



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Risk and prevention of bleeding during anticoagulant treatment**

Rein, N. van; Rein N. van

### **Citation**

Rein, N. van. (2017, September 6). *Risk and prevention of bleeding during anticoagulant treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54686>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/54686>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54686> holds various files of this Leiden University dissertation

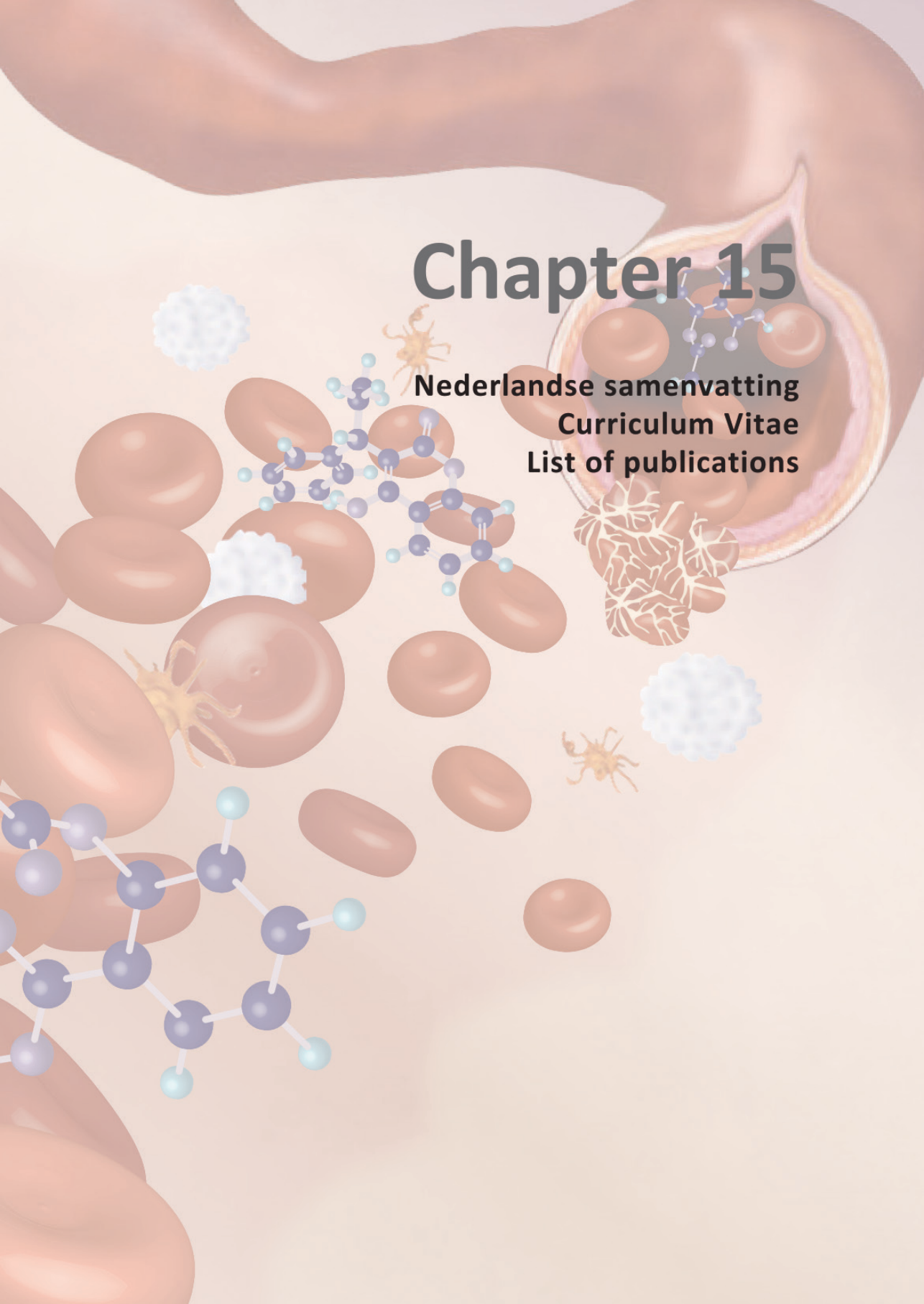
**Author:** Rein, Nienke van

**Title:** Risk and prevention of bleeding during anticoagulant treatment

**Issue Date:** 2017-09-06

# Chapter 15

**Nederlandse samenvatting  
Curriculum Vitae  
List of publications**





---

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift bestaat uit twee delen. Het eerste deel van het proefschrift gaat over de methodologie van geneesmiddelonderzoek (farmacoepidemiologie). Het tweede deel bevat informatie over bloedingen tijdens de behandeling met bloedverduunners.

### Deel I: farmacoepidemiologie

Epidemiologie is het vakgebied dat patronen, oorzaken en effecten van interventies, bijvoorbeeld het starten van een geneesmiddel, bestudeert in groepen mensen. Farmacoepidemiologie is een deelgebied dat zich specifiek richt op geneesmiddelen (**hoofdstuk 1**). In **hoofdstuk 2 tot en met 5** worden verscheidene facetten beschreven waaraan moet worden gedacht wanneer epidemiologische studies worden uitgevoerd. Zo wordt in **hoofdstuk 2** een case-control studie beschreven waarbij patiënten met een ernstige bloeding in de voorgeschiedenis de cases zijn en patiënten die geen ernstige bloeding hebben gehad als controles fungeren. Cases gebruikten minder vaak statines (cholesterolverlagers) dan controles, waardoor kon worden geconcludeerd dat statines beschermen tegen ernstige bloedingen. Het beschermende effect uit de gebruikelijke analyse werd echter veroorzaakt door een systematische fout (bias): de aan statine blootgestelde cases namen minder vaak deel aan de studie dan de statine gebruikende controles. Deze bias kan in andere case-control studies worden opgemerkt door te stratificeren voor de tijd tussen de bestudeerde uitkomst, in dit geval een bloeding, en deelname aan de studie.

