijna alle gevallen waarbij het standaard algoritme niet in staat was een doseervoorstel te genereren, was dit wel het geval bij het nieuwe algoritme. In deze gevallen was het nieuwe algoritme net zo goed als een arts zonder de hulp van een computer algoritme.

Soms moet een patient switchen van vitamine K antagonist vanwege een overgevoeligheidsreactie of een zwangerschapswens, waarbij een langwerkend middel niet geprefereerd wordt. In **hoofdstuk 3** hebben we omrekeningsfactoren onderzocht tussen de onderhoudsdoseringen van de 3 meest gebruikte vitamine K antagonisten. We observeerden dat de onderhoudsdosering van warfarine 0.41 (95%BI 0.39-0.43) keer de onderhoudsdosering van fenprocoumon was. De omrekeningsfactor tussen acenocoumarol en fenprocoumon was 0.84 (95%BI 0.79-0.89) en tussen acenocoumarol en warfarine 1.85 (95%BI 1.78- 1.92).

In een prospectief cohort onderzoek met 220 Italiaanse patiënten die startten met een orale antistollingsbehandeling met acenocoumarol beschreven in **hoofdstuk 4**, laten we zien dat CYP2C9*3 geassocieerd was met een 25% dosis reductie en een verhoogd risico op een doorgesloten antistolling (INR>6) op dag 4. Twee kopieën van de VKORC1*2 allelen waren geassocieerd met een 45% dosis reductie en een verhoogd risico een doorgesloten antistolling. Zowel VKORC1*3 als VKORC1*4 homozygotie was geassocieerd met een verhoogde dosis behoefte en een verlaagd risico op doorgesloten antistolling. Het VKORC1*3 of *4 en CYP2C9*1 genotype gecombineerd was geassocieerd met de hoogste dosis behoefte en de laagste INR op dag 4; VKORC1*2 en CYP2C9*3 met de laagste dosis behoefte, de hoogste INR en een verhoogd risico op een doorgesloten antistolling. Hoewel ze beiden ongeveer 50% van de tijd binnen de therapeutische zone zijn, zijn dragers van VKORC1*3 of *4 + CYP2C9*1 een hoger percentage van de overgebleven tijd boven de therapeutische zone, terwijl dragers van VKORC1*2 + CYP2C9*3 een hoger percentage van de tijd beneden de therapeutische zone zijn.

Relevantie van verbeterde doseerstrategieën voor de klinische praktijk

In de afgelopen jaren is interesse in het doseren van medicijnen op individuele basis gebaseerd op het genetische profiel toegenomen. Voor sommige medicijnen kunnen genetische factoren voor een belangrijk deel verantwoordelijk zijn voor van de variabiliteit bij patiënten. Ook de variabiliteit in de respons op vitamine K antagonisten kan gedeeltelijk worden verklaard door genetische variabiliteit. In overeenstemming met de resultaten gepresenteerd in hoofdstuk 4 hebben verschillende andere studies gerapporteerd dat variaties van CYP2C9 en VKORC1 belangrijk zijn voor patiënten die warfarine of fenprocoumon gebruiken, alhoewel dit niet in alle studies gevonden is. Een patiënt-specifiek doserings advies dat rekening houdt met het specifieke genotype van de patiënt leidt mogelijk tot betere doseeradviezen en minder frequent doorschieten van antistolling in de startfase van de behandeling. Zoals we hebben laten zien in hoofdstuk 4, hebben patiënten met een genotype dat hen gevoeliger maakt voor vitamine K antagonisten een lagere onderhoudsdosering en hebben zij een verhoogd risico op het doorschieten van de antistolling in de beginfase van behandeling. Het is waarschijnlijk dat het reduceren van de startdoseringen van deze patiënten resulteert in het minder frequent doorschieten van de antistolling, en dus mogelijk een verlaagd risico op bloedingscomplicaties. Echter, kennis van het specifieke genotype van de patiënt is waarschijnlijk minder van belang in de onderhoudsfase van de behandeling. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 resulteerde het doseren met behulp van een computer algoritme waarin de gevoeligheid voor het antistollingsmiddel geïncorporeerd was niet tot een verhoogde kwaliteit van de behandeling in de onderhoudsfase. De gevoeligheidsfactor die gebruikt werd door het algoritme was gebaseerd op de respons van de patiënt op eerdere doses. Deze respons hangt gedeeltelijk af van het genotype van de specifieke patiënt waardoor het effect van het genotype al opgenomen is in de berekende gevoeligheidsfactor.

