

# Trombose en antistolling



51<sup>E</sup> JAARGANG • NUMMER 1 • 2023



## Voorwoord

De zomereditie van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling is gevarieerd en goed gevuld. De redactie hoopt dat u de komende periode de tijd vindt om deze stukken tot u te nemen. De verschillende auteurs hebben hun best gedaan om hun kennis op deze wijze met u te delen.

We beginnen met de Highlow studie van Ingrid Bistervels (Amsterdam UMC). Tijdens de zwangerschap en tot zes weken postpartum is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie. Door het ontbreken van gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de juiste dosis LMWH voor zwangere vrouwen kon in richtlijnen geen eenduidig advies worden gegeven over de dosis als tromboseprofylaxe. Het doel van de Highlow studie was te onderzoeken welke van de aanbevolen doses LMWH het meest effectief en veilig is.

Patiënten met het antifosfolipidensyndroom krijgen anti-stollingstherapie met vitamine K-antagonisten (VKA) om recidief trombose te voorkomen. De aanwezigheid van lupus anticoagulans (LAC) kan leiden tot verhoogde INR waarden met point-of-care-test (POCT) apparaten, wat zou kunnen resulteren in onjuiste verlaging van de antistollingstherapie. Tessa Noordermeer (UMC Utrecht) heeft onderzoek gedaan naar het bepalen van klinisch relevante discrepanties tussen POCT-INR en laboratorium-INR bij LAC positieve patiënten die worden behandeld met VKA.

Anouk Gulpen geeft in haar bijdrage 'Management en monitoring van directe orale anticoagulantia' een samenvatting van haar proefschrift waarop zij op 9 september 2022 is gepromoveerd.

Tijdens de FNT-Nascholingsdag van 14 april 2023 liet Fatma Karapinar (ziekenhuisapotheker Maastricht UMC) drie hoofdproblemen rond geneesmiddelen de revue passeren die spelen bij antistolling, namelijk het voorschrijven volgens richtlijnen, de medicatieoverdracht en therapietrouw. Een samenvatting van haar voordracht treft u in deze editie aan.

Naast de eerder genoemde bijdrage over de Highlow-studie geeft Ingrid Bistervels (Amsterdam UMC) in deze editie ook nog een samenvatting van haar proefschrift 'Veneuze trombo-embolie in de zwangerschap. Preventie, diagnose en lange termijn gevolgen.' In dit proefschrift heeft zij geprobeerd de hiaten in kennis ten aanzien van preventie en diagnostiek van VTE in de zwangerschap op te vullen.

Het laatste artikel is recent verschenen in het Geneesmiddelenbulletin (Ge-Bu) getiteld: 'Protonpompremmers bij vitamine K-antagonisten en DOAC's. Nut van maagbescherming bewezen?'. Het Ge-Bu heeft ons toestemming gegeven dit artikel integraal over te nemen, waarvoor wij hen uiteraard zeer erkentelijk zijn.

Tot slot geven de leden van de redactie u graag een aantal leestips voor de komende periode. We herhalen daarbij nog maar eens onze oproep dat u zelf de redactie ook kunt attenderen op een interessant artikel dat u heeft gelezen. Schroom niet om zo'n leestip aan de redactie door te geven via [fnt@fnt.nl](mailto:fnt@fnt.nl). Maar ook voor andere reacties houdt de redactie zich aanbevolen.

**De redactie wenst u een heel mooie zomer!**

# inhoud



01 Voorwoord

02 Intermediaire versus lage dosis laag-molecuulgewicht heparine bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie – de Highlow studie

06 Invloed van anti- $\beta$ 2-glycoproteïne I antilichaamtiter op INR-waarde bepaling met point-of-care testen bij patiënten met lupus anticoagulans

16 Management en monitoring van directe orale anticoagulantia

20 Samenvatting nascholing: Medicatieveiligheid: voorschrijven, medicatieoverdracht en therapietrouw

22 Veneuze trombo-embolie in de zwangerschap

26 Protonpompremmers bij vitamine K-antagonisten en DOAC's

33 Leestips van de redactie!

## Intermediaire versus lage dosis laag-molecuulgewicht heparine bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie – de Highlow studie

Ingrid M. Bistervels<sup>1,2</sup>, Hanke M.G. Wiegers<sup>1,3</sup> & Saskia Middeldorp<sup>4</sup> namens de Highlow-onderzoekers

<sup>1</sup> Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

<sup>2</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

<sup>3</sup> Afdeling Obstetrie & Gynaecologie, Spaarne Gasthuis, Haarlem

<sup>4</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

Corresponderende auteur: Ingrid Bistervels, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Nederland, email adres: [i.m.bistervels@amsterdamumc.nl](mailto:i.m.bistervels@amsterdamumc.nl)

Origineel artikel: Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and postpartum women with a history of venous thromboembolism (Highlow Study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Bistervels IM, Buchmüller A, Wiegers HMG, et al. The Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1777-1787.

## Achtergrond

Tijdens de zwangerschap en tot zes weken postpartum is het risico op het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie (VTE) vijf keer verhoogd.<sup>1-3</sup> Eén tot twee per 1000 zwangerschappen wordt gecompliceerd door VTE.<sup>4-6</sup> VTE is verantwoordelijk voor 13,5% van de maternale sterfte in Nederland.<sup>7</sup> Vrouwen met VTE in de voorgeschiedenis hebben een hoog risico op het krijgen van recidief VTE tijdens de zwangerschap.<sup>2,8-11</sup> De meeste vrouwen hebben daarom een indicatie voor antepartum en postpartum tromboseprofylaxe middels laag-molecuulgewicht heparine (LMWH). Tot voor kort was er geen gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de juiste dosis LMWH in zwangere vrouwen, waardoor er in richtlijnen geen eenduidig advies werd gegeven over de dosis tromboseprofylaxe.<sup>12-14</sup> Het doel van de Highlow studie was te onderzoeken welke van de aanbevolen doses LMWH het meest effectief en veilig is.

## Methode

De Highlow studie (NCT01828697) is een internationaal gerandomiseerd onderzoek waarbij de werkzaamheid en veiligheid van een intermediaire dosis LMWH, gedoseerd op basis van gewicht, werd vergeleken met een vaste lage dosis LMWH voor de preventie van VTE tijdens de zwangerschap en in de postpartum periode. Onderzoekers en patiënten waren niet geblindeerd voor de dosis LMWH. Vrouwen met een indicatie voor ante- en postpartum tromboseprofylaxe op basis van een VTE in de voorgeschiedenis werden geïncludeerd voor de 14<sup>e</sup> week amenorroeduur. Zij gebruikten de door randomisatie toegewezen dosis LMWH gedurende de hele zwangerschap en tot en met zes weken postpartum. De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid en veiligheid waren de incidentie van geobjectiverde recidief VTE en ernstige bloedingen. Secundaire uitkomstmaten omvatten onder andere de incidentie van longembolie, diep veneuze trombose, oppervlakkige tromboflebitis en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen. Analyses naar de werkzaamheid van de doses LMWH werden verricht in alle vrouwen die gerandomiseerd waren (de *intention-to-treat* populatie), analyses naar veiligheid werden verricht in de groep vrouwen die tenminste één toegewezen dosis LMWH had geïnjecteerd (de *safety* populatie). Een centrale, onafhankelijke adjudicatie commissie beoordeelde alle gebeurtenissen die mogelijk aan de criteria van de primaire of secundaire uitkomstmaten voldeden. De studie werd in 70 ziekenhuizen in 9 landen (Nederland, Frankrijk, Ierland, België, Noorwegen, Denemarken, Canada, Verenigde Staten en Rusland) uitgevoerd.

## Resultaten

Tussen april 2013 en oktober 2020 werden 1339 zwangere vrouwen gescreend voor deelname en werden 1110 vrouwen gerandomiseerd naar de intermediaire dosis (n=555) of lage dosis LMWH (n=555). Klinische kenmerken ten tijde van randomisatie zijn beschreven in **tabel 1**. Van de vrouwen die

gerandomiseerd werden naar de intermediaire dosis LMWH, ontwikkelde 2,0% (11/555) een recidief VTE tijdens de zwangerschap of postpartum periode; dit was 2,9% (16/555) voor de vrouwen gerandomiseerd naar de lage dosis LMWH (relatief risico 0,69, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,32-1,47) (**figuur 1**). Een posthoc analyse suggereerde een verschil tussen de doses tijdens de zwangerschap ten opzichte van de postpartum periode. Antepartum kregen evenveel vrouwen in beide behandelgroepen een recidief VTE (0,9%, 5/555). Postpartum kreeg 1,1% (6/555) van de vrouwen gerandomiseerd naar de intermediaire dosis LMWH en 2,0% (11/555) van de vrouwen gerandomiseerd naar de lage dosis LMWH een recidief VTE. De postpartum incidentie longembolieën was 0,2% (1/555) en 1,3% (7/555) voor vrouwen behandeld met de intermediaire en lage dosis LMWH respectievelijk. Geen van de vrouwen gerandomiseerd naar de intermediaire dosis LMWH ontwikkelde postpartum een oppervlakkige tromboflebitis, vergeleken met 2,0% (11/555) van de vrouwen gerandomiseerd naar de lage dosis LMWH. Ernstige bloedingen kwamen voor in 4,4% (23/520) van de vrouwen gerandomiseerd naar de intermediaire dosis LMWH en in 3,8% (20/525) van de vrouwen gerandomiseerd naar de lage dosis LMWH (relatief risico 1,16, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,65-2,09). Er waren geen overlijdens tijdens het onderzoek.

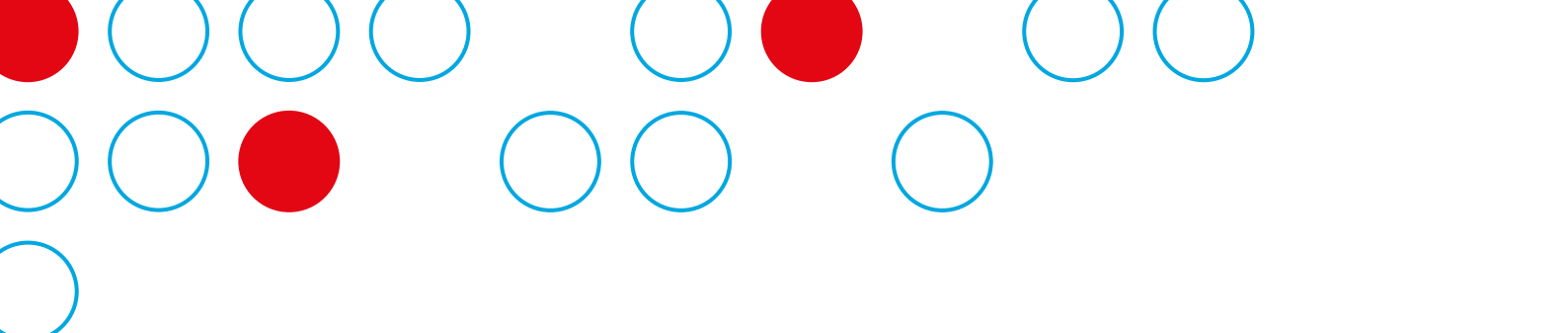
## Conclusie

Bij vrouwen met VTE in de voorgeschiedenis is intermediaire dosis LMWH tijdens de gehele duur van de zwangerschap en tot en met zes weken postpartum statistisch significant niet effectiever dan lage dosis LMWH voor de preventie van een zwangerschaps-gerelateerde recidief VTE. De resultaten van de Highlow studie suggereren dat een lage dosis LMWH voldoende is tijdens de zwangerschap, terwijl de intermediaire dosis effectiever lijkt in de postpartum periode. Deze posthoc observatie moet idealiter bevestigd worden in een toekomstig gerandomiseerd onderzoek.

De Highlow studie was een *investigator-initiated* study geleid vanuit het Amsterdam UMC en werd financieel deels ondersteund door het Franse Ministerie van Volksgezondheid, Health Research Board Ireland, GSK/Aspen, en Pfizer. ●

## Literatuurlijst

1. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):216-219.
2. James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-1315.

- 
3. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632-637.
  4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
  5. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, et al. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):223-229.
  6. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):4-10.
  7. Kallianidis AF, Schutte JM, Schuringa LEM, et al. Confidential enquiry into maternal deaths in the Netherlands, 2006-2018. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(4):441-449.
  8. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1439-1444.
  9. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):949-954.
  10. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006;135(3):386-391.
  11. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):319-332.
  12. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2020.
  13. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
  14. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-3359.