In **hoofdstuk 3** wordt een cohortstudie beschreven waarin wederom het effect van statines op bloedingen werd bestudeerd. De resultaten van de standaardanalyse suggereren ook dat statines beschermen tegen bloedingen. Vervolgens zijn de statinegebruikers ingedeeld naar startdatum van statinegebruik, waarbij onderscheid werd gemaakt tussen patiënten die al statines gebruikten toen de studie begon en patiënten die met statines zijn begonnen tijdens de studie. Uit deze analyse bleek dat de gevonden beschermende effecten werden veroorzaakt door de groep patiënten die aan het begin van de studie al statines gebruikten. Literatuur beschrijft echter alleen dat patiënten die tijdens de studie starten met statines moeten worden meegenomen in de analyse. Toen de al gestarte groep uit de analyse werd gehaald, werden geen beschermende effecten meer waargenomen. De in **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** gevonden systematische fouten geven een mogelijke verklaring voor de beschermende effecten van statines die in andere studies worden gevonden tegen een groot scala aan ziektes zoals depressie, ziekte van Parkinson en botbreuken. Toekomstige studies over effecten van statines kunnen daarom de bovenstaande analyses meenemen als sensitiviteitsanalyse om te voorkomen dat gevonden beschermende effecten van statines kunnen worden verklaard door bias.

In het verlengde van de voorgaande hoofdstukken is in **hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5** gekeken naar bias die wordt veroorzaakt door verkeerde selectie van controle personen in case-control studies. In **hoofdstuk 4** wordt beschreven dat je voor het bestuderen van effecten van vitamines, dat wil zeggen leefstijlgerelateerde interventies, beter controles kunnen worden geselecteerd die een vergelijkbare levensstijl hebben als de cases (i.c. partners). Partnercontroles zijn niet altijd de beste optie. Zo laat **hoofdstuk 5** zien dat bias werd veroorzaakt doordat partnercontroles juist minder vaak meedoen dan controles die random werden gebeld indien de partners van de cases lijden aan een ernstige ziekte (bijvoorbeeld hartfalen of verlamming).

