

# Nierfunctie en ernstige bloedingen bij patiënten behandeld met cumarines

Eline Houben <sup>a\*</sup>, Elisabeth Smits <sup>a</sup>, Jetty A. Overbeek <sup>ab</sup>, dr. Fernie J.A. Penning-van Beest <sup>a</sup>, dr. Ron M.C. Herings <sup>a</sup>, dr. Myrthe P.P. van Herk-Sukel <sup>a</sup>, dr. Martina Teichert <sup>cd</sup> en prof. dr. Peter A.G.M. de Smet <sup>cd</sup>

<sup>a</sup> PHARMO Instituut, Utrecht.

<sup>b</sup> Amsterdam Public Health Research Institute.

<sup>c</sup> Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Den Haag.

<sup>d</sup> Radboud Universitair Medisch Centrum, Radboud Institute for Health Sciences, Nijmegen.

<sup>e</sup> Leids Universitair Medisch Centrum.

\* Correspondentie: pharmo@pharmo.nl.

De auteurs willen alle zorgverleners bedanken die informatie hebben bijgedragen aan het PHARMO Datanetwerk.

De auteurs hebben de volgende mogelijke belangenconflicten met betrekking tot het onderzoek, auteurschap en/of publicatie van dit artikel gemeld: EH, ES, JAO, FJAPvB, MPPvH-S en RMCH waren werkzaam bij het PHARMO Instituut ten tijde van dit onderzoek. Dit onafhankelijke onderzoeksinstituut voert financieel-ondersteunde studies uit voor overheden en gerelateerde zorginstellingen en diverse farmaceutische bedrijven.

Deze studie werd ondersteund met een onbeperkte onderzoeksbeurs van de Koninklijke Nederlandse Vereniging ter bevordering der Pharmacie (KNMP). Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Houben E, Smits E, Overbeek JA, Penning-van Beest FJA, Herings RMC, van Herk-Sukel MPP, Teichert M, de Smet PAGM. No evidence for an association between renal function and serious bleeding events in patients treated with coumarins: a population-based study. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018 Mar;52(3):221-234.

SAGE disclaimer: "While every effort has been made to ensure that the contents of this publication are factually correct, neither the authors nor the publisher accepts, and they hereby expressly exclude to the fullest extent permissible under applicable law, any and all liability arising from the contents published in this article, including, without limitation, from any errors, omissions, inaccuracies in original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Nothing in this notice shall exclude liability which may not be excluded by law. Approved product information should be reviewed before prescribing any subject medications."

Citeer als: Houben E, Smits E, Overbeek JA, Penning-van Beest FJA, Herings RMC, van Herk-Sukel MPP, Teichert M, de Smet PAGM. Nierfunctie en ernstige bloedingen bij patiënten behandeld met cumarines. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2019;4:a1691.

## Kernpunten

- Zorgverleners moeten toegang hebben tot complete en recente gegevens van klinische parameters om medicatiegerelateerde problemen te kunnen voorkomen.

## ABSTRACT

*No evidence for an association between renal function and serious bleeding events in patients treated with coumarins*

### BACKGROUND

Although anticoagulation therapy is closely monitored in the Netherlands, coumarin-induced serious bleeding events are still observed. Current literature suggests that renal impairment may contribute to this.

### OBJECTIVE

To explore the association between renal function and bleeding events during coumarin treatment.

### DESIGN

A nested case-control study was conducted using data from the PHARMO Database Network.

### METHODS

Patients hospitalised for a bleeding event during coumarin treatment were selected as cases and matched on sex, birth year, and geographic region with a maximum of two controls using coumarins without hospitalisation for bleeding. All values of estimated glomerular filtration rates (eGFRs) in the year before index date (case hospitalisation date) were selected and compared between cases and controls using logistic regression analyses.

### RESULTS

In total, 2224 cases were matched to 4398 controls (61% male; mean age  $\pm$  SD = 75  $\pm$  11 and 78  $\pm$  11 years for cases and controls, respectively). Availability of eGFR values was higher among cases compared with controls (mean eGFR values  $\pm$  SD = 4.5  $\pm$  7.1 versus 3.2  $\pm$  5.5), reflected in the significantly shorter time since last eGFR value (at index date, mean  $\pm$  SD = 2.7  $\pm$  3.0 versus 3.8  $\pm$  3.1 months; odds ratio [OR] = 0.91, 95%CI = 0.89-0.92). No statistically significant difference was found for the mean eGFR value in the year before index date (mean  $\pm$  SD 65.7  $\pm$  22.8 versus 64.6  $\pm$  20.9 mL/min/1.73 m; OR per 10 units = 0.99, 95%CI = 0.96-1.02).

### CONCLUSION

No association between renal function and serious bleeding events during coumarin treatment was observed.

- Extra bewaking van de nierfunctie wordt sterk aangeraden bij het starten van een nieuwe behandeling of in geval van een diagnostische verdenking.
- Bij een verminderde nierfunctie is de invloed van behandeling met cumarines op het optreden van ernstige bloedingen mogelijk minder groot dan eerder werd aangenomen.

## Inleiding

In Nederland worden voor het reguleren van de bloedstolling met name twee orale anticoagulantia gebruikt: acenocoumarol en fenprocoumon [1]. Deze twee vitamine K-antagonisten (VKA's), hierna 'cumarines' genoemd, worden onder meer gebruikt bij patiënten die lijden aan atriumfibrilleren (AF) en bij de preventie van trombose, diep-veneuze trombose (DVT) of longembolie (PE). Gezien de smalle therapeutische breedte van cumarines is monitoring nodig om een veilige en effectieve behandeling te kunnen garanderen. In Nederland worden behandelingen met anticoagulantia daarom nauwgezet bewaakt door de regionale trombosediensten die de INR-waarden meten en indien nodig de doseringsschema's aanpassen. Toch ervaren patiënten ernstige bloedingen als bijwerkingen van cumarines [2-4].

Meer dan 10% van de Nederlandse bevolking lijdt aan chronische nierinsufficiëntie, waarvan 40% zich niet bewust is [5]. De afgelopen jaren is dit percentage gestegen en naar verwachting zal deze stijging aanhouden, omdat belangrijke risicofactoren voor chronische nierinsufficiëntie – zoals diabetes en hypertensie – steeds vaker voorkomen bij de vergrijzende Nederlandse bevolking [6,7].

