

Optimalisatie van monitoring en management van antistollingstherapie

Optimization of monitoring and management of anticoagulant therapy

dr. J.S. Biedermann

SAMENVATTING

Op 21 november 2017 is Joseph S. Biedermann gepromoveerd aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift 'Optimization of monitoring and management of anticoagulant therapy' onder supervisie van copromotor dr. M.J.H.A. Kruip en promotor prof. dr. F.W.G. Leebeek. De samenvatting van dit proefschrift zal gelijktijdig verschijnen in het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling. De bijgevoegde QR-code is een link naar het volledige proefschrift (pdf).

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:360-5)

SUMMARY

On November 21, 2017, Joseph. S. Biedermann obtained a doctorate from the Erasmus University in Rotterdam on the thesis 'Optimization of monitoring and management of anticoagulant therapy' under supervision of co-supervisor M.J.H.A. Kruip, MD, and promotor prof. F.W.G. Leebeek, MD, PhD. The summary of this thesis will appear simultaneously in the Dutch Journal for Thrombosis and Anticoagulation.



INLEIDING

Patiënten die een verhoogd risico lopen of lijden aan arteriële of veneuze trombose worden behandeld met antistolling om het ontstaan, de progressie of het terugkeren van trombose te voorkomen. Hoewel de beschikbare anticoagulantia effectief zijn, hebben patiënten een verhoogd risico op bloedingen tijdens de behandeling. Wij hebben verschillende studies uitgevoerd die zich richten op de huidige monitoring en het management van antistollingsbehandeling. Met de kennis opgedaan in deze studies kan mogelijk de veiligheid en effectiviteit van antistollingsbehandeling in de toekomst worden verbeterd.

DEEL 1: 'POINT-OF-CARE'-INR-MONITORING VAN BEHANDELING MET VITAMINE-K-ANTAGONISTEN

Eerdere studies hebben aangetoond dat patiënten die zelfmeetapparatuur gebruiken en frequent de INR bij zichzelf

controleren een lager risico lopen op bloedingen en trombotische complicaties gedurende behandeling met vitamine-K-antagonisten (VKA) dan patiënten die worden gemonitord door trombosediensten of zorginstellingen.^{1,2} Bovendien is deze methode minder invasief en patiëntvriendelijker dan traditionele INR-bepaling in plasma waarvoor een veneuze bloedafname nodig is. Ondanks deze voordelen werd deze methode binnen trombosediensten slechts bij een minderheid van de patiënten toegepast. Wij hebben verschillende onderzoeken uitgevoerd binnen de trombosedienst van STAR-SHL (Rotterdam) om te kijken of deze methode ook op grote schaal door trombosediensten kan worden gebruikt voor de monitoring van niet-zelfmetende trombosedienstpatiënten.

INR-VERSCHILLEN TUSSEN 'POINT-OF-CARE'-EN LABORATORIUM-INR-BEPALING

Allereerst hebben wij de analytische en klinische overeenkomstigheid van INR-resultaten, verkregen door middel van

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.S. Biedermann, arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, Erasmus MC, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, tel.: 06 81 90 72 16, e-mailadres: j.biedermann@erasmusmc.nl

Belangenconflicten: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit proefschrift is mede tot stand gekomen door financiële ondersteuning van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT).

Trefwoorden: antistolling, hemostase, statines, trombose, vitamine-K-antagonisten

Keywords: anticoagulation, hemostasis, statins, thrombosis, vitamin K antagonists

TABEL 1. INR-verschillen tussen 'point-of-care' (CoaguChek XS) en laboratorium (Hepato Quick) gestratificeerd op INR.

POC INR	n	Gemiddeld POC	Gemiddelde lab	Gemiddeld verschil (95%-BI)
1,0-1,9	230	1,70	1,82	-0,13 (-0,15 tot -0,11)
2,0-3,0	1345	2,55	2,72	-0,18 (-0,20 tot -0,16)
3,1-4,0	747	3,48	3,53	-0,06 (-0,08 tot -0,03)
4,1-5,0	193	4,41	4,29	0,12 (0,05 tot 0,19)
5,1-6,0	86	5,70	5,06	0,64 (0,51 tot 0,78)
6,1-7,0	188	6,47	5,43	1,05 (0,94 tot 1,16)
7,1-8,0	142	7,66	6,52	1,14 (0,87 tot 1,42)

POC='point-of-care'. Een negatief gemiddeld verschil betekent dat de POC-INR lager is dan de laboratorium-INR en vice versa.

een 'point-of-care'-apparaat (CoaguChek XS) en een laboratoriumbepaling (STA-R Evolution, Hepato Quick), vergeleken in een cohort van ruim 3.000 patiënten die werden behandeld met VKA.³ Wij vonden een sterke correlatie tussen de uitslagen van deze twee methoden ($R=0,901$; $p<0,001$), met name in het therapeutische INR-gebied (INR 2,0-4,0). De numerieke INR-verschillen tussen de methoden namen toe naarmate de INR hoger werd (zie Tabel 1). Klinische concordantie tussen de methoden met betrekking tot een uitslag onder, in of boven het therapeutisch gebied was adequaat (88%). De INR-verschillen, alsmede het patroon van de INR-verschillen die wij vonden in deze studie - onderschatting bij een lage INR en overschatting bij een hoge INR - kan worden verklaard door verschillen in het soort trombo-plastinereagens (recombinant versus weefselextract) tussen de twee onderzochte methoden.⁴

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN 'POINT-OF-CARE'-INR-MONITORING BIJ NIET-ZELFMETENDE PATIËNTEN

Vervolgens hebben wij gekeken naar de effecten van de invoering van 'point-of-care' (POC)-INR-monitoring op de kwaliteit van de behandeling. Dit hebben wij gedaan door twee cohorten van bijna 2.000 niet-zelfmetende patiënten met elkaar te vergelijken.⁵ Met betrekking tot de therapeutische instelling zagen wij dat de mediane tijd in het therapeutische gebied (TTR%) lager was gedurende POC-monitoring (77,9% [95%-BI 67,2 tot 87,4]) dan tijdens laboratorium-INR-bepaling (81,0%, [95%-BI 71,1 tot 90,5]; $p<0,001$). De mediane

TTR tijdens POC-INR-bepaling bleef echter adequaat en conform aanbevelingen van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Wij vonden geen verschil in de kans op een majeure bloeding, herseninfarct, ziekenhuisopname of overlijden tussen de twee cohorten, hetgeen suggereert dat POC-INR-controle veilig is en niet-inferieur aan laboratorium-INR-bepaling met betrekking tot het risico op complicaties.

VERSCHILLEN IN GEVOELIGHEID VOOR FACTOR VII TUSSEN COMMERCIEËLE TROMBOPLASTINES

Hoewel POC-INR-monitoring door de trombosedienst dus veilig is bij niet-zelfmetende patiënten, was er wel een verschil in de kwaliteit van de therapeutische instelling tussen de twee gebruikte methoden. Een eerdere studie heeft aangetoond dat schommelingen in stollingsfactor VII (FVII) tijdens behandeling met VKA een belangrijke determinant van therapeutische instelling is.⁶ Ook hebben meerdere studies gesuggereerd dat er verschillen in FVII-gevoeligheid zijn tussen trombo-plastinereagentia en daarmee tussen meetmethoden.^{7,8} Dit is echter nooit aangetoond voor trombo-plastines die worden gebruikt voor patiëntenzorg. Hierom hebben wij de FVII-gevoeligheid van zes verschillende commerciële trombo-plastines (waarvan drie humaan recombinant en drie weefselextract) vergeleken.⁹ Wij hebben drie verschillende hoeveelheden humaan FVII en buffer als negatieve controle, aan vijf gepoolde patiëntenplasma's toegevoegd en zagen dosisafhankelijke INR-verlagingen bij alle

zes gebruikte tromboplastines. Er was echter een significant verschil in de door FVII-geïnduceerde INR-verlaging tussen de zes tromboplastines ($p=0,004$). Daarentegen zagen wij geen verschillen tussen de recombinante tromboplastines onderling ($p=0,575$) of de weefselextracttromboplastines onderling ($p=0,085$). Deze resultaten bevestigen dat recombinant humane tromboplastines gevoeliger zijn voor FVII dan weefselextracttromboplastines. Deze bevinding was voor ons een verklaring waarom tijdens POC-monitoring met de CoaguChek XS (recombinant tromboplastine) de TTR lager was dan tijdens laboratorium-INR-monitoring met het Hepato Quick-reagens (weefselextracttromboplastine).

DEEL 2: MANAGEMENT VAN ANTISTOLLINGSBEHANDELING

Ongeacht de wijze van INR-monitoring is het noodzakelijk naar een zo stabiel mogelijke INR en zo hoog mogelijk percentage van tijd in therapeutische range (TTR) te streven tijdens behandeling met VKA, omdat therapeutische instelling direct samenhangt met het bloedings- en tromboserisico.¹⁰ Desalniettemin zijn er verschillende situaties waarbij sprake is van een verhoogd risico op complicaties, zoals bij aanvang van therapie en rondom operaties of kleine ingrepen.

RISICO OP ERNSTIGE BLOEDINGEN BIJ HET GEBRUIK VAN VERSCHILLENDE LMWH IN COMBINATIE MET VKA

Bij aanvang van behandeling met VKA wordt gelijktijdig behandeld met laagmoleculairgewichtheparines (LMWH) tot er sprake is van een stabiele therapeutische INR. Hoewel deze middelen alle tot dezelfde geneesmiddelklasse behoren, zijn er wel verschillen in farmacodynamiek en farmacokinetiek tussen deze middelen, die mogelijk ook het bloedingsrisico beïnvloeden.¹¹ Wij hebben gekeken of er verschillen zijn in het risico op een majeure bloeding tussen verschillende soorten LMWH's in therapeutische dosering bij gelijktijdig gebruik met een VKA.¹² Wij hebben dit onderzocht in een cohort van bijna 13.000 ambulante patiënten die een recente veneuze trombose hadden gehad. Het risico op een ernstige bloeding was laag met een cumulatieve incidentie van 2,5 per 1.000 patiënten (95%-BI 1,7 tot 3,5). De cumulatieve bloedingsincidentie verschilde onderling niet tussen de verschillende LMWH's. Het bloedingsrisico leek wel hoger bij tweemaal daags gebruik van LMWH vergeleken met eenmaal daags gebruik (relatief risico van 1,98; 95%-BI 0,76 tot 5,14). Concluderend was het absolute risico op een majeure bloeding tijdens gelijktijdig gebruik van VKA en LMWH laag, ongeacht het type LMWH. Tweemaal daagse dosering van LMWH leek het risico op bloedingen wel te verhogen, zoals gesuggereerd in een eerdere meta-analyse.¹³

PERIOPERATIEF MANAGEMENT VAN VKA RONDOM TANDHEELKUNDIGE INGEPEN

Ook hebben wij het perioperatieve antistollingsbeleid, risicofactoren voor nabloedingen en de klinische uitkomsten na 2.329 tandheelkundige ingrepen bij ruim 2.000 patiënten die werden behandeld met VKA geëvalueerd.¹⁴ In Nederland wordt voor het perioperatieve beleid rondom tandheelkundige ingrepen de richtlijn van het Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) gevolgd.¹⁵ In onze studie vonden wij dat de richtlijnen rondom deze ingrepen vaak niet werden opgevolgd, hetgeen zich uitte in heterogeen perioperatief antistollingsbeleid. Patiënten die een laag-risico tandheelkundige ingreep (extractie <3 elementen) ondergingen waarbij conform de richtlijn de VKA werd gecontinueerd in combinatie met tranexaminezuurmondspoeling, hadden een lager bloedingsrisico vergeleken met patiënten waarbij geen tranexaminezuur was gegeven (OR=0,41; 95%-BI 0,23 tot 0,73) of patiënten bij wie de VKA was gestopt en werden overbrugd met LMWH (OR=0,49; 95%-BI 0,24 tot 1,00). Het bloedingsrisico was niet hoger in vergelijking met patiënten bij wie de VKA was gestopt zonder LMWH-overbrugging (OR=1,44; 95%-BI 0,62 tot 3,64). Bij hoog-risico tandheelkundige ingrepen (>3 extracties) was het bloedingsrisico ruim driemaal zo hoog als de VKA werd gecontinueerd ten opzichte van wanneer werd gestopt met de VKA voor de ingreep (OR=3,08; 95%-BI 1,05 tot 9,04). Multivariaatanalyse toonde aan dat de meeste risicofactoren voor een nabloeding na een tandheelkundige ingreep specifiek gerelateerd waren aan het gekozen perioperatieve beleid. Het risico op tromboembolische complicaties was laag na tandheelkundige ingrepen (0,2%), ongeacht het procedurerisico of de gekozen perioperatieve behandelstrategie.

DEEL 3: ANTICOAGULANTE EFFECTEN VAN STATINES

Zoals eerder genoemd zijn de huidige beschikbare anticoagulantia effectief in het voorkomen van trombose. Helaas is de keerzijde van deze effectiviteit een verhoogd bloedingsrisico tijdens de behandeling met deze middelen, met een majeure bloedingsincidentie van 1-2% op jaarbasis. Dit geldt voor zowel de VKA's alsmede voor de directe orale anticoagulantia (DOAC's), ondanks dat het bloedingsprofiel van deze middelen wel gunstiger is (minder intracranieële bloedingen). Hierom wordt voortdurend doorgezocht naar nieuwe middelen die het risico op trombose effectief kunnen verlagen tegen een zo laag mogelijk bloedingsrisico. Verschillende observationele studies hebben laten zien dat statinegebruik geassocieerd is met een verlaagd risico op veneuze trombose zonder het risico op bloedingen te verhogen.^{16,17} Het mecha-

TABEL 2. Effect van rosuvastatine op verschillende stollingsparameters.

Gemiddeld gehalte	Aanvang studie	Einde studie	Gemiddeld* verschil (95%-BI)	Gemiddeld verschil* in verandering (95%-BI)	Gemiddeld verschil [†] in verandering (95%-BI)	Gemiddeld [^] verschil (95%-BI)	Gemiddeld verschil* in verandering (95%-BI)
Stollingsfactoren samenhangend met endotheelfunctie - Factor VIII:C (IU/dl)							
Controles	140	140	-0,1 (-3,0 tot 2,9)	Referentie	Referentie	0,2 (-2,8 tot 3,1)	Referentie
Rosuvastatine-gebruikers	146	139	-7,2 (-11,5 tot -2,9)	-7,2 (-12,4 tot -1,9)	-6,7 (-12,0 tot -1,4)	-8,5 (-13,0 tot -4,1)	-8,2 (-13,6 tot -2,9)
Von Willebrand-factor:Ag (IU/dl)							
Controles	165	164	-1,1 (-4,4 tot 2,2)	Referentie	Referentie	-1,0 (-4,3 tot 2,4)	Referentie
Rosuvastatine-gebruikers	170	167	-3,1 (-9,5 tot 3,2)	-2,1 (-9,3 tot 5,1)	-1,4 (-8,7 tot 6,0)	-7,0 (-12,7 tot -3,2)	-5,5 (-10,6 tot -0,4)
Stollingsfactoren gerelateerd aan leverfunctie - Factor VII:C							
Controles	104	104	0,0 (-3,9 tot 3,9)	Referentie	Referentie	0,2 (-3,8 tot 4,2)	Referentie
Rosuvastatine-gebruikers	102	98	-3,6 (-7,1 tot -0,2)	-3,7 (-8,9 tot 1,5)	-3,7 (-9,0 tot 1,6)	-2,8 (-6,4 tot 0,8)	-3,0 (-8,4 tot 2,4)
Factor XI:C							
Controles	124	122	-1,7 (-5,2 tot 1,8)	Referentie	Referentie	-1,6 (-5,2 tot 2,0)	Referentie
Rosuvastatine-gebruikers	126	121	-5,9 (-9,0 tot -2,7)	-4,2 (-8,8 tot 0,5)	-5,0 (-9,7 tot -0,3)	-5,8 (-9,2 tot -2,4)	-4,9 (-9,9 tot -0,1)
Globale assay voor fibrinolyse - In D-dimeer (ng/ml)							
Controles	5,88	6,03	0,15 (0,02 tot 0,29)	Referentie	Referentie	0,15 (0,02 tot 0,30)	Referentie
Rosuvastatine-gebruikers	5,89	5,92	0,01 (-0,08 tot 0,10)	-0,14 (-0,30 tot 0,02)	-0,13 (-0,30 tot 0,03)	0,00 (-0,09 tot 0,09)	-0,15 (-0,32 tot 0,01)

* Gepaarde analyse

† Analyse tussen groepen

‡ Analyse tussen groepen, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht

^ Gepaarde analyse; exclusie van 8 patiënten met zelfgerapporteerde infectie tijdens studie

Analyse tussen groepen, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht; exclusie van 8 patiënten met zelfgerapporteerde infectie tijdens studie

nisme achter deze risicoreductie is echter niet duidelijk. Wij hebben verschillende studies verricht naar anticoagulante effecten van statines om dit mechanisme op te helderen.

EFFECT VAN STATINES OP DE VKA-ONDERHOUDSDOSERING

In een retrospectieve cohortstudie hebben wij gekeken naar het effect van statinetherapie op de VKA-onderhoudsdosering bij 435 patiënten op fenprocoumon en 303 patiënten op acenocoumarol.¹⁸ De onderhoudsdosering VKA voor de start met statinebehandeling werd vergeleken met de onderhoudsdosering direct na start en na 6 en 12 weken statinebehandeling. Bij fenprocoumon-gebruikers was de gemiddelde onderhoudsdosering 0,02 (95%-BI 0,00 tot 0,03), 0,03 (95%-BI 0,01 tot 0,05) en 0,07 mg/dag (95%-BI 0,04 tot 0,09) lager in vergelijking met de onderhoudsdosis voor aanvang van de statinetherapie. Bij acenocoumarol-gebruikers waren deze doseringen respectievelijk 0,04 mg/dag (95%-BI 0,01 tot 0,07), 0,10 (95%-BI 0,03 tot 0,16) en 0,11 mg/dag (95%-BI 0,04 tot 0,18) lager. Behandeling met statines was derhalve geassocieerd met minimale, maar statistisch significante veranderingen in VKA-onderhoudsdoseringen, onafhankelijk van het gebruikte type VKA. Hoewel deze dosisveranderingen op zichzelf klinisch niet relevant zijn, zouden deze mogelijk wel kunnen worden verklaard door een anticoagulant effect van statines.

EFFECT VAN STATINES OP HET STOLLINGS-PROFIEL VAN PATIËNTEN MET VENEUZE TROMBOSE

Op basis van het huidig beschikbare bewijs is er nog geen rol voor statines weggelegd voor de secundaire preventie van veneuze trombose. Deze middelen zouden interessant kunnen zijn voor patiënten met een hoog bloedingsrisico of bij patiënten bij wie de noodzaak voor langdurige anti-stollingsbehandeling twijfelachtig is. In de 'Statins Reduce Thrombophilia' (START)-studie hebben wij patiënten met veneuze trombose geïncludeerd die gedurende 3-12 maanden met VKA waren behandeld.¹⁹ Het stollingsprofiel van deze patiënten werd vergeleken voor en na rosuvastatinebehandeling (20 mg/dag) gedurende 1 maand of geen interventie. Verschillende stollingsparameters werden onderzocht die samenhangen met leverfunctie (factor VII en XI), fibrinolyse (D-dimeer) en endotheelfunctie (factor VIII en von-Willebrand-factor). In totaal werden voor deze studie 255 patiënten geïncludeerd, van wie 126 rosuvastatine-gebruikers en 121 controles werden geïncludeerd voor de definitieve analyses. De waarden van de verschillende stollingsparameters op baseline en op het einde van de studie zijn weergegeven in *Tabel 2*. Er waren significante reducties in stol-

lingsfactoren FVII, VIII en XI en von-Willebrand-factor meetbaar bij de rosuvastatine-gebruikers.

Deze anticoagulante effecten bieden een verklaring voor een statinegedieerd verlaagd risico op veneuze trombose. Een adequaat gepowerd en gerandomiseerd onderzoek zou moeten worden verricht om definitief uitsluitsel te geven of statinegebruik het risico op een recidief veneuze trombose kan verlagen.

CONCLUSIE

In dit proefschrift werden verschillende onderzoeken verricht naar optimalisatie van de monitoring en het management van antistollingsbehandeling. Deze studies bieden aanknopingspunten voor het verder verbeteren van de effectiviteit en veiligheid van behandeling met huidig beschikbare anticoagulantia. Ondertussen gaat de zoektocht naar het optimale antistollingsmiddel voort, een middel dat effectief het risico op trombose verlaagt zonder het risico op bloedingen te verhogen.

REFERENTIES

- Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 14:CD003839
- Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404-11.
- Biedermann JS, Leebeek FW, Buhre PN, et al. Agreement between Coaguchek XS and STA-R Evolution (Hepato Quick) INR results depends on the level of INR. *Thromb Res* 2015;136:652-7.
- Remijn JA, Wildeboer B, Van Suijlen JD, et al. Recombinant thromboplastins vs tissue-extract thromboplastins in patients on unstable oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2011;57:916-7.
- Biedermann JS, Van Rein N, Van den Besselaar AM, et al. Impact of point-of-care international normalized ratio monitoring on quality of treatment with vitamin K antagonists in non-self-monitoring patients: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2016;14:695-703.
- Sølvik UØ, Røraas T, Petersen PH, et al. The influence of coagulation factors on the in-treatment biological variation of international normalized ratio for patients on warfarin. *Scand J Clin Lab Invest* 2014;74:470-6.
- Bader R, Mannucci PM, Tripodi, et al. A multicentric evaluation of a new PT reagent based on recombinant human tissue factor and synthetic phospholipids. *Thromb Haemost* 1994;71:292-9.
- Roussi J, Drouet L, Samama M, et al. French multicentric evaluation of recombinant tissue factor (recombiplastin) for determination of prothrombin time. *Thromb Haemost* 1994;72:698-704.
- Biedermann JS, Van den Besselaar AM, De Maat MP, et al. Monitoring of treatment with vitamin K antagonists: recombinant thromboplastins are more sensitive to factor VII than tissue-extract thromboplastins. *J Thromb Haemost* 2017;15:500-6.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over

antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37.

11. White RH, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *Br J Haematol* 2003;121:12-20.

12. Van Rein N, Biedermann JS, Van der Meer FJ, et al. Major bleeding risks of different low-molecular-weight heparin agents: a cohort study in 12 934 patients treated for acute venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1386-91.

13. Van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003074.

14. Biedermann JS, Rademacher WM, Hazendonk HC, et al. Predictors of oral cavity bleeding and clinical outcome after dental procedures in patients on vitamin K antagonists. A cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117(7):1432-9.

15. Dutch Society for Internal Medicine: Guideline antithrombotic therapy.

http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/perioperatief_beleid_bij_antistolling.html. Bekeken op 15 augustus 2016.

16. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, et al. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:99-109.

17. Pai M, Evans NS, Shah SJ, et al. Statins in the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2011;128:422-30.

18. Van Rein N, Biedermann JS, Bonafacio SM, et al. Statin use decreases coagulation in users of vitamin K antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:1441-7.

19. Biedermann JS, Kruip MJ, Van der Meer FJ, et al. Rosuvastatin use improves measures of coagulation in patients with venous thrombosis. *Eur Heart J* 2018; 14;39:1740-7.

ONTVANGEN 24 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 26 JUNI 2018.