## Deel II: bloedingen tijdens de behandeling met bloedverdunners

In **hoofdstuk 1** wordt ook de geschiedenis en farmacoepidemiologie van vitamine K-antagonisten beschreven. Vitamine K-antagonisten zijn bloedverdunners die voor het eerst in 1948 werden gebruikt als rattengif. Gedurende de jaren 50 werden deze bloedverdunners geregistreerd als geneesmiddel om trombose te voorkomen. Vanwege de grote variabiliteit van het antistollend effect tussen en binnen patiënten wordt de behandeling in Nederland gemonitord door trombosediensten. Bij de trombosedienst wordt minstens één keer per zes weken bloed afgenomen van alle patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken. In het bloed wordt gemeten of de mate van stolling (international normalized ratio, of INR) in het bloed goed is. Bij gezonde personen is de INR 1,0 en indien vitamine K-antagonisten worden geslikt moet de INR vaak tussen de 2,5 en 3,5 zijn. Nadat de INR door de trombosedienst is bepaald krijgen patiënten de volgende dag een kalender met daarop aangegeven hoeveel pillen dagelijks tot de volgende afspraak moeten worden ingenomen.

Ondanks het constant monitoren van de behandeling blijven de meest voorkomende bijwerkingen bloedingen. De kunst bij deze geneesmiddelen is dan ook om een goede balans tussen de effectiviteit (voorkomen trombose) en bijwerkingen (bloedingen) te vinden. De bloedingen waarnaar, net als in dit proefschrift, voornamelijk onderzoek wordt gedaan zijn ernstige bloedingen. Dit zijn bloedingen die leiden tot bloedtransfusies, opnames in het ziekenhuis of het overlijden van patiënten. Deze komen bij 1-2% van de patiënten per jaar voor. Verscheidene risicofactoren voor bloedingen zijn bekend, maar we zijn nog niet goed in staat om patiënten met een hoog bloedingsrisico te onderscheiden van de patiënten die dit niet hebben. Het tweede deel van het proefschrift gaat in op risicofactoren voor het krijgen van deze bloedingen en op interventies die kunnen zorgen dat het aantal bloedingen wordt verminderd.

Een eerste groep patiënten die is bestudeerd zijn patiënten die naast de vitamine K-antagonisten nog twee andere bloedverdunners (clopidogrel en aspirine) krijgen (**hoofdstuk 6**). De literatuur laat zien dat deze patiënten een bijna viervoudig verhoogd bloedingsrisico hebben ten opzichte van patiënten die één bloedverdunner innemen.

Er zijn echter groepen die een laag (basis)risico voor bloedingen hebben, waardoor een viermaal verhoogd risico geen hoog bloedingsrisico hoeft te zijn (bijvoorbeeld voor jonge patiënten, dit zijn patiënten van 50 tot 60 jaar). Anderzijds zijn er ook groepen die een hoog basisrisico voor bloedingen hebben, bijvoorbeeld oude patiënten (boven de 90 jaar), waardoor het bloedingsrisico bij drie bloedverduuners erg hoog zou moeten zijn. **Hoofdstuk 6** laat zien dat eigenlijk alle groepen, inclusief de groepen patiënten met laag basisrisico, die drie bloedverduuners tegelijkertijd gebruiken een hoog risico op ernstige bloedingen hebben. Groepen die een bijzonder hoog bloedingsrisico hebben zijn patiënten met een  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$  score boven de 6 en patiënten boven de 90 jaar (20% en 50% per jaar respectievelijk).

