KATHOLIEKE UNIVERSITEIT
LEUVEN

Management van VKF in de eerste lijn: zijn de richtlijnen aan verfijning toe?

De Clerck Bram, KULeuven

Deforche Emmanuelle, KULeuven

Promotor: Dr. Vaes Bert en Prof. Dr. Degryse Jan, KULeuven
Vakgroep huisartsgeneeskunde

Co-promotoren: Dr. Plees Etienne en Dr. Blomme Jan, huisarts

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

HAIO: De Clerck Bram, KULeuven

HAIO: Deforche Emmanuelle, KULeuven

Promotor: Dr. Vaes Bert en Prof. Dr. Degryse Jan, KULeuven

Praktijkopleider: Dr. Plees Etienne en Dr. Blomme Jan, huisarts

Context

Voorkamerfibrillatie is een frequent voorkomende ritmestoornis waarbij het risico op een cerebrovasculair accident vijfmaal gestegen is. De behandeling bestaat uit het starten van anticoagulantia op basis van de CHA_2DS_2-VASc-score. Tot nog toe werden vitamine K antagonisten gebruikt, maar recent zijn er nieuwe orale anticoagulantia op de markt gekomen. De plaats van deze nieuwe moleculen in de huidige praktijkrichtlijnen is vooralsnog onduidelijk.

Onderzoeksvraag

In deze masterproef vergelijken we patiënten met voorkamerfibrillatie uit twee huisartsenpraktijken in Vlaanderen met de patiënten uit de trial studies van de nieuwe orale anticoagulantia. Vervolgens stellen we ons de vraag welke determinanten om met anticoagulantia te starten naar voor komen en hoe het VKF-management in de huisartspraktijk verloopt. Tot slot bekijken we welke plaats de nieuwe moleculen nu al innemen in de doorsnee praktijk.

Methode

In deze studie werd bij twee Vlaamse huisartsenpraktijken een AUDIT uitgevoerd van de patiëntenpopulatie met VKF. Van de 5421 patiënten met een GMD werden 115 patiënten geïdentificeerd met VKF waarvan 99 geïncludeerd werden na het geven van hun informed consent. Deze 99 patiënten werden in detail bestudeerd betreffende hun voorgeschiedenis,

medicatiegebruik, comorbiditeiten en klinische parameters. De individuele CHA_2DS_2-VASc-score, HEMORR2HAGES en HAS-BLED score werd voor iedere patiënt berekend. Een onderscheid werd gemaakt tussen intermittente en persisterende VKF en naar het al dan niet krijgen van anticoagulantia. Een vergelijking werd gemaakt tussen deze studiepopulatie en de patiëntenpopulatie uit de trial studies van de nieuwe orale anticoagulantia. Ook werd met behulp van een multivariate logistische regressie analyse nagegaan welke determinanten er zijn om geen antistolling te krijgen. Tot slot werden deze gegevens vergeleken met de huidig geldende praktijkrichtlijnen.

Resultaten

Patiënten met intermittente VKF krijgen vaker aspirine voorgeschreven. In vergelijking met de NOAC studiepopulaties is de huisartspopulatie ouder, heeft vaker intermittente VKF en bovendien een slechtere nierfunctie en een hogere CHA_2DS_2-VASc-score. Daarnaast blijkt dat patiënten met een klinisch belangrijke bloeding in de voorgeschiedenis vaker NOAC krijgen. Intermittente VKF blijkt een determinant te zijn om niet met anticoagulantia te starten, in tegenstelling tot kleplijden en hoge comorbiditeit. Tot slot blijken 31 patiënten met een CHA_2DS_2-VASc-score ≥ 2 onvoldoende behandeld te zijn en zijn er reeds 25 patiënten die NOAC nemen.

Conclusie

Uit dit cross-sectioneel onderzoek blijkt dat de patiëntenpopulatie bij de huisarts iets ouder is, meer nierinsufficiëntie en gemiddeld een iets hogere CHA_2DS_2-VASc-score heeft in vergelijking met de patiënten uit de trial studies van de NOAC. Deze NOAC lijken zeer snel een plaats te verwerven in de behandeling van VKF vermits 25% van de patiënten met één van de nieuwe moleculen wordt behandeld. Daarnaast blijken patiënten met intermittente VKF vaak onderbehandeld of foutief behandeld met aspirine. Dit toont de noodzaak aan om

de huidige richtlijnen meer in de kijker te plaatsen en correct gebruik te maken van de CHA_2DS_2-VASc-score en HAS-BLED score.

Contact:
bram.declerck@student.kuleuven.be
emmanuelle@deforche.eu

ICPC-code: K-78

Take home messages

- Onze huisartspopulatie is ouder, heeft gemiddeld een hogere CHA_2DS_2-VASc-score en meer nierinsufficiëntie dan de populatie uit de NOAC-studies.
- Intermittente VKF is vaak onderbehandeld of wordt foutief behandeld met aspirine.
- Aspirine is in het kader van majeure bloedingen niet veiliger dan VKA, zeker niet bij de oudere populatie.
- De HAS-BLED score is een hulpmiddel om het bloedingsrisico in te schatten en wordt niet gebruikt als contra-indicatie voor anticoagulantia.
- De (huis)artsen staan open voor NOAC gezien reeds 25% van de patiënten deze medicatie gebruiken.
- Comorbiditeiten zijn frequent in de huisartspopulatie en dit heeft een impact op de beslissing om te starten met anticoagulantia.
- De geactualiseerde richtlijnen dienen meer in de kijker geplaatst te worden om een correct gebruik van de CHA_2DS_2-VASc-score en HAS-BLED score te bekomen en zo een adequate behandeling met anticoagulantia te starten.

Inleiding

De prevalentie van voorkamerfibrillatie (VKF) wordt wereldwijd geschat op 1,5 à 2%[1]. De prevalentie neemt toe met de leeftijd: minder dan 0,5% voor 40- tot 50-jarigen tot 15% voor 80-plussers[1]. De incidentie bedraagt 2/1000 patiëntenjaren, gaande van minder dan 0,5/1000 voor mensen jonger dan 50 tot 20,7/1000 voor 80-plussers[1,2]. VKF is geassocieerd met een hogere mortaliteit en hospitalisatiegraad[3]. Het belangrijkste risico bij deze ritmestoornis is het risico op cerebrovasculair accident (CVA) dat vijfmaal verhoogd is, maar ook het risico op congestief hartfalen is driemaal verhoogd[4].

De huidige richtlijnen richten zich op de preventie van CVA enerzijds en het anticiperen op het verhoogde bloedingsrisico bij anticoagulatie anderzijds[3]. Het risico op CVA en het bloedingsrisico door anticoagulatie wordt voornamelijk bepaald door de aanwezigheid van comorbiditeiten. Dit wordt respectievelijk ingeschat met de CHA_2DS_2-VASc-score en de HAS-BLED score[3,5,6]. De HAS-BLED score is een hulpmiddel om het bloedingsrisico in te schatten. Studies hebben aangetoond dat de HAS-BLED score een goede inschatting van het risico op intracraniële bloedingen geeft[6,7]. Bovendien is er steeds meer duidelijkheid dat aspirine geen eerste keuzebehandeling is aangezien het niet beschermt voor CVA enerzijds, maar anderzijds ook niet veiliger is in het kader van majeure bloedingen in vergelijking met VKA, zeker bij ouderen[8]. De richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) stellen daarom voor om de focus te verschuiven naar het vinden van enerzijds “truly low-risk” patiënten (< 65 jaar en geïsoleerde VKF) die geen antitrombotische therapie nodig hebben en anderzijds alle patiënten met een CHA_2DS_2-VASc-score ≥ 1 die wel in aanmerking komen voor anticoagulatie[3,8,9].