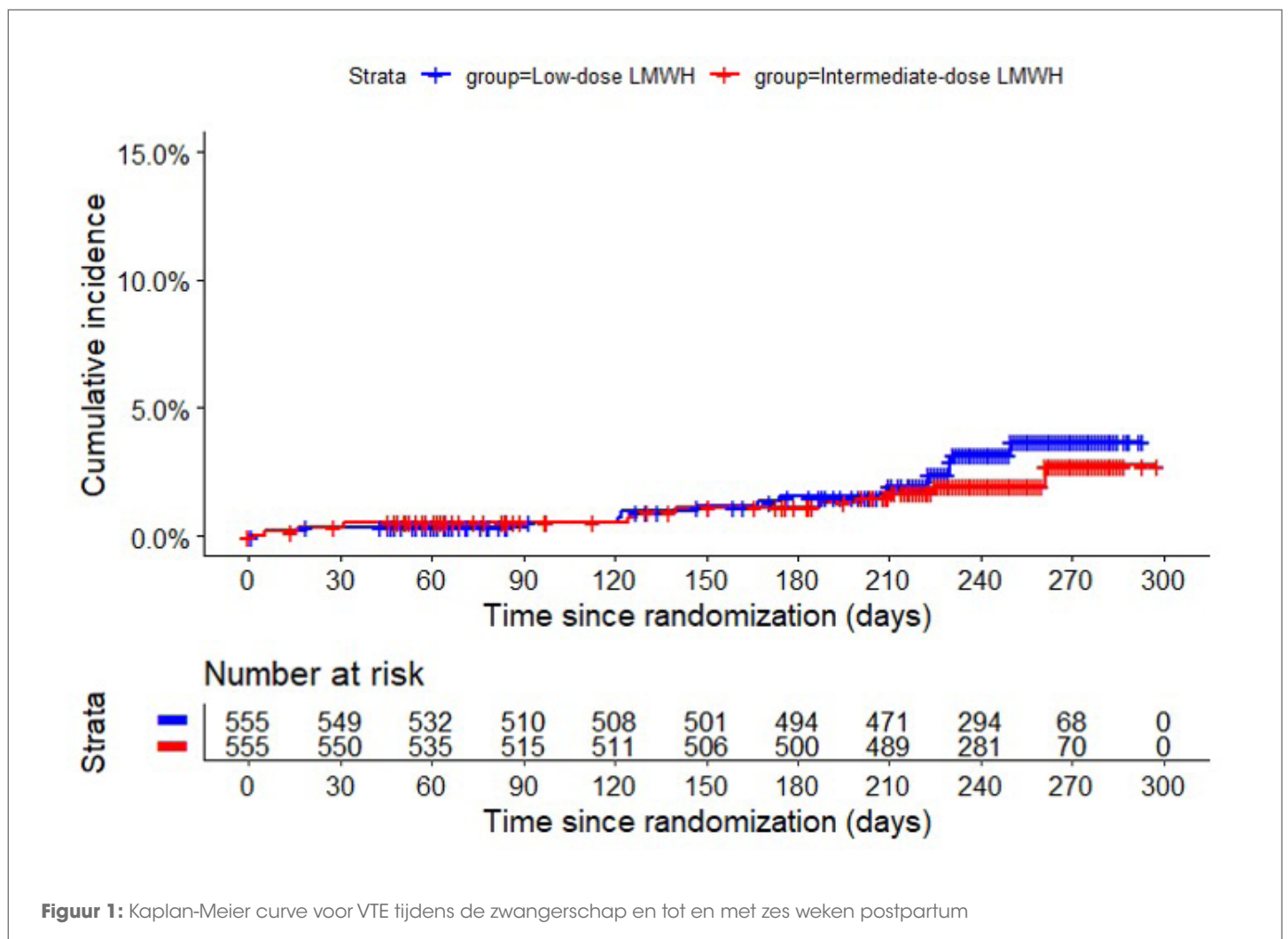
**Tabel 1. Demografische en klinische kenmerken van de intention-to-treat populatie**

	Intermediaire dosis LMWH (n=555)	Lage dosis LMWH (n=555)
<b>Demografische kenmerken</b>		
Leeftijd in jaren	32,0 (4,8)	32,0 (4,8)
BMI in kg/m <sup>2</sup>	25,0 (22,0-30,0)	25,0 (22,0-29,0)
Primigravida (eerste zwangerschap)	141 (25,4%)	153 (27,6%)
Amenorroeduur ten tijde van randomisatie in weken+dagen	9+4 (7+3 tot 11+6)	9+3 (7+1 tot 12+0)
<b>Klinische kenmerken</b>		
Gebruik van LMWH vóór randomisatie*	267 (48,1%)	248 (44,7%)
Tijd sinds vorige VTE in jaren †	5,5 (2,6-8,9)	5,1 (2,2-9,0)
Locatie van vorige VTE‡		
Longembolie met of zonder DVT§	250 (45,0%)	222 (40,0%)
DVT van bovenste of onderste extremiteiten§	253 (45,6%)	283 (51,0%)
Overige veneuze trombose¶	48 (8,6%)	45 (8,1%)
Veneuze trombose niet bewezen	4 (0,7%)	4 (0,7%)
Bekend met trombofilie, n/N (%) van eerder geteste vrouwen	142/310 (25,6%)	149/315 (26,8%)

**Legenda tabel 1**

LMWH: laag-molecuulgewicht heparine, DVT: diep veneuze trombose, VTE: veneuze trombo-embolie  
 De getallen zijn een gemiddelde (standaarddeviatie), mediaan (25% tot 75%) of n (%).

- \* Data missen voor 16 vrouwen in de intermediaire dosis groep en voor 19 vrouwen in de intermediaire dosis groep
- † In geval van meerdere VTE episoden: meest recente VTE
- ‡ Sommige vrouwen hadden VTE of meerdere locaties op hetzelfde moment
- § Inclusief uitgebreide tromboflebitis behandeld als DVT, kuitspiervenetrombose op minder dan 3 cm van de inmonding van het diep veneuze systeem, geïsoleerde kuitvenetrombose en geïsoleerde bekkervenetrombose.
- ¶ Inclusief sinustrombose, vena jugularis trombose, vena porta trombose en vena ovarica trombose.
- || Intermediaire dosis LMWH groep: 1x geen VTE in de voorgeschiedenis, 1x tromboflebitis niet behandeld als DVT, 2x retina trombose  
 Lage dosis LMWH groep: 1x geen VTE in de voorgeschiedenis, 1x tromboflebitis niet behandeld als DVT, 1x retina trombose, 1x arteriële trombose



**Figuur 1:** Kaplan-Meier curve voor VTE tijdens de zwangerschap en tot en met zes weken postpartum

# Invloed van anti- $\beta$ 2-glycoproteïne I antilichaamtiter op INR-waarde bepaling met point-of-care testen bij patiënten met lupus anticoagulans

Tessa Noordermeer<sup>1</sup>, Rolf T. Urbanus<sup>1</sup>, Chong Y. Wong<sup>2</sup>, Janna J. Jansma<sup>3</sup>, Nynke M. Wiersma<sup>4</sup>, Minka Zivkovic<sup>1</sup>, Albert Huisman<sup>3</sup>, Maarten Limper<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitair Medisch Centrum Utrecht, centrum voor benigne hematologie, trombose en hemostase, van Creveldkliniek

<sup>2</sup> Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling reumatologie en klinische immunologie

<sup>3</sup> Universitair Medisch Centrum Utrecht, centraal diagnostisch laboratorium

<sup>4</sup> Trombosedienst Saltra, afdeling trombose en antistolling

Corresponderende auteur: Maarten Limper, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling reumatologie en klinische immunologie, kamer G02.201, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mail: m.limper-2@umcutrecht.nl.

Oorspronkelijk artikel: Interference in point-of-care international normalized ratio monitoring in patients with lupus anticoagulant is correlated with anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibody titers. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023 Jan; 7(1). doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100011

## Samenvatting

Achtergrond: Patiënten met antifosfolipidensyndroom (APS) krijgen antistollingstherapie met vitamine K-antagonisten (VKA) om recidief trombose te voorkomen. VKA-behandeling vereist strikte monitoring met de internationaal genormaliseerde ratio (INR). Het is bekend dat de aanwezigheid van lupus anticoagulans (LAC) kan leiden tot verhoogde INR waarden met point-of-care-test (POCT) apparaten, wat zou kunnen resulteren in onjuiste verlaging van de antistollingstherapie.

Doelstelling: De mate van klinisch relevante discrepanties bepalen tussen POCT-INR en laboratorium-INR bij LAC positieve patiënten die worden behandeld met VKA.

Methoden: Gepaarde INR-testen werden uitgevoerd met één POCT apparaat (CoaguChek XS) en twee laboratoriumassays (Owren's- en Quick-methode) bij 33 LAC positieve APS-patiënten die worden behandeld met VKA in een cross-sectioneel onderzoek. Patiënten werden getest op anti- $\beta$ 2GPI-, anticardiolipine- en anti-fosfatidylserine/protrombine IgG- en IgM-antilichamen. Overeenstemming tussen bepalingen werd geëvalueerd met Spearman's correlatiecoëfficiënt, Lin's correlatiecoëfficiënt en Bland-Altman-plots. Overeenstemmings-mieten ( $\leq 20\%$ ) werden gebruikt zoals bepaald door het Clinical and Laboratory Standards Institute.

Resultaten: We vonden een slechte overeenkomst tussen POCT-INR en laboratorium-INR op basis van een Lin's concordantie correlatiecoëfficiënt ( $\rho_c$ ) van 0,42 (95%-BI: 0,26-0,55) tussen

POCT-INR en Owren-INR, een  $\rho_c$  van 0,64 (95%-BI: 0,47-0,76) tussen POCT-INR en Quick-INR, en een  $\rho_c$  van 0,77 (95%-BI: 0,64-0,85) tussen Quick-INR en Owren-INR. Hoge anti- $\beta$ 2-glycoproteïne I IgG-antilichaamtiter correleerden met INR discrepanties tussen POCT-INR en laboratorium-INR.

Conclusie: Er is discrepantie in INR-waarden gemeten met de CoaguChek XS en laboratorium-INR bij een deel van de patiënten met LAC. Daarom heeft laboratorium-INR-monitoring de voorkeur boven POCT-INR-monitoring bij LAC-positieve APS-patiënten, vooral bij patiënten met hoge anti- $\beta$ 2-glycoproteïne I IgG-antilichaamtiter.

Lin's concordantie correlatiecoëfficiënt ( $\rho_c$ ) is een methode die gebruikt kan worden om zowel de correlatie tussen twee testen en de overeenstemming tussen een nieuwe test en een gouden standaardtest te bepalen. Hierbij wordt de overeenstemming bepaald aan de hand van hoever de regressielijn door de datapunten afwijkt van een 45°-lijn door de oorsprong. Bij een perfecte overeenstemming tussen twee testen vallen alle datapunten op deze 45°-lijn door de oorsprong en is de  $\rho_c$  een getal van 1.



De Owren's en Quick methode zijn twee laboratoriumtesten die worden gebruikt om de INR te bepalen. De Owren's methode wordt beschouwd als de referentiemethode voor het bepalen van de INR bij mensen met LAC. Dit komt onder andere doordat de verdunningsfactor van het plasma bij de Owren's methode veel groter is dan bij de Quick methode, 5% en 33%, respectievelijk. Ook bevat het tromboplastine reagentia van de Owren's methode fibrinogeen en FV.

#### **Kernpunten:**

- Lupus anticoagulans (LAC) kan de INR-waarden bij point-of-care testen (POCT) verstoren
- In deze studie vergeleken we één POCT-INR met twee laboratorium-INR-testen bij 33 LAC- positieve patiënten met antifosfolipidensyndroom
- We vonden een grote discrepantie tussen POCT-INR en laboratorium-INR
- Anti- $\beta$ 2-glycoproteïne I IgG-antilichaamtiteren correleerden het sterkst met de INR-discrepantie

#### **Casus:**

De voor de patiënt relevante en direct herkenbare resultaten zijn het best te illustreren aan de hand van een recente casus uit het UMC Utrecht. Een 55-jarige man met triple positief APS met meerdere veneuze en arteriële trombotische events in de voorgeschiedenis meet met de vingerprik een INR van  $>8$ , waarna zijn dosering fenprocoumon naar beneden wordt bijgesteld. Twee weken later wordt hij in het UMC Utrecht opgenomen met een grote longembolie; zijn POCT-INR was die ochtend 3,8, maar bij controle met de Owren's methode twee uur later in het ziekenhuis blijkt de werkelijke INR-waarde 1,3 te zijn. Op basis van deze bevinding wordt hij sindsdien uitsluitend nog gecontroleerd met behulp van veneuze bloedafnames in ons ziekenhuis.

#### **Inleiding**

APS is een systemische auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt door het optreden van (recidief) trombose of zwangerschapsgerelateerde morbiditeit bij patiënten met aanhoudende circulerende antifosfolipide-antilichamen.<sup>1-3</sup> Antifosfolipide-antilichamen zijn een heterogene maar overlappende groep autoantilichamen gericht tegen fosfolipide-bindende plasma-eiwitten, waaronder anti- $\beta$ 2-glycoproteïne I ( $\beta$ 2GPI) antilichamen, anticardiolipine-antilichamen en LAC.<sup>4</sup> Aangezien antifosfolipide-antilichamen een procoagulante status induceren, is de standaardbehandeling voor trombotische APS antistolling voor onbepaalde duur. Vitamine K-antagonisten (VKA) worden vaak gebruikt voor secundaire profylaxe.<sup>5</sup> Aangezien het gebruik van

VKA aanzienlijke bleedingsrisico's met zich meebrengt, vereist dit frequente monitoring met behulp van de INR.<sup>6,7</sup> De optimale therapeutische range voor VKA is een INR tussen 2,0 en 3,0 bij deze indicatie.<sup>6</sup> Het meten van de INR wordt routinematig uitgevoerd met behulp van de protrombinetijd (PT) met de Quick- of Owren's-methode in diagnostische laboratoria met behulp van een veneus bloedmonster.<sup>9,10</sup> Aangezien frequente monitoring vereist is, geven veel patiënten er de voorkeur aan hun eigen INR te controleren met point-of-care (POCT) apparaten met behulp van capillair bloed afkomstig uit een vingerprik.

Het is echter bekend dat LAC interfereert met fosfolipide-afhankelijke stollingsreacties<sup>11</sup>, wat kan leiden tot een verlengde PT en een foutief verhoogde INR-waarde.<sup>1,12</sup> Terwijl de meeste INR-reagentia die in diagnostische laboratoria worden gebruikt relatief ongevoelig zijn voor interferentie door LAC, zijn er aanwijzingen dat reagentia in POCT apparaten dat niet zijn.<sup>13-17</sup> Aangezien INR-waarden worden gebruikt om de dosering van VKA aan te passen, zijn nauwkeurige INR-waarden van groot belang. Een foutief verhoogde INR zal leiden tot een lagere dosering van VKA, waardoor het risico op een recidief trombose bij deze patiënten toeneemt.