Het gebruiken van één algoritme voor het generen van doseervoorstellen is het meest efficiënt voor de dagelijkse klinische praktijk. Een algoritme dat rekening houdt met het genotype van de specifieke patiënt is mogelijk geschikter dan een algoritme zonder deze informatie, door het mogelijke voordeel in de startfase van behandeling. Echter, de respons op vitamine K antagonisten is niet alleen maar afhankelijk van het genetisch profiel van de patiënt. Het verwijderen van de variabiliteit in de respons veroorzaakt door het genetisch profiel, laat nog een substantieel gedeelte van de variabiliteit in de respons op vitamine K antagonisten over en het effect op klinische eindpunten weegt mogelijk niet op tegen de kosten van het genotyperen. Een voorwaarde voor het genotype gemedieerde doseren is het beschikbaar zijn van sneltesten, aangezien het genotype al voorhanden moet zijn voor het eerste doseeradvies. Om dit mogelijke voordeel van genotype gemedieerd doseren te onderzoeken zou er een gerandomiseerde gecontroleerde trial uitgevoerd moeten worden.

Met behulp van de berekende vermenigvuldigingsfactoren gerapporteerd in hoofdstuk 3 kunnen artsen de nieuwe onderhoudsdosering schatten wanneer een patiënt van één vitamine K antagonist naar een andere moet wisselen. Echter, er zijn twee belangrijke beperkingen voor gebruik van deze vermenigvuldigingsfactoren. Allereerst, het genotype van de patiënt kan van invloed zijn op de vermenigvuldigingsfactor, omdat uit andere onderzoeken bekend is dat de gevoeligheid voor verschillende vitamine K antagonisten per genotype verschilt. In theorie kan wisselen bij een patiënt met een genotype dat resulteert in een extreme gevoeligheid voor warfarine maar niet voor fenprocoumon, resulteren in een te lage dan wel een doorgeschoten antistolling, afhankelijk van de richting van het wisselen. In onze studie beschreven in hoofdstuk 3 konden we dit helaas niet onderzoeken omdat van deze patiënten geen DNA beschikbaar was. Ten

tweede hebben we alleen vermenigvuldigingsfactoren berekend voor de onderhoudsdosering. Aangezien voor het wisselen van de ene vitamine K antagonist naar de andere ook een overgangsschema nodig is, blijft onbekend welke doses in de eerste dagen na het wisselen nodig zijn voor een optimale veiligheid. Slechts één andere studie heeft een overgangsschema voor het wisselen van fenprocoumon naar warfarine onderzocht in poliklinische patiënten. Vanwege deze twee belangrijke beperkingen, zal in de eerste dagen na het wisselen toch frequente INR controle nodig zijn.

Toekomstige studies die het wisselen tussen verschillende types vitamine K antagonisten onderzoeken moeten aandacht besteden aan de invloed van het genotype op de vermenigvuldigingsfactor, alsmede aan het optimale doseringsschema voor de periode vlak na het wisselen.

Stabiliteit van orale antistollingsbehandeling.

Naast het verbeteren van het doseren van antistollingsmiddelen, is het monitoren van patiënten ook belangrijk. Wanneer men in staat is patiënten te identificeren die een verhoogd risico hebben op complicaties, kunnen er voorzorgsmaatregelen worden getroffen teneinde deze complicaties te voorkomen.

In een onderzoek met 630 deelnemers met mechanische hartklep prothesen vonden we dat instabiele antistolling geassocieerd was met een verhoogd risico op bloedings- en trombotische complicaties (**hoofdstuk 5**). Zowel instabiliteit als de tijd buiten de therapeutische zone hadden invloed op dit risico. Er bestaan diverse methoden om instabiliteit weer te geven. De variance growth rate beschreven door Fihn, methode A, houdt rekening met beide aspecten van instabiliteit, en was waarschijnlijk daardoor het meest geassocieerd met complicaties van antistollingsbehandeling, vooral bloedingcomplicaties. Trombotische complicaties werden het best voorspeld met de variabiliteit berekend met methode B1 en B2,