Vitamine K antagonisten (VKA) vormen nog steeds de belangrijkste behandeling in de preventie van thrombo-embolische events[10]. Maar VKA kennen belangrijke nadelen waaronder het nauw therapeutisch venster en een grote variabiliteit, zowel interindividueel als

intra-individueel[11]. Zelfs met frequente monitoring zijn 30% tot 50% van de patiënten niet goed geregeld[11]. Recent zijn echter de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) op de markt gekomen. Deze NOAC zouden in sommige gevallen een alternatief voor VKA kunnen zijn. De ESC richtlijnen geven aan dat NOAC overwogen kunnen worden bij moeilijkheden om de INR binnen de therapeutische waarden te houden, bij nevenwerkingen van VKA of bij onmogelijkheid tot adequate INR-controles[3]. De NHG standaard daarentegen geeft aan dat NOAC slechts in uitzonderlijke situaties kunnen overwogen worden namelijk indien aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan: patiënt jonger dan 80 jaar, weinig multimorbiditeit, goede nierfunctie (GFR > 50 ml/min) en goede therapietrouw[5]. Bovendien vormen de hogere kostprijs en het ontbreken van een antidotum belangrijke nadelen[12-15].

De voordelen van de NOAC en de beschikbare NOAC-studies doen de vraag rijzen of er geen prominentere plaats voor hen weggelegd is in de preventie van CVA en thrombo-embolische events bij patiënten met VKF. Een belangrijk knelpunt is echter of de studiepopulaties van de verschillende NOAC wel vergelijkbaar zijn deze uit de huisartsenpraktijk. Bovendien is het onduidelijk hoe het management van VKF-patiënten in de Vlaamse huisartsenpraktijk momenteel verloopt.

In deze masterproef identificeerden we aan de hand van een AUDIT de populatie VKF-patiënten in twee huisartsenpraktijken ten einde deze groep te vergelijken met de NOAC studiepopulaties. Bovendien onderzochten we de determinanten om anticoagulantia te krijgen en probeerden we aan de hand hiervan een beeld te vormen over de huidige aanpak van VKF in de huisartspraktijk.

Methode

Studiepopulatie

Deze observationele studie betreft een combinatie van een cross-sectioneel onderzoek en een retrospectieve cohort studie op basis van een AUDIT uitgevoerd op de patiëntenpopulatie van twee huisartsenpraktijken in Vlaanderen. Een AUDIT evalueert de kwaliteit van verstrekte medische zorgen ten opzichte van de beschikbare "best practice" met als doel kwaliteitsverbetering[16]. Alle geïncludeerde patiënten in de studie gaven hun schriftelijke informed consent en de studie kreeg een positief advies van de Commissie Medische Ethiek van de KULeuven.

De twee onderzochte huisartsenpraktijken zijn een duopraktijk gelegen te Ardooie in West-Vlaanderen en een groepspraktijk uit Beringen in Limburg. Voor de studiepopulatie werden alle patiënten met voorkamerfibrillatie binnen de twee huisartsenpraktijken geïdentificeerd via het elektronisch medisch dossier (HealthOne of Windoc). Er werd gezocht binnen de patiëntenpopulatie met een globaal medisch dossier (GMD) in het jaar 2012 en/of 2013 en de vermelding in de probleemlijst of voorgeschiedenis van voorkamerfibrillatie, VKF, fibrillatie, atriumfibrillatie of atriale fibrillatie. Er werd niet gezocht op ICPC code K78 vermits de ICPC codes niet systematisch gebruikt worden in de onderzochte praktijken. Op een totale populatie van 5421 patiënten met een GMD werden 115 patiënten geïdentificeerd met VKF. Hiervan werden er 16 geëxcludeerd omwille van: 1 overlijden voor het geven van consent, 1 patiënt had recent een harttransplantatie ondergaan, 2 patiënten waren cognitief niet in staat hun consent te geven en 12 patiënten zijn niet ingegaan op de uitnodiging deel te nemen.

Klinische gegevens van de studiepopulatie

Een onderscheid werd gemaakt tussen patiënten met intermittente of paroxysmale voorkamerfibrillatie en persisterende of chronische voorkamerfibrillatie. Dit onderscheid gebeurde op klinische basis door de behandelende huisarts.

Van alle studiepatiënten werden basisgegevens als leeftijd en geslacht, gewicht en Body Mass Index (BMI), laatst gemeten bloeddruk, verblijf in rusthuis of thuiswonend en rookstatus genoteerd. Het valrisico werd klinisch beoordeeld door de huisarts. Biochemische gegevens werden uit de meest recente bloedname gehaald en omvatten: nierfunctie berekend via de MDRD formule en de leverfunctie op basis van het glutamaat pyruvaat transaminase (GPT) gehalte.

Uit de medische voorgeschiedenis zoals geregistreerd in het EMD werd de aanwezigheid van een myocard infarct, stenting van coronairen of bypass chirurgie, perifeer vasculair lijden gedefinieerd als iedere klinisch relevante vorm van aantasting aan een arterie en haar systeem, kleplijden met klinische weerslag, hartfalen waarvoor medicatie en met klinische weerslag, diabetes, diabetes met eindorgaan falen (klinisch beoordeeld door de behandelende arts), cerebrovasculair accident (CVA) of transiënt ischemic attack (TIA), dementie indien aangeduid als probleem door de behandelende arts, chronisch longlijden, schildklierlijden zowel hypo- als hyperthyreoïdie, hypertensie, aanwezigheid van pacemaker of implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) en aanwezigheid van een kunstklep genoteerd.

De Charlson Comorbidity Index (CCI) werd berekend voor elke patiënt. Deze index neemt meerdere ernstige aandoeningen in rekening en de leeftijd van de patiënt om de mortaliteit over 10 jaar in te schatten en wordt gezien als een goede maatstaf voor totale comorbiditeit[17].

Het medicatiegebruik van de studiepatiënten werd geregistreerd, zowel het totale aantal medicijnen als het gebruik per medicijnklasse gedurende het laatste jaar. De volgende medicijnen werden weerhouden: ACE-inhibitoren of sartanen, bètablokkers, diuretica, calciumkanaalblokkers, digoxine, amiodarone, cholesterolverlagende medicatie, protonpompinhibitoren (PPI's), H2-receptorantagonisten, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's), NOAC, coumarinederivaten, aspirinederivaten, thiënopyridines en dipyridamol.

De studiepopulatie werd vervolgens verdeeld in drie subgroepen om na te gaan of er significante verschillen bestonden tussen de patiënten die NOAC kregen als behandeling, coumarinederivaten zoals Marcoumar, Marevan of Sintrom of andere plaatjesremmers zoals aspirinederivaten, thiënopyridines of dipyridamol. Enkel NOAC en coumarinederivaten werden beschouwd als anticoagulantia. Bij patiënten die coumarinederivaten gebruikten werd de tijd in therapeutisch range (TTR) berekend voor het voorbije jaar. Om de TTR te berekenen werd per patiënt het aantal INR controles gedurende de voorbije 365 dagen nagegaan en vergeleken met hoe vaak de gemeten INR zich in de therapeutische range (INR tussen twee en drie) bevond.