Er wordt aangenomen dat de interferentie van LAC met reagentia in POCT-apparaten afhankelijk is van het type tromboplastine dat wordt gebruikt. Het is bekend dat de recombinante tromboplastines die in deze POCT apparaten worden gebruikt, maar ook laboratoriumtesten op basis van de Quick-methode, gevoeliger zijn voor antifosfolipide-antilichamen dan conventionele tromboplastines die worden gebruikt bij de Owren's-methode.<sup>18</sup> Bovendien is de verdunning van plasma in de Owren-methode groter waardoor deze test minder gevoelig voor is voor de interferentie van antifosfolipide-antilichamen.<sup>19,20</sup>

Verskillende onderzoeken hebben het gebruik van POCT-apparaten voor INR monitoring bij APS- patiënten beschreven.<sup>13,15-17,21,22</sup> Hoewel uit de meeste van deze onderzoeken bleek dat POCT apparaten gevoeliger zijn dan laboratoriumbepalingen voor de interferentie van antifosfolipide-antilichamen in het meten van de INR, zijn de conclusies niet eenduidig.<sup>10</sup> Bovendien hebben deze onderzoeken een aantal beperkingen die ofwel zijn gebaseerd op het ontbreken van specificatie van de antifosfolipide-antilichamen<sup>15</sup>, het bepalen van antifosfolipide-antilichamen en INR op verschillende dagen<sup>16</sup>, of het gebruiken van een plasma INR-methode die gevoelig is voor interferentie van antifosfolipide-antilichamen.<sup>22</sup>

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of INR-waarden gemeten met het meest gebruikte POCT-apparaat in Nederland, de CoaguChek XS (POCT-INR), vergelijkbaar zijn met INR-waarden gemeten in een centraal diagnostisch laboratorium met behulp van de Owren's- (Owren-INR ) of Quick-methode



(Quick-INR) in een cohort van LAC-positieve trombotische APS-patiënten die VKA gebruiken. Daarnaast willen we bepalen welke LAC-veroorzakende antifosfolipide-antilichamen correleren met de mogelijk waargenomen INR-discrepancies.

## **Methode**

### **Patiënten selectie**

Patiënten ( $\geq 18$  jaar) met trombotische APS die voor minimaal drie maanden werden behandeld met VKA, kwamen in aanmerking voor deelname aan deze studie. Deze studie is opgezet als een cross-sectionele observationele studie en is goedgekeurd door de lokale medisch-ethische commissie van het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht in Nederland. Van alle patiënten werd schriftelijke toestemming verkregen. Alle medische dossiers werden verkregen uit een elektronische database.

### **INR-bepaling**

Bloedmonsters voor point-of-care INR-testen (CoaguChek XS) zijn verkregen via een vingerprik volgens de richtlijnen van de fabrikant CoaguChek XS (Roche Diagnostics) tijdens een gepland polikliniekbezoek op de afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie van het UMC Utrecht. Elk bloedmonster werd onmiddellijk na de vingerprik geanalyseerd met de CoaguChek XS. Binnen 1 uur na de vingerprik is een veneuze bloedafname uitgevoerd in 3,2% natriumcitraatbloedafnamebuizen (Vacuette, Greiner Bio-One) in het ISO 15189 geaccrediteerde Centraal Diagnostisch Laboratorium van het UMC Utrecht voor het bepalen van de INR. Plasma werd verkregen door gedurende vijf minuten te centrifugeren bij 3.000 g. De INR werd gemeten op een ACL top 750 LAS coagulatieanalysator (Werfen) met een PT gebaseerd op de Owren's methode (Technoclot PT Owren, Technoclone) en een PT gebaseerd op de Quick methode (RecombiPlasTin 2G, Werfen). De lokale International Sensitivity Index (ISI) werd vastgesteld met gecertificeerde plasma's (AK-verificatiekit, Technoclone).

### **Lupus anticoagulans bepaling**

LAC bepalingen werden uitgevoerd volgens de ISTH-richtlijnen<sup>23</sup> met HemosIL™ verdunde Russell's Viper Venom Time (dRVVT)-screen en confirmreagentia (Werfen) en HemosIL™ Silica Clotting Time (Werfen) LAC-gevoelige geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT)-reagentia. Patiëntplasma werd 1:1 gemengd met normaal plasma om stollingsfactordeficiënties uit te sluiten en de effecten van VKA op de LAC uitkomst te beperken. Bij drie patiënten met een INR $>3,0$  werd het plasma driemaal verdund met normaal plasma (1:2).

Belangrijk is dat LAC-bepalingen ook bij alle patiënten werden uitgevoerd voordat met VKA-therapie werd begonnen. Genormaliseerde LAC (nLAC)-ratio's werden gedefinieerd als: (screen mix stollingstijd van patiënt/screen stollingstijd van

normaal plasma)/(confirm mix stollingstijd van patiënt/confirm stollingstijd van normaal plasma). Monsters werden als LAC-positief beschouwd wanneer de stollingstijden bepaald met screenreagentia verlengd waren (LAC-screeningstijd  $> 99$ e percentiel van deze tijd bepaald in 40 gezonde vrijwilligers) en de nLAC-ratio hoger was dan 1,13 voor dRVVT of 1,18 voor aPTT.

### **Antifosfolipide IgM- en IgG-bepaling**

Kwantitatieve waarden van anticardiolipine en anti- $\beta 2$ GPI IgG en IgM werden gemeten met Cardiolipin IgM/IgG ELISA (IBL International IBL International GmbH) of IMTEC  $\beta 2$ GPI IgG/IgM ELISA (Clindia Benelux BV) met een afkapwaarde voor positiviteit op 12,0 GPL/ml voor anticardiolipine IgG, 7,0 MPL/ml voor anticardiolipine IgM, 7,0 GPL/ml voor anti- $\beta 2$ GPI IgG en 7,0 MPL/ml voor  $\beta 2$ GPI IgM, gebaseerd op het 99e percentiel van gezonde referentie-individuen.<sup>24</sup> Kwantitatieve waarden van antifosfatidylserine/protrombine (aPS/PT) IgG en IgM werden gemeten met QUANTA Lite ELISA® (Inova Diagnostics) met een grenswaarde voor positiviteit van 30 eenheden/ml op basis van de aanbevelingen van de fabrikant.

### **Statistische analyse**

Er is een statistische poweranalyse uitgevoerd voor het bepalen van de steekproefomvang met behulp van G\*Power versie 3.1.9.2. De berekening van de steekproefomvang was gebaseerd op een gemiddelde POCT-INR (standaarddeviatie) van 3,01 (0,82) en een Owren-INR van 2,59 (0,49), zoals bepaald in een pilotstudie van LA-positieve APS-patiënten (N=16) in het UMC Utrecht. Er is een steekproef van ten minste 33 patiënten nodig om de overeenkomst tussen POCT-INR en Owren-INR te evalueren met een vermogen van 91% en een tweezijdig significant niveau van 0,05. Analyses werden uitgevoerd met IBM SPSS Statistics v27.0 (Armonk) of Graphpad Prism 8.2.0. Gegevens werden gecontroleerd op normaliteit met behulp van Shapiro-Wilk- en Kolmogorov-Smirnov-testen. De Spearman's correlatie werd uitgevoerd om de correlatie tussen INR-methoden te beoordelen. Overeenstemming tussen INR-methoden werd geëvalueerd met Lin's concordantie correlatiecoëfficiënt ( $\rho_c$ ) die de correlatie beoordeelt tussen twee metingen die vallen op de 45°-lijn door de oorsprong.<sup>25</sup> De  $\rho_c$  heeft een bereik van -1 tot 1, waarbij 1 staat voor perfecte overeenstemming, waarin alle datapunten op de 45°-lijn liggen. De berekening van  $\rho_c$  is uitgevoerd met behulp van een macro in SPSS.<sup>26</sup> Bovendien werden Bland-Altman-plots gebruikt om de mate van overeenstemming tussen INR-methoden met het INR-verschil tussen de testen op de y-as en de gemiddelde INR-waarde van de testen op de x-as aan te tonen. De grenzen van overeenstemming werden aangegeven in de Bland-Altman-plot en bepaald met behulp van het 2,5e en 97,5e percentiel. Daarnaast werden de overeenstemmingslimieten beschreven in de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-richtlijn POCT14 gebruikt (INR-verschil  $\leq 20\%$ ).<sup>27</sup> Het effect van antifosfolipide-antilichaamtiteren en LAC-sterkte op INR-



overeenkomst werd beoordeeld met behulp van een Mann-Whitney U-test.

### Resultaten

Tussen mei 2021 en juni 2022 werden 78 patiënten gescreend voor deelname in deze studie. Van deze patiënten kwamen twee patiënten niet in aanmerking voor inclusie omdat ze geen VKA meer gebruikten, twee patiënten waren niet bereid om deel te

nemen, één patiënt had geen trombotische APS, vijftien patiënten testten negatief op alle antifosfolipide-antilichamen op het moment van inclusie en voldeden daarom niet aan de APS-criteria, dertien patiënten waren negatief voor LAC bij opname en twaalf patiënten konden om andere redenen niet worden geïnccludeerd in deze studie. In totaal werden 33 patiënten in deze studie geïnccludeerd. De demografische en klinische gegevens van deze patiënten zijn weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1** Demografische en klinische gegevens van 33 LAC-positieve APS patiënten die VKA gebruiken

Variabele	Waarde in patiënten (N=33)
Leeftijd (jaar) - mediaan (range)	48 (20-73)
Mannelijk geslacht - n (%)	9 (27%)
Ras/Etniciteit - n (%)	
Kaukasisch	31 (94%)
Caribisch	1 (3%)
Centraal Aziatisch	1 (3%)
Vrouwen met zwangerschapscomplicaties - n (%)	12 (50%)
Primaire APS - n (%)	16 (48%)
Type VKA	
Acenocoumarol	11
Fenprocoumon	22
Antifosfolipide-antilichamen profiel	
aβ2GPI IgG - n (%)	24 (73%)
aβ2GPI IgM - n (%)	15 (46%)
aCL IgG - n (%)	17 (52%)
aCL IgM - n (%)	8 (24%)
aPS/PT IgG - n (%)	24 (73%)
aPS/PT IgM - n (%)	26 (79%)
Triple positief* - n (%)	16 (49%)
Tetra positief** - n (%)	16 (49%)

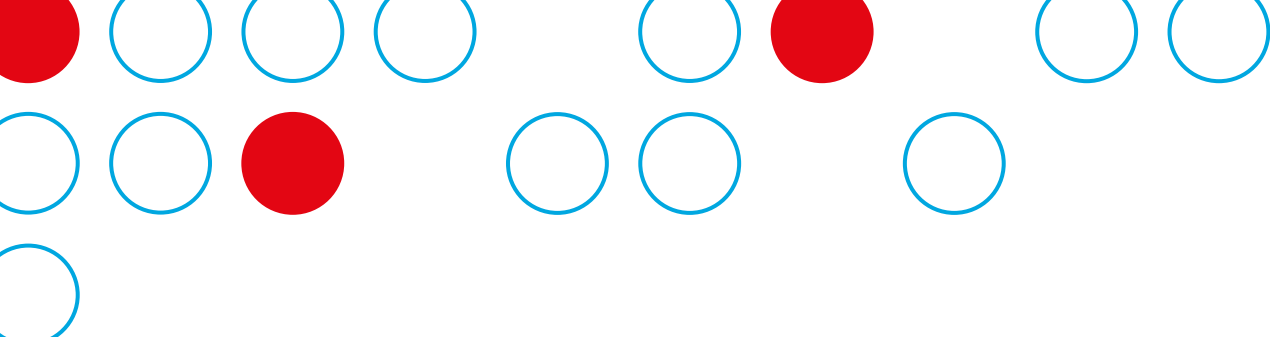
**Afkortingen:** APS: antifosfolipidensyndroom; VKA: vitamine K-antagonist; LAC: lupus anticoagulans; aβ2GPI: anti-β2-Glycoprotein I antilichaam; aCL: anticardiolipine-antilichaam; aPS/PT: antifosfatidylserine/protrombine antilichaam.

\* patiënten die positief testten voor LAC, anticardiolipine-antilichamen en anti-β2GPI antilichamen van hetzelfde isotype (IgG of IgM).

\*\* patiënten die positief testten voor LAC, anticardiolipine-antilichamen, anti-β2GPI antilichamen en antifosfatidylserine/protrombine antilichamen van hetzelfde isotype (IgG of IgM).

De mediane INR bepaald met de CoaguChek XS (POCT-INR) was 3,0 (interkwartielafstand (IQR) 2,7-3,6). Mediane INR-waarden gemeten in het laboratorium waren 2,5 (IQR 2,4-3,0)

voor Owren-INR en 2,8 (IQR 2,6-3,3) voor Quick-INR.<sup>27</sup> patiënten (77%) hadden een INR binnen therapeutisch bereik (INR 2,0 – 3,0) met de Owren's-methode, 16 patiënten (48%) met de Quick-