een methode die alleen de variabiliteit weergeeft van de INR en niet de tijd doorgebracht in de therapeutische zone. Het optimale tijdwindow om deze maten te berekenen was 3 maanden. In **hoofdstuk 6** hebben we laten zien dat instabiele antistolling vaker gezien wordt bij patiënten die acenocoumarol gebruiken ten opzichte van fenprocoumon gebruikers, bij patiënten die dagelijks zware lichamelijke activiteit hadden en minder vaak in obese patiënten. Patiënten met obesitas, dagelijkse zware lichamelijke activiteit of patiënten die frequent alcohol gebruiken hadden een verhoogd risico meer tijd buiten de therapeutische zone door te brengen. Verder hadden patiënten met een hoge dosis van hun antistollingsmiddel een substantieel lager risico om vaak buiten de therapeutische zone te zijn.

Tenslotte beschrijven we in **hoofdstuk 7** het studie design van onze trial waarin het hoofddoel is de kwaliteit te vergelijken van een antistollingsbehandeling met warfarine ten opzichte van fenprocoumon. Tevens geven we hier een overzicht van overall kwaliteit van de antistollingsbehandeling, zonder de resultaten van beide groepen weer te geven omdat de trial nog niet beëindigd is. De kwaliteit was hoog, met een mediane tijd doorgebracht in de therapeutisch zone van 74.7% (IQR 58.8-87.0).

De kwaliteit van een orale antistollingsbehandeling hangt af van een combinatie van het percentage tijd doorgebracht in de therapeutische zone en de instabiliteit van de antistolling. Beide aspecten van de kwaliteit van de behandeling hebben hun eigen risicofactoren en beide aspecten hebben wellicht een geïndividualiseerde aanpak nodig.

De bereikte intensiteit van de antistolling was minder belangrijk in het voorspellen van trombotische complicaties dan van bloedingscomplicaties. De variabiliteit lijkt echter het meest voorspellend te zijn voor trombotische

complicaties. Dit kan veroorzaakt worden omdat de tijd doorgebracht buiten de therapeutische zone voor het grootste gedeelte bestaat uit doorgeschoten antistolling in plaats van antistolling beneden de therapeutische zone. Hoge variabele INRen resulteren in een verstoorde balans van procoagulante en anticoagulante factoren en dit kan leiden tot een tijdelijke procoagulante status, alhoewel daar nog geen duidelijk verklarend mechanisme voor is. Het starten met een orale antistollingsbehandeling is geassocieerd met een tijdelijke hypercoagulabele status, vanwege de verschillen in halfwaardetijd van de pro- en anticoagulante factoren. Iedere keer wanneer de INR stijgt in een instabiel ontstelde patiënt kan deze hypercoagulabele staat aanwezig zijn als gevolg van eenzelfde mechanisme.

Andere studies hebben ook laten zien dat variabiliteit een risico factor is voor complicaties van orale antistollingsmedicijnen. Voor de dagelijkse klinische praktijk betekent dit dat artsen een INR binnen de therapeutische zone van een patiënt met zeer variabele INRen niet hetzelfde moeten interpreteren dan een INR in de therapeutische zone van een patiënt waarvan de INR altijd binnen de zone zijn.

Verskillende onderzoeken hebben de kwaliteit van een antistollingbehandeling met acenocoumarol vergeleken met een behandeling met warfarine of fenprocoumon. De resultaten zijn meestal, maar niet altijd in het voordeel van de langer werkende vitamine K antagonist. In onze studie beschreven in hoofdstuk 6 was het gebruik van acenocoumarol een risico factor voor instabiele antistolling, wat overeen komt met de resultaten van een eerdere studie die risico factoren voor instabiele antistolling onderzocht heeft. Acenocoumarol zou daarom alleen gebruikt moeten worden in patiënten bij wie kortwerkende medicijnen de voorkeur verdienen, zoals vrouwen met een zwangerschapswens. Bij alle andere patiënten

heeft een langer werkende vitamine K antagonist de voorkeur, zowel warfarine of fenprocoumon. Welke van deze 2 vitamine K antagonisten resulteert in de hoogste kwaliteit van de behandeling kan beantwoord worden met de resultaten van de trial beschreven in hoofdstuk 7.