In **hoofdstuk 7** en **hoofdstuk 8** wordt onderzocht of bloedverduuners uit de groep LMWHs (low molecular weight heparines) verschillende bloedingsrisico's geven. Er wordt meestal van uitgegaan dat geneesmiddelen in dezelfde groep eenzelfde patroon van werkzaamheid en bijwerkingen hebben, hoewel de geneesmiddelen verschillen in bepaalde opzichten. **Hoofdstuk 7** laat zien dat eenmaal daags doseren van de LMWH nadroparine minder bloedingen geeft dan tweemaal daags doseren. Dit resultaat komt overeen met de huidige literatuur. Bij een verlaagd bloedingsrisico bij eenmaal daags doseren lijkt het logisch dat het tromboserisico toeneemt. Dit bleek echter niet uit **hoofdstuk 8**. Een kanttekening bij beide studies is dat de aantallen te klein waren om definitieve uitspraken te doen over de vraag welke LMWH en welk doseringsregime het beste is voor de patiënten.

Een andere manier om bloedingen te voorkomen is door het innemen van medicatie makkelijker en overzichtelijker te maken. Een hulpmiddel om dit te doen zijn 'baxterrollen'. Dit zijn rollen bestaande uit zakjes met alle medicatie die op één moment moet worden ingenomen in één zakje (dus een zakje voor maandagochtend 8 uur, een zakje voor maandagochtend 10 uur, enzovoorts). Hoewel dit hulpmiddel veel wordt ingezet om inname van medicatie te verbeteren, is er weinig onderzoek gedaan naar de vraag of het gebruik van baxterrollen de therapietrouw van patiënten verbetert. In **hoofdstuk 9** wordt de therapietrouw van patiënten met een baxterrol vergeleken met de therapietrouw van patiënten die door de medewerkers van de trombosedienst worden gebeld indien bloedverduuners niet goed werden ingenomen. Uit het onderzoek bleek dat op korte termijn (binnen een maand) de therapietrouw van patiënten met baxterrol verbetert ten opzichte van de groep die alleen werd gebeld. Op lange termijn (vier maanden) lijkt de therapietrouw in de groep die werd gebeld over inname van de bloedverduuners door een trombosedienstmedewerker echter overeenkomstig te zijn met die van de groep die bloedverduuners via de baxterrol kreeg.

In **hoofdstuk 10** is onderzocht of er verschil is in de werkzaamheid van fytomenadion (vitamine K) drank en fytomenadion tabletten. Fytomenadion is het antidotum tegen vitamine K-antagonisten en wordt gebruikt indien patiënten een te hoge INR of een

bloeding hebben, of voor het tegengaan van de bloedverdünnende werking (couperen) van vitamine K-antagonisten voorafgaand aan een operatie. Fytomenadion was altijd in de vorm van een drank op de markt, waarbij orale spuitjes met de goede dosering fytomenadion werden klaargemaakt door de apotheek. Dit leidde bij patiënten soms tot verwarring: 'Moet ik dit spuitje oraal innemen of moet ik het inspuiten?'. Sinds enkele jaren zijn ook tabletten op de markt, maar hiervan was niet onderzocht of deze even effectief zijn als de drank.

**Hoofdstuk 10** omvat drie studies waarin wordt onderzocht of de drank en tabletten in gelijke mate aankomen in het bloed en of ze even goed werken als antidotum. De resultaten van de eerste studie laten zien dat twee keer zo veel fytomenadion in het bloed aankomt na inname van de drank als na inname van de tabletten. In de twee andere studies is onderzocht of dit ook leidt tot verschillen in het couperend effect van het antidotum in patiënten die fenprocoumon gebruiken (een langwerkende vitamine K-antagonist). In de tweede studie is onderzocht of er verschillen tussen de tablet en drank zijn bij patiënten die een geplande operatie hebben. Bij deze groep patiënten bleken de drank en tabletten even effectief te zijn in het couperen van fenprocoumon. In de derde studie werd gekeken naar de effecten bij patiënten met een te hoge INR. In deze studie bleek dat de drank iets sneller werkte, maar dat na inname van de drank ook meer mensen doorschoten naar een te lage INR, waardoor de tabletten en drank even effectief bleken. Uit deze studie is geconcludeerd dat de drank en tabletten even effectief zijn.

In de slothoofdstukken van het proefschrift wordt getracht om nieuwe risicofactoren voor het krijgen van ernstige bloedingen tijdens de behandeling met vitamine K-antagonisten te identificeren. In **hoofdstuk 11** wordt gekeken naar welk type risicofactoren (kortdurende of chronische) moet worden gezocht. De resultaten van dit hoofdstuk laten zien dat risicofactoren voor ernstige bloedingen voornamelijk chronisch zijn.

**Hoofdstuk 12** beschrijft de Biomarkers in the Leiden Etiology and Epidemiology of bleeding in vitamin K-antagonists Drug users Study (BLEEDS). Deze studie is opgezet om risicofactoren voor het krijgen van ernstige bloedingen tijdens de behandeling met vitamine K-antagonisten te identificeren. Het eerste wat is gecontroleerd, is of de populatie van BLEEDS overeenkomt met eerder beschreven populaties die vitamine K-antagonisten kregen en waarin ernstige bloedingen zijn onderzocht. Uit de resultaten blijkt dat de populatie van de BLEEDS qua karakteristieken overeenkomt met eerder onderzochte populaties, wat indiceert dat resultaten kunnen worden doorgetrokken naar andere populaties. Bij BLEEDS is van een grote groep patiënten (13.779) materiaal verzameld. Dit scheidt de mogelijkheid veel verschillende groepen met elkaar te vergelijken, waarbij bijvoorbeeld het al dan niet hebben van een bepaalde genetische variant of het hebben van een bepaalde waarde van een eiwit het optreden van

bloedingen voorspelt. **Hoofdstuk 13** is de eerste studie die is uitgevoerd in de BLEEDS waarbij wordt onderzocht of markers van vaatwandschade indiceren wie een hoog bloedingsrisico hebben. Het achterliggende idee is dat patiënten met een beschadigde vaatwand eerder een bloeding krijgen dan patiënten die minder schade aan de vaatwand hebben. Uit de studie bleek dat patiënten met hoge concentraties van markers van chronische vaatwandschade een verhoogd bloedingsrisico op ernstige bloedingen te hebben. Markers die samenhangen met kortdurende vaatwandschade bleken niet samen te hangen met een verhoogd bloedingsrisico. De resultaten uit dit hoofdstuk werden dan ook weer bevestigd door **hoofdstuk 11**, waarin werd gevonden dat chronische risicofactoren vooral voorspellen wie een verhoogd bloedingsrisico hebben.

#### *Conclusies en toekomstperspectief*

Dit proefschrift heeft inzicht gegeven in bias die ervoor kan zorgen dat effecten van geneesmiddelen (statines en vitamines) positiever lijken dan ze zijn. Omdat observationeel onderzoek een groot deel van de uitgevoerde onderzoeken behelst, is het relevant om genoeg epidemiologisch-methodologisch onderzoek uit te voeren om in de toekomst (nog) beter in te kunnen schatten waar de valkuilen zitten in observationele studies.

Verder zijn in dit proefschrift een aantal interventies beschreven om het aantal bloedingen tijdens de behandeling met bloedverdunners te verminderen. Resultaten laten zien dat couperen van fenprocoumon met fytomenadion tabletten veilig kan worden gedaan, het gebruik van baxterrollen therapietrouw op korte termijn verbetert en het kiezen van een specifieke LMWH die eenmaal daags wordt gedoseerd wellicht kan leiden tot minder bloedingen. Daarnaast is onderzoek gedaan naar groepen die een hoog risico hebben op ernstige bloedingen. Enkele risicogroepen die naar voren kwamen zijn patiënten boven de 90 jaar met drie bloedverdunners en patiënten met chronische vaatwandschade.