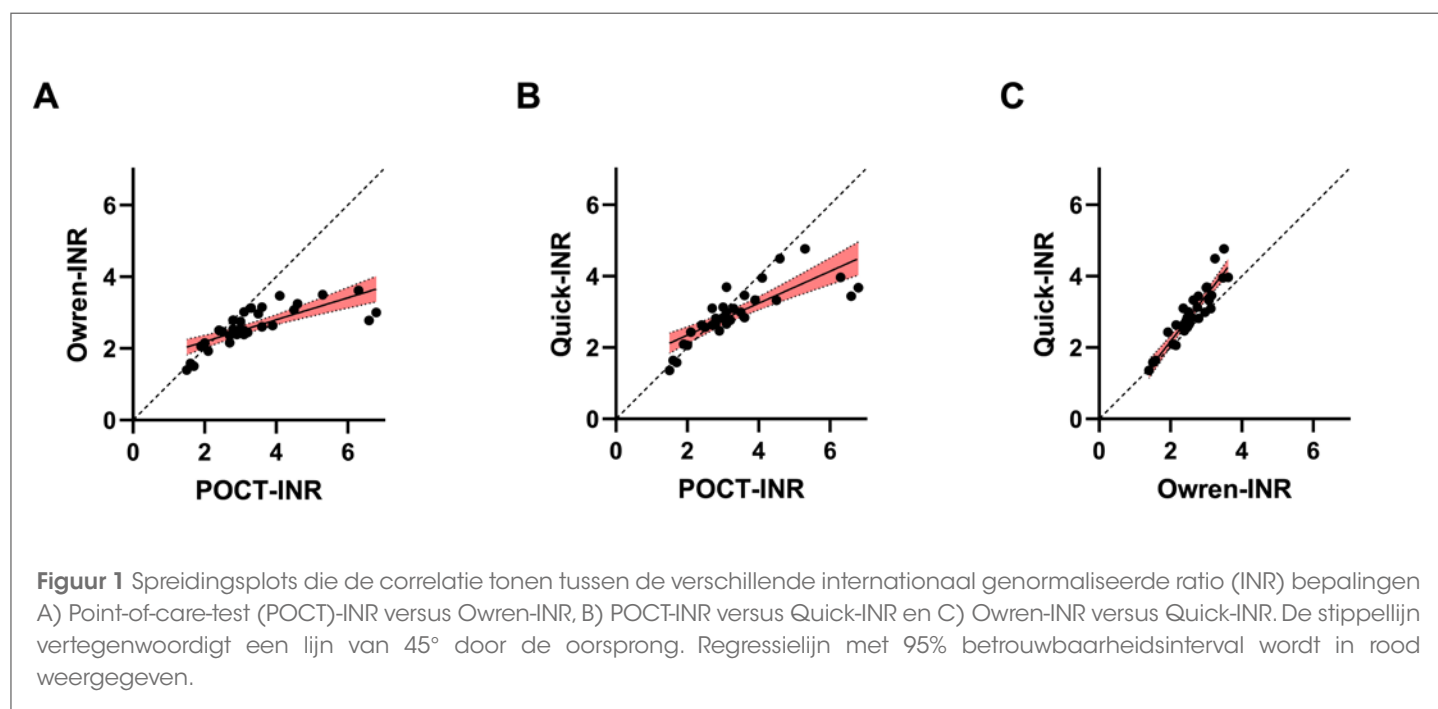


methode en 20 (61%) met het POCT apparaat. Over het algemeen waren de POCT-INR-waarden hoger dan de Owren-INR- ( $p < 0,001$ ) of Quick-INR-waarden ( $p = 0,008$ ) en de verschillen tussen deze methoden werden groter naarmate de INR-waarden hoger waren (figuur 1). Bovendien waren de Quick-INR-waarden verhoogd in vergelijking met de INR-waarden gemeten met de Owren-methode ( $p < 0,001$ , Wilcoxon Signed-rank test). POCT-INR-waarden correleerden goed met Owren-INR-waarden (Spearman's rho ( $\rho$ ) 0,85, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,71-0,92). Er werden sterkere correlaties waargenomen tussen POCT-INR en Quick-INR ( $\rho = 0,88$ , 95%-BI: 0,77-0,94) en Quick-INR en Owren-INR ( $\rho = 0,90$ , 95%-BI: 0,81-0,95). Aangezien Spearman's correlatie alleen de sterkte van een relatie tussen de INR-testen beoordeelt en geen informatie geeft over de overeenkomst tussen deze testen<sup>25</sup>, hebben we ook Lin's concordantie correlatiecoëfficiënt ( $\rho_c$ ) bepaald. We vonden een  $\rho_c$  van 0,42 (95%-BI: 0,26-0,55) tussen POCT-INR en Owren-INR, een  $\rho_c$  van 0,64 (95%-BI: 0,47-0,76) tussen POCT-INR en Quick-INR, en een  $\rho_c$  van 0,77 (95%-BI: 0,64-0,85) tussen Quick-INR en Owren-INR. Correlatie bepaald met Lin's  $\rho_c$  is lager dan de correlatie die wordt waargenomen met Spearman's  $\rho$ , wat aantoont dat hoewel de correlatie tussen de testen hoog is, de overeenkomst tussen de testen laag is.

De overeenkomst tussen POCT-INR en de twee laboratoriumbepalingen werd ook geëvalueerd met behulp van een Bland-Altman-plot (figuur 2). Voor de meerderheid van de patiënten vielen de INR-verschillen binnen de grenzen van overeenstemming

(95%-BI). Bij gebruik van de overeenstemmingslimieten die zijn beschreven in de CLSI-richtlijn (INR verschil  $\leq 20\%$ )<sup>27</sup>, werd overeenstemming tussen INR-meetmethoden nog steeds waargenomen bij 26 patiënten als we de Owren-INR met de Quick-INR vergelijken, en 28 patiënten als we de POCT-INR met de Quick-INR vergelijken. Er werd minder overeenkomst waargenomen tussen de POCT-INR en Owren-INR, met een verschil van  $\leq 20\%$  waargenomen bij 21 patiënten.

Vervolgens hebben we geëvalueerd welke antifosfolipide-antilichamen overeenkomen met de waargenomen INR-verschillen. Daarom hebben we gekeken naar het effect van antifosfolipide-antilichaamtiter bij patiënten met of zonder verschillen in INR die de CLSI-overeenkomstlimieten overschrijden (tabel 2). Hoge nLAC-ratio's op basis van de dRVVT werden vaker waargenomen bij patiënten met een INR verschil tussen POCT-INR en de Owren-INR of Quick-INR. Verhoogde anticardiolipine-, anti- $\beta 2$ GPI- of anti-PS/PT IgG-antilichaamtiter werden ook vaker gezien bij patiënten met een INR verschil tussen POCT-INR en plasma-INR's waarbij hoge anti- $\beta 2$ GPI IgG-antilichaamtiter het beste correleerden met de INR-discrepantie (tabel 3). Geen van de andere antifosfolipide-antilichaamtiter of LAC-sterktes verschilde tussen patiënten met of zonder INR-overeenkomsten. Triple of tetra-positiviteit was niet geassocieerd met de waargenomen INR- verschillen,  $p = 0,114$  voor POCT-INR versus Owren-INR,  $p = 0,126$  voor POCT-INR versus Quick-INR en  $p = 0,737$  voor Quick-INR versus Owren-INR (Pearson Chi-Square-test).





**Tabel 2 Het effect van antifosfolipide-antilichamen op INR verschillen**

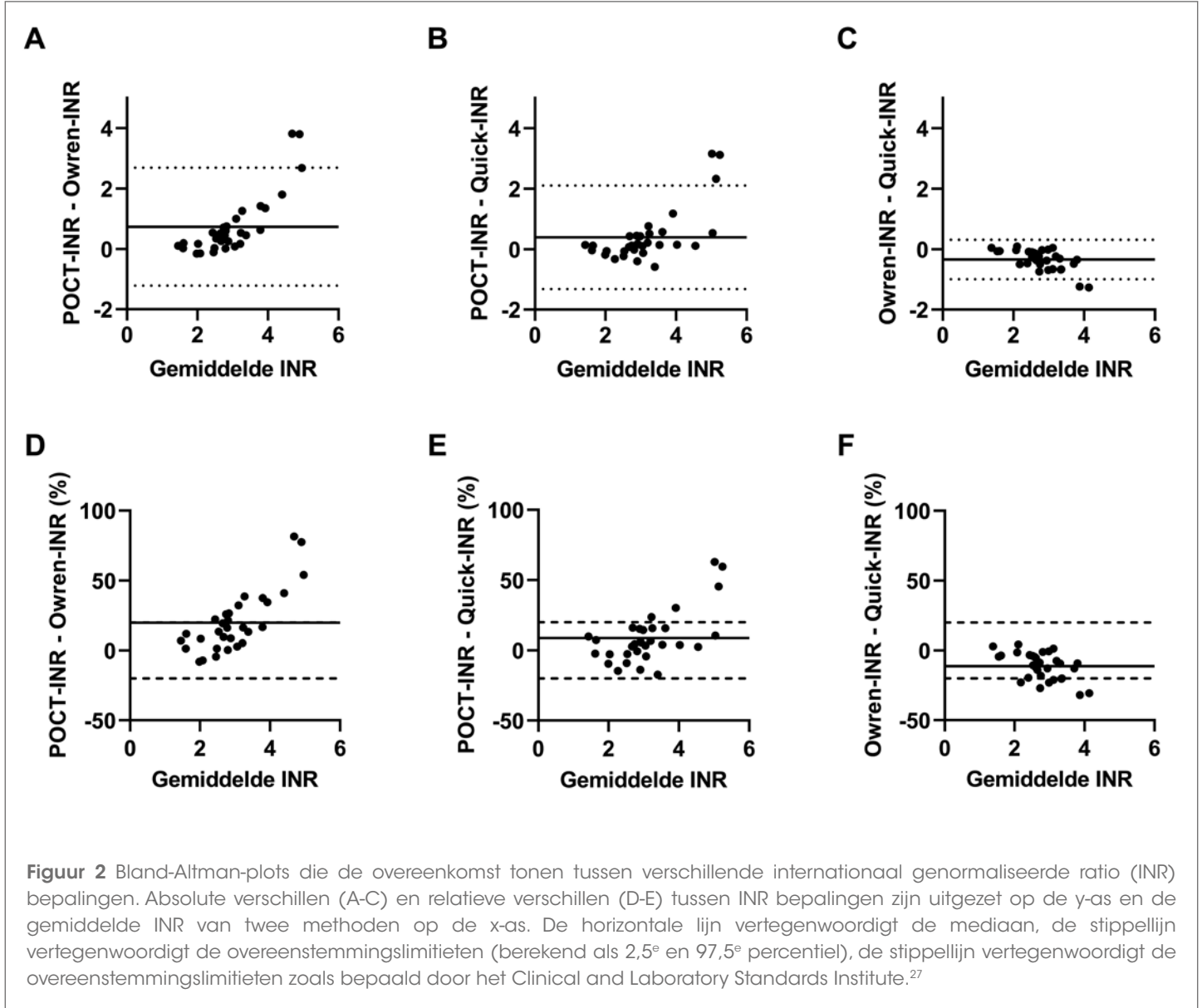
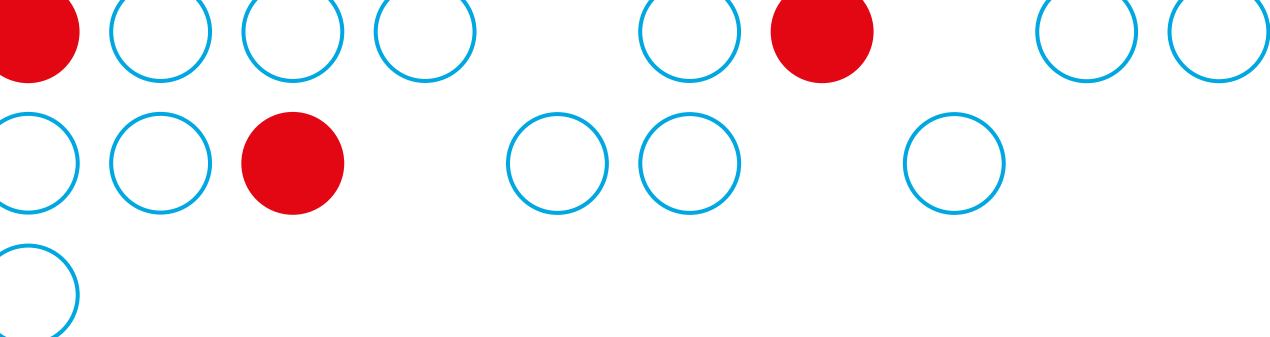
	Test	nLAC-ratio en aPL titers in patiënten met INR overeenkomsten, mediaan (IQR)	nLAC-ratio en aPL titers in patiënten met INR verschillen, mediaan (IQR)	p-waarde
<b>POCT-INR versus Owren-INR</b>		N = 21	N=12	
	LAC-dRVVT	1,41 (1,16-1,69)	1,81 (1,48-2,47)	0,024
	LAC-aPTT	1,98 (1,28-2,59)	2,43 (1,78-3,17)	0,146
	aCL IgM	5,48 (4,41-6,81)	5,93 (3,76-8,27)	0,782
	aCL IgG	11,31 (5,67-23,88)	45,06 (8,81-405,52)	0,058
	aβ2GPI IgM	6,65 (6,30-8,13)	7,00 (6,47-7,94)	0,782
	aβ2GPI IgG	7,97 (6,61-17,17)	78,21 (20,80-205,05)	0,002
	aPS/PT IgM	120,88 (32,72-308,88)	225,07 (105,76-257,55)	0,782
	aPS/PT IgG	38,98 (16,01-180,95)	236,58 (87,89-258,99)	0,036
<b>POCT-INR versus Quick-INR</b>		N = 28	N= 5	
	LAC-dRVVT	1,48 (1,17-1,87)	2,36 (1,72-2,57)	0,034
	LAC-aPTT	2,04 (1,49-2,74)	2,43 (1,65-3,44)	0,448
	aCL IgM	5,42 (3,99-6,88)	6,14 (6,00-9,38)	0,116
	aCL IgG	10,86 (5,94-29,44)	603,80 (207,23-697,39)	0,003
	aβ2GPI IgM	6,62 (6,30-7,98)	7,46 (7,07-8,93)	0,129
	aβ2GPI IgG	8,93 (6,66-35,04)	229,44 (180,65-296,03)	<0,001
	aPS/PT IgM	192,03 (32,83-295,22)	176,76 (50,69-220,46)	0,542
	aPS/PT IgG	113,79 (17,45-225,46)	221,37 (99,38-259,84)	0,142
<b>Owren-INR versus Quick-INR</b>		N = 26	N = 7	
	LAC-dRVVT	1,48 (1,18-1,89)	1,72 (1,46-2,10)	0,308
	LAC-aPTT	1,96 (1,40-2,56)	2,55 (1,99-3,03)	0,254
	aCL IgM	5,51 (4,41-6,81)	5,50 (3,20-10,23)	0,949
	aCL IgG	11,05 (6,20-37,36)	33,70 (17,14-186,94)	0,215
	aβ2GPI IgM	7,00 (6,44-8,13)	6,23 (6,12-6,98)	0,120
	aβ2GPI IgG	15,06 (7,09-55,51)	8,42 (6,52-41,93)	0,651
	aPS/PT IgM	168,79 (32,94-259,29)	245,69 (124,20-286,60)	0,560
	aPS/PT IgG	113,79 (18,89-204,49)	256,04 (69,18-273,83)	0,156

**Afkortingen:** INR: international normalized ratio; POCT: point-of-care testen; aPL: antifosfolipide-antilichaam; IQR: interkwartielafstand; LAC: lupus anticoagulans; nLAC-ratio: genormaliseerde LAC ratio; dRVVT: dilute Russell's Viper Venom Time; aPTT: geactiveerde partiële tromboplastine tijd; aCL: anticardiolipine-antilichaam; aβ2GPI: anti-β2-Glycoproteïne I antilichaam; aPS/PT: antifosfatidylserine/protrombine antilichaam. aPTT nLAC-ratio's van vier patiënten zijn niet bepaald aangezien de screen stoltijd niet was verlengd. Statistische significante verschillen zijn bepaald met een Mann-Whitney U-test.