Risico op CVA en bloeding

Inschatting van het risico op CVA gebeurde door de berekening van de individuele CHA_2DS_2-VASc score. Deze score kijkt naar **C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge waarbij leeftijd hoger dan 65 en leeftijd hoger dan 75 verhoging van het risico betekenen, **D**iabetes mellitus, **S**troke, **S**ex en **V**asculair disease. Een CHA_2DS_2-VASc score <1 geeft een zeer laag risico op CVA [18,19]. Een score hoger dan of gelijk aan twee wordt gezien als een absolute indicatie om te starten met anticoagulantia. Bij scores gelijk aan één verschillen de adviezen van de richtlijnen: de NHG standaard ontraadt de opstart van NOAC of

coumarinederivaten en citeert het niet opwegen van nevenwerkingen ten opzichte van het risco van trombo-embolische verwikkelingen[5]; de ESC richtlijn daarentegen adviseert een NOAC of coumarinederivaat te starten[3].

Om een inschatting te maken van het bloedingsrisico werd per patiënt zowel de HAS-BLED score als de HEMORR2HAGES score berekend[20,21].

Literatuur

Op het ogenblik van schrijven zijn er op de Belgische markt 4 NOAC beschikbaar. Voor deze studie werden de data uit de originele pilootstudies van deze producten gebruikt: RE-LY voor dabigatran, ROCKET-AF voor rivaroxaban, ARISTOTLE voor apixaban en ENGAGE AF voor edoxaban[12-15]. De karakteristieken van de patiëntenpopulaties uit deze studies werden voor zover deze beschikbaar waren vergeleken met de studiepopulatie.

Als maatstaf voor goede medische praktijkvoering werden als leidraad de praktijkrichtlijn NHG-standaard Atriumfibrilleren en de ESC richtlijn gebruikt[3,5]. Indien uit de resultaten bleek dat het beleid bij een patiënt afweek van het beleid volgens de guidelines werd de behandelende arts gevraagd naar zijn motivatie.

Data analyse

Continue data worden weergegeven als gemiddelden en standaard deviaties (SD) of als medianen en inter-quartile ranges (IQR). Categorische data worden gepresenteerd als aantallen en percentages. Vergelijking tussen groepen werd uitgevoerd met de Student's t test of analysis of variance testing (ANOVA), de Mann-Whitney U test of de Kruskal-Wallis test voor non-parametrische data en de Chi² test voor categorische data. Bivariate logistische regressie analyse werd gebruikt om de odds ratio's (OR) en hun bijhorende 95%

betrouwbaarheidsintervallen (CI) van determinanten voor het ontvangen van anticoagulantia te bepalen. Nadien werd een multivariate logistische regressie analyse uitgevoerd met de determinanten die een bivariate correlatie vertoonden ($P < 0.05$). De data analyse werd uitgevoerd met het statistisch software programma SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultaten

Er werden 115 patiënten met VKF geïdentificeerd op een totaal van 5421 GMD's waardoor de prevalentie 2.1% bedroeg. In Figuur 1 wordt de prevalentie per leeftijdscategorie weergegeven. In de huisartsenpraktijk te Ardooie was de prevalentie met 1.7% ten opzichte van 2.3% iets lager dan de prevalentie in de huisartsenpraktijk te Beringen. In totaal werden 99 patiënten in detail bestudeerd met VKF (52.52% mannen) met een gemiddelde leeftijd van 77.4 ± 10.6 jaar. Van deze 99 patiënten hadden 62 patiënten intermittente VKF en 37 patiënten persisterende VKF.

De karakteristieken van de patiënten met intermittente en persisterende VKF worden weergegeven in Tabel 1. De patiënten met persisterende VKF waren gemiddeld ouder (P = 0.012) en hun nierfunctie was slechter (P = 0.027). Bovendien vertoonden ze vaker hartfalen (P = 0.008). Er was geen significant verschil in voorgeschiedenis van CVA of TIA tussen de patiënten met intermittente VKF en persisterende VKF. De CHA_2DS_2-VASc score, HAS-BLED en HEMORR2HAGES score verschilden niet significant tussen beide groepen, doch een zekere trend naar een hogere CHA_2DS_2-VASc score en HEMORR2HAGES score werd gezien voor patiënten met een persisterende VKF. De patiënten met intermittente VKF kregen meer aspirine voorgeschreven.

Een overzicht van de populaties uit de pilootstudies van de verschillende NOAC wordt gegeven in Tabel 2. De onderzochte populatie VKF-patiënten is gemiddeld genomen ouder en iets minder vaak mannelijk dan deze in de trials van de NOAC. In de studiepopulatie zijn er 62.6% patiënten met intermittente VKF wat duidelijk verschilt tussen de trialstudies waar dit slechts 15.1-32.1% bedraagt. De CHA_2DS_2-VASc score in de studiepopulatie lag met een gemiddelde van 4 hoger dan in de trial populaties doch het is niet duidelijk of dit significant is. Naar comorbiditeiten toe zijn er in de studiepopulatie duidelijk meer patiënten met kleplijden en is de gemiddelde nierfunctie lager dan in de trial studies. Binnen de populatie

die Rivaroxaban kreeg kwam meer hartfalen, diabetes mellitus en patiënten met een CVA of TIA voor. In de studiepopulatie kregen aanzienlijk minder patiënten digoxine en ACE-inhibitoren dan in de trialpopulaties waar het gebruik van cordarone en PPI's iets lager lag.

Tabel 3 vergelijkt de patiënten die NOAC, coumarinederivaten of plaatjesremmers kregen als behandeling. Van de studiepopulatie kreeg 40% een coumarinederivaat, 25% een NOAC en 25% een plaatjesremmer. De patiënten die een NOAC namen hadden een hogere BMI en minder kleplijden dan de andere twee groepen. De patiënten die enkel een plaatjesremmer kregen hadden een hogere HAS-BLED score maar dit werd niet bevestigd via de HEMORR2HAGES score. De CHA_2DS_2-VASc-scores tussen de 3 groepen waren niet significant verschillend. Patiënten met in de voorgeschiedenis een klinisch belangrijke bloeding kregen vaker een NOAC. Het overige medicatiegebruik tussen de drie groepen was niet statistisch verschillend.

De determinanten om geen anticoagulantia te krijgen werden geanalyseerd in Tabel 4. De patiënten met intermittente VKF hadden meer kans om geen anticoagulantia te krijgen (OR 3.7 (95% CI 1.1 – 12)). Patiënten met ernstig kleplijden kregen vaker anticoagulantia (0.075 (0.011 – 0.50)), ook patiënten met hoge comorbiditeit CCI > 4 hadden meer kans om anticoagulantia te krijgen (0.29 (0.095 – 0.90)). Patiënten met schildklierlijden waarvoor substitutie nodig was met schildklierhormoon hadden minder kans om anticoagulantia te krijgen (7.4 (2.0 – 27)). Patiënten met een HAS-BLED score hoger dan drie kregen minder vaak anticoagulantia (OR 2.7 (1.4 – 5.2)).

In totaal kregen 31 patiënten met een CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2 een onvoldoende behandeling. Negen patiënten hiervan kregen geen enkele vorm van anti-aggregantia of anticoagulantia. Opgegeven redenen hiervoor: éénmalige VKF (n = 5), ablatie omwille van VKF wat als voldoende behandeling gezien werd door zowel de behandelende huisarts als cardioloog (n = 1), omwille van comorbiditeiten (n = 2) en naaldenfobie (n = 1). De

resterende 22 patiënten met een CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2 kregen enkel anti-aggregantia, dit omwille van uitlopende redenen: op advies van de cardioloog (n = 3), éénmalige VKF (n = 4), hoog valrisico (n = 3), anticoagulantia gestopt omwille van bloedig CVA (n = 1), omwille van vergevorderde dementie (n=2), omwille van de algehele klinische toestand van de patiënt (n=7) en twee patiënten hadden een intermittente VKF met een CHA_2DS_2-VASc-score = 1 op het moment van de diagnose, maar die op het moment van de studie omwille van de leeftijd gestegen was naar 2.

