

Het effect van aanpassing van de therapeutische INR-range op het optreden van bloedingen en trombo-embolische complicaties bij atriumfibrilleren

A.G. Prins ^{a*}, A.L. van Ojik ^a, J.W. From ^a,
L.M. Geven-Boere ^b, M. Hoogendoorn ^c,
W.J. Schuiling ^d, N.J.G.M. Veeger ^e en E.N. van Roon ^{af}

^a Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Trombosedienst Friesland Noord.

^c Afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

^d Afdeling Neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^e Afdeling Epidemiologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^f Groningen Research Institute of Pharmacy, Basiseenheid Farmacotherapie, -Epidemiologie en -Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: alwin.prins@znb.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.G. Prins.

Citeer als: Prins AG, van Ojik AL, From JW, Geven-Boere LM, Hoogendoorn M, Schuiling WJ, Veeger NJGM, van Roon EN. Het effect van aanpassing van de therapeutische INR-range op het optreden van bloedingen en trombo-embolische complicaties bij atriumfibrilleren. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2020;5:a1724.

KERNPUNTEN

- De Federatie voor Nederlandse Trombosediensten heeft de therapeutische INR-range voor de lage intensiteitsgroep per 2016 conform de internationale richtlijnen aangepast naar een INR van 2-3.
- De aanpassing van de therapeutische INR-range heeft niet geleid tot een verandering in het optreden van complicaties.
- De mediane INR-waarde is significant verlaagd na de aanpassing van de therapeutische INR-range ten opzichte van de periode voor de aanpassing.

ABSTRACT

The effect of changing the therapeutic INR range on occurrence of bleeding and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

Background

To comply with international guidelines, the Dutch therapeutic ranges of the International Normalized

Ratio (INR) were adjusted in 2016 from 2-3.5 (target: 2.5-3.5) and 2.5-4 (target: 3-4) to 2-3 and 2.5-3.5 for the low and high intensity treatment groups, respectively.

Objective

To determine the effects of the change in therapeutic ranges on the occurrence of bleeding and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation who started with a vitamin K antagonist (VKA) under surveillance of the Trombosedienst Friesland Noord.

Design and methods

A retrospective cohort study was conducted with patient data of the Trombosedienst Friesland Noord and the Medisch Centrum Leeuwarden. Patients were divided into two groups depending on the start of treatment: before or after the adjustment of the therapeutic range. Between the two groups the occurrence of the composite of bleeding and thromboembolic complications was compared. Additional analyses were carried out on the separate complications, the median INR, and the time in therapeutic range (TTR).

Results

841 patients started with a VKA before and 588 after the adjustment. No significant changes were found in the occurrence of complications between the two groups (hazard ratio [HR] = 1, 95% confidence interval [95%CI] = 0.8-1.3). There were also no significant changes in major bleedings (HR = 1.2, 95%CI = 0.6-2.7), clinically relevant minor bleedings (HR = 1.3, 95%CI = 0.8-2.1), other minor bleedings (HR = 0.8, 95%CI = 0.6-1.1), and thromboembolic complications (HR = 0.8, 95%CI = 0.4-1.7). The median INR after the adjustment was significantly lower than before (median INR = 2.3, 95%CI = 1.9-2.8 versus median INR = 2.6, 95%CI = 2.1-3.2, respectively; $P < 0.001$). Patients had a significantly higher TTR after the adjustment than before (median TTR = 63.5% versus 49.5%, respectively; $P < 0.001$), while the time below the therapeutic range was significantly lower than before (median TTR = 21.5% versus 37.2%, respectively; $P < 0.001$).

Conclusion

Adjustment of the therapeutic INR range did not lead to a change in the occurrence of bleeding or thromboembolic complications.

INLEIDING

In het kader van harmonisatie van richtlijnen is in de Nederlandse richtlijn antitrombotisch beleid in 2015 de therapeutische *international normalized ratio* (INR)-range gelijkgesteld aan die in de internationale richtlijnen (ACCP 2012, ACC 2014 en ESC 2014) [1]. De verwachting was dat dit niet zou leiden tot een verschil in complicaties, maar dat voor de routinematige patiëntenzorg en voor wetenschappelijk onderzoek het van belang is dat in Nederland hetzelfde beleid wordt gevoerd als in het buitenland. De therapeutische range voor een optimale behandeling is voor de lage intensiteitsgroep een INR van 2-3 en voor de hoge intensiteitsgroep een INR van 2,5-3,5. De Federatie voor Nederlandse Trombosediensten (FNT) heeft dit advies overgenomen door op 1 januari 2016 de therapeutische INR-range conform de richtlijn aan te passen. Tot die datum hanteerde de FNT voor de lage intensiteitsgroep de therapeutische INR-range van 2-3,5 (streefwaarde: 2,5-3,5) en voor de hoge intensiteitsgroep 2,5-4 (streefwaarde: 3-4) [2].

Het effect van aanpassing van de therapeutische INR-range op het optreden van complicaties is niet eerder onderzocht. Dit onderzoek heeft als doel te bepalen wat de invloed is van aanpassing van de therapeutische INR-range op het ontstaan van zowel bloedingen als ook trombo-embolische complicaties bij patiënten die starten met een vitamine K antagonist (VKA) voor de indicatie atriumfibrilleren.

METHODEN

Dit onderzoek betreft een retrospectief vergelijkend cohortonderzoek bij patiënten ≥ 18 jaar die bij de Trombosedienst Friesland Noord startten met een VKA ter behandeling van atriumfibrilleren. Patiënten zijn geïncludeerd wanneer ze zijn gestart tussen 1 juli 2014 en 1 juli 2015 met een *follow-up* tot 1 januari 2016 (oude therapeutische range), of gestart tussen 1 januari 2016 en 1 januari 2017 met een *follow-up* tot 1 juli 2017 (nieuwe therapeutische range). De patiëntdata en complicaties zijn verkregen van de Trombosedienst Friesland Noord, aangevuld met gegevens uit patiëntendossiers van het Medisch Centrum Leeuwarden. Onder de patiëntdata vallen leeftijd bij start VKA, geslacht, voorgeschreven VKA, CHA₂DS₂-VASC-score (bij start inclusie), streefwaarden INR en nierfunctie (eGFR, bij start inclusie). Vanwege de

toenemende populariteit van direct werkende orale anti-coagulantia (DOAC's) werd specifiek naar de nierfunctie en CHA₂DS₂-VASC-score gekeken vanwege een mogelijk verschil in risicoprofiel in de groep na aanpassing.

Het gecombineerde primaire eindpunt was het optreden van bloedingen en/of trombo-embolische complicaties als eerste event bij de patiënt. Als secundair eindpunt werd het optreden van de afzonderlijke complicatieclassificaties onderzocht als eerste event bij de patiënt: ernstige, klinisch relevante niet-ernstige en overige niet-ernstige bloedingen, en trombo-embolische complicaties [3,4]. Er is niet gecorrigeerd voor het verschil in basiskarakteristieken.

Ernstige bloedingen werden gedefinieerd als fatale bloedingen, symptomatische 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 van minimaal twee erythrocyteneenheden.

Klinisch relevante niet-ernstige bloedingen werden gedefinieerd als bloedingen die meer zorg of ziekenhuisopname vereisten, medische interventie door gezondheidszorgprofessional nodig hadden of voor evaluatie ervan direct contact – dus niet elektronisch of via de telefoon – vereisten.

Overige niet-ernstige bloedingen werden gedefinieerd als overige bloedingen die niet to de andere categorieën behoren.

De classificering van de complicaties vond plaats door de onderzoekers AGP en JWF. Bij onduidelijkheden werden deze voorgelegd aan de gehele onderzoeksgroep.

Daarnaast werd het percentage van de tijd geanalyseerd die een patiënt binnen, boven en onder de voor hem geldende therapeutische INR-range heeft doorgebracht. Voor de berekening hiervan is gebruik gemaakt van de Rosendaal-methode [5].

Statistische analyses werden uitgevoerd in IBM Statistics SPSS 24. Voor het primaire en secundaire eindpunt van het optreden van complicaties is gebruik gemaakt van Kaplan-Meieroverlevingscurves en Cox-PH-regressieanalyse. Voor het percentage van de tijd binnen, boven en onder de therapeutische INR-range is gebruik gemaakt van de Mann-Whitneytoets. Significantie werd gedefinieerd als $P < 0,05$.

De Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek in Leeuwarden heeft geoordeeld dat dit

TABEL 1 BASISKARAKTERISTIEKEN PATIËNTENPOPULATIE

Basiskarakteristiek	Voor aanpassing (n = 841)	Na aanpassing (n = 588)	P-waarde
Geslacht, n (%)			0,94
• man	• 448 (53,3)	• 312 (53,1)	
• vrouw	• 393 (46,7)	• 276 (46,9)	
Leeftijd (in jaren), mediaan (Q1-Q3)	75 (68-82)	75 (69-82)	0,37
VKA, n (%)			< 0,001
• acenocoumarol	• 792 (94,2)	• 578 (98,3)	
• fenprocoumon	• 49 (5,8)	• 10 (1,7)	
INR-intensiteit, n (%)			0,69
• laag	• 812 (96,6)	• 570 (96,9)	
• hoog	• 29 (3,4)	• 18 (3,1)	
CHA ₂ DS ₂ -VASC-score, mediaan (Q1-Q3) *	4 (2-5)	3 (2-5)	0,14
Nierfunctie (eGFR), n (%) †			0,11
• ≥ 90	• 113 (13,4)	• 58 (9,9)	
• 60 tot 89	• 415 (49,3)	• 308 (52,4)	
• 30 tot 59	• 218 (25,9)	• 169 (28,7)	
• ≤ 29	• 19 (2,3)	• 19 (3,2)	

Het risico op een ischemisch infarct kan worden ingeschat met behulp van de CHA₂DS₂-VASC-score.

* Score onbekend bij respectievelijk 26 (3,1%) en 46 (7,8%) van de patiënten in de groep voor en na de aanpassing.

† Score onbekend bij respectievelijk 76 (9,1%) en 34 (5,8%) van de patiënten in de groep voor en na de aanpassing.

Q1/3: eerste/derde kwartiel, VKA: vitamine K-antagonist, INR: international normalized ratio, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

onderzoek niet valt onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen.

RESULTATEN

In de groep voor de aanpassing van de therapeutische INR-range zijn 841 patiënten geïnccludeerd en in de groep na de aanpassing 588. Alle basiskarakteristieken van de patiëntenpopulatie zijn weergegeven in tabel 1. De basiskarakteristieken in beide groepen zijn gelijk, afgezien van het gebruik van VKA's. In de groep voor de aanpassing is het percentage fenprocoumonegebruikers hoger dan in de groep na de aanpassing (5,8% ten opzichte van 1,7%, respectievelijk; $P < 0,001$).

Er traden 145 complicaties (20,6 per 100 persoonsjaren) op in de groep voor de aanpassing en 106 (20,2 per 100 persoonsjaren) in de groep na de aanpassing als eerste event (hazard ratio = 1, 95%-betrouwbaarheidsinterval = 0,8-1,3). Cox-PH-regressieanalyse en de Kaplan-Meier-overlevingscurves lieten geen significant verschil tussen beide groepen zien. Het optreden van het onderliggende

type complicaties met hun incidenties en hazard ratios zijn weergegeven in tabel 2.

De mediane INR is significant lager in de groep na de aanpassing: 2,3 [95%-BI = 1,9-2,8] ten opzichte van 2,6 [95%-BI = 2,1-3,2], respectievelijk; $P < 0,001$).

Het mediane percentage van de tijd waarin patiënten zich binnen, onder en boven de therapeutische INR-range bevinden is voor de aanpassing: 49,5% (kwartiel 1-3 [Q1-Q3] = 38-61,1), 37,2% (Q1-Q3 = 24,6-51,1) en 9,5% (Q1-Q3 = 3,3-18). Na de aanpassing is dit: 63,5% ([Q1-Q3 = 51,6-74,8), 21,5% (Q1-Q3 = 12,5-32,6) en 9,4% (Q1-Q3 = 1,8-21,9). De tijd binnen de therapeutische range is toegenomen met 14%, terwijl de tijd onder de range is afgenomen met 15,7% bij vergelijking van de situatie voor en na de aanpassing. De tijd boven de therapeutische range is gelijk in beide groepen.

BESCHOUWING

Voor zover bekend is dit het eerste onderzoek waarbij het effect van de in 2016 doorgevoerde aanpassing van

TABEL 2 AANTALLEN EN INCIDENTIES VAN DE EERST OPGETREDEN COMPLICATIES PER CATEGORIE

Complicaties	Voor aanpassing n (incidentie)	Na aanpassing n (incidentie)	Hazard ratio (95%-BI)
Alle complicaties	145 (20,6)	106 (20,2)	1 (0,8-1,3)
Ernstige bloedingen	13 (1,7)	12 (2,1)	1,2 (0,6-2,7)
Klinisch relevante niet-ernstige bloedingen	35 (4,6)	34 (6)	1,3 (0,8-2,1)
Overige niet-ernstige bloedingen	103 (14,2)	64 (11,7)	0,8 (0,6-1,1)
Trombo-embolische complicaties	20 (2,6)	12 (2,1)	0,8 (0,4-1,7)

De incidentie is weergegeven per 100 persoonsjaren.
95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

de therapeutische INR-range op het optreden van zowel bloedingen alsook trombo-embolische complicaties is onderzocht. Dit onderzoek laat zien dat, zoals verwacht, de mediane INR significant lager is na de aanpassing van de therapeutische INR-range dan ervoor. De verscherping van de therapeutische range heeft niet geleid tot een verandering in het optreden van bovengenoemde complicaties.

Ons onderzoek komt overeen met eerder onderzoek wat laat zien dat een lagere INR-range (INR = 1,5-2 of 1,5-2,5) niet leidt tot een significant verschil in het optreden van bloedingen of trombo-embolische complicaties ten opzichte van een hogere INR-range (INR = 2-2,5 of 2-3) [6-9]. De gevonden incidenties voor de afzonderlijke complicaties komen overeen met wat in de literatuur beschreven is [10-12]. Onderzoek naar een eerdere verlaging van de therapeutische INR-range in 1996 in Nederland liet echter wel een reductie in samengestelde complicaties – ernstige bloedingen en trombo-embolische complicaties – zien [13]. Daarnaast is in andere onderzoeken aangetoond dat een INR-waarde lager dan 2 leidt tot een significant toegenomen risico op trombo-embolische complicaties [14-18]. Ons onderzoek laat nu zien dat de huidige aanpassing van de therapeutische INR-range niet tot een verschil in het optreden van complicaties heeft geleid.

Uit ons onderzoek blijkt ook dat na de aanpassing van de therapeutische INR-range het percentage van de tijd bin-

nen de therapeutische range significant is toegenomen ten opzichte van voor de aanpassing. Daarnaast is na de aanpassing de tijd onder de therapeutische INR-range significant afgenomen ten opzichte van ervoor. De tijd binnen de therapeutische range voor de aanpassing is echter korter dan wat in de literatuur gevonden wordt [19]. Een mogelijke reden hiervoor is dat voor de aanpassing een therapeutische INR-range werd gehanteerd van 2-3,5 voor de lage intensiteitsbehandeling, met daarbij als streefwaarden 2,5-3,5. In ons onderzoek vergelijken we met de in de dagelijkse praktijk gehanteerde streefwaarden. Lagere INR-waarden die nog wel in de therapeutische INR-range vielen werden echter ook geaccepteerd. Dit kan mogelijk de kortere tijd binnen de therapeutische INR-range en de langere tijd onder de therapeutische INR-range verklaren, wat ook ondersteund wordt met de mediane INR die tegen de onderkant van de streefwaarden aan ligt.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat gekeken is naar zowel het effect op de complicaties als op de daadwerkelijke INR-waarden, waarbij ook niet-ernstige bloedingen zijn meegenomen. Een ander sterk punt is dat er geen selectie van patiënten is geweest maar dat alle patiënten die zijn gestart zijn meegenomen. Hierdoor is een goed beeld van de aanpassing verkregen.

Een mogelijke beperking van deze studie is de opkomst van de DOAC's. Hierdoor kan het risicoprofiel van de VKA-gebruiker in de loop van de periode zijn veranderd.

Er is echter geen verschil in nierfunctie en CHA₂DS₂-VASc-score tussen de groepen gevonden. Daarnaast is een beperking van dit onderzoek het verschil in therapeutische INR-range en streefwaarde die gehanteerd werd in de groep voor de aanpassing.

CONCLUSIE

De aanpassing van de therapeutische INR-range naar de internationale richtlijnen heeft bij patiënten met een VKA voor atriumfibrilleren niet geleid tot een verandering in het optreden van bloedingen en trombo-

embolische complicaties, ondanks een daadwerkelijke verlaging van de mediane INR. De tijd binnen de therapeutische INR-range lijkt significant toegenomen na aanpassing ten opzichte van ervoor. Ook is de tijd onder de therapeutische INR-range significant afgenomen na aanpassing ten opzichte van ervoor. Een beperking hierin is het verschil in streefwaarden en therapeutische waarden voor de aanpassing van de therapeutische INR-range. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.