## Discussie

POCT-apparaten worden gebruikt als een in het algemeen betrouwbaar alternatief voor laboratoriumdetectie van INR-waarden om de antistollingstherapie te controleren.<sup>10</sup> Het

gebruik van POCT-apparaten bij INR-metingen bij LAC-positieve APS-patiënten staat echter ter discussie.<sup>10,13-17</sup> Dit is voornamelijk te wijten aan de interferentie van antifosfolipide-antilichamen met tromboplastine-reagentia, wat leidt tot verminderde



nauwkeurigheid van bepaalde INR-methoden.<sup>14,18,20</sup> Daarom wilden we in dit onderzoek de overeenkomst onderzoeken in INR-waarden bepaald met de CoaguChek XS als POCT apparaat (POCT-INR) en de Owren's-methode (Owren-INR) en de Quick-methode (Quick-INR) voor INR-metingen in het laboratorium. Onze studie toonde discrepanties aan tussen POCT-INR en Owren-INR of Quick-INR bij een groot deel van de LAC-positieve APS-patiënten. Anti-β2GPI IgG-antilichaamtiteren correleerden met INR discrepantie tussen POCT-INR en de Owren-INR of Quick-INR. Bovendien werden verschillen tussen POCT-INR en laboratoriumbepalingen vooral waargenomen bij patiënten met een POCT-INR >3,0.

We vonden grote discrepantie tussen POCT-INR en Owren-INR of Quick-INR bij LAC-positieve APS-patiënten. Volgens de limieten van de CLSI-overeenkomst (INR-verschil ≤20%) vertoonde 36% van de LAC-positieve APS-patiënten in onze studie een verschil tussen POCT-INR en Owren-INR. Bovendien vertoonde 15% van de patiënten een verschil in POCT-INR en Quick-INR, en verschilde 21% van de patiënten in Quick-INR en Owren-INR. Aangezien POCT-INR-waarden worden gebruikt om de VKA-dosering aan te passen, kunnen deze foutief verhoogde POCT-INR-waarden leiden tot een onjuiste verlaging van de VKA-dosering, waardoor het risico op een recidief trombose toeneemt. Deze waargenomen discrepanties kunnen worden veroorzaakt door

**Tabel 3 Correlatie van antifosfolipide-antilichaamtiter met INR verschillen**

	Test	Spearman's $\rho$	p-waarde
<b>POCT-INR versus Owren-INR</b>	LAC-dRVVT	0,348	0,027
	$\alpha\beta$ 2GPI IgG	0,536	0,001
	$\alpha$ PS/PT IgG	0,290	0,102
<b>POCT-INR versus Quick-INR</b>	LAC-dRVVT	0,191	0,287
	$\alpha$ CL IgG	0,341	0,052
	$\alpha\beta$ 2GPI IgG	0,525	0,002

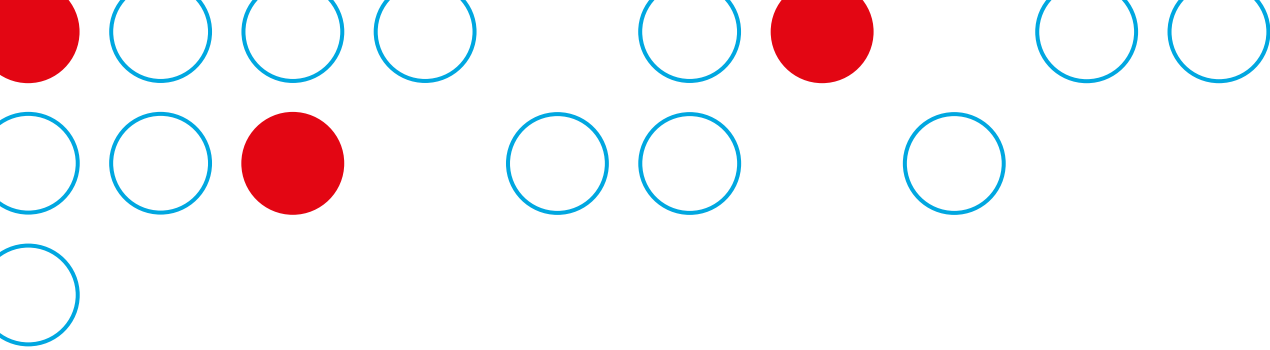
**Afkortingen:** INR: international normalized ratio; POCT: point-of-care testen;  $\alpha$ PL: antifosfolipide-antilichaam; IQR: interkwartielafstand; LAC: lupus anticoagulans; nLAC-ratio: genormaliseerde LAC ratio; dRVVT: dilute Russell's Viper Venom Time;  $\alpha$ PTT: geactiveerde partiele tromboplastine tijd;  $\alpha$ CL: anticardiolipine-antilichaam;  $\alpha\beta$ 2GPI: anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I antilichaam;  $\alpha$ PS/PT: antifosfatidylserine/protrombine antilichaam.  $\alpha$ PTT nLAC-ratio's van vier patiënten zijn niet bepaald aangezien de screen stoltijd niet was verlengd. Statistische significante verschillen zijn bepaald met een Mann-Whitney U-test.

verschillen in gevoeligheid van de tromboplastine-reagentia die in deze bepalingen worden gebruikt. Recombinante tromboplastines zoals die gebruikt worden met de Quick-methode en POCT lijken gevoeliger te zijn voor variatie in de aanwezigheid van LAC, wat in overeenstemming is met onze bevindingen.<sup>18</sup> Bovendien bleken INR-metingen met recombinante tromboplastische reagentia bij personen zonder APS gevoeliger te zijn voor variatie. Dit wordt vooral gezien wanneer INR-waarden onstabiel zijn, bijvoorbeeld in de beginfase van VKA-therapie. Aangezien de patiënten die deelnamen aan onze studie al minimaal drie maanden behandeld werden met VKA, werden de waargenomen discrepanties waarschijnlijk veroorzaakt door andere factoren. Naast het type tromboplastine dat in de bepaling wordt gebruikt, kan de verdunningsfactor van plasma de INR-resultaten beïnvloeden. De verdunningsfactor binnen de Owren's is relatief hoog, waardoor deze bepaling minder gevoelig is voor LAC-interferentie in vergelijking met andere methoden.<sup>19,20</sup>

Onze gegevens komen overeen met andere onderzoeken die het verschil in INR tussen POCT apparaten en laboratorium INR-metingen in APS beschrijven. Tot nu toe is er geen uitgebreide analyse uitgevoerd om de antilichamen te identificeren die overeenkomen met de variabiliteit in POCT-INR en laboratorium-INR's.<sup>10</sup> Onze studie concentreerde zich op de correlatie van LAC-veroorzakende antifosfolipide-antilichamen met de waargenomen INR-discrepanties. Van alle antifosfolipide-antilichamen correleerden alleen anti- $\beta$ 2GPI IgG-antilichaamtiter met grote INR verschillen tussen POCT-INR en de laboratorium-INR-methoden. We hebben eerder aangetoond dat anti- $\beta$ 2GPI-antilichamen LAC veroorzaken door te interfereren met de activatie van stollingsfactor V (FV) door FXa tijdens de initiatiefase van stolling.<sup>11</sup> We speculeren dat het verschil in gevoeligheid van POCT-INR, Quick-INR en Owren-INR voor de

interferentie van anti- $\beta$ 2GPI-antilichamen op dit mechanisme is gebaseerd. We nemen daarbij aan dat de Owren-INR minder gevoelig is voor interferentie met anti- $\beta$ 2GPI-antilichamen, aangezien de Owren-reagentia extra FV bevatten.<sup>18</sup>

Een sterk punt van deze studie is dat we alleen patiënten includeerden die voldeden aan de APS-criteria volgens vastgestelde richtlijnen en die stabiele antistollingstherapie kregen. Bovendien vergeleken we één POCT apparaat met twee laboratoriumbepalingen voor het bepalen van de INR en beoordeelden we niet alleen de correlatie met Spearman's correlatiecoëfficiënt, maar bepaalden we ook de overeenstemming met de Lin's concordantie correlatiecoëfficiënt. Verder hebben we een subanalyse van antifosfolipide-antilichaamtiter opgenomen bij patiënten met of zonder verschil in INR. Dit maakt het mogelijk om het causale antilichaamsubtype te identificeren dat verantwoordelijk is voor de gevonden INR afwijkingen. Ten slotte werd de detectie van LAC en andere antifosfolipide-antilichamen uitgevoerd met hetzelfde plasma-monster als de INR metingen in het laboratorium. Dit is belangrijk omdat antilichaamprofielen en -titers in de loop van de tijd kunnen variëren. Er zijn ook enkele beperkingen met betrekking tot onze resultaten. Allereerst hebben we de INR waarden van individuele patiënten in de loop van de tijd niet beoordeeld. Een prospectieve studie met langdurige follow-up zou indicaties kunnen geven van de klinische implicaties bij patiënten bij wie discrepanties tussen INR-metingen worden gevonden. Bovendien kunnen gegevens op de lange termijn mogelijk informatie geven voor een POCT-INR/Owren-INR-ratio die het gebruik van een POCT-apparaat voor INR-metingen bij deze patiënten mogelijk maakt. Ten slotte hebben we in ons onderzoek slechts één POCT-apparaat gebruikt. Het is onduidelijk of onze resultaten ook toepasbaar zijn op andere POCT-apparaten dan de CoaguChek XS.



**Conclusie:**

Ons onderzoek toont aan dat de INR-waarden gemeten met de CoaguChek XS niet overeenstemmen met de INR-waarden gemeten met de Owren's- of Quick-methode bij een deel van de LAC-positieve APS-patiënten. Daarom raden we laboratorium-monitoring aan boven POCT-monitoring bij LAC-positieve APS-patiënten, bij voorkeur op basis van de Owren's-methode vanwege verminderde gevoeligheid voor LAC. Laboratorium-monitoring met behulp van de Owren's-methode moet vooral worden uitgevoerd bij LAC-positieve patiënten met anti- $\beta$ 2GPI IgG-antilichamen en wanneer de POCT-INR  $>3,0$  is. Als toch gekozen wordt voor POCT-monitoring, kan tenminste periodiek de POCT-INR vergeleken worden met een INR, bepaald volgens de Owren's-methode. ●

## Literatuurlijst

1. Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012;157(1):47–58.
2. Limper M, de Leeuw K, Lely AT, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: A consensus paper. *Neth J Med*. 2019;77(3):98–108.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
4. Pengo V, Banzato A, Denas G, et al. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):832–4.
5. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–304.
6. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206–18.
7. El-Helou N, Al-Hajje A, Ajrouche R, et al. Adverse drug events associated with vitamin K antagonists: Factors of therapeutic imbalance. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9(1):81–8.
8. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(1):8S–21S.
9. Horsti J. Has the Quick or the Owren prothrombin time method the advantage in harmonization for the International Normalized Ratio system? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(7):641–6.
10. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):892–908.
11. Noordermeer T, Molhoek JE, Schutgens REG, et al. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies cause lupus anticoagulant through different mechanisms of action. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1018–28.
12. Crowther M, Crowther MA. Intensity of warfarin coagulation in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(1):64–9.
13. Isert M, Miesbach W, Schüttfort G, et al. Monitoring anticoagulant therapy with vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol*. 2015;94(8):1291–9.
14. Crawl A, Schullo-Feulner A, Moon JY. Warfarin Monitoring in Antiphospholipid Syndrome and Lupus Anticoagulant. *Ann Pharmacother*. 2014;48(11):1479–83.
15. Taylor JR, Richter C, Lindamood C, et al. Accuracy of CoaguChek XS in Patients With Antiphospholipid Syndrome. *Point Care*. 2017;16:161–163
16. Jepsen SY, Larsen JB, Christensen TD, et al. Warfarin monitoring and interference by lupus anticoagulant in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2022 Mar 1;211:127–32.
17. Perry SL, Samsa GP, Ortel TL. Point-of-care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2005;94(6):1196–202.
18. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol*. 2001;115(3):672–8.
19. Horsti JE. A sensitivity comparison of the Quick and Owren prothrombin time methods in oral anticoagulant therapy. *Hematol Rep*. 2009;1(2):15.
20. Della Valle P, Crippa L, Garlando AM, et al. Interference of lupus anticoagulants in prothrombin time assays: implications for selection of adequate methods to optimize the management of thrombosis in antiphospholipid-antibody syndrome. Vol. 84, *Haematologica*. 1999.
21. Braham S, Novembrino C, Moia M, et al. Evaluation of a new PT-INR monitoring system in patients with the antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(5):497–504.
22. Fonseca MES, Balbi GGM, Signorelli F, et al. CoaguChek® XS versus standard laboratory prothrombin time for anticoagulant monitoring in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2022;31(5):565–74.
23. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1569–75.
24. Devreese KMJ, Pierangeli SS, de Laat B, et al. Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):792–5.
25. Morgan CJ, Aban I. Methods for evaluating the agreement between diagnostic tests. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):511–3.
26. Nass SA, Hossain I, Sanyang C, et al. SPSS macro for Lin's Concordance Correlation Coefficient. *PLoS One*. 2020;15(10).
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. POCT14-A Point-of-Care Monitoring of Anticoagulation Therapy; Approved Guideline. 2004.

# Management en monitoring van directe orale anticoagulantia

Dr. A.J.W. Gulpen

Promotor: prof. dr. H. ten Cate

Co-promotores: Dr. A.J. ten Cate-Hoek, Prof. dr. ir. Y.M.C. Henskens

Het gehele proefschrift is hier te vinden: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/direct-oral-anticoagulant-care-focus-on-management-and-monitoring>.