De gemiddelde TTR van onze studiepopulatie bedroeg 53%. Binnen de groep van 25 patiënten die een NOAC kregen, werden er 18 voordien behandeld met een coumarinederivaat. Bij twee patiënten werd er overgestapt naar een NOAC op advies van een geriater na een episode van ontregeling van de INR tijdens een ziekenhuisopname. Bij zeven patiënten werd er overgeschakeld na advies van hun behandelende cardioloog ondanks zeer stabiele INR. In totaal werden negen patiënten door de huisarts overgeschakeld omwille van gebruiksgemak voor de patiënt. Bij de zeven patiënten die voordien niet behandeld werden met een coumarinederivaat werd met uitzondering van één patiënt de behandeling gestart door hun behandelende cardioloog.

Discussie

Prevalentie van VKF

Deze retrospectieve observationele studie toonde een globale prevalentie van VKF in de onderzochte huisartsenpraktijken van 2.1%, met een stijgende prevalentie volgens leeftijd tot 18.8% bij de 80-plussers. Deze trend werd ook gezien in andere studies[22,23,24]. In de Framingham studie varieert de prevalentie van 0.4% tot 15% en neemt ook toe met de leeftijd[1,23]. Bij het vergelijken van epidemiologische studies vertonen de incidentie en prevalentie vaak verschillen. Dit heeft te maken met de manier van registratie van patiënten en de definitie en diagnose van VKF[25]. Deze studie toonde dat het merendeel van de VKF-patiënten in de huisartsenpraktijk lijdt aan intermittente VKF, maar zowel bij persisterend als intermittent VKF is het aantal patiënten die een TIA of CVA hebben doorgemaakt even groot.

Kenmerken van VKF-patiënten in de huisartsenpraktijk

Uit andere studies in huisartsenpraktijken blijkt dat ischemische hartziekten, hartfalen en hypertensie comorbiditeiten zijn die het meest geassocieerd zijn met VKF[24]. In vergelijking met andere observaties in huisartsenpraktijken, zoals de Rotterdamstudie, blijkt onze populatie qua leeftijd, biometrische kenmerken en comorbiditeiten vergelijkbaar te zijn. Opvallend is dat hartfalen en hypertensie bij deze studiepopulatie duidelijk minder voorkomen en de patiënten gemiddeld jonger zijn[26]. In vergelijking met een studie die zich richt op patiënten ouder dan 60 jaar valt het vooral op dat het percentage patiënten met hypertensie en CVA/TIA in onze populatie beduidend hoger ligt. Daarnaast concludeert men dat, net zoals in onze praktijken, comorbiditeiten heel frequent zijn in de dagelijkse praktijk wat de behandeling complex maakt[22,24].

Verschil tussen onze studiepopulatie en de NOAC populaties

In vergelijking met de patiënten uit de NOAC-studies zijn er enkele verschillen: onze patiënten zijn ouder, hebben een slechtere nierfunctie, hebben vaker intermittente VKF en hebben gemiddeld een hogere CHA_2DS_2-VASc-score met daarentegen minder gebruik van coumarine of aspirine. Cardiovasculaire comorbiditeiten blijken vergelijkbaar, hoewel er in de huisartsenpraktijken minder diabetes mellitus is. Bij de vergelijking van medicatie blijken patiënten in de huisartsenpraktijken minder ACE-I en digoxine te nemen, maar daarentegen wel meer PPI en amiodarone. Studies beklemtonen het belang van RCT's als gouden standaard om de efficaciteit van nieuwe geneesmiddelen aan te tonen, maar maken de opmerking dat dit gebeurt in gestandaardiseerde omstandigheden en dat bepaalde types patiënten of situaties geëxcludeerd worden[27]. Zelfs wanneer uit deze RCT's het bewijs voor het nieuwe geneesmiddel heel sterk is, is de rol van dit geneesmiddel in de dagelijkse praktijk nog niet duidelijk. De verschillen tussen de patiënten uit de studiepopulaties en de real-life populatie kunnen gevolgen hebben zowel op vlak van efficaciteit als veiligheid van het nieuwe geneesmiddel[28].

Determinanten om anticoagulantia te geven

Contra-indicaties voor anticoagulantia nemen toe met de leeftijd, vooral door het toenemend bloedingsrisico[24]. Determinanten in onze studie om niet met anticoagulantia te starten zijn intermittente VKF, lage CCI en hoge HAS-BLED-score, maar leeftijd daarentegen niet. Hierbij valt op dat bij patiënten met intermittente VKF één patiënt op tien geen antistolling krijgt en blijkt deze groep patiënten vaker aspirine te krijgen. Daarnaast blijken patiënten met een hoge HAS-BLED score minder vaak anticoagulantia te krijgen en ook hier krijgen deze patiënten vaker aspirine in plaats van VKA of NOAC. Patiënten met bloedingen in de voorgeschiedenis krijgen vaker NOAC wat in de lijn ligt van de richtlijnen die aangeven dat NOAC te overwegen zijn gezien hun betere efficaciteit en veiligheid in vergelijking met

coumarinederivaten[3]. Uit studies blijkt dat, net zoals in onze resultaten, antiaggregantia nog steeds te vaak voorgeschreven worden bij VKF. Daarnaast blijkt ook dat 80.5% van de patiënten met een CHA_2DS_2-VASc-score ≥ 1 behandeld worden met anticoagulantia. Hierbij wordt het meest VKA gebruikt (72.2%) en neemt slechts een minderheid NOAC (7.7%), dit in tegenstelling tot onze resultaten[29]. Uiteindelijk blijkt uit onze studie dat de behandeling van VKF nog niet optimaal verloopt. Ze toont namelijk aan dat patiënten met intermittente VKF vaak onderbehandeld zijn en het gebruik van aspirine als antithrombotische behandeling veel te hoog ligt, in tegenstelling tot wat de richtlijnen adviseren[3]. Huisartsen hebben de verkeerde reflex aspirine als een veilig alternatief te zien en schatten het risico van intermittente VKF foutief lager in. Het is dan ook in dit perspectief dat de CHA_2DS_2-VASc-score en HAS-BLED score en de manier om deze te interpreteren meer gekend moeten zijn bij (huis)artsen. Dankzij deze scores kan men een betere inschatting maken van het risico op thrombo-embolische events én het bloedingsrisico. Zo kan men op een meer wetenschappelijk gefundeerde wijze een adequate therapiekeuze en inschatting van de nood aan follow-up maken.