Een prospectief multicentrisch onderzoek dat onlangs in Nederland werd uitgevoerd, toonde aan dat bloedingen (gastro-intestinale bloeding, niet-gespecificeerd bloedverlies, intracerebrale bloeding of chronische maagzweer met bloedingen) de meest voorkomende diagnoses van ziekenhuisopnames waren gerelateerd aan bijwerkingen van geneesmiddelen, waarbij anticoagulantia hiermee het vaakst werden geassocieerd [3]. Eén van de hoofdoorzaken voor medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames was nierinsufficiëntie (*odds ratio* [OR] = 2,6; 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 1,6-4,2). En namens het Ministerie van Volksgezondheid adviseerde een expertgroep klinische apothekers dat dit goed in de gaten moet worden gehouden bij patiënten die medicatie met een hoog risico gebruiken, om ziekenhuisopnames te voorkomen [4,8]. Een mogelijk mechanisme ter ondersteuning van deze hypothese is dat nierinsufficiëntie resulteert in een overproductie van hormonen die voor natriumretentie zorgen. Hierdoor wordt de bloeddruk verhoogd, wat kan leiden tot stollingsstoornissen en verzwakte slagaderen en daarmee een verhoogd risico op bloedingen [9-11]. Eerdere studies hebben aangetoond dat een associatie bestaat tussen overanticoagulantie en nierfunctievermindering [12,13]. Over het omgekeerde causale verband tussen nierinsufficiëntie en bloedingen is echter minder bekend. Een eerdere studie toonde aan dat patiënten met een slechte nierfunctie die warfarine gebruiken vaker verhoogde INR-waarden hebben [14]. Tot nu toe kon de afhankelijkheid van deze twee factoren bij gebruikers van cumarines niet volledig worden verklaard en kon de nierfunctie niet worden geïdentificeerd als een onafhankelijke risicofactor voor bloedingen.

Hoewel cumarines hoofdzakelijk worden geklaard door de lever, richten de nationale richtlijnen zich op het opsporen van nierinsufficiëntie om medicatiegeïnduceerde klachten te vermijden. Bij een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 mL/min) adviseren de richtlijnen een verlaging van de dosering bij het starten van cumarines [15,16]. Het doel van deze studie was het onderzoeken van een associatie tussen nierfunctie en ernstige bloedingen tijdens cumarinegebruik, om inzicht te krijgen in de mogelijke toegevoegde waarde van het monitoren van de nierfunctie in de dagelijkse klinische praktijk bij patiënten die met cumarines worden behandeld.

## Methoden

### Situatie

Aan de hand van gegevens van het PHARMO Datanetwerk werd een *nested* patiënt-controlestudie uitgevoerd. Dit populatiegebaseerde netwerk van medische databanken combineert gegevens uit verschillende zorginstellingen, waaronder apotheken, ziekenhuizen en klinische laboratoria [17]. Om de doelstellingen van de huidige studie te bereiken, werd gebruik gemaakt van de Openbare Apotheek Databank, de Hospitalisatie Databank en de Klinische Laboratoria Databank. De Openbare Apotheek Databank omvat door de openbare apotheek verstrekte geneesmiddelen en andere zorgproducten die door zowel huisartsen als specialisten worden voorgeschreven. De Klinische Laboratoria Databank omvat laboratoriumuitslagen van bloed en andere lichaamsvloeistoffen (datum en tijd van het onderzoek, resultaat, meeteenheid en type monster) die zowel in een klinische als poliklinische setting zijn uitgevoerd. De Ziekenhuis Databank omvat gegevens over klinische opnames en dagbehandelingen afkomstig uit de Landelijke Basisadministratie Ziekenhuizen (voorheen Landelijke Medische Registratie; verstrekt door de Stichting Dutch Hospital Data) [18]. De bronpopulatie voor deze studie omvatte patiënten waarvoor gegevens beschikbaar waren in bovengenoemde drie databanken tussen 1 januari 1999 en 31 december 2015, gebaseerd op geodemografische overlap van deze drie databanken. Voor dit observationele databankonderzoek met anonieme gegevens was geen goedkeuring van een ethische commissie vereist.

### Onderzoekspopulatie cumarinegebruikers

Voor de patiënten uit de bronpopulatie werden alle verstrekkingen van acenocoumarol (ATC-code B01AA07) en fenprocoumon (ATC-code B01AA04) geselecteerd in de Openbare Apotheek Databank tussen 1 januari 1999 en 31 december 2015 en omgezet naar episodes van ononderbroken gebruik om zo continue cumarinebehandelingen te identificeren. Omdat de dosering van cumarines in de tijd varieert en wordt gereguleerd door trombosediensten zonder registratie in apotheek databanken, werd de behandeling met cumarine als continu beschouwd indien de tijd

tussen het begin van twee opeenvolgende verstrekkingen minder dan 40 dagen bedroeg of minder dan het aantal verstrekte tabletten (uitgaande van minimaal 1 per dag). De episode werd gemeten als de tijdsperiode tussen de begindatum van de eerste verstrekking en de einddatum van de laatste verstrekking. Deze einddatum werd vastgesteld op de datum van de laatste verstrekking plus de helft van het mediane aantal dagen sinds de voorgaande verstrekking of plus het mediane aantal dagen tot de volgende verstrekking bij alle patiënten indien slechts één verstrekking voor een patiënt werd waargenomen. Patiënten konden hiermee meer dan één cumarine-episode hebben.

### Selectie patiënten en controles

Uit de Hospitalisatie Databank werden casussen geselecteerd waarbij patiënten, op basis van de ontslagdiagnose, in het ziekenhuis waren opgenomen voor bloedingen tijdens behandeling met cumarine (zie Appendix A Table A1 van de oorspronkelijke publicatie [3,19-21]). Aan elke geselecteerde patiënt werden maximaal twee controles zonder enige ziekenhuisopname voor bloeding tijdens de periode waarvoor gegevens beschikbaar waren, gekoppeld op basis van geslacht, geboortjaar ( $\pm 5$  jaar om voldoende unieke matches te kunnen selecteren) en regio. De datum van ziekenhuisopname van de patiënten werd als indexdatum genomen, en de controles kregen dezelfde indexdatum toegewezen als hun match. De controles moesten op de toegewezen indexdatum ook worden behandeld met een cumarine. Patiënten voor wie niet gedurende een periode van ten minste 1 jaar voorafgaand aan de indexdatum gegevens in de databanken aanwezig waren en patiënten die op de indexdatum jonger waren dan 18 jaar werden geëxcludeerd.

### Patiëntkarakteristieken

Voor alle patiënten en controles in de onderzoekspopulatie werd de leeftijd, geslacht en chronische ziekte score (CDS) bepaald op de indexdatum. De CDS wordt gedefinieerd als een set van classificatieregels die een score tussen 0 en 41 geven, die de chronische ziekte-ernst weergeeft op basis van enkelvoudig of gecombineerd gebruik van geneesmiddelen. De CDS-score is geassocieerd met ziekenhuisopname en sterfte in het volgende jaar: een CDS-score van 7 of hoger wordt geassocieerd met een vijfvoudige toename van het risico op ziekenhuisopname en een tienvoudige toename van het risico op sterfte [22,23]. Verder werd het aantal voorgaande ziekenhuisopnames in het jaar voor de indexdatum bepaald. Ook werd de meest recente INR-waarde bepaald in de 3 maanden voorafgaand aan de indexdatum, op basis van testresultaten uit de Klinische Laboratoria Databank. De bepaalde karakteristieken van de cumarinebehandeling waren het type cumarine dat gebruikt werd op de indexdatum (acenocoumarol of fenprocoumon), het aantal cumarineverstrekkingen in het jaar voorafgaand aan de indexdatum en het aantal dagen waarop de behandeling met cumarine betrekking had in het jaar voorafgaand

aan de indexdatum. Om te kunnen corrigeren voor andere factoren waarvan bekend is dat er een associatie is met bloedingen op basis van bleedingsrisicoscores werden in het jaar voorafgaand aan de indexdatum ook de volgende factoren bepaald: hypertensie, diabetes mellitus, eerder doorgemaakt cerebrovasculair accident of *transient ischemic attack*, congestief hartfalen en vaatziekten (zie Appendix A Table A1 van de oorspronkelijke publicatie) [24,25]. Op basis van de registratiegegevens van de Openbare Apotheek Databank voor de 3 maanden voorafgaand aan de indexdatum, werd het gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bijdragen aan het bleedingsrisico bepaald – zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), selectieve serotonine-heropnameremmers en antibiotica (zie Appendix A Table A2 van de oorspronkelijke publicatie) [26]. Ook werd het totale aantal geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bijdragen aan het bleedingsrisico bepaald.

### Schatting van de nierfunctie

De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR in mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) werd berekend met behulp van de MDRD-4-formule op basis van het serumcreatininegehalte, wat een redelijke schatting oplevert van de nierfunctie, met minimale kosten en ongemak [27,28]. We hebben veel verschillende nierfunctiemetingen gedefinieerd, hieronder gespecificeerd, om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden met behulp van alle beschikbare eGFR-waarden. De beschikbaarheid van eGFR-waarden werd niet gedefinieerd als inclusiecriteria, maar werd juist geselecteerd als onderzoeksresultaat om inzicht te kunnen geven in mogelijke diagnostische verdenkingen.

Dienovereenkomstig werden alle onderzoeksresultaten voor serumcreatinine geselecteerd uit de Klinische Laboratoria Databank voor patiënten en controles in het jaar voorafgaand aan de indexdatum. Aan de hand van deze gegevens zijn in het jaar voorafgaand aan de indexdatum de volgende maten voor de nierfunctie gedefinieerd en bepaald: het aantal patiënten met ten minste 1 beschikbare eGFR, de waarde van de meest recente eGFR, de gemiddelde waarde van de beschikbare eGFR's (alle, de laatste 9 maanden, de laatste 6 maanden en de laatste 3 maanden), de daling van de eGFR in de tijd, het aandeel van eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en het aandeel van eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in verhouding tot alle beschikbare eGFR's (respectievelijk als teken van ernstige nierinsufficiëntie en normale of licht verminderde nierfunctie zonder dat een verwijzing naar tweedelijnszorg nodig is, volgens het NHG [29]), het aantal beschikbare eGFR's, het minimumaantal maanden tussen twee eGFR-waarden (weerspiegeling van de clustering van metingen) en de tijd sinds de laatste eGFR (op de indexdatum). Bovendien werd elke maand in het jaar voorafgaand aan de indexdatum de beschikbaarheid bepaald van ten minste 1 eGFR-waarde (afzonderlijke maanden en gecombineerde groepen van 0-1, 0-3, 0-6, 0-9, en 0-12

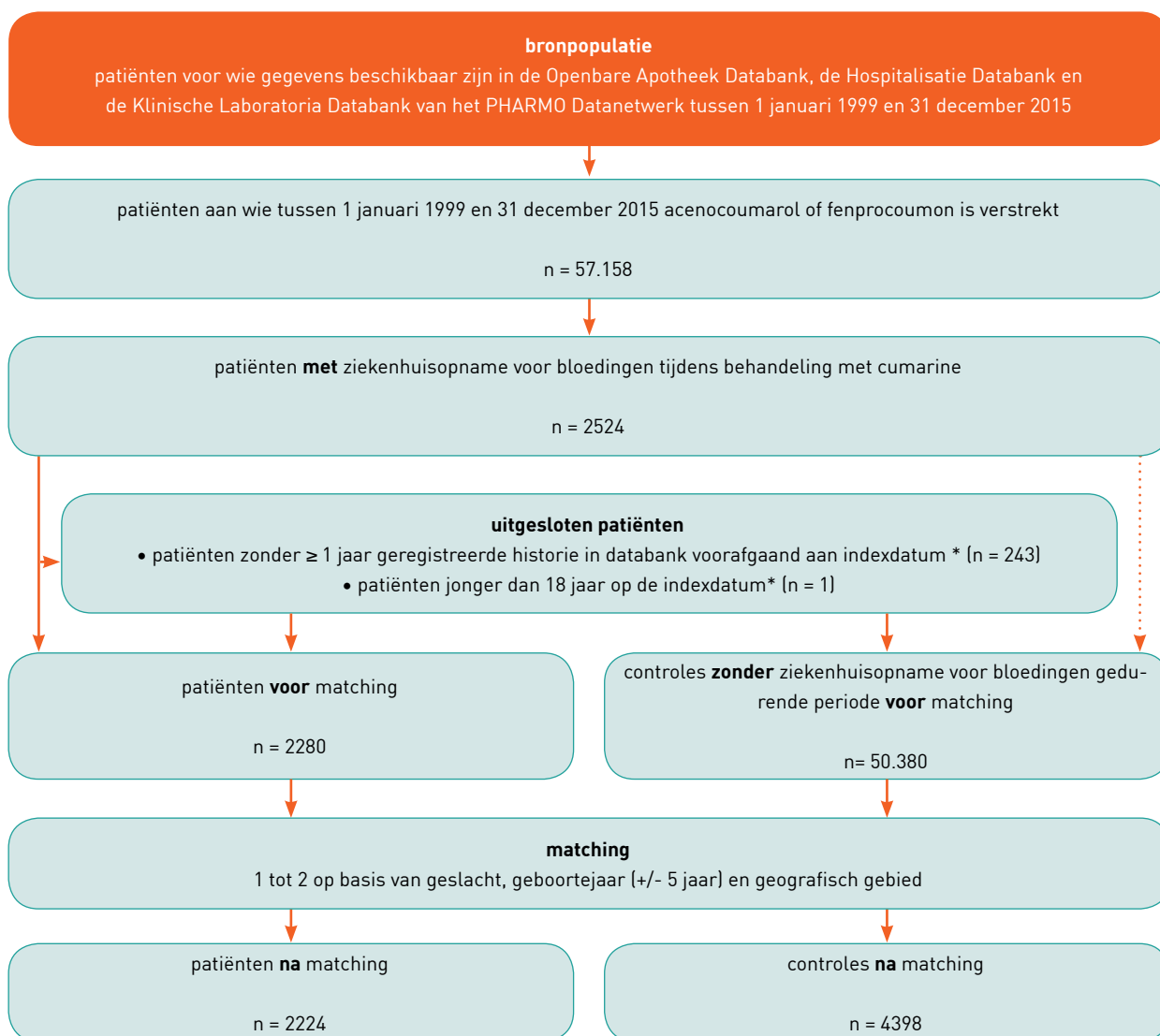
maanden) en de gecategoriseerde gemiddelde waarde (0 tot < 30, 30 tot < 60,  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Gegevensanalyse

De associatie tussen de gedefinieerde nierfunctiemetingen en een ziekenhuisopname voor bloedingen tijdens de behandeling met cumarine werd geëvalueerd door middel van univariate en multivariate logistische regressieanalyses. Alle vastgestelde patiëntkarakteristieken werden univariaat getest op een associatie met de uitkomst en kwamen in aanmerking voor inclusie in het multivariate model als  $P \leq 0,05$  en indien ze bij ten minste 5% van de patiënten en controles aanwezig waren. Verschillen in

patiëntkarakteristieken tussen patiënten en controles werden beoordeeld met behulp van  $\chi^2$ -toets voor categorische variabelen, ANOVA-toets voor continue variabelen en univariate logistische regressieanalyses voor het gebruik van comedicatie waarvan bekend is dat deze bijdraagt aan het risico op bloedingen. Voor elke gedefinieerde maat voor de nierfunctie werden twee multivariate modellen gemaakt: eenje inclusief leeftijd en geslacht, en een andere inclusief in aanmerking komende patiëntkarakteristieken waarvan volgens de literatuur bekend is dat ze als *confounders* optreden of die de OR aanzienlijk veranderden ( $> 10\%$ ). Gecorrigeerde OR-waarden en 95%-BI's zijn gepresenteerd. Sensitiviteitssanalyses werden uitgevoerd met behulp van

**Figuur 1** Stroomdiagram van patiëntselectie



\* Indexdatum: datum van opname in het ziekenhuis voor bloedingen van de gematchte patiënt.

**Tabel 1** Karakteristieken patiënten en controles op indexdatum \*

	Patiënten n = 2224	Controles n = 4398	P-waarde (univariaat)
Gemiddelde leeftijd, jaar ± SD	74,5 ± 10,8	77,6 ± 10,5	< 0,01 §
Geslacht, n (%)			
• man	1346 (61)	2675 (61)	0,81 ¶
• vrouw	878 (39)	1723 (39)	
Aantal cumarineverstrekingen, gemiddelde ± SD †	4,4 ± 5,4	4,5 ± 5,3	0,71 §
Aantal dagen met cumarinebehandeling, gemiddelde ± SD †	244 ± 129	251 ± 121	0,03 §
Type cumarine, n (%)			
• acenocoumarol	1888 (85)	3913 (89)	< 0,01 ¶
• fenprocoumon	336 (15)	485 (11)	
Meest recente INR-waarde, n (%) ‡			
• 0 tot < 2	269 (12)	283 (6)	< 0,01 ¶
• 2 tot < 3	333 (15)	605 (14)	
• 3 tot < 4,5	326 (15)	566 (13)	
• 4,5 tot < 7	89 (4)	54 (1)	
• ≥ 7	26 (1)	8 (< 0,5)	
• onbekend	1181 (53)	2882 (66)	
• gemiddelde ± SD	2,9 ± 1,4	2,8 ± 1,0	0,04 §
CDS, gemiddelde ± SD	9,8 ± 3,8	9,2 ± 3,6	< 0,01 §
Aantal eerdere ziekenhuisopnames, n (%) †			
• 0	866 (39)	2511 (57)	< 0,01 ¶
• 1	572 (26)	965 (22)	
• 2	329 (15)	486 (11)	
• ≥ 3	457 (21)	436 (10)	
• gemiddelde ± SD	1,7 ± 5,2	0,9 ± 1,5	< 0,01 §
Comorbiditeit (ja), n (%) †			
• hypertensie	1939 (87)	3926 (89)	0,01 ¶
• diabetes mellitus (DM)	443 (20)	878 (20)	0,97 ¶
– gemiddelde behandelduur jaar ± SD	3,8 ± 3,0	3,9 ± 3,4	0,64 §
• eerder doorgemaakte CVA of TIA	10 (2)	12 (1)	0,23 ¶
• congestief hartfalen	38 (9)	69 (8)	0,65 ¶
• vaatziekte	48 (11)	75 (9)	0,18 ¶

\* Indexdatum: datum van opname in het ziekenhuis voor bloedingen van de gematchte patiënt.

† Vastgesteld in het jaar voorafgaand aan indexdatum (= datum ziekenhuisopname voor bloeding van (toegewezen) casus).

‡ Vastgesteld in de drie maanden voorafgaand aan de indexdatum; indexdatum: datum ziekenhuisopname voor bloeding van (toegewezen) casus.

§ ANOVA-toets.

¶  $\chi^2$ -toets.

SD: standaarddeviatie, INR: *international normalised ratio*, CDS: *chronic disease score*, CVA: *cerebrovasculair accident*, TIA: *transient ischemic attack*.

een volledig model inclusief leeftijd, geslacht en alle andere in aanmerking komende patiëntkarakteristieken waarbij een associatie bleef bestaan met een ziekenhuisopname voor bloedingen bij  $P \leq 0,05$  bij toepassing van een achterwaartse selectie. Als indicatie voor de daling van de eGFR in de tijd werden individuele lineaire regressielijnen bepaald op basis van alle beschikbare eGFR-waarden in het jaar voorafgaand aan de indexdatum voor elke patiënt met ten minste twee beschikbare eGFR-waarden. Patiënten met een negatieve

regressiecoëfficiënt ( $\beta$ ) werden geclassificeerd als patiënten met een afname in de nierfunctie.

## Resultaten

### Studiepopulatie

Figuur 1 toont het stroomdiagram van de patiëntenselectie. De 57.158 cumarine gebruikers die uit de bronpopulatie werden geselecteerd tijdens de onderzoeksperiode, kwamen aan een totale persoonstijd aan



cumarinebehandeling van 141.985 jaar. Onder deze gebruikers werd voor 2524 patiënten een ziekenhuisopname voor bloedingen tijdens een cumarinebehandeling geregistreerd (4,4%, wat overeenkomt met een bloedingsincidentie van 1,8% per jaar). Na het matchen van patiënten met maximaal twee controles op geslacht, geboortjaar ( $\pm 5$  jaar) en regio, bleven 2224 patiënten over in de uiteindelijke studiepopulatie. Deze werden gekoppeld aan 4398 controles met minstens 1 jaar aan historie in de databank beschikbaar voorafgaand aan de toegewezen indexdatum, en die op die indexdatum ouder waren dan 18 jaar. Hierdoor konden 98% van de patiënten aan twee controles worden gekoppeld en 2% van de patiënten aan slechts 1 controle.

### Patiëntkarakteristieken

Uit tabel 1 blijkt dat, ondanks het feit dat er gematcht is op geboorteaargroepen van vijf jaar, de gemiddelde leeftijd  $\pm$  standaarddeviatie (SD) op de indexdatum significant verschilde tussen de patiënten en controles ( $74,5 \pm 10,8$  ten opzichte van  $77,6 \pm 10,5$  jaar). Het percentage mannen bedroeg 61%. Gemiddeld werden de patiënten en controles gedurende respectievelijk 244 en 251 dagen in het jaar voorafgaand aan de indexdatum behandeld met cumarine. De grote meerderheid (85%-89%) gebruikte acenocoumarol, en fenprocoumon werd significant vaker gebruikt door de patiënten (15% ten opzichte van 11%). De meest recente INR-waarde (gemiddelde  $\pm$  SD) bedroeg  $2,9 \pm 1,4$  voor de patiënten en  $2,8 \pm 1,0$  voor de controles. Aanvullende post hoc-analyses waarin de beschikbaarheid van INR-waarden voor elke maand van het jaar voorafgaand aan de indexdatum werd bepaald, toonden een statistisch significant verschil in beschikbaarheid van INR-waarden in de maand van de indexdatum tussen de patiënten en controles (respectievelijk voor patiënten en controles 30% ten opzichte van 19%, P-waarde  $< 0,0001$ , gegevens niet getoond). Univariante vergelijkingen detecteerden een significant ernstigere status van chronische ziekte voor patiënten (CDS:  $9,8 \pm 3,8$  ten opzichte van  $9,2 \pm 3,6$ ) en significant meer voorgaande ziekenhuisopnames ( $1,7 \pm 5,2$  ten opzichte van  $0,9 \pm 1,5$ ). Over het algemeen werd het gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bijdragen aan het bloedingsrisico in de drie maanden voor de indexdatum vaker waargenomen onder patiënten (totaal aantal verschillende geneesmiddelen:  $2,1 \pm 1,8$  ten opzichte van  $1,6 \pm 1,5$ ; OR [95%-BI] =  $1,23 [1,20-1,27]$  (zie Appendix A Table A2 van de oorspronkelijke publicatie). Onder de geneesmiddelen die werden waargenomen bij  $\geq 5\%$  van de patiënten en controles werden significante univariate verschillen waargenomen voor acetylsalicylzuur, amiodaron, antibiotica, lipideverlagende middelen, NSAID's, omeprazol en andere anticoagulantia.

### Nierfunctiemetingen

Voor 79% van de patiënten en 73% van de controles was ten minste 1 eGFR-waarde beschikbaar in het jaar

voorafgaand aan de indexdatum (tabel 2). Er kon geen associatie worden vastgesteld tussen de waarde van de meest recente eGFR-waarde (OR per 10 eenheden verandering in de eGFR [95%-BI] =  $1,00 [0,97-1,03]$ ) of de gemiddelde waarde van alle beschikbare eGFR-waarden in het jaar voorafgaand aan de indexdatum (OR per 10 eenheden verandering in de eGFR [95%-BI] =  $0,99 [0,96-1,02]$ ) en ziekenhuisopname voor bloeding. Dit was ook het geval bij de bepaling tijdens de 9, 6 en 3 maanden voorafgaand aan de indexdatum en voor elke maand in het jaar voorafgaand aan de indexdatum (gegevens niet getoond). Na correctie voor leeftijd en geslacht was voor de volgende maten voor nierfunctie een significante associatie te zien met een ziekenhuisopname voor een bloeding: ten minste 1 beschikbare eGFR-waarde, een gemiddelde eGFR-waarde van  $0$  tot  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in vergelijking met een gemiddelde eGFR-waarde  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (zowel voor de meest recente als voor alle beschikbare eGFR-waarden), het aandeel van eGFR-waarden  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, het aandeel van eGFR-waarden  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, het aantal eGFR-waarden, het minimum aantal maanden tussen twee eGFR-waarden en de tijd sinds de laatste eGFR-waarde. Alleen bij deze laatste bleek een significante associatie bij toepassing van het volledig gecorrigeerde model (OR [95%-BI] per maand =  $0,91 [0,89-0,93]$ ). Sensitiviteitsanalyses, gecorrigeerd voor alle factoren waarvoor een associatie bleef bestaan met een ziekenhuisopname voor bloeding in een achterwaartse selectieprocedure, leverden OR's op die vergelijkbaar waren met het gecorrigeerde model dat in tabel 2 wordt gepresenteerd (gegevens niet getoond). De kortere tijd sinds de laatste eGFR-waarde die gecorrigeerd is met een ziekenhuisopname voor bloedingen blijkt ook duidelijk uit figuur 2, waarin te zien is dat de grootste verschillen in beschikbaarheid van ten minste 1 eGFR-waarde tussen patiënten en controles werden waargenomen in de laatste maanden voorafgaand aan de indexdatum (40% ten opzichte van 23% gedurende 0-1 maanden voorafgaand aan de indexdatum, respectievelijk). Over het geheel genomen was de beschikbaarheid van eGFR-waarden in alle maanden van het jaar voor de indexdatum hoger voor alle patiënten, waarbij het verschil varieerde van 1% tot 12% (gegevens niet getoond). Aanvullende post hoc-analyses ter bepaling van potentiële diagnostische verdenkingen, brachten significante verschillen aan het licht in de patiëntkarakteristieken waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met het optreden van bloedingen tussen de groepen met en zonder ten minste 1 beschikbare eGFR-waarde, zoals het aantal eerdere ziekenhuisopnames ( $1,4 \pm 3,7$  ten opzichte van  $0,5 \pm 1,3$ ;  $P < 0,01$ ), CDS ( $9,9 \pm 3,7$  ten opzichte van  $8,0 \pm 3,3$ ;  $P < 0,01$ ) en hypertensie (91% ten opzichte van 82%;  $P < 0,01$ ). Zie voor een grafische weergave van de waargenomen gecategoriseerde gemiddelde eGFR-waarden bij patiënten en controles voor elke maand in het jaar voorafgaand

**Tabel 2 Nierfunctiemetingen in jaar voorafgaand aan indexdatum \* en de associatie met een ziekenhuisopname voor bloedingen †**

	Patiënten n = 2224		Controles n = 4398		OR (95%-BI), gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht		OR (95%-BI), gecorrigeerd ‡	
Ten minste 1 beschikbare eGFR-waarde (ja), n (%)	1753	(79)	3231	(73)	1,41	[1,24-1,59]	1,04	[0,91-1,19]
Meest recente eGFR-waarde (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , gecategoriseerd), n (%)								
• 0 tot < 30	100	(6)	142	(4)	1,54	[1,17-2,02]	1,21	[0,90-1,61]
• 30 tot < 60	620	(35)	1238	(38)	1,08	[0,95-1,23]	1,00	[0,87-1,14]
• ≥ 60	1033	(59)	1851	(57)	1	(referentie)	1	(referentie)
Meest recente eGFR-waarde (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), gemiddelde ± SD	65,8	± 24,9	64,3	± 21,5	0,98	[0,95-1,01] §	1,00	[0,97-1,03] §
Gemiddelde van alle beschikbare eGFR-waarden (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , gecategoriseerd), n (%)								
• 0 tot < 30	89	(5)	126	(4)	1,54	[1,16-2,05]	1,19	[0,88-1,62]
• 30 tot < 60	622	(35)	1218	(38)	1,13	[0,99-1,28]	1,02	[0,89-1,17]
• ≥ 60	1042	(59)	1887	(58)	1	(referentie)	1	(referentie)
Gemiddelde van alle beschikbare eGFR-waarden (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), gemiddelde ± SD	65,7	± 22,8	64,6	± 20,9	0,97	[0,94-1,00] §	0,99	[0,96-1,02] §
Daling eGFR-waarde over tijd (ja), n (%) ¶	716	(55)	1248	(58)	0,90	[0,78-1,03]	0,89	[0,77-1,03]
Aandeel eGFR-waarden <30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,06	± 0,21	0,05	± 0,18	1,55	[1,15-2,10]	1,18	[0,86-1,63]
Aandeel eGFR-≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,6	± 0,4	0,6	± 0,5	0,84	[0,73-0,96]	0,95	[0,82-1,10]
Aantal beschikbare eGFR-waarden, gemiddelde ± SD	4,52	± 7,10	3,20	± 5,50	1,04	[1,03-1,04]	1,01	[1,00-1,02]
Minimumaantal maanden tussen twee eGFR-waarden, gemiddelde ± SD	1,3	± 2,2	1,6	± 2,3	0,95	[0,92-0,98]	1,00	[0,97-1,04]
Tijd sinds de laatste eGFR-waarde (op indexdatum), gemiddelde in maanden ± SD	2,72	± 2,98	3,75	± 3,14	0,89	[0,87-0,91]	0,91	[0,89-0,93]

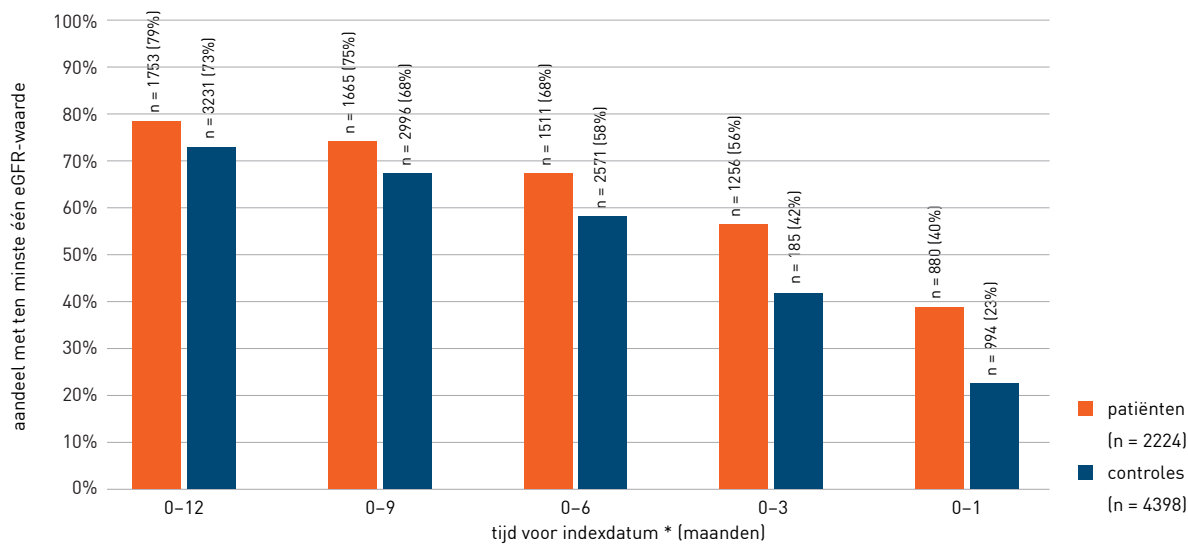
† De associatie van nierfunctiemetingen met een ziekenhuisopname voor een bloeding kon alleen worden bepaald bij patiënten met ten minste 1 beschikbare eGFR-waarde in het jaar voorafgaand aan de indexdatum.

‡ Volledig model gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, aantal dagen van behandeling met cumarine in het jaar voor de indexdatum, type cumarine, meest recente INR-waarde, CDS, aantal eerdere ziekenhuisopnames, hypertensie en totaal aantal verschillende geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij bijdragen aan het bloedingsrisico in de drie maanden voorafgaand aan de indexdatum (zie Appendix A Table A2 van de oorspronkelijke publicatie).

§ Voor 10 eenheden verandering in de eGFR-waarde.

¶ Bepaald bij patiënten met ten minste 2 beschikbare eGFR-waarden in het jaar voorafgaand aan de indexdatum.

OR: odds ratio, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, SD: standaarddeviatie.

**Figuur 2** Beschikbaarheid eGFR-waarden patiënten en controles in jaar voorafgaand aan indexdatum \*

\* Indexdatum: datum van opname in het ziekenhuis voor bloedingen van de gematchte patiënt.

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

aan de indexdatum Appendix A Figure A1 van de oorspronkelijke publicatie. Over het algemeen was het percentage patiënten in de laagste eGFR-categorie (0 tot < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) gedurende alle maanden lager dan het percentage controles in deze categorie. Er moet echter worden opgemerkt dat deze verdelingen niet zijn gecorrigeerd voor verschillen in de karakteristieken tussen patiënten en controles (bijvoorbeeld leeftijd). Bovengenoemde sensitiviteitsanalyses toonden geen verschillen tussen patiënten en controles voor de eGFR-waarden in de maanden voorafgaand aan de indexdatum.

## Beschouwing

In deze studie werd geen associatie gevonden tussen de nierfunctie en ernstige bloedingen tijdens de behandeling met cumarine. Wel werd een statistisch significante associatie waargenomen tussen de tijd sinds de laatste bepaling van de eGFR-waarde en ernstige bloedingen tijdens de behandeling met cumarine. Dit bleek verder uit de verschillen in de beschikbaarheid van ten minste 1 eGFR-waarde tussen patiënten en controles in de laatste maanden voorafgaand aan de bloeding.

Voor patiënten die met cumarines werden behandeld, was informatie beschikbaar over een totale persoonstijd van bijna 142.000 jaar waarin een bloedingsincidentie van 1,8% per jaar werd waargenomen. Dit percentage is lager dan het incidentiepercentage voor ernstige bloedingen van 4,3% per jaar, zoals gerapporteerd in een recent gepubliceerde observatieonderzoek van Nederlandse patiënten met AF die werden behandeld met acenocoumarol [30]. Vermoedelijk is dit een gevolg van

hun bredere definitie van ernstige bloedingen, waaronder bijvoorbeeld een verlaging van het hemoglobinegehalte en bloedtransfusie, in vergelijking met onze definitie van ernstige bloedingen, die leiden tot ziekenhuisopnames. Bovendien zou onze populatie van gebruikers van cumarine voor alle indicaties gezonder kunnen zijn dan patiënten met AF zoals opgenomen in de andere studie. Soortgelijke verschillen zijn van toepassing op een prospectieve analyse van observationele gegevens van de klinische studies EINSTEIN DVT en PE, die een percentage ernstige bloedingen van 6,9% gaven tijdens gelijktijdige behandeling met enoxaparine-VKA [31].

Een aantal eerdere studies hebben gewezen op een mogelijke associatie tussen verminderde nierfunctie en vermijdbare medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames. Van alle casussen die werden opgenomen in een prospectief multicentrisch onderzoek in Nederland werd 10% beoordeeld als gerelateerd aan medicatie en nierinsufficiëntie [32]. Een verminderde nierfunctie voorafgaand aan een medicatiegerelateerde ziekenhuisopname werd geïdentificeerd als een statistisch significante risicofactor (OR [95%-BI] = 2,6 [1,6-4,2]) [8]. Alle soorten medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames werden echter in deze studie geëvalueerd zonder specifieke aandacht voor cumarines en ernstige bloedingen en zijn daarom niet vergelijkbaar met deze groep gebruikers van cumarine.

Onze studie heeft verscheidene sterke punten, met inbegrip van het populatiegebaseerde ontwerp, dat een overzicht geeft van de daadwerkelijke klinische praktijk gedurende een lange periode van een behandeling met cumarines. Voor zover ons bekend, is dit



observatieonderzoek het eerste dat gebruikmaakt van populatiegebaseerde gegevens van een grote groep gebruikers van cumarine die routinematig worden verzameld met aanvullende informatie omtrent de diagnostiek. We hebben onze studie specifiek ontworpen om zorggegevens uit verschillende zorginstellingen te combineren zodat met vele geassocieerde medische factoren rekening kan worden gehouden, zoals comorbiditeit en comediatie, waarvan bekend is dat ze bijdragen aan het risico van bloedingen. Bloedingsincidenten werden geïdentificeerd conform de ICD-9-CM, toegewezen aan vrijwel alle geregistreerde ontslagdossiers, en boden een op grote schaal geïntegreerd en gemakkelijk beschikbaar surveillancesysteem dat in staat was een verscheidenheid aan bloedingsincidenten op te sporen. We verkenden een groot aantal verschillende maten voor de nierfunctie met behulp van alle beschikbare gegevens, waaronder bijvoorbeeld een procentuele daling van de eGFR-waarde voor de maand van de indexdatum ten opzichte van alle beschikbare metingen of de gemiddelde tijd tussen eGFR-waarden, en voerden veel sensitiveitsanalyses uit om de meest relevante maten te selecteren die uiteindelijk in dit artikel zijn gepresenteerd. Een belangrijk voordeel van onze Klinische Laboratoria Databank is dat deze databank resultaten bevat van laboratoriumonderzoeken die zowel in de eerste- als tweedelijns zorg zijn uitgevoerd.

Er moeten verschillende limitaties worden genoemd. We waren niet in staat om uit te sluiten dat er sprake was van zogenaamde selectiebias en informatiebias. Zorgverleners kunnen ervoor gekozen hebben om geen cumarinebehandeling te starten bij personen met een medische voorgeschiedenis van ongewenste voorvallen die verband houden met de behandeling met cumarine, mogelijk vanwege onderliggende nierinsufficiëntie. Hoewel de richtlijnen zich richten op het aanpassen van de cumarinedosering aan de nierfunctie, waren er voor ongeveer 25% van de deelnemers aan het onderzoek geen eGFR-waarden beschikbaar in het jaar voorafgaand aan de bloeding. Dit suggereert ook dat zorgverleners vaak handelen op basis van het medische profiel van een patiënt wanneer ze beslissingen nemen over het starten van een behandeling. Rekening houdend met relevante comorbiditeiten en parameters zoals nierfunctie, bloeddruk en INR-waarden die in de loop der tijd stabiel zijn gebleven, zouden artsen kunnen hebben besloten dat de behandeling met cumarine veilig kon worden voortgezet, zonder de nierfunctie nauwgezet te monitoren. Volgens het Nederlandse protocol voor behandeling met niet-VKA orale anticoagulantia (NOAC) zijn de belangrijkste overwegingen bij de keuze tussen NOAC's en VKA's bij ernstige nierinsufficiëntie gebaseerd op individuele inschattingen [33]. Deze zogenaamde *evidence-based medicine* wordt belangrijk geacht voor de dagelijkse klinische praktijk, maar kan voor een bias gezorgd hebben in de richting van het niet vinden van een associatie. Bovendien waren de INR-waarden voor de

3 maanden voorafgaand aan de indexdatum voor meer dan de helft van de deelnemers aan het onderzoek niet beschikbaar, omdat deze waarden geregistreerd zijn bij de lokale trombosedienst en niet zijn opgenomen in het PHARMO Datanetwerk. In de dagelijkse praktijk worden de cumarinedoseringen die in dit onderzoek niet beschikbaar waren, gecorrigeerd voor de INR-waarden over de tijd, en we verwachten dat een deel van de bloedingen zijn voorkomen door deze INR-bewaking in combinatie met aanpassing van de dosering. Echter, omdat veel geneesmiddelen het risico op bloedingen verhogen zonder dat de INR-waarde stijgt, hebben we ons in deze studie gericht op het optreden van een bloeding. Andere parameters, zoals gewicht of bloeddruk, werden helaas niet geregistreerd voor de patiënten die in het onderzoek waren opgenomen. Als derde beperking baseerden we ons op een schatting van de GFR in plaats van deze rechtstreeks te meten. Deze bepaling heeft zijn nadelen, aangezien uit eerdere onderzoeken is gebleken dat de validiteit van op serumcreatinine gebaseerde formules tussen specifieke patiëntpopulaties sterk uiteenlopen [34]. Er werd aangevoerd om deze formules altijd te gebruiken in combinatie met een klinische en farmacologische beoordeling van individuele patiënten [35]. Dit ondersteunt onze keuze voor een genest onderzoek en voor het interpreteren van onze resultaten op basis van relatieve vergelijkingen tussen patiënten en controles, gecorrigeerd voor de bijbehorende patiëntkenmerken zoals CDS en het aantal voorgaande ziekenhuisopnames. Na het definiëren van veel verschillende maten voor de nierfunctie hebben we het gevoel dat deze gemakkelijk beschikbare schatting van de nierfunctie als het juiste instrument in onze studie is gebruikt, met minimale kosten en ongemak. Volgens de huidige aanpak, waarbij de nierfunctie wordt bepaald aan de hand van herhaalde eGFR-waarden, wordt een chronische maat van de nierfunctie gereflecteerd in plaats van acute nierproblemen, wat als een relevante kwestie wordt beschouwd maar niet binnen het bestek van deze studie valt.

Al met al pleit dit voor het belang van het bieden van geïndividualiseerde zorg bij de overweging om hoog-risico medicatie zoals cumarines voor te schrijven in termen van de nierfunctie. Geleid door het volledige medische profiel, met inbegrip van niet alleen INR- en eGFR-waarden maar ook ernst van de (chronische) ziekte, eerdere ziekenhuisopnames, gebruik van comediatie en vasculaire comorbiditeit, staan artsen voor de uitdaging om de juiste behandeling te bepalen en medicatierisico's te vermijden. Extra bewaking van de nierfunctie wordt sterk aangeraden bij het starten van een nieuwe behandeling of bij onverwachte veranderingen in relevante klinische parameters. Dit zou de grote verschillen kunnen verklaren in de beschikbaarheid van eGFR-waarden die we hebben gevonden tussen patiënten en controles voor de laatste maanden voorafgaand aan de bloeding, wat wijst op een mogelijke diagnostische verdenking waarbij de rol van de nierfunctie werd onderzocht.

## Conclusie

Over het algemeen wordt de hypothese dat een verminderde nierfunctie het risico verhoogd op ernstige bloedingen tijdens de behandeling met cumarine niet ondersteund door onze bevindingen. De resultaten van deze studie wijzen op het belang en optreden van geïndividualiseerde farmaceutische patiëntenzorg, waarbij rekening wordt gehouden met alle patiëntfactoren om optimale medische resultaten te bereiken. Zorgverleners

moeten toegang hebben tot recente en volledige gegevens van klinische parameters om een veilige en effectieve behandeling te kunnen bieden en medicatiegerelateerde problemen te kunnen voorkomen, waarbij bewaking van de nierfunctie waarde kan toevoegen, met name bij het starten van een nieuwe behandeling of in geval van een diagnostische verdenking. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.