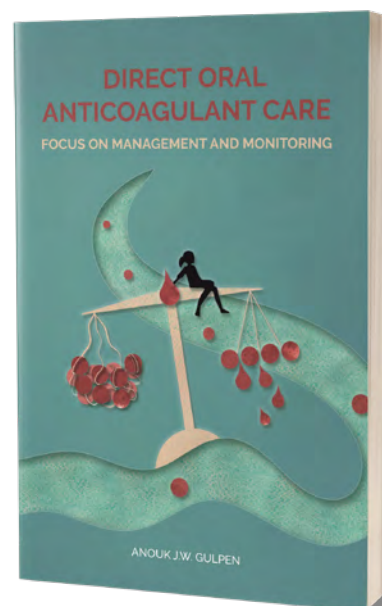
## Introductie

Vitamine K-antagonisten (VKA) waren decennia lang de enige orale optie voor langdurige antistollingsbehandeling. De dosis die iemand nodig heeft, verschilt van persoon tot persoon. Ook kan de dosering voor dezelfde persoon in de tijd sterk wisselen. In 2010 werden de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC) geïntroduceerd. Deze middelen remmen slechts één stollingsfactor, in tegenstelling tot de VKA die de vorming van vier stollingsfactoren remmen. DOAC zijn makkelijk in gebruik, een patiënt gebruikt een vaste dosis, een of twee keer per dag. DOAC zijn net zo goed als VKA in het voorkomen van trombose.<sup>1-9</sup> Daarnaast zorgen ze voor minder bloedingen en worden daarom aangeraden voor vrijwel alle patiënten met atriumfibrilleren (AF), een trombosebeen of longembolieën.<sup>10</sup>

## Organisatie van de zorg

Een voordeel van DOAC ten opzichte van VKA is de afwezigheid van regelmatige controle van de stolling. Aan de andere kant, de incidentie van ernstige bijwerkingen (trombo-embolische complicaties of bloedingen) is nog steeds 1-4% per jaar, waardoor optimalisatie van de zorg bij DOAC patiënten wenselijk is. Een belangrijk onderdeel hiervan is therapietrouw. Gebrekkige therapietrouw komt frequent voor en kan leiden tot ernstige complicaties. Na de introductie van DOAC werd verwacht dat het de therapietrouw van patiënten zou verbeteren, recente studies in zowel binnen- als buitenland laten echter wisselende resultaten zien. Met behulp van de Functional Resonance Analysis Method (FRAM) is het gehele proces rondom DOAC antistollingszorg in de regio Maastricht in beeld gebracht. FRAM is een methodiek om processen te visualiseren zoals deze in de alledaagse praktijk worden uitgevoerd.<sup>11</sup> In figuur 1 zijn de resultaten weergegeven. Er zijn meerdere aanbevelingen ontstaan uit deze analyse.

- Er is veel onduidelijkheid over de verantwoordelijkheid in de follow-up van deze patiëntengroep. Rollen en verantwoordelijkheden moeten worden gedefinieerd en stakeholders moeten op de hoogte zijn om niet correcte aannames te voorkomen.
- Er is (te) weinig zicht op persistentie en adherentie. Dit kan verbeterd worden door bijvoorbeeld structurele follow-up te



implementeren. De Landelijke transmurale afspraak (LTA) antistollingszorg heeft voor dit 'weegconsult' handvaten aangereikt.<sup>12</sup>

- De (medicatie) informatievoorziening tussen professionals moet geoptimaliseerd worden. Het is wenselijk dat overdracht op een accurate, consequente en systematische manier verricht wordt. Een goed voorbeeld hiervan is het programma medicatieoverdracht waarin sectoren, leveranciers en regio's ondersteund worden bij de implementatie van de richtlijn 'overdracht van medicatiegegevens in de keten'.

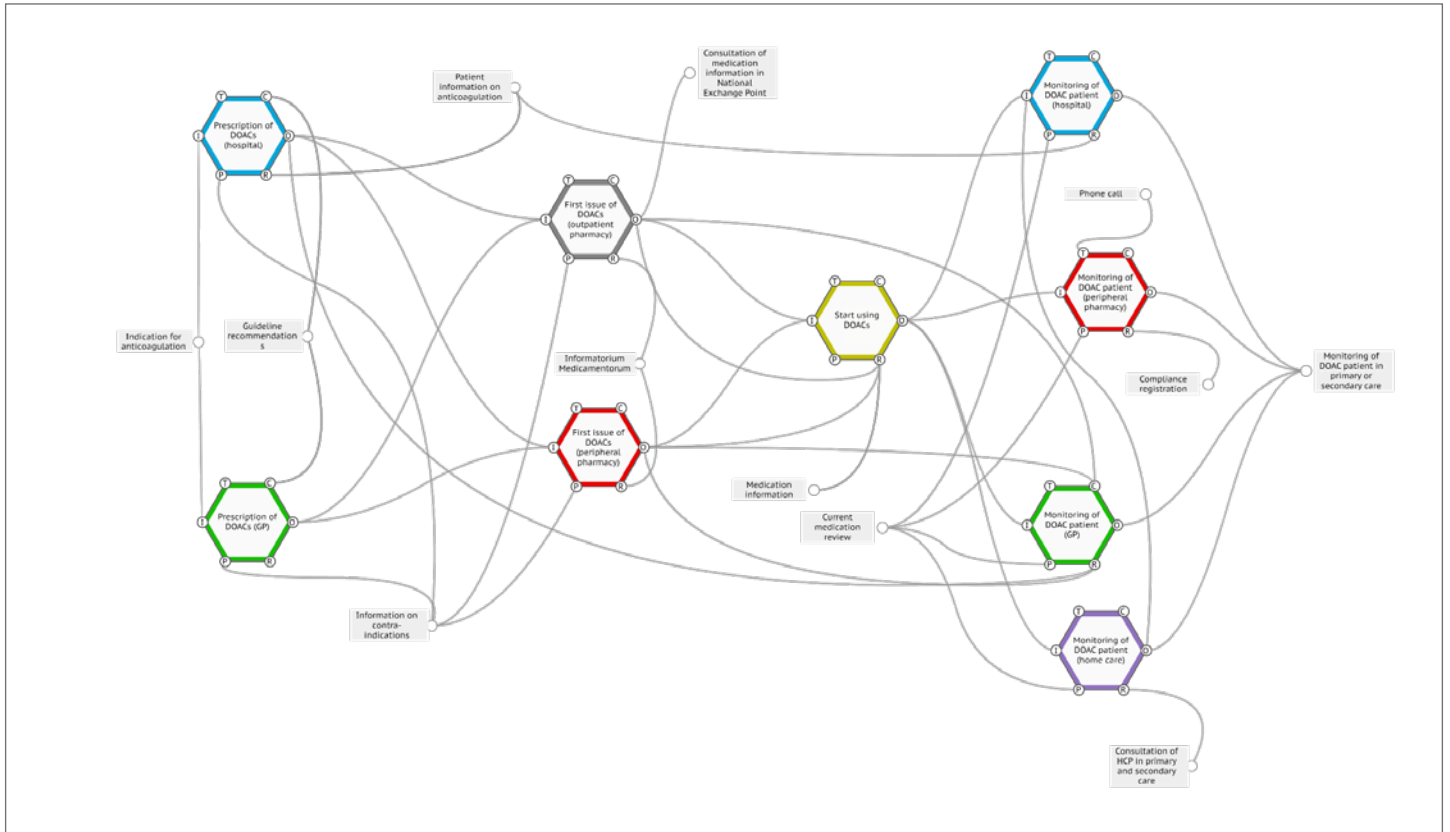
## Adherentie

Middels een prospectieve observationele cohortstudie met gestructureerde follow-up gedurende één jaar is de adherentie van DOAC patiënten bestudeerd.<sup>13</sup> Adherentie is in dit geval de mate waarin een patiënt zijn geneesmiddelen (DOAC) inneemt – overeenkomt met adviezen van de voorschrijvend arts. Deze studie laat zien dat de adherentie binnen één jaar na starten van de behandeling goed is. Deze resultaten komen overeen met de fase-3 DOAC studies. De vervolg cross sectionele studie toonde aan dat patiënten uit de initiële gestructureerde follow-up groep een significant betere adherentie hadden vergeleken met de standaard zorg groep. Alle patiënten in deze studie gebruiken DOAC langer dan 2 jaar. Patiënten met een lage adherentie score hadden meer kleine bloedingen.<sup>14</sup> Het is bekend dat communicatie en/of bezoeken in de medische zorg sterk correleert met een betere therapietrouw/adherentie van de patiënt, dus deze bevinding kan bijdragen aan nieuwe interventies om dit te verbeteren.<sup>27, 41</sup> Zoals eerder besproken, bevelen de LTA-richtlijnen follow-up aan voor DOAC-patiënten, hoe dit in de klinische praktijk moet worden geïmplementeerd, is nog onderwerp van discussie.

## Metten van DOAC

Na bijna een decennium van DOAC-gebruik, is het testen van DOAC-concentraties onderwerp van discussie geworden. Het is bekend dat er een hoge variabiliteit is in DOAC-plasma concentraties tussen patiënten.<sup>15</sup> Een suboptimale plasma concentratie kan leiden tot bijwerkingen en/of verminderde werkzaamheid. Verschillende studies tonen aan dat hogere





**Figuur 1** FRAM-model van de organisatie van de zorg voor patiënten die directe orale anticoagulantia (DOAC) gebruiken. Start in het linkerdeel van de figuur met het voorschrijven van een DOAC door een medisch specialist of huisarts. Vervolgens gaat de patiënt naar de apotheek om de DOAC op te halen. Daarna begint de patiënt met het nemen van de DOAC en wordt de monitoring gedaan door verschillende zorgverleners in de eerste of tweedelijnszorg

plasmaspiegels van geneesmiddelen geassocieerd kunnen zijn met bloedingen en lagere plasmaspiegels met meer beroertes.<sup>16-18</sup> Onze studie bevestigde deze interindividuele variatie in DOAC concentraties voor dabigatran en rivaroxaban, maar toonde ook aan dat de intra-individuele variatie niet significant verschillend was.<sup>13</sup> Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat sommige patiënten langdurig worden blootgesteld aan te hoge of te lage DOAC concentraties. Figuur 2 laat de resultaten van deze metingen zien.

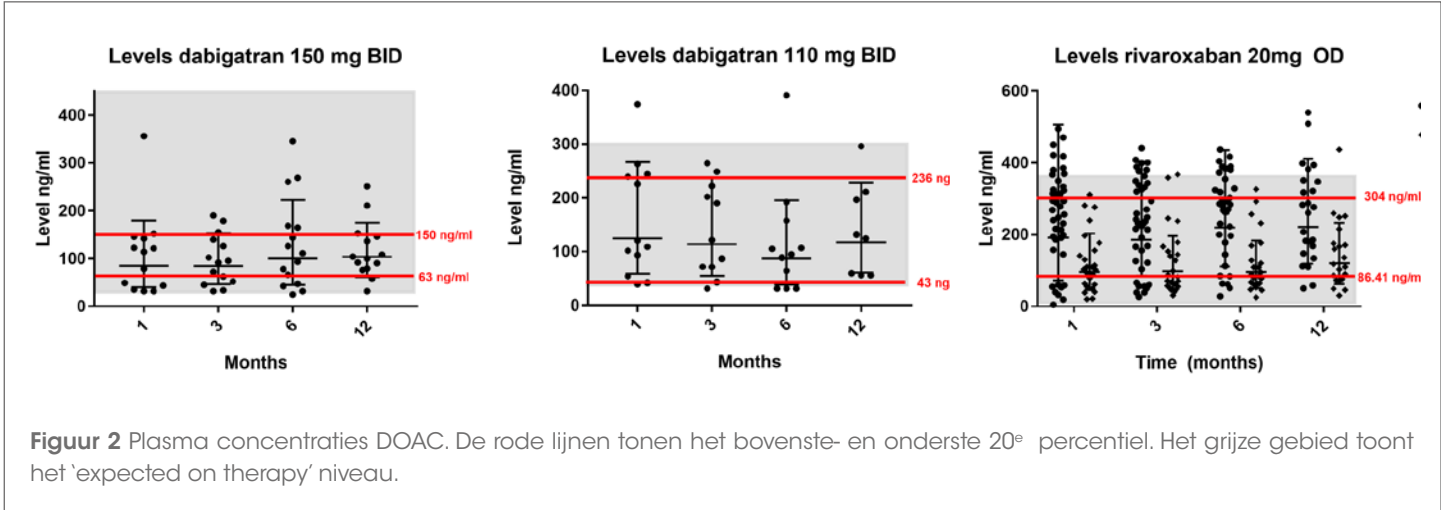
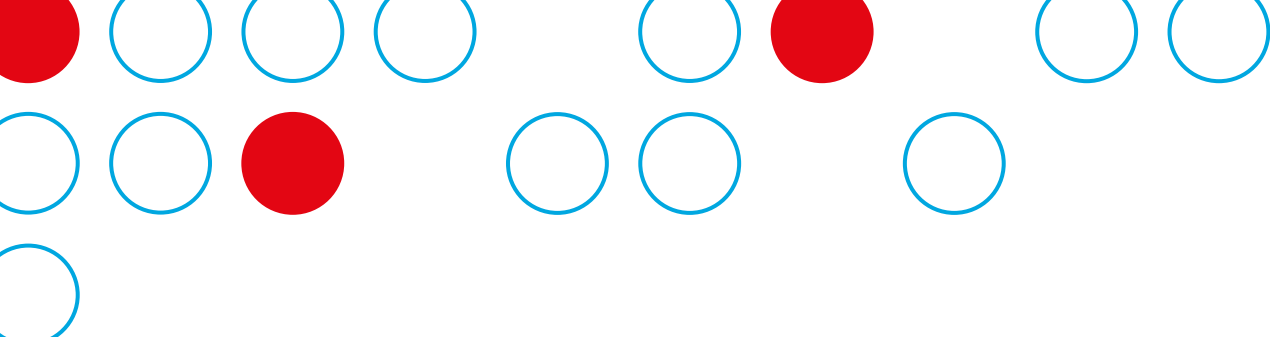
### Laboratorium testen

De ontwikkeling van assays voor het detecteren van DOAC concentraties is jaren vertraagd door de aanhoudende gedachte dat DOAC-testen niet nodig zijn, aangezien DOAC-dosering niet afhankelijk is van dergelijke tests. Dit proefschrift ondersteunt het idee dat herhaald testen bij veel proefpersonen inderdaad niet nodig is, of in ieder geval niet vaker dan (misschien) jaarlijks bij risicopatiënten. Het meten van een DOAC concentratie kan wel nuttig zijn in medische spoedsituaties zoals levensbedreigende bloedingen of een spoedoperatie.

Daarnaast kan het zinvol zijn om DOAC concentraties te meten bij patiënten met ernstig overgewicht, ernstige nierinsufficiëntie, malabsorptie problematiek of bij gebruik van sterk interacterende medicatie.

Bij gebruik van traditionele testen (APTT en PT) bestaat er een grote variatie in testuitslagen tussen verschillende laboratoria, afhankelijk van het gebruikte reagens en detectieprincipe van het fibrinestolsel.<sup>19</sup> Deze traditionele testen geven een minder betrouwbare weergave van de effecten van DOAC, maar kunnen een significante DOAC concentratie wel detecteren.

Trombinegeneratie (TG) is een functionele test die het effect van DOAC op de gehele bloedstolling kan meten. Deze test meet de hoeveelheid trombine die gevormd wordt over tijd. Hoge hoeveelheden trombine gaan gepaard met een verhoogd risico op trombose.<sup>20</sup> Trombinegeneratie wordt uitgevoerd met de calibrated automated thrombinography (CAT) methode.<sup>21</sup> Een belangrijke beperking van de oorspronkelijk CAT methode (CAT-1) is de invloed van directe trombineremmers (DTI) (zoals



**Figuur 2** Plasma concentraties DOAC. De rode lijnen tonen het bovenste- en onderste 20<sup>e</sup> percentiel. Het grijze gebied toont het 'expected on therapy' niveau.

dabigatran) op de calibrator. Dit maakt het gebruik van de CAT-I methode bij dabigatran patiënten onmogelijk. Deze beperking kan worden verholpen door gebruik te maken van een alternatieve calibratie methode (CAT-II). Bij deze methode wordt de trombine die nodig is voor de calibratie gemeten in buffer in plaats van in plasma, waardoor de DTI niet meer interfereert met de calibratie.<sup>22</sup> Ook de nieuwe geautomatiseerde TG meting (ST-Genesia<sup>®</sup>) welke dezelfde calibratie methode gebruikt als CAT-II is in staat om alle DOAC te detecteren. Toekomstige studies moeten aantonen of deze testen klinisch voordeel kunnen opleveren. ●



## Referenties

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
5. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15.
6. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
7. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
11. HJ HE. FRAM—The functional analysis method—a handbook for practical use of the method 2014.
12. Vereniging NI. Landelijke transmurale afspraak (LTA) antistollingszorg 2020 [updated 10-07-2020. Available from: <https://lta-antistollingszorg.nl/>.
13. Gulpen AJW, Ten Cate H, Henskens YMC, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217302.
14. Gulpen AJW, Braeken DCW, Schalla S, et al. Long-Term Adherence to Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Comparative Cross-Sectional Study. *Acta Haematol*. 2022;145(5):476-83.
15. Toorop MMA, van Rein N, Nierman MC, et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost*. 2022;20(1):92-103.
16. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013.
17. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, et al. Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):566-74.
18. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*. 2017;151(1):127-38.
19. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):1008-20.
20. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, et al. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2008;6(8):1327-33.
21. Hemker HC, Giesen P, Aldieri R, et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):249-53.
22. Giesen PLA, Gulpen AJW, van Oerle R, et al. Calibrated automated thrombogram II: removing barriers for thrombin generation measurements. *Thromb J*. 2021;19(1):60.



# Samenvatting nascholing: Medicatieveiligheid: voorschrijven, medicatieoverdracht en therapietrouw

Fatma Karapinar-Çarkit, ziekenhuisapotheker-epidemioloog-Board Certified Geriatric Pharmacist, Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)

Geneesmiddelen nemen de voornaamste plaats in als interventie binnen de gezondheidszorg en kennen vele voordelen bij de behandeling van patiënten. Echter geneesmiddelen kunnen tevens nadelige effecten met zich meebrengen. Naar schatting sterven er jaarlijks ongeveer 1.000 mensen als gevolg van geneesmiddel-gerelateerde oorzaken.<sup>1</sup> Daarnaast leiden geneesmiddelen tot bezoeken aan de spoedeisende hulp, ziekenhuisopnames en heropnames.<sup>2,3</sup>

Op de nascholingsdag zijn drie hoofdproblemen de revue gepasseerd die spelen bij antistolling, namelijk het voorschrijven volgens richtlijnen, de medicatieoverdracht en therapietrouw.

Voorschrijven volgens richtlijnen is een belangrijk aspect van medicatiegebruik. Binnen de context van antistolling doen zich specifieke problemen voor met betrekking tot het voorschrijven van dubbele en triple antistolling. Onderzoek in Nederland heeft aangetoond dat afwijkingen van de richtlijnen werden waargenomen bij 407 van de 988 geïnccludeerde patiënten (41,2%). Na een interventie door een ziekenhuisapotheker daalde dit aantal tot 2,2%. De meest voorkomende afwijkingen betroffen combinaties van DOAC's en LMWH's, alsmede het niet staken van plaatjesaggregatieremmers.<sup>4</sup>

Medicatieoverdracht vormt een ander belangrijk probleem binnen de gehele zorgketen, waarbij discrepanties tussen het daadwerkelijke medicatiegebruik van de patiënt en de medicatielijst bij zorgverleners kunnen leiden tot schadelijke gevolgen. Potentieel levensbedreigende discrepanties tussen de opnamemedicatie in het ziekenhuis en het werkelijke medicatiegebruik van de patiënt worden geschat op 1,6-3,5%.<sup>5</sup> Ook met betrekking tot trombosediensten is er beperkt onderzoek verricht. Uit een Nederlandse studie uit 2006 bleek dat van de 117 geneesmiddelen die een interactie hebben met vitamine K-antagonisten, 32 (27%) niet bekend waren bij de trombose-dienst.<sup>6</sup> Omgekeerd is het in ziekenhuizen bij acute bezoeken of opnames niet altijd duidelijk welke dosering van een vitamine K-antagonist werd gebruikt in de thuissituatie. In sommige ziekenhuizen is er een koppeling met de trombosediensten, waardoor zij het schema van de trombosedienst kunnen inzien. Het landelijke programma medicatieoverdracht is een stap in de goede richting, maar het louter koppelen van informatiesystemen is onvoldoende om alle problemen op te lossen. Immers,

zorgverleners kunnen verzuimen om een wijziging in medicatie vast te leggen of patiënten kunnen de medicatie anders gebruiken dan voorgeschreven.

Therapieontrouw vormt het derde hoofdprobleem. In studies lijken patiënten tevredener over het gebruik van een DOAC dan over vitamine K-antagonisten, maar er is beperkt vergelijkend onderzoek beschikbaar.<sup>7-9</sup> Bovendien stopt tot een kwart van de patiënten binnen een jaar na aanvang van de behandeling met een DOAC bij atriumfibrilleren. Verschillende factoren worden geassocieerd met een betere therapietrouw, waaronder hogere leeftijd, een verhoogd risico op een beroerte, eenmaal daagse dosering en comorbiditeiten. Bij het onderwerp therapietrouw is het belangrijk om te beseffen dat het niet realistisch is om te verwachten dat patiënten hun geneesmiddelen elke dag op dezelfde tijd innemen. Er zijn tools beschikbaar die kunnen helpen bij het inzichtelijk maken van de motivatie van patiënten voor hun geneesmiddelen, zoals het vragen aan patiënten om hun geneesmiddelen te beoordelen en te vragen wat er nodig is om een hogere of lagere score te geven. Op deze manier worden patiënten gestimuleerd om zelf oplossingen te bedenken waarop de zorgverlener kan aansluiten. Een andere nuttige tool is de terugvraagmethode, waarbij patiënten gevraagd wordt om in hun eigen woorden te vertellen welke uitleg ze hebben gekregen. Deze methode wordt vaak geassocieerd met het controleren of patiënten de gegeven informatie begrepen hebben, maar het is even belangrijk als een manier om te verifiëren of de zorgverlener de informatie duidelijk heeft kunnen uitleggen zonder gebruik te maken van medische termen bijvoorbeeld. Daarnaast bestaan er verschillende websites die kunnen ondersteunen bij de uitleg over geneesmiddelen, zoals [www.begrijpjelichaam.nl](http://www.begrijpjelichaam.nl), [www.apotheek.nl](http://www.apotheek.nl) (met bijsluiters en video's in begrijpelijke taal), [www.kijksluiter.nl](http://www.kijksluiter.nl) (met video's over geneesmiddelen) en [www.pharos.nl](http://www.pharos.nl) (met hulpmiddelen voor patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden).

Samenvattend zijn er verschillende uitdagingen op het gebied van medicatieveiligheid, waarvoor in het land verschillende mitigatiestrategieën zijn geïmplementeerd. Vaak wordt gezocht naar oplossingen in het verbeteren van het gebruik van zorginformatiesystemen door zorgverleners en patiënten zelf. Niettemin leert de ervaring ons dat elke oplossing weer nieuwe

fouten met zich kan meebrengen. Medicatieveiligheid blijft dan ook voortdurende alertheid vereisen van zowel zorgverleners, patiënten als hun zorgnetwerk. ●

Dankwoord: met dank aan Patricia van den Bermt.

1. <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2019/06/04/start-alliantie-medicatieveiligheid#:~:text=In%20Nederland%20overlijden%20jaarlijks%20ongeveer,van%20verkeerd%20gebruik%20van%20medicijnen. Geraadpleegd op 22-05-2023.>
2. Vervolgonderzoek medicatieveiligheid: eindrapport. Rotterdam/Utrecht/Nijmegen: Erasmus MC, NIVEL, Radboud UMC, PHARMO, 2017.
3. Uitvlugt EB, Janssen MJA, Siegert CEH, et al. Medication-Related Hospital Readmissions Within 30 Days of Discharge: Prevalence, Preventability, Type of Medication Errors and Risk Factors. *Front Pharmacol.* 2021;12:567424.
4. van Uden RCAE, van den Broek MPH, Houtenbos I, et al. Unintentional guideline deviations in hospitalized patients with two or more antithrombotic agents: an intervention study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(12):1919-1926.
5. Teeuwisse PJI, van der Linden CMJ, Buurman BM, et al. Overdracht van medicatiegegevens [Medication reconciliation: a hell of a job]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2019 Oct 1;163:D3679.
6. Schalekamp T, Smit C, van Geest-Daalderop JH, et al. Discrepancies between medication records of anticoagulation clinics and pharmacy records. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(11):823-8.
7. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2020;10(4):e034778.
8. Khouja C, Brunton G, Richardson M, et al. Oral anticoagulants: a systematic overview of reviews on efficacy and safety, genotyping, self-monitoring, and stakeholder experiences. *Syst Rev.* 2022;11(1):232.
9. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(3):e005969.



# Veneuze trombo-embolie in de zwangerschap

Preventie, diagnose en lange termijn gevolgen

Ingrid M. Bistervels<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC – locatie AMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

<sup>2</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Flevoziekenhuis, Almere

**Promovenda:** Ingrid Bistervels (afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC – locatie AMC, Amsterdam; afdeling Interne Geneeskunde, Flevoziekenhuis, Almere)

**Promotor:** Prof. dr. Saskia Middeldorp (afdeling Interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen)

**Copromotores:** Dr. Marije ten Wolde (afdeling Interne Geneeskunde, Flevoziekenhuis, Almere)

Dr. Michiel Coppens (afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC – locatie AMC, Amsterdam)

**E-mail:** [i.m.bistervels@amsterdamumc.nl](mailto:i.m.bistervels@amsterdamumc.nl)

**Link naar digitale versie proefschrift:** <https://app.thesisapps.com/theses/bistervels/>

**Promotiedatum:** 20 juni 2023

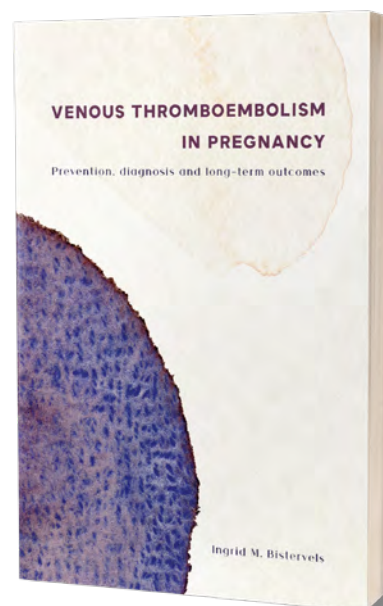
## Introductie

De zwangerschap is een risicofactor voor het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie (VTE). Tijdens de zwangerschap en de postpartumperiode is het risico op VTE vijf keer verhoogd en bij vrouwen onder de 45 jaar is 30% van de VTE gerelateerd aan de zwangerschap.<sup>1,4</sup> Als een evolutionaire reactie op een mogelijke bloeding rondom de partus is er al vanaf het begin van de zwangerschap sprake van een hypercoagulabiliteit. Daarnaast wordt de veneuze afvoer vanuit de bekkenvaten belemmerd door druk van de groeiende uterus, en dragen immobiliteit en vaatschade door een sectio of een kunstverlossing verder bij aan het toegenomen risico op VTE.<sup>5</sup> Eén tot twee per 1.000 zwangerschappen wordt gecompliceerd door VTE en 1 op de 100.000 vrouwen overlijdt ten gevolge van VTE in de zwangerschap of postpartum periode.<sup>6-10</sup> VTE is de derde doodsoorzaak van maternale sterfte in Nederland.<sup>11</sup> Toch zijn richtlijnen vaak niet gebaseerd op data uit studies verricht in zwangere patiënten, maar worden data van niet-zwangere populaties geëxtrapoleerd. Er wordt in dat geval geen rekening gehouden met het toegenomen verdelingsvolume, verhoogde glomerulaire filtratie en het additionele bloedingsrisico tijdens de zwangerschap en rondom de partus. In dit proefschrift hebben we geprobeerd de hiaten in de kennis ten aanzien van preventie en diagnostiek van VTE in de zwangerschap op te vullen.

## Preventie van VTE in de zwangerschap

Vrouwen met een VTE in de voorgeschiedenis hebben tijdens een volgende zwangerschap 2% tot 10% risico op een recidief VTE.<sup>2,12-15</sup> Richtlijnen adviseren bij de meeste vrouwen met een VTE in de voorgeschiedenis om zowel ante- als postpartum laagmolecuulgewicht heparine (LMWH) te gebruiken ter preventie van een recidief VTE.<sup>16-19</sup> Echter is de juiste dosis LMWH nooit goed onderzocht in de zwangere populatie. De Highlow studie (zie ook elders in dit nummer) was het eerste grote internationale gerandomiseerde onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van LMWH als tromboseprofylaxe in de zwangerschap.<sup>20</sup> Dit onderzoek is uitgevoerd in 70 ziekenhuizen in 9 landen. Er werden 1.100 zwangere vrouwen gerandomiseerd naar ofwel een intermediaire dosis ofwel een lage dosis LMWH. Voor de hele duur van de zwangerschap en de postpartum periode samen is een intermediaire dosis LMWH niet statistisch significant effectiever gebleken dan een lage dosis LMWH voor de preventie van een zwangerschaps-gerelateerde recidief VTE. Posthoc observaties suggereren dat tijdens de zwangerschap een lage dosis LMWH voldoende is, maar in de postpartum periode lijkt een intermediaire dosis LMWH effectiever.

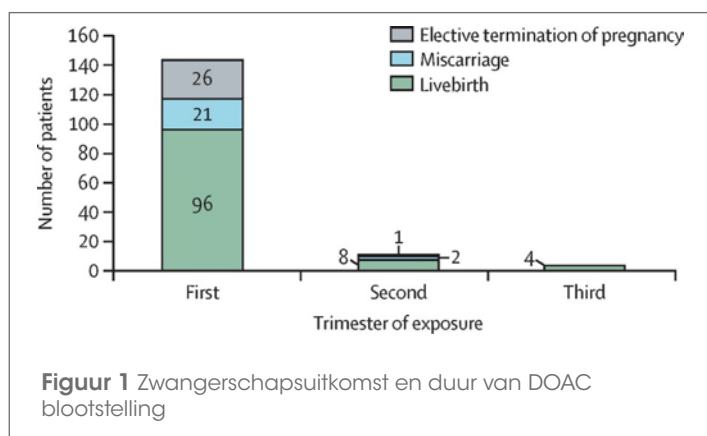
In een subanalyse van de Highlow studie werd het effect van de LMWH dosis op de modus partus en op het gebruik van obstetrische pijnstilling en anesthesie onderzocht.<sup>21</sup> In verband met het risico op een epiduraal hematoom vereist een intermediaire



dosis LMWH een tijdsinterval van 24 uur sinds de laatste injectie tot epiduraal anesthesie, dit is 12 uur voor de lage dosis LMWH. Dit vereiste tijdsinterval zou kunnen leiden tot inductie van de partus bij gebruik van (hogere doses) LMWH. In de Highlow studie had de helft van de vrouwen een spontane start van de partus. Onafhankelijk van de start van de partus hadden vrouwen die gerandomiseerd waren naar de intermediaire dosis LMWH vanwege een te kort tijdsinterval minder vaak toegang tot epiduraal anesthesie dan vrouwen met de lage dosis LMWH.

### DOACs bij zwangeren

Vrouwen die ook buiten de zwangerschap een indicatie voor anticoagulantia hebben gebruikt vaak directe orale anticoagulantia (DOACs). DOACs passeren de placenta en zijn derhalve gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Het effect van abusievelijk gebruik van DOACs tijdens de zwangerschap op congenitale afwijkingen werd onderzocht in een observationele studie.<sup>22</sup> Hiervoor werden veiligheidsrapporten van DOAC fabrikanten gecombineerd met data van de *European Medicines Agency*, *US Food and Drug Administration* en een registratiestudie van de internationale vereniging voor trombose en hemostase (ISTH). De zwangerschapsuitkomsten van 336 vrouwen die DOACs gebruikten tijdens hun zwangerschap waren bekend (figuur 1). In 4% (95% betrouwbaarheidsinterval 2% tot 6%) van de zwangerschappen was er sprake van een congenitale afwijking die mogelijk gerelateerd was aan het gebruik van DOACs tijdens de zwangerschap. De conclusie van de studie was dat gebruik van DOACs tijdens de zwangerschap niet geassocieerd was met een extreem verhoogd risico op embryopathie, maar de lange termijn effecten van DOAC blootstelling tijdens de zwangerschap zijn onbekend. DOACs zijn nog steeds gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, maar blootstelling aan een DOAC is geen reden om de zwangerschap af te breken.

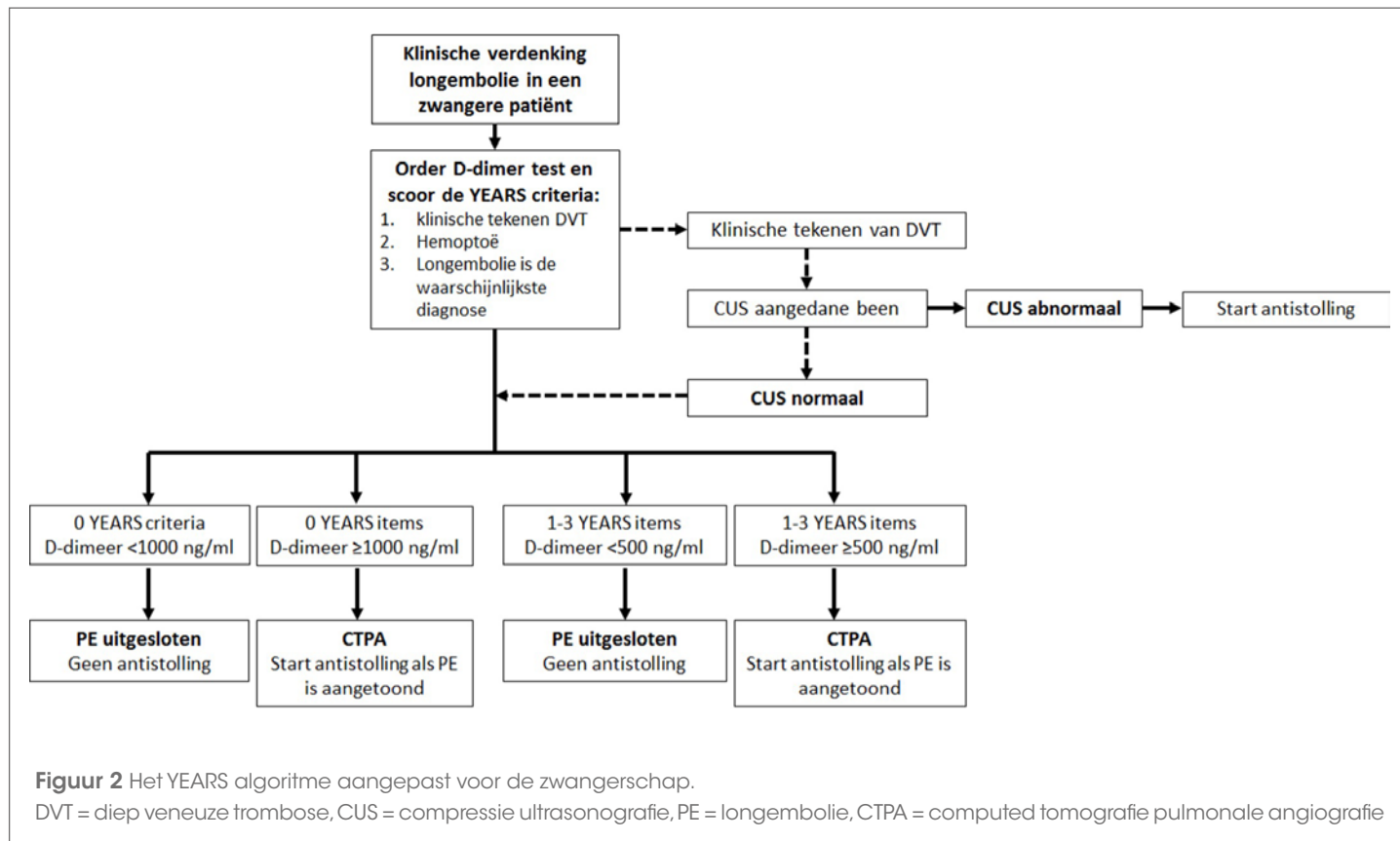


### Zwanger met een vena cava filter in situ

Bij vrouwen die vanwege VTE of een andere indicatie een vena cava filter ingebracht kregen, blijft dit filter soms permanent in situ. Dit kan vanwege een persisterende indicatie zijn, maar ook omdat het filter niet meer verwijderd kan worden. Wanneer een vrouw zwanger wordt neemt de diameter en de curvatuur van de vena cava inferior toe. Daarnaast oefent de groeiende (en uiteindelijk contraherende) uterus druk uit op vena cava inferior. Deze veranderingen zouden in theorie kunnen leiden tot complicaties van een vena cava filter dat zich voorafgaand aan de zwangerschap reeds in situ bevindt. Complicaties kunnen bestaan uit draaiing, migratie, schade aan het filter, perforatie door de vaatwand en trombose in het filter. Om het risico op deze complicaties tijdens de zwangerschap in kaart te brengen werd een retrospectieve cohortstudie in een tertiair centrum (Amsterdam UMC) gecombineerd met een literatuurstudie.<sup>23</sup> Er werden slechts 20 zwangerschappen in 13 vrouwen geïdentificeerd. In één zwangerschap leidde een preconceptioneel reeds bestaande perforatie van een filter door de wand van de vena cava inferior tot een schade aan de uterus. Hierdoor ontstond een ernstige bloeding gevolgd door een spoedsectie bij 24 weken amenorroeduur en overlijden van de foetus. Bij de correct gepositioneerde filters werden geen complicaties in de zwangerschap gezien. Vanwege het kleine aantal vrouwen waarvan we zwangerschapsuitkomst kennen, kan er echter geen harde conclusie worden getrokken over de veiligheid van een zwangerschap bij vrouwen met een vena cava filter in situ.

### Diagnostiek van VTE in de zwangerschap

Hoewel vrouwen tijdens de zwangerschap en de postpartum periode een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een VTE, worden tijdens de zwangerschap symptomen van een VTE minder goed herkend. Zo lijken sommige symptomen van een longembolie op fysiologische verschijnselen in de zwangerschap: dyspneu d'effort, tachypneu en tachycardie worden bij beide gezien. Milde zwelling van de onderbenen, lage ruggijn of toegenomen vaattekening kunnen zowel passen bij een diep veneuze trombose als bij een normale zwangerschap. Diagnostische algoritmen voor het uitsluiten van VTE waren tot voor kort niet gevalideerd in de zwangere populatie. Hierdoor diende er bij verdenking op longembolieën bij zwangere vrouwen ter uitsluiting altijd een CT-scan verricht te worden. De straling die hiermee gepaard gaat is juist bij zwangere vrouwen onwenselijk. In de Artemis studie werd het YEARS algoritme aangepast voor de zwangere patiënten verdacht van longembolieën (figuur 2).<sup>24</sup> Het algoritme bleek veilig en in 32% (in het 3<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap) tot 65% (in het 1<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap) van de zwangere vrouwen kon een longembolie uitgesloten worden zonder dat er een CT-scan gemaakt moest worden.



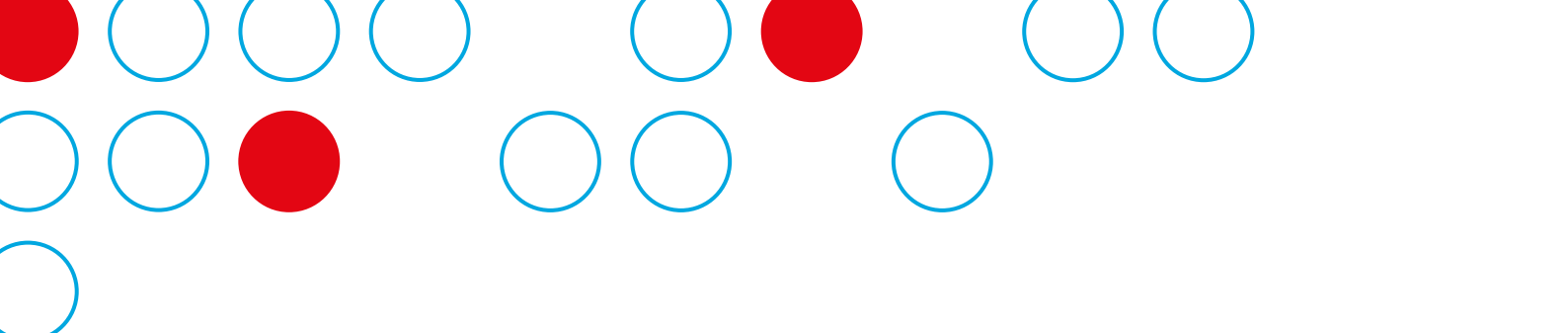
## Conclusie

In dit proefschrift hebben we laten zien dat grootschalig en kwalitatief hoogstaand onderzoek naar VTE in zwangere vrouwen mogelijk is. De data verkregen uit de Highlow studie maken het nu mogelijk om zwangere vrouwen met VTE in de voorgeschiedenis adequaat te counsellen over het risico op een recidief VTE in een volgende zwangerschap. Vrouwen kunnen antepartum behandeld worden met een lage dosis LMWH als tromboseprofylaxe. De Artemis studie heeft het diagnostisch proces naar longembolieën in de zwangerschap efficiënter, goedkoper en veiliger gemaakt. Vrouwen worden in de zwangerschap door het aangepaste YEARS algoritme minder vaak blootgesteld aan straling. ●



## Referenties

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-699.
2. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-1315.
3. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):216-219.
4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632-637.
5. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2018.
6. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
7. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, et al. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):223-229.
8. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):4-10.
9. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78(4):1183-1188.
10. Greer IA. CLINICAL PRACTICE. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2015;373(6):540-547.
11. Kallianidis AF, Schutte JM, Schuringa LEM, et al. Confidential enquiry into maternal deaths in the Netherlands, 2006-2018. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(4):441-449.
12. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1439-1444.
13. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):949-954.
14. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006;135(3):386-391.
15. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):319-332.
16. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
17. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92-128.
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No37a. London: RCOG; 2015.
19. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2020.
20. Bistervels IM, Buchmuller A, Wiegers HMG, et al. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;400(10365):1777-1787.
21. Bistervels IM, Wiegers HMG, Ainle FN, et al. Onset of labor and use of analgesia in women using thromboprophylