



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Antithrombotic therapy in the Netherlands: new insights from nationwide data

Chen, Q.

Citation

Chen, Q. (2024, April 16). *Antithrombotic therapy in the Netherlands: new insights from nationwide data*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3736375>

Version: 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/1887/3736375>

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

APPENDICES

Nederlandse Samenvatting
(Dutch Summary)

List of Publications

Curriculum Vitae

Acknowledgements

Portfolio

Nederlandse Samenvatting

Inleiding

Trombo-embolische complicaties zijn een groot probleem voor de volksgezondheid. Antitrombotische middelen worden gebruikt voor de primaire en secundaire preventie van trombo-embolische complicaties en vallen onder de meest voorgeschreven medicijn groepen. Deze geneesmiddelen kunnen worden ingedeeld als anticoagulantia en plaatjesaggregatieremmers, waarbij anticoagulantia verder kunnen worden gecategoriseerd als heparines, vitamine K-antagonisten (VKA's) en direct orale anticoagulantia (DOAC's). In het afgelopen decennium is de introductie van de DOAC's één van de belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van de antitrombotische therapie. DOAC's vervingen de vitamine K-antagonisten en hebben de voorkeur voor de meeste indicaties. Naast deze introductie werd recent ook de werkzaamheid van een lage dosis aspirine voor de preventie van pre-eclampsie tijdens de zwangerschap bewezen. Deze veranderingen maken het relevant om antitrombotische behandelingen gedurende de afgelopen jaren te onderzoeken, wat richting zal geven voor verdere verbetering van deze behandeling. Dit proefschrift beschrijft verschillende vraagstukken op het gebied van antitrombotische therapie. Deze zijn onderzocht met behulp van Nederlandse nationale data, waarbij de nadruk ligt op de preventie van beroerte bij atriumfibrilleren en antitrombotische therapie tijdens de zwangerschap.

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

In **Hoofdstuk 2** werd antitrombotische therapie voor het eerst uitgebreid onderzocht in Nederlandse patiënten met atriumfibrillatie. Incidente patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren in Nederland tussen 2014 en 2018 werden geselecteerd en patiëntkenmerken, antistollingsbehandeling en prognose van deze patiënten werden per jaar vergeleken. De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek waren dat (1) de basiskkenmerken van patiënten met atriumfibrilleren vergelijkbaar waren tussen de kalenderjaren; (2) orale anticoagulantia steeds vaker werden voorgeschreven binnen een jaar na de diagnose van atriumfibrilleren, waarbij DOAC's VKA's vervingen als voorkeursoptie; (3) het optreden van beroerte en ernstige bloedingen binnen een jaar afnam.

In **Hoofdstuk 3** werden het voorschrijfpatroon van antistollingsmiddelen en de prognose vergeleken binnen incidente patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren in Nederland tussen 2015 en 2019 met betrekking tot geslacht, de CHA₂DS₂-VASc-score en de HAS-BLED-score. De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek waren dat (1) er een vergelijkbaar gebruik van antistollingsmiddelen was tussen de geslachten, maar dat mannelijke patiënten meer plaatjesaggregatieremmers kregen en een hoger risico op ernstige bloedingen hadden dan vrouwen; (2) Het voorschrijven van anticoagulantia geassocieerd was met de CHA₂DS₂-VASc-score en de HAS-BLED-score bij aanvang. Ongeveer 20% van de patiënten met een hoge CHA₂DS₂-VASc-score en een lage HAS-BLED-score werd niet met antistollingsmiddelen behandeld; (3) beide scores geassocieerd waren met beroerte en ernstige bloedingen, maar een CHA₂DS₂-VASc-score <2 identificeerde goed de patiëntengroep met een laag jaarlijks risico op een beroerte (<1%). Deze bevinding was vergelijkbaar onder patiënten die ook leden aan kanker of nierziekten; (4) patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren met daarnaast kanker

of nierziekten minder antistollingsmiddelen kregen, maar een hoger risico op ernstige bloedingen hadden dan degenen met dezelfde CHA_2DS_2 -VASc-score en HAS-BLED-score zonder deze co-morbiditeiten.

In **Hoofdstuk 4** werd de therapietrouw (persistentie) van orale anticoagulantia, evenals de associatie ervan met de prognose, onderzocht in een cohort van patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die aanvankelijk DOAC's kregen ter preventie van een beroerte. De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek waren dat: (1) de persistentie bij het gebruik van orale anticoagulantia of tijdens het aanvankelijke DOAC-gebruik suboptimaal was. Daarnaast werd een hoger risico op niet-persistentie gevonden in de vroege fase na het starten van een DOAC vergeleken met langer gebruik; (2) verschillende kenmerken, waaronder de CHA_2DS_2 -VASc-score, geassocieerd waren met het persistentiepatroon; en (3) dat non-persistentie gepaard ging met een verhoogd risico op beroertes.

Voordat we dieper ingingen op antitrombotische therapie bij atriumfibrillatiepatiënten met daarnaast kanker, is in **Hoofdstuk 5** de prevalentie van kanker en atriumfibrilleren en incidentie van atriumfibrilleren bij kanker en vice versa onderzocht. De belangrijkste resultaten van dit onderzoek waren dat: (1) atriumfibrilleren en kanker vaak naast elkaar voorkomen en dat de prevalentie van het hebben van de ene aandoening onder mensen die de andere aandoening hebben is toegenomen in de afgelopen jaren; (2) vergeleken met de algemene bevolking het hebben van één aandoening gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van de andere, en dat beide risico's het hoogst zijn tijdens de eerste drie maanden; (3) de soorten kanker die zich vaker ontwikkelen na atriumfibrilleren overeen komen met de meest voorkomende soorten kanker in de algemene bevolking, terwijl de kans hebben om atriumfibrilleren te ontwikkelen verschilt per kankersoort; (4) een kankerdiagnose geassocieerd is met verhoogde sterftcijfers onder patiënten met atriumfibrilleren, en vice versa, maar de sterkte van het verband met sterfte verschilt per type kanker.

Nadat de prevalentie en incidentie van de combinatie van atriumfibrilleren en kanker was onderzocht, werd in **Hoofdstuk 6** het gebruik van antistollingsmiddelen door en de prognose van patiënten met atriumfibrilleren en kanker beschreven en per jaar vergeleken. De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek waren dat: (1) er duidelijke patronen van veranderingen waren in het gebruik van antistollingsmiddelen na zowel atriumfibrilleren als kanker tussen degenen die het eerst atriumfibrilleren hadden en degenen die het eerst kanker hadden; (2) er verschillen waren in patiëntkenmerken bij aanvang van atriumfibrilleren of kanker. Deze kenmerken waren de HAS-BLED-score, voorgeschiedenis met ernstige bloedingen, hartklepaandoeningen, recente veneuze trombo-embolie en eerder gebruikte soorten anticoagulantia. Daarnaast waren er verschillen tussen de typen anticoagulantia die werden voorgeschreven na zowel atriumfibrilleren als kanker; (3) Van 2015 tot 2019 nam het voorschrijven van anticoagulantia binnen een jaar na het krijgen van zowel atriumfibrilleren als kanker toe. Niettemin gebruikte ongeveer 25% geen anticoagulantia; (4) de prognose van de volledige patiëntenpopulatie binnen één jaar na beide diagnoses in de loop van de tijd grotendeels hetzelfde bleef, maar het risico op intracraniale bloedingen en veneuze trombo-embolie leek af te nemen bij degenen die kanker kregen na atriumfibrilleren; (5) het absolute risico op ernstige bloedingen na één jaar hoog bleef ($\approx 3\%$).

In **Hoofdstuk 7** werd de algemene zwangere populatie in Nederland tussen 2013 en 2019 onderzocht. Aflevergegevens voor antitrombotische middelen vóór en tijdens de zwangerschap, en verschillende klinische uitkomsten voor moeders/foetussen/pasgeborenen werden beschreven en per jaar vergeleken. De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek waren dat: (1) het percentage vrouwen dat antistollingsmiddelen kreeg gelijk bleef tussen 2013 en 2019, en waarbij vooral laagmoleculaire heparines werden voorgeschreven, terwijl het voorschrijven van plaatjesaggregatieremmers aanzienlijk steeg van <1% in 2013 tot ongeveer 5% in 2019; (2) in de context van een dergelijke toename in het aantal voorgeschreven plaatjesaggregatieremmers door de jaren heen de risico's van de zwangere op zowel bloedingen als trombo-embolische complicaties constant bleven tijdens de zwangerschap. Daarentegen was er een voortdurende toename van het risico op zwangerschapsdiabetes, maar nam het risico op pre-eclampsie/eclampsie af in de meest recente jaren; (3) tijdens dezelfde periode er een constant risico was op doodgeboorte en neonatale bloedingen, maar een afnemend risico op perinatale sterfte, aangeboren afwijkingen en een laag geboortegewicht onder de levendgeborenen.

In **Hoofdstuk 8** werd een observationeel nationaal cohortonderzoek gepresenteerd, waarin de associatie tussen chronische antistollingsbehandeling met overleving werd onderzocht in het vroege stadium van COVID-19. De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek waren dat: (1) er in 2020 onder de Nederlandse bevolking oversterfte werd waargenomen, maar alleen tijdens de eerste en tweede golf van de COVID-19-pandemie, en dat de omvang tijdens de tweede golf kleiner was dan tijdens de eerste golf; (2) tijdens de eerste golf van de COVID-19-pandemie, de omvang van de oversterfte onder de bevolking die antistollingsmiddelen gebruikt aanzienlijk lager was dan die onder de algemene bevolking en de bevolking met diabetes; (3) hoewel er tijdens de tweede golf van de COVID-19-pandemie geen statistisch significant verschil was in de oversterfte tussen de populaties, de oversterfte onder de antistollingspopulatie lager was dan onder de diabetespopulatie.

Conclusie en toekomstperspectieven

Antitrombotische therapie voor de preventie van beroerte en voor de zwangere bevolking in Nederland is de afgelopen jaren verbeterd. Voor de preventie van beroerte bij patiënten met atriumfibrilleren werd steeds vaker gebruik gemaakt van DOAC's, waarbij het risico op beroerte en majeure bloedingen afnam. Het potentiële ondergebruik van anticoagulantia, de suboptimale therapietrouw van orale anticoagulantia en het hoge absolute risico op majeure bloedingen bij patiënten met atriumfibrilleren die ook lijden aan nierziekten en/of kanker, wijzen er op dat verdere verbetering noodzakelijk is. Voor antitrombotische therapie tijdens de zwangerschap was het gebruik van antistollingsmiddelen in overeenstemming met de richtlijnen: laag moleculaire heparines werden het meeste voorgeschreven en er was een vrijwel volledige overstap van orale antistollingsmiddelen naar laag moleculaire heparines onder vrouwen met reeds bestaande antistollingstherapie; verder was het toenemende gebruik van plaatjesaggregatieremmers geassocieerd met een afnemend risico op pre-eclampsie/eclampsie en verbeterde uitkomsten bij pasgeborenen. Het is noodzakelijk om vrouwen in de vruchtbare leeftijd verder voor te lichten over het belang van overstappen op een niet-oraal antistollingsmiddel om onnodige blootstelling aan potentieel schadelijke medicijnen tijdens de zwangerschap te voorkomen. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat onderzoek met nationale, routine-verzamelde gegevens tot waardevolle resultaten kan leiden die als aanvulling kunnen dienen naast die van klinische trials.