Toekomstig onderzoek dient zich te richten op andere chronische risicofactoren voor het krijgen van bloedingen tijdens de behandeling met bloedverdunners, omdat huidige risicoscores niet goed identificeren welke patiënt een hoog of laag bloedingsrisico heeft. Om een optimale klinische beslissing te maken is het wenselijk om naast het hoge bloedingsrisico ook te weten wie een laag of hoog tromboserisico heeft. Hiervoor hebben we op dit moment nog geen goede risicoscores. Bij het verbeteren van deze voorspellingen kan het BLEEDS-cohort wellicht een belangrijke rol spelen.



---

## CURRICULUM VITAE

Nienke van Rein werd op 5 juni 1987 geboren te Veendam. In 2005 behaalde zij haar atheneum diploma aan de Winkler Prins te Veendam, waarna zij farmacie ging studeren aan de Rijksuniversiteit Groningen. Tijdens haar studie raakte ze geïnteresseerd in epidemiologie, waarna ze in 2009 begon te werken op de afdeling Farmacoepidemiology en Farmacoeconomie aan de Rijksuniversiteit Groningen onder begeleiding van prof. dr. L.T.W. de Jong-van den Berg. Later dat jaar vertrok ze naar Hanoi, Vietnam om onderzoek te doen naar de behandeling van tuberculose.

Na het behalen van haar apothekersexamen in 2011 is ze begonnen als PhD-student op de afdeling Trombose en Hemostase in het Leids Universitair Medisch Centrum onder begeleiding van prof. dr. P.H. Reitsma, dr. W.M. Lijfering, dr. F.J.M. van der Meer en prof. dr. S.C. Cannegieter. Tijdens haar promotietraject heeft ze de opleiding tot epidemioloog afgerond en heeft ze onderzoek uitgevoerd aan Aarhus University Hospital onder begeleiding van prof. dr. H.T. Sørensen en dr. U. Heide-Jørgensen. Daarnaast heeft ze op nationale en internationale congressen gepresenteerd en verscheidene abstractprijzen en posterawards gewonnen van de Nederlandse Vereniging van Trombose en Hemostase en International Society of Thrombosis and Haemostasis.

In 2015 is ze begonnen als projectapotheker op de afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie in het Leids Universitair Medisch Centrum. Een jaar later is ze op dezelfde afdeling gestart met haar opleiding tot ziekenhuisapotheker, waarna ze in 2017 als penningmeester is toegetreden tot het bestuur van de Jong Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers.



---

## LIST OF PUBLICATIONS

Ravera S, [van Rein N](#), de Gier JJ, de Jong-van den Berg LT. Road traffic accidents and psychotropic medication use in The Netherlands: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(3):505-13

Nijenhuis CM, ter Horst PG, [van Rein N](#), Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 2: Testing the hypotheses. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):126-34

Crijns HJ, [van Rein N](#), Gispens-de Wied CC, Straus SM, de Jong-van den Berg LT. Prescriptive contraceptive use among isotretinoin users in the Netherlands in comparison with non-users: a drug utilisation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(10):1060-6

Ravera S, [van Rein N](#), de Gier JJ, de Jong-van den Berg LT. A comparison of pharmacoepidemiological study designs in medication use and traffic safety research. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(6):473-81

Vu DH, [van Rein N](#), Cobelens FG, Nguyen TT, Le VH, Brouwers JR. Suspected tuberculosis case detection and referral in private pharmacies in Viet Nam. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(12):1625-9

[van Rein N](#), Cannegieter SC, Rosendaal FR, Reitsma PH, Lijfering WM. Suspected survivor bias in case-control studies: stratify on survival time and use a negative control. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(2):232-5

Kooiman J, [van Rein N](#), Spaans B, van Beers KA, Bank JR, van de Peppel WR, del Sol AI, Cannegieter SC, Rabelink TJ, Lip GY, Klok FA, Huisman MV. Efficacy and safety of vitamin K-antagonists (VKA) for atrial fibrillation in non-dialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014;9(5):e94420

[van Rein N](#), Gebuis EP, Lijfering WM, Groeneveld JJ, van der Horst FA, le Cessie S, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Vitamin K1 in oral solution or tablets: a crossover trial and two randomized controlled trials to compare effects. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2017-23

Vučković BA, [van Rein N](#), Cannegieter SC, Rosendaal FR, Lijfering WM. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(3):606-12

van Rein N, Florack M, Guchelaar HJ, Zwaveling J. Beperking spillage dure geneesmiddelen is lastig. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2015;150(48)

Biedermann JS, van Rein N, van den Besselaar AM, Buhre PN, de Maat MP, van der Meer FJ, Leebeek FW, Kruip MJ. Impact of point-of-care international normalized ratio monitoring on quality of treatment with vitamin K antagonists in non-self-monitoring patients: a cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):695-703

van Rein N, le Cessie S, van Vliet IP, Reitsma PH, van der Meer FJ, 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(5):948-52

van Rein N, Cannegieter SC, le Cessie S, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Meer FJ, Lijfering WM. Statins and Risk of Bleeding: An Analysis to Evaluate Possible Bias Due to Prevalent Users and Healthy User Aspects. *Am J Epidemiol*. 2016;183(10):930-6

van Rein N, Biedermann JS, Bonafacio SM, Kruip MJ, van der Meer FJ, Lijfering WM. Statin use decreases coagulation in users of vitamin K antagonists. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(12):1441-1447

van Rein N, Lijfering WM, Bos MH, Herruer MH, Vermaas HW, van der Meer FJ, Reitsma PH. Objectives and Design of BLEEDS: A Cohort Study to Identify New Risk Factors and Predictors for Major Bleeding during Treatment with Vitamin K Antagonists. *PLoS One*. 2016;11(12):e0164485

van Rein N, Muller AHG, Ng S, van Herrewegen F, van Wijk MP, Schimmel KJM. Nadeel van acetem is dat het kunststoffen kan aantasen. *Pharmaceutisch Weekblad* 2017;152(4):18-19.

15

van Rein N, Biedermann JS, van der Meer FJ, Cannegieter SC, Wiersma N, Vermaas HW, Reitsma PH, Kruip MJ, Lijfering WM. Major bleeding risks of different Low-Molecular-Weight-Heparin agents: a cohort study in 12 934 patients treated for acute venous thrombosis. *Accepted. J Thromb Haemost*

Van Rein N, de Geus KS, Cannegieter SC, Reitsma PH, van der Meer FJ, Lijfering WM. Multi-dose drug dispensing as a tool to improve medication adherence: a study in patients using vitamin K antagonists. *Submitted*

van Adrichem RA, Tolen NJ, Goldman LA, Boef ACG, van Rein N, Schipper IB, Nelissen RG, Driessen MJ, Vischjager M, Cannegieter SC. Prevention of venous thrombosis after an anterior cruciate ligament reconstruction: compression stockings with and without low-molecular-weight-heparin. *Submitted*

van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major Bleeding Rates are High in Atrial Fibrillation Patients on Triple Antithrombotic Therapy: Results from a nationwide Danish cohort study. *Submitted*

Kort D, van Rein N, van der Meer FJ, Vermaas HW, Wiersma N, Cannegieter SC, Lijfering WM. Relationship between neighbourhood socioeconomic status and venous thrombosis: Results from a population-based study. *Submitted*

van Rein N, Lijfering WM, Rosendaal FR, Reitsma PH, Cannegieter SC. Discrepancies between risk estimates when using different control groups in a case-control study. *In preparation*

van Rein N, de Geus KS, Stegeman BH, van der Hulle T, Reitsma PH, Lijfering WM, Dekkers OM. Low-molecular-weight-heparin therapy after acute venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *In preparation*

van Rein N, Reitsma PH, Lijfering WM, van der Meer FJ, Bos MH. Persistent endothelial damage is associated with an increased risk of major bleeding in patients treated with vitamin K antagonists: a population based case-cohort study. *In preparation*

Lijfering WM, van Rein N, Teichert M, Rosendaal FR, van der Meer FJ, Huisman MV, Cannegieter SC. Persistence to oral anticoagulant treatment in the Netherlands: a surveillance study. *In preparation*