Het risico op CVA, dat even hoog is voor intermittente als voor persisterende VKF, wordt berekend aan de hand van de CHA_2DS_2-VASc-score[3,5,30]. Hierbij wordt het accent gelegd op een belangrijke verandering in het praktisch denken als arts, namelijk op het vinden van de 'truly low risk' patiënten (jonger dan 65 jaar en geïsoleerde VKF of CHA_2DS_2-VASc-score gelijk aan 0) die geen nood hebben aan anticoagulantia omdat ze een zeer lage absolute event rate hebben[5,29,31]. Bij een score van ≥ 1 wordt aangeraden om anticoagulantia op te starten. Aangezien het vrouwelijk geslacht een onafhankelijke risicofactor voor CVA is, geldt hierop één uitzondering: vrouwen jonger dan 65 jaar, zonder comorbiditeiten en met geïsoleerde VKF dienen niet geanticoaguleerd te worden aangezien het risico op CVA in deze groep heel laag is[9]. Bij antistolling kan men kiezen voor coumarinederivaten, met als voorwaarde dat de INR tussen 2 en 3 bedraagt en de TTR minstens 70% bedraagt. Ook hier

wordt aspirine niet aanbevolen gezien de zwakke efficaciteit in de preventie van CVA terwijl het bloedingsrisico ongeveer hetzelfde is als van de vitamine K-antagonisten[5,29]. Artsen overschatten vaak het bloedingsrisico, vooral bij ouderen en hebben het gevoel dat aspirine een veilig en goed alternatief is[32]. Daarentegen blijken VKA ook op oudere leeftijd significant beschermend tegen CVA[33]. Hoewel het bloedingsrisico stijgt met de leeftijd is er geen significant verschil tussen VKA en aspirine[33]. Hieruit kan men concluderen dat aspirine niet veiliger is dan VKA en bovendien ook minder effectief[29,32,33]. Aspirine in monotherapie of in combinatie met clopidogrel wordt niet aanbevolen tenzij voor een aantal patiënten die orale anticoagulantia weigeren of intolerant zijn om andere redenen dan bloeding[5]. Daarnaast dienen artsen het bloedingsrisico correct in te schatten aan de hand van de HAS-BLED score. Bij een score ≥ 3 betekent dit dat men voorzichtiger moet zijn en de patiënt nauwlettender dient op te volgen. Een hoge HAS-BLED score is geen contra-indicatie voor het gebruik van orale anticoagulantia[5]. De HAS-BLED score is een hulpmiddel bij de detectie van risicofactoren voor bloeding zodat deze factoren gecorrigeerd kunnen worden waar mogelijk[29]. Uit onze studie blijkt een hoge HAS-BLED score de kans op het starten met anticoagulantia te verkleinen. Dit doet vermoeden dat ook hier de inschatting van het bloedingsrisico de artsen belemmert om voor antistolling te kiezen.

Vaststelling rond het huidige NOAC beleid in de huisartsenpraktijk

Tenslotte valt op dat reeds 25% van de VKF-patiënten in de huisartsenpraktijk NOAC krijgen. Enerzijds kennen NOAC een groter gebruiksgemak wat een argument voor overschakeling van VKA naar NOAC was, ondanks stabiele INR. Anderzijds werden deze patiënten ofwel opgestart ofwel geswitcht door de cardioloog. Het gebruik van NOAC impliceert wel een hoge therapietrouw bij de patiënt. Gezien de korte halfwaardetijd is de therapietrouw van de patiënt, naast de comorbiditeiten, een belangrijke factor in het slagen van de preventie van thrombo-embolische events. Het gebruik van NOAC in onze

huisartsenprakijken is duidelijk hoger dan in andere studies, hoewel de richtlijnen NOAC nog niet aanraden[3,5,29].

De huidige richtlijnen raden aan om bij patiënten bij wie het moeilijk is om de INR binnen de therapeutische grenzen te houden of bij nevenwerkingen onder coumarines of bij onmogelijkheid tot adequate INR-monitoring over te schakelen op één van de NOAC[5]. Wat het gebruik van NOAC betreft kan men enkele opmerkingen maken. In de studies van deze NOAC is de vermelding van comorbiditeiten voornamelijk beperkt tot cardiovasculaire aandoeningen[12-15]. Maar niet-cardiovasculaire aandoeningen spelen ook een belangrijke rol in de keuze van anticoagulantia. Onderzoek heeft namelijk uitgewezen dat artsen comorbiditeiten belangrijk vinden in de keuze van behandeling[22,29]. Daarnaast is het opvallend dat in de NOAC-studies de cut-off waarde voor slechte nierfunctie vrij hoog genomen wordt, terwijl het risico op verminderde nierfunctie toeneemt met de leeftijd, net zoals VKF vaker voorkomt bij oudere leeftijd[24]. In onze studiepopulatie heeft bijna 60% van de patiënten een nierfunctie lager dan 50 ml/min. Dit zou een beperking kunnen zijn op de toepasbaarheid van NOAC bij de oudere populatie, waar VKF nochtans frequenter voorkomt. Men kan zich dus de vraag stellen hoe gemakkelijk de implementatie van NOAC in een oudere populatie met meer comorbiditeiten is.

Sterktes en zwaktes

De sterktes van deze studie zijn de combinatie van twee huisartsenpraktijken verspreid in Vlaanderen. Bovendien zijn er veel beschikbare data aangezien er een AUDIT gebeurd is en ook dankzij de gedetailleerde patiëntendossiers. Daarnaast is er veel recente literatuur beschikbaar en zijn de richtlijnen recent herbekeken waardoor de gevonden informatie up to date is. De zwaktes in onze studie zijn de kleine studiepopulatie en het opzet, een cross-sectioneel en retrospectief onderzoek. Bovendien is er extra onderzoek noodzakelijk met een groter aantal patiënten om deze resultaten te bevestigen of te nuanceren. Tot slot is er nood

aan verdere studies, enerzijds in verband met de efficaciteit en veiligheid van NOAC op lange termijn en anderzijds is er ook onderzoek bij patiënten met multimorbiditeit noodzakelijk om de richtlijnen verder up to date te brengen.

Conclusie

Met de opkomst van NOAC hebben we in onze masterproef de behandeling van VKF in de huisartspraktijk van dichtbij bekeken. Hieruit blijkt dat onze populatie ouder is, meer nierinsufficiëntie en een gemiddeld hogere CHA_2DS_2-VASc-score heeft in vergelijking met de patiëntenpopulatie uit de NOAC-studie. Opvallend is dat reeds 25% van de huisartspopulatie reeds NOAC krijgen. Daarentegen bleek ook dat patiënten met intermittente VKF vaak ofwel onderbehandeld ofwel foutief behandeld worden met aspirine. Dit toont aan dat de richtlijnen meer in de kijker geplaatst moeten worden om een correct gebruik van de CHA_2DS_2-VASc-score en HAS-BLED score te bekomen en zo patiënten met VKF een adequate behandeling te geven.

Referenties

1. Stewart S, Hart C, Hole D and McMurray J. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516-21.
2. Heeringa J, van der Kuip D, Hofman A, Kors J, van Herpen G, Stricker B. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949-53.
3. Camm A, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012;14:1385-413.
4. Kirchof P, Auricchio A, Bax J, Cryns H, Camm J, Diener H et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: an executive summary. Eur Heart J;28(22):2803-17.
5. Boode B, Heeiringa J, Konings K, RuttenF, Van den Berg P et al. NHG-standaard Atriumfibrilleren 2013.
6. Lip G, Firson L, Halperin J, Lane D. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol 2011;57:173-80.
7. Lane D, Lip G. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thrombophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2012;126:860-5.
8. Lip G. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? J R Coll Physicians Edinb 2012;42.

9. Friberg L, Benson L, Rosengvist M, Lip G. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. BMJ 2012;344:e3522.
10. Hart R, Benavente O, McBride R, Pearce L. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999;131:492-501.
11. Adam S, McDuffie J, Ortel T, Nagi A et Williams J. Comparative Effectiveness of Warfarin and Newer Oral Anticoagulants for the Long-Term Prevention and Treatment of Arterial and Venous Thromboembolism. Evidence-based Synthesis Program (ESP) Center, Durham Veterans Affairs Healthcare System Washington (DC): Department of Veterans Affairs; April 2012.
12. Connolly S, Ezekowitz D, B. Ch., Phil D, Yusuf S, FRCPC et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Eng J Med 2009;361:1139-51.
13. Granger B, Alexander J, MHS, McMurray J, Lopes R, MD et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Eng J Med 2011;365:981-92.
14. Patel M, Mahaffey K, Garg J, MS, Pan G, Singer D en tal. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Eng J Med 2011;365:883-91.
15. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, Antman E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.
16. Principles for Best Clinical Practice in Clinical Audit, National Institute for Clinical Excellence 2002 ISBN 1 85775 976 1.
17. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.

18. Gage B, Waterman A, Shannon W, Boechler M, Rich M, Radford M. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-70.
19. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. Refining clinical risk stratification for prediciting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-72.
20. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, de Vos C, Crijns H, Lip G. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-100.
21. Gage B, Yan Y, Milligan P, Waterman A, Culverhouse R, Rich M et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713-9.
22. Langenberg M, Hellemons B, van Ree, J, Vermeer F, Lodder J, Schouten H et al. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. BMJ 1996;313:1534.
23. Kannel W, Abbott R, Savage D, McNamara P. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982;306:1018-22.
24. Carroll K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study. Br J Gen Pract 2001;51:884-6,889-91.
25. Ruigomez A, Johansson S, Wallander M, Rodriguez L. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. J Clin Epidemiol 2002;55:358-63.

26. Heeringa J, van der Kuip D, Hofman A, Kors J, van Herpen G, Stricker B et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949-53.
27. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A and Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. Br J Clin Pharmacol 2004;57:86-92.
28. Nallamothu B, Hayward R, Bates E. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. Circulation 2008;1294-303.
29. Lane D, Lip G. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2012;126:860-5.
30. Lip G, Laroche C, Dan G, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen L et al. 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation General Pilot survey. Am J Med 2014;S0002-9343(14)00069-2.
31. Olesen J, Torp-Pedersen C, Hansen M, Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2012;107:1172-9.
32. Pugh D, Pugh J, Mead G. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. Age Ageing 2011;40:675-83.
33. van Walraven C, Hart R, Connolly S, Austin P, Mant J, Hobbs F et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. Stroke 2009;40:1410-6.

Figuur 1. Prevalentie

Leeftijd in jaar	Aantal patiënten met vkf	Aantal patiënten met GMD	Prevalentie (%)
<50	2	3159	0,063
50-59	8	850	0,94
60-69	18	682	2,64
70-79	32	438	7,31
80 en ouder	55	292	18,84
Totaal	115	5421	2,12

Tabel 1. Karakteristieken van de studiepopulatie

	Intermittent VKF (n = 62)	Persisterend VKF (n = 37)	P waarde
Socio-demografische en klinische karakteristieken			
Leeftijd (jaar), gemiddelde ± SD	75.6 ± 11.4	80.6 ± 8.1	0.012
Man, n (%)	33 (53.2)	19 (51.4)	0.86
Thuiswonend, n (%)	59 (95.2)	32 (86.5)	0.18
Gewicht > 60kg, n (%)	57 (91.9)	31 (83.8)	0.25
BMI (kg/m²), gemiddelde ± SD	28.0 ± 4.9	27.0 ± 3.9	0.31
SBD (mmHg), gemiddelde ± SD	128 ± 16	128 ± 11	0.95
DBD (mmHg), gemiddelde ± SD	75 ± 9.5	76 ± 7.1	0.57
eGFR (ml/min), gemiddelde ± SD	67.8 ± 23.9	58.1 ± 19.2	0.039
≥60	43 (69.4)	16 (43.2)	
45-59	7 (11.3)	10 (27.0)	0.027
30-44	8 (12.9)	10 (27.0)	
<30	4 (6.5)	1 (2.7)	
Comorbiditeiten			
Kleplijden, n (%)	12 (19.4)	11 (29.7)	0.26
Coronair lijden, n (%)	16 (25.8)	14 (37.8)	0.23
Myocardinfarct, n (%)	8 (12.9)	5 (13.5)	0.93

Stenting of overbrugging, n (%)	10 (16.1)	8 (21.6)	0.50
Hartfalen, n (%)	20 (32.3)	22 (59.5)	0.008
Pacemaker of ICD, n (%)	7 (11.3)	10 (27.0)	0.067
Diabetes mellitus type II, n (%)	12 (19.4)	4 (10.8)	0.24
Hypertensie, n (%)	51 (82.3)	30 (81.1)	0.89
Perifeer arterieel lijden, n (%)	14 (22.6)	8 (21.6)	0.91
TIA/CVA, n (%)	13 (21.0)	7 (18.9)	0.81
Chronische longziekte, n (%)	10 (16.1)	5 (13.5)	0.73
Peptisch ulcus, n (%)	10 (16.1)	8 (21.6)	0.50
Schildklierlijden, n (%)	13 (21.0)	9 (24.3)	0.70
Klinisch belangrijke of spontane bloeding, n (%)	5 (8.1)	7 (18.9)	0.15
Valrisico, n (%)	30 (48.4)	25 (67.6)	0.061
Dementie, n (%)	6 (9.7)	6 (16.2)	0.34
CCI, mediaan [IQR]	2 [0 – 4]	3 [1 – 5]	0.12
Risico trombose versus bloeding			
CHA_2DS_2-VASc, mediaan [IQR]	4 [3 – 5]	4 [3 – 7]	0.071
HAS-BLED, mediaan [IQR]	2 [1 – 2]	2 [1 – 3]	0.80
Hemorr2hages, mediaan [IQR]	2 [0 – 3]	2 [1 – 3]	0.053
Medicatie			
Aantal medicijnen, mediaan [IQR]	6 [4 – 8]	7 [6 – 9]	0.092

Anticioagulantia			
Aspirine, n (%)	21 (33.9)	6 (16.2)	0.044
Dipyridamol en aggrenox, n (%)	0 (0)	1 (2.7)	0.32
Clopidogrel, n (%)	4 (6.5)	1 (2.7)	0.42
Coumarine, n (%)	22 (35.5)	18 (48.6)	0.20
NOAC, n (%)	13 (21.0)	12 (32.4)	0.23
Geen antistolling, n (%)	7 (11.3)	2 (5.4)	0.29
Cardiovasculaire medicatie			
ACE-I of Sartaan, n (%)	29 (46.8)	14 (37.8)	0.39
Betablokker, n (%)	40 (64.5)	29 (78.4)	0.14
Diureticum, n (%)	31 (50.0)	23 (62.2)	0.24
Digoxine, n (%)	0 (0)	5 (13.5)	0.023
Ca blokker, n (%)	10 (16.1)	3 (8.1)	0.22
Amiodarone, n (%)	30 (48.4)	8 (21.6)	0.005
Cholesterolverlager, n (%)	29 (46.8)	20 (54.1)	0.49
PPI, n (%)	21 (33.9)	13 (35.1)	0.90
H2-receptor antagonist, n (%)	2 (3.2)	0 (0)	0.16
NSAID, n (%)	2 (3.2)	2 (5.4)	0.60

VKF: voorkamerfibrillatie; SD: standaard deviatie; BMI: body mass index; SBD: systolische bloeddruk; DBD: diastolische bloeddruk; eGFR: estimated glomerular filtration rate (MDRD formule); ICD: intracardiac device; TIA: transient ischemisch accident; CVA: cerebro-vasculair

accident; CCI: Charlson comorbidity index; IQR: inter-quartile range; NOAC: nieuwe orale anticoagulantia; ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor; PPI: proton pomp inhibitor; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug.

Tabel 2. Vergelijking tussen NOAC studiepopulatie en huisartsenpopulatie.

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Huisartsenpopulatie
		n = 9120	(n = 7131)	(n = 7034)	(n = 99)
Socio-demografische en klinische karakteristieken					
Leeftijd (jaar), gemiddelde ± SD	71.4±8.6	70	73	72	77.4 ± 10.6
Man, n (%)	3865/6015 (64.3)	5886 (65)	4300 (60.3)	4304 (61.2)	52 (52.5)
Gewicht > 60kg, n (%)				698 (90.1)	88 (88.9)
BMI (kg/m²), gemiddelde ± SD			28.3		27.6 ± 4.6
SBD (mmHg), gemiddelde ± SD	130.8±17.5	130	130		128 ± 14
DBD (mmHg), gemiddelde ± SD	77.0±10.6		80		75 ± 9
eGFR (ml/min), gemiddelde ± SD			67		64.1 ± 22.6
<50	1154/6015 (19)	1365 (15.0)		1334 (19.0)	59 (59.6)
50-80	2916/6015 (48)	3817 (41.9)		3095 (44)	17 (17.2)

>80	1944/6015 (32)	3761 (41.2)		2673 (38)	18 (18.2)
<30		137 (1.5)			5 (5.1)
Comorbiditeiten					
Intermittent VKF, n (%)	1929/6011 (32.1)	1374 (15.1)	1245 (17.5)	1835 (26.1)	62 (62.6)
Myocardinfarct, n (%)	1008/6015 (16.8)	1319 (14.5)	1182 (16.6)	844 (12)	13 (13.1)
Hartfalen, n (%)	1937/6015 (32.2)	3235 (35.5)	4467 (62.6)	3979 (56.6)	42 (42.4)
Diabetes mellitus type II, n (%)	1409/6015 (23.4)	2284 (25.0)	2878 (40.4)	2544 (36.2)	16 (16.2)
Hypertensie, n (%)	4738/6015 (78.8)	7962 (87.3)	6436 (90.3)	6575 (93.5)	81 (81.8)
Perifeer arterieel lijden, n (%)			401 (5.6)		22 (22.2)
TIA/CVA, n (%)	1195/6015 (19.9)	1748 (19.2)	3916 (54.9)	2006 (28.5)	20 (20.2)
Chronische longziekte, n (%)			754 (10.6)		15 (15.2)
Schildklierlijden, n (%)					22 (22.2)
Klinisch belangrijke of spontane bloeding, n (%)	322/6015 (5.3)	1525 (16.7)	1475 (20.7)		12 (12.1)

Valrisico, n (%)		386 (4.2)			55 (55.6)
CCI, mediaan [IQR]					2 [1 – 4]
Risico trombose versus bloeding					
$CHADS_2$-VASc, mediaan [IQR]	2.1±1.1	2.1±1.1	3.48±0.94	2.8±0.97	4 [3 – 6]
HAS-BLED, mediaan [IQR]					2 [1 – 2]
Hemorr2hages, mediaan [IQR]					2 [1 – 3]
Medicatie					
Aantal medicijnen, mediaan [IQR]					7 [4 – 8]
Antistolling					
Aspirine, n (%)	2040/6013 (40.0)	2859 (31.3)	2586 (36.3)	2018 (28.7)	27 (27.3)
Clopidogrel, n (%)		170 (1.9)		149 (2.1)	5 (5.1)
Coumarine, n (%)	3011/6015 (50.1)	5208 (57.1)	4443 (62.3)	4163 (59.2)	40 (40.4)
NOAC, n (%)					25 (25.3)

Geen antistolling, n (%)					9 (9.1)
Cardiovasculaire medicatie					
ACE-I of Sartaan, n (%)	3987/6013 (66.3)	6464 (70.9)	3850 (54.0)		43 (43.4)
Betablokker, n (%)	3784/6013 (62.9)	5797 (63.6)	4692 (65.8)		69 (69.7)
Diureticum, n (%)			4250 (59.6)		54 (54.5)
Digoxine, n (%)		2916 (32.0)	2774 (38.9)	2073 (29.5)	5 (5.1)
Ca blokker, n (%)		277 (30.1)			13 (13.1)
Amiodarone, n (%)	624/6013 (10.4)	1009 (11.1)		799 (11.4)	38 (38.4)
Cholesterolverlager, n (%)	2698/6013 (44.9)	4104 (45.0)	3080 (43.2)		49 (49.5)
PPI, n (%)	812/6013 (13.5)	1683 (18.5)			34 (34.3)
H2-receptor antagonist, n (%)	225/6013 (3.7)				2 (2.0)
NSAID, n (%)		752 (8.2)			4 (4.0)

NOAC: nieuwe orale anticoagulantia; SD: standaard deviatie; BMI: body mass index; SBD: systolische bloeddruk; DBD: diastolische bloeddruk; eGFR: estimated glomerular filtration rate (MDRD formule); VKF: voorkamerfibrillatie; ICD: intracardiac device; TIA: transient ischemisch accident; CVA:

cerebro-vasculair accident; CCI: Charlson comorbidity index; IQR: inter-quartile range; ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor; PPI: proton pomp inhibitor; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug.

Tabel 3. Karakteristieken van de studiepopulatie volgens type van antistolling

	Aspirine, dipyridamol of clopidogrel (n = 25)	NOAC (n = 25)	Coumarine (n = 40)	P waarde
Socio-demografische en klinische karakteristieken				
Leeftijd (jaar), gemiddelde ± SD	76.3 ± 13.1	79.3 ± 9.4	77.3 ± 9.8	0.60
Man, n (%)	13 (52.0)	16 (64.0)	20 (50.0)	0.52
Thuiswonend, n (%)	23 (92.0)	22 (88.0)	38 (95.0)	0.59
Gewicht > 60kg, n (%)	23 (92.0)	24 (96.0)	33 (82.5)	0.20
BMI (kg/m^2), gemiddelde ± SD	28.6 ± 5.3	29.1 ± 4.1	26.4 ± 4.0	0.041
SBD (mmHg), gemiddelde ± SD	129 ± 18	131 ± 13	127 ± 14	0.65
DBD (mmHg), gemiddelde ± SD	75 ± 10	76 ± 7	75 ± 8	0.95
GFR (ml/min), gemiddelde ± SD	61.8 ± 25.7	59.6 ± 15.6	65.6 ± 23.8	0.56

≥60	15 (60.0)	14 (56.0)	23 (57.5)	
45-59	4 (16.0)	5 (20.0)	6 (15.0)	0.59
30-44	3 (12.0)	6 (24.0)	9 (22.5)	
<30	3 (12.0)	0 (0)	2 (5.0)	
Comorbiditeiten				
Intermittent VKF, n (%)	20 (80.0)	13 (52.0)	22 (55.0)	0.072
Kleplijden, n (%)	2 (8.0)	4 (16.0)	17 (42.5)	0.004
Coronair lijden, n (%)	8 (32.0)	10 (40.0)	10 (25.0)	0.44
Myocardinfarct, n (%)	4 (16.0)	4 (16.0)	4 (10.0)	0.71
Stenting of overbrugging, n (%)	5 (20.0)	6 (24.0)	7 (17.5)	0.82
Hartfalen, n (%)	9 (36.0)	14 (56.0)	15 (37.5)	0.26
Pacemaker of ICD, n (%)	6 (24.0)	3 (12.0)	8 (20.0)	0.54
Diabetes mellitus type II, n (%)	5 (20.0)	7 (28.0)	4 (10.0)	0.17

Hypertensie, n (%)	20 (80.0)	20 (80.0)	33 (82.5)	0.96
Perifeer arterieel lijden, n (%)	5 (20.0)	7 (28.0)	10 (25.0)	0.80
TIA/CVA, n (%)	7 (28.0)	8 (32.0)	4 (10.0)	0.065
Chronische longziekte, n (%)	2 (8.0)	6 (24.0)	6 (15.0)	0.29
Peptisch ulcus, n (%)	5 (20.0)	6 (24.0)	4 (10.0)	0.29
Schildklierlijden, n (%)	8 (32.0)	1 (4.0)	8 (20.0)	0.040
Klinisch belangrijke of spontane bloeding, n (%)	1 (4.0)	6 (24.0)	3 (7.5)	0.049
Valrisico, n (%)	14 (56.0)	14 (56.0)	23 (57.5)	0.99
Dementie, n (%)	2 (8.0)	4 (16.0)	4 (10.0)	0.64
CCI, mediaan [IQR]	2 [0 – 6]	3 [1 – 5]	2 [1 – 3]	0.18
Risico trombose versus bloeding				
$CHADS_2$-VASc, mediaan [IQR]	4 [2 – 7]	5 [4 – 6]	4 [3 – 6]	0.32
HAS-BLED, mediaan [IQR]	2 [2 – 3]	2 [1 – 2]	1 [1 – 2]	0.004

Hemorr2hages, mediaan [IQR]	2 [0 – 4]	2 [1 – 3]	2 [1 – 2]	0.68
Medicatie				
Aantal medicijnen, mediaan [IQR]	7 [4 – 9]	7 [5 – 9]	7 [4 – 8]	0.31
Cardiovasculaire medicatie				
ACE-I of Sartaan, n (%)	8 (32.0)	14 (56.0)	18 (45.0)	0.23
Betablokker, n (%)	18 (72.0)	17 (68.0)	28 (70.0)	0.95
Diureticum, n (%)	12 (48.0)	18 (72.0)	20 (50.0)	0.15
Digoxine, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (7.5)	0.14
Ca blokker, n (%)	2 (8.0)	3 (12.0)	7 (17.5)	0.53
Amiodarone, n (%)	10 (40.0)	10 (40.0)	16 (40.0)	1.0
Cholesterolverlager, n (%)	10 (40.0)	14 (56.0)	21 (52.5)	0.48
PPI, n (%)	12 (48.0)	9 (36.0)	10 (25.0)	0.16
H2-receptor antagonist, n (%)	0 (0)	1 (4.0)	1 (2.5)	0.62

NSAID, n (%)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (2.5)	0.93

NOAC: nieuwe orale anticoagulantia; SD: standaard deviatie; BMI: body mass index; SBD: systolische bloeddruk; DBD: diastolische bloeddruk; eGFR: estimated glomerular filtration rate (MDRD formule); VKF: voorkamerfibrillatie; ICD: intracardiac device; TIA: transient ischemisch accident; CVA: cerebro-vasculair accident; CCI: Charlson comorbidity index; IQR: inter-quartile range; ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor; PPI: proton pomp inhibitor; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug.

Tabel 4. Determinanten van geen anticoagulantia te ontvangen

	Bivariaat	Multivariaat
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
		$R^2 = 0.44$
Socio-demografische en klinische karakteristieken		
Leeftijd (jaar)	0.98 (0.95 – 1.0)	-
Man	0.72 (0.31 – 1.6)	-
Thuiswonend	0.86 (0.19 – 3.8)	-
Gewicht > 60kg	1.5 (0.36 – 5.9)	-
BMI (kg/m^2)	1.0 (0.93 – 1.1)	-
SBD (mmHg)	0.99 (0.97 – 1.0)	-
DBD (mmHg)	1.0 (0.95 – 1.0)	-
GFR (ml/min)	1.0 (0.99 – 1.0)	-
GFR < 45ml/min	0.78 (0.46 – 1.3)	-
Comorbiditeiten		
Intermittent VKF	3.3 (1.3 – 8.7)*	3.7 (1.1 – 12)
Kleplijden	0.13 (0.029 – 0.60)*	0.075 (0.011 – 0.50)
Coronair lijden	0.94 (0.38 – 2.3)	-
Myocardinfarct	1.2 (0.37 – 4.1)	-
Stenting of overbrugging	0.69 (0.22 – 2.1)	-

Hartfalen	0.77 (0.33 – 1.8)	-
Pacemaker of ICD	1.1 (0.35 – 3.1)	-
Diabetes mellitus type II	0.85 (0.27 – 2.7)	-
Hypertensie	1.1 (0.36 – 3.1)	-
Perifeer arterieel lijden	0.49 (0.16 – 1.5)	-
TIA/CVA	1.4 (0.50 – 3.7)	-
Chronische longziekte	0.43 (0.11 – 1.6)	-
Peptisch ulcus	1.7 (0.60 – 4.8)	-
Schildklierlijden	3.9 (1.4 – 10)*	7.4 (2.0 – 27)
Klinisch belangrijke of spontane bloeding	0.60 (0.15 – 2.4)	-
Valrisico	0.85 (0.37 – 2.0)	-
Dementie	0.95 (0.26 – 3.4)	-
CCI > 4	0.40 (0.17 – 0.93)*	0.29 (0.095 – 0.90)
Risico trombose versus bloeding		
$CHADS_2$-VASc > 1	0.50 (0.095 – 2.6)	-
HAS-BLED	1.6 (1.0 – 2.6)*	2.7 (1.4 – 5.2)
Hemorr2hages > 1	0.84 (0.37 – 2.0)	-
Medicatie		
Aantal medicijnen > 5	0.73 (0.31 – 1.7)	-
Cardiovasculaire medicatie		

ACE-I of Sartaan	0.49 (0.21 – 1.2)	-
Betablokker	1.1 (0.43 – 2.6)	-
Diureticum	0.63 (0.27 – 1.5)	-
Digoxine	1.3 (0.21 – 8.1)	-
Ca blokker	0.53 (0.14 – 2.1)	-
Amiodarone	0.82 (0.35 – 1.9)	-
Cholesterolverlager	0.60 (0.26 – 1.4)	-
PPI	1.9 (0.81 – 4.5)	-
H2-receptor antagonist	0	-
NSAID	2.0 (0.27 – 15)	-

In totaal namen 34 patiënten geen anticoagulantia (geen antistolling of aspirine of dipyridamol of clopidogrel) en 65 patiënten een NOAC of coumarine.

*, $P < 0.05$

OR: odds ratio; CI: confidence interval; SD: standaard deviatie; BMI: body mass index; SBD: systolische bloeddruk; DBD: diastolische bloeddruk; eGFR: estimated glomerular filtration rate (MDRD formule); VKF: voorkamerfibrillatie; ICD: intracardiac device; TIA: transient ischemisch accident; CVA: cerebro-vasculair accident; CCI: Charlson comorbidity index; IQR: inter-quartile range; ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor; PPI: proton pomp inhibitor; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug.