

Prevalentie en aard van bloedingen en tromboses en geassocieerde risicofactoren tijdens de ziekenhuisopname bij patiënten die anticoagulantia gebruiken

A.R. Dreijer^{ab*}, J. Diepstraten^b, M.J.H.A. Kruij^c,
R. Brouwer^d, F.W.G. Leebeek^c en
P.M.L.A. van den Bemt^a

^a Ziekenhuisapotheek Erasmus MC, Rotterdam.

^b Ziekenhuisapotheek Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft.

^c Afdeling Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam.

^d Afdeling Hematologie, Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft.

* Correspondentie: A.Dreijer@rdgg.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Voor dit onderzoek is onvoorwaardelijke financiering ontvangen van Pfizer, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Bayer en Stichting Phoenix.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.R. Dreijer.

Citeer als: Dreijer AR, Diepstraten J, Kruij MJHA, Brouwer R, Leebeek FWG, van den Bemt PMLA. Prevalentie en aard van bloedingen en tromboses en geassocieerde risicofactoren tijdens de ziekenhuisopname bij patiënten die anticoagulantia gebruiken. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2017;2:a1652.

Kernpunten

- De prevalentie van bloedingen tijdens de ziekenhuisopname is 8,8% en deze treden voornamelijk op rondom de plek van de operatieve ingreep.
- Bij 0,7% van de patiënten trad er een trombose op tijdens de ziekenhuisopname gedurende het gebruik van anticoagulantia.
- Vrouwelijk geslacht, leeftijd van 70 jaar of ouder, opname in een academisch ziekenhuis, opnameduur van vijf of meer dagen en opname op een chirurgische afdeling zijn geassocieerd met een grotere kans op het ontstaan van bloedingen.

Inleiding

Diverse onderzoeken geven aan dat er veel misgaat rondom het gebruik van anticoagulantia [1-3]. Het HARM-onderzoek (Hospital Admissions Related to Medication) laat zien dat een substantieel aandeel van de potentieel vermijdbare medicatiefouten samenhangt met het gebruik van anticoagulantia: 6,3% met orale anticoagulantia en 8,7% met trombocytenuitstroomers [4]. Om hoogrisicopatiënten te identificeren is er

ABSTRACT

Prevalence and nature of bleedings and thrombotic events and associated risk factors during hospitalization of patients that use anticoagulants

OBJECTIVE

Primary aim: to determine the prevalence of bleedings and thrombotic events in anticoagulants users during hospitalization. Secondary aims: to determine the type and location and the potential risk factors that are associated with bleedings and thrombotic events.

DESIGN

Prospective, observational, multicenter cohort study.

METHODS

The study was performed at the Erasmus MC, Rotterdam and the Reinier de Graaf hospital, Delft. Patients who were treated with anticoagulants were included in the study. Exclusion criteria were hospitalization of less than 24 hours, admission to the intensive care unit without admission to another, regular hospital department, and patients treated with low-molecular-weight heparins only for thrombosis prophylaxis.

RESULTS

We included 942 patients. The prevalence of in-hospital bleeding events was 8.8%, of which 44% were surgical site bleedings. The prevalence of thrombotic events during hospitalization was 0.7%. Multivariate logistic regression analysis indicated that female gender [odds ratio [OR] 1.82; 95% confidence interval [95% CI] 1.11-2.99], age 70 years or older [OR 1.73; 95% CI 1.03-2.89], hospitalization of five days or longer [OR 2.86; 95% CI 1.43-5.72], admission to the academic hospital [OR 1.93; 95% CI 1.12-3.34] and admission to surgical wards [OR 1.98; 95% CI 1.20-3.73] were associated with more bleeding events. We found no potential risk factors associated with thrombotic events, as the number of cases was very small.

CONCLUSION

Bleeding events occurred in 8.8%, thrombotic events in 0.7% of anticoagulants users during hospitalization. Female gender, age 70 years or older, hospitalization of 5 days or longer, admission to the academic hospital and admission to surgical wards seem to be risk factors.

gekeken naar mogelijke factoren die geassocieerd zijn met complicaties bij antistollingstherapie [5-7].

Shoeb et al. en Fitzmaurice et al. laten zien dat een hogere leeftijd en vrouwelijk geslacht geassocieerd zijn met een verhoogd risico op een ernstige bloeding [5,6]. Comorbiditeiten zoals hypertensie en diabetes zijn geïdentificeerd als risicofactoren voor het optreden van trombose [7]. De bestaande onderzoeken richten zich met name op complicaties bij ambulante patiënten. Er is echter nog weinig bekend over de complicaties en potentiële risicofactoren bij patiënten die anticoagulantia gebruiken en in het ziekenhuis zijn opgenomen. Aangezien het ziekenhuis in veel gevallen de plek is waar antistollingstherapie wordt gestart en (tijdelijk) wordt onderbroken, is dit een patiëntengroep die kwetsbaar is en waar de kans op het optreden van complicaties groot kan zijn. Het doel van dit onderzoek was het in kaart brengen van de prevalentie van bloedingen en tromboses tijdens de ziekenhuisopname, het beschrijven van type en locatie van de bloedingen en tromboses en het vaststellen van potentiële risicofactoren bij opgenomen patiënten die anticoagulantia gebruiken.

Methoden

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectief, observationeel, multicenter cohortonderzoek. Dit cohort is onderdeel van de voormeting van het S-team-onderzoek, waarin de effectiviteit van een S-team (multidisciplinair antistollingsteam) in ziekenhuizen wordt onderzocht. Het S-team-onderzoek is niet WMO plichtig bevonden door de METC van het Erasmus MC.

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten opgenomen in het Erasmus MC (EMC), Rotterdam en Reinier de Graaf ziekenhuis (RdGG), Delft in de periode van oktober 2015 tot oktober 2016 die een of meerdere therapeutisch gedoseerde anticoagulantia kregen toegediend. Het betreft hier zowel nieuwe anticoagulantia-gebruikers als patiënten die het gebruik van anticoagulantia vanuit de thuissituatie in het ziekenhuis continueren. Patiënten hebben een toestemmingsformulier getekend voor deelname aan de studie. Geëxcludeerd zijn patiënten met een ziekenhuisopname korter dan 24 uur, met profylactisch gebruik van anticoagulantia en met een intensive care-opname zonder verdere opname op een reguliere verpleegafdeling.

Dataverzameling en uitkomstmaten

Alle benodigde data zijn verzameld uit het elektronisch patiëntendossier. Hierbij gaat het om het geslacht, de geboortedatum, reden van opname, opnameduur, medicatiegebruik, comorbiditeiten (cardiovasculair, oncologie, infectie en orgaanfalen [nier- of leverfalen]), operatieve ingrepen, opname op chirurgische of niet-chirurgische afdeling, bloedingen en tromboses in de voorgeschiedenis,

bloedingen en optreden van trombose tijdens opname, alsmede type en locatie van de bloeding en trombose. Patiënten zijn gedurende de gehele opname gevolgd of vanaf ontslag van de intensive care naar een reguliere afdeling.

Primair eindpunt

Het primaire eindpunt was de prevalentie van bloedingen en optreden van trombose tijdens de ziekenhuisopname. Bloedingen en tromboses als reden van opname zijn niet meegenomen in het primaire eindpunt.

Secundaire eindpunten

- Type bloeding [8,9]:
 - Ernstige bloedingen, gedefinieerd als fatale bloedingen, bloedingen in een kritiek gebied of orgaan, bloedingen die zorgen voor een grote daling van de hemoglobine-waarde ($\geq 1,24$ mmol/L) of bloedingen die leiden tot bloedtransfusie met twee of meer erythrocyteneenheden.
 - Niet-ernstige bloedingen: bloedingen die niet tot de categorie ernstige bloedingen behoren.
- Type trombose: fatale en niet-fatale arteriële of veneuze tromboses.
- Locatie van de bloedingen en tromboses.
- Potentiële risicofactoren voor bloedingen en trombose tijdens de ziekenhuisopname.

Data-analyse

De data zijn verzameld in OpenClinica. Voor de statistische analyse is gebruik gemaakt van IBM Statistics SPSS versie 21. Univariate en multivariate logistische regressie is gebruikt voor het vaststellen van de potentiële risicofactoren voor bloedingen en tromboses tijdens de ziekenhuisopname.

Resultaten

In totaal zijn er 950 patiënten geïncludeerd. Acht patiënten hebben na ondertekenen van het toestemmingsformulier aangegeven niet langer deel te willen nemen aan het onderzoek. In tabel 1 zijn de patiëntkarakteristieken van de 942 overgebleven patiënten weergegeven. Van de geïncludeerde patiënten hadden er 83 een of meer bloedingen tijdens de opname (8,8%). Hiervan behoorde 53% tot de ernstige bloedingen en 47% tot de niet-ernstige bloedingen. De bloeding bevond zich vooral op de plek van een operatieve ingreep (44%), gastro-intestinaal (11%) en urogenitaal (11%). Bij 7 patiënten (0,7%) trad een trombose op tijdens de ziekenhuisopname gedurende het gebruik van anticoagulantia. In totaal zijn er 3 patiënten met een trombose overleden. Longembolie, vena porta-trombose, trombus in de arteria radialis, trombosebeen, armvene-trombose en vena subclavia-trombose waren de voorkomende typen tromboses.

In tabel 2 zijn de potentiële risicofactoren voor bloedingen en trombose tijdens de ziekenhuisopname weergegeven. Vrouwelijk geslacht (*odds ratio* [OR] 1,82; 95%-

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken (n = 942)

Karakteristiek	Mediaan (kwartielen)	n (%)
Vrouwelijk geslacht		379 (40,2)
Leeftijd, jaren	69 (59-78)	
Opnameduur, dagen	8 (5-14)	
Ziekenhuis		
• RdGG		470 (49,9)
• EMC		472 (50,1)
Operatieve ingreep		334 (35,5)
Bloeding in historie		198 (21,0)
Trombose in historie		449 (47,7)
Anticoagulans*		
• Vitamine K-antagonist		682 (72,4)
• Laagmoleculair gewichtsheparines		522 (55,4)
• Direct werkende orale anticoagulantia		82 (8,7)
• Heparine		12 (1,3)

* Patiënten kunnen tijdens de ziekenhuisopname meerdere anticoagulantia gebruiken. RdGG: Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft; EMC: Erasmus MC, Rotterdam.

betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] 1,11-2,99), leeftijd van 70 jaar en ouder (OR 1,73; 95%-BI 1,03-2,89), opname in een academisch ziekenhuis (OR 1,93; 95%-BI 1,12-3,34), opnameduur van vijf dagen of langer (OR 2,86; 95%-BI 1,43-5,72) en opname op een chirurgische afdeling (OR 1,98; 95%-BI 1,20-3,73) zijn geassocieerd met een grotere kans op bloedingen. Opname in een academisch ziekenhuis (OR 6,04; 95%-BI 0,72-50,35) en opname op een chirurgische afdeling (OR 4,12; 95%-BI 0,80-21,40) laten niet-significant verhoogde *odds ratios* zien voor trombose.

Beschouwing

De prevalentie van bloedingen tijdens de ziekenhuisopname was 8,8%. Het optreden van trombose tijdens ziekenhuisopname was 0,7%. Het aantal patiënten met een ernstige bloeding was 4,7%. Dit percentage is hoger dan beschreven is in vergelijkbare onderzoeken waar gekeken is naar het optreden van ernstige bloedingen bij patiënten die warfarine gebruiken: 3,1% bij Hylek et al. en 3,0% bij Landefeld et al. [10,11]. Een verklaring voor het hogere percentage ernstige bloedingen is het verschil in patiëntenpopulatie. De relatief korte opnameduur in ziekenhuizen kan een reden zijn dat het percentage tromboses kleiner is dan het percentage dat beschreven is door Lopes et al. [12]. De prevalentie van een arteriële of veneuze trombose tijdens de ziekenhuisopname was 0,7% over een periode van

Tabel 2 Potentiële risicofactoren voor optreden bloedingen en tromboses tijdens de ziekenhuisopname

Potentiële risicofactor	Vergeleken parameters	Bloeding OR (95%-BI)	Trombose OR (95%-BI)
Geslacht	vrouw versus man	1,82 (1,11-2,99)*	1,11 (0,25-5,01)
Leeftijd	≥ 70 versus < 70 jaar	1,73 (1,03-2,89)*	0,40 (0,08-2,08)
Ziekenhuis	EMC versus RdGG	1,93 (1,12-3,34)*	6,04 (0,72-50,35)
Opnameduur	> 5 versus ≤ 5 dagen	2,86 (1,43-5,72)*	
Specialisatie	chirurgisch versus beschouwend	1,98 (1,20-3,73)*	4,12 (0,80-21,40)
Comorbiditeiten	cardiovasculair	0,84 (0,49-1,44)	2,13 (0,26-17,79)
	oncologie	1,41 (0,81-2,45)	2,53 (0,56-11,38)
	infectie	0,80 (0,35-1,85)	2,28 (0,44-11,90)
	orgaanfalen	1,00 (0,50-2,05)	2,49 (0,48-12,95)
Bloeding in historie	bloeding versus geen bloeding	0,67 (0,34-1,31)	
Trombose in historie	trombose versus geen trombose		1,47 (0,33-6,60)
Anticoagulans	vitamine K-antagonist versus geen vitamine K-antagonist	0,93 (0,52-1,64)	2,30 (0,28-19,20)
	direct werkende orale anticoagulantia versus geen direct werkende orale anticoagulantia	1,14 (0,43-3,02)	
	laag-moleculairgewicht-heparines versus geen laag-moleculairgewicht-heparine	1,39 (0,83-2,32)	
	heparine versus geen heparine	0,97 (0,12-7,72)	

* Significante waarde.

RdGG: Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft; EMC: Erasmus MC, Rotterdam; OR: odds ratio; 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

gemiddeld acht dagen. Lopes et al. vonden een percentage van 1,39%. Hierbij ging het om zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten die warfarine gebruikten en een cerebrovasculair accident of systemische embolie kregen.

Vrouwen die anticoagulantia gebruiken, hebben een grotere kans op bloedingen. Dit werd eerder gevonden in het onderzoek van Cosma Rochat et al. [13]. Een toename van het aantal bloedingen bij een hogere leeftijd wordt ondersteund door twee eerdere studies [14,15]. Ouderen hebben meer kans op chronische ziekten. Bovendien kan door veroudering de farmacokinetiek van anticoagulantia veranderd zijn. Verder hebben oudere patiënten een hoger valrisico met als gevolg een grotere kans op intracranieële bloedingen [14,15]. Daarnaast zijn er meer bloedingen waargenomen bij patiënten in het Erasmus MC dan bij patiënten in het Reinier de Graaf ziekenhuis. De meer complexe casuïstiek in academische centra kan hiervan de oorzaak zijn. Verder is een langere opnameduur het sterkst geassocieerd met het optreden van bloedingen. Dit kan verklaard worden doordat patiënten die langer in het ziekenhuis opgenomen zijn, over het algemeen zieker zijn en hierdoor een verhoogde kans op complicaties hebben. Ten slotte vertonen patiënten op een chirurgische afdeling meer bloedingen dan de patiënten die op een beschouwende afdeling liggen. Op een chirurgische afdeling krijgen veel patiënten perioperatieve overbrugging met laag-moleculairgewicht-heparines. Dit is een complex proces dat kan leiden tot een groter risico op bloedingen. De operatieve ingreep draagt op zichzelf ook bij aan de verhoogde kans op postoperatieve bloedingen. Er is geen associatie waargenomen tussen potentiële risicofactoren en het optreden van trombose tijdens de ziekenhuisopname bij patiënten die anticoagulantia gebruiken. De relatief kleine onderzoekspopulatie kan hier de reden van zijn.

Een sterk punt van het onderzoek is het prospectieve karakter. Daarnaast vond het onderzoek in twee verschillende types ziekenhuizen plaats, wat de generaliseerbaarheid ten goede komt. Een zwak punt van het onderzoek is de afhankelijkheid van de vastgelegde informatie in het medisch dossier van de patiënt.

Conclusie

Dit is de eerste prospectieve analyse van het aantal bloedingen en tromboses bij opgenomen patiënten die therapeutisch gedoseerde anticoagulantia gebruiken in twee Nederlandse ziekenhuizen. De prevalentie van bloedingen is 8,8%, waarbij ongeveer de helft van het totaal aantal bloedingen ernstig zijn. De prevalentie van trombose is 0,7%. Vrouwelijk geslacht, een leeftijd van 70 jaar en ouder, opname in een academisch ziekenhuis, een opnameduur van vijf dagen of langer en opname op een chirurgische afdeling zijn geassocieerd met een grotere kans op het ontstaan van bloedingen. Er konden in de relatief kleine onderzoekspopulatie geen statistisch significante associaties van potentiële risicofactoren met tromboses aangetoond worden. ■

Literatuur

- Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:285-91.
- Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, et al. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust*. 1998;165:405-8.
- Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, et al. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010;10:287.
- Leentertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168:1890-6.
- Shoeb, M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013;35:312-319.
- Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH et al. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002;325:828-831.
- Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfusion*. 2011;9:120-138.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4.
- Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:202-4.
- Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-7.
- Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. 1993;95:315-28.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1749-58.
- Cosma Rochat M, Waeber G, Wasserfallen JB, et al. Hospitalized women experiencing an episode of excessive oral anticoagulation had a higher bleeding risk than men. *J Womens Health*. 2009;18:321-6.
- Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:26-31.
- Palaretti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy- who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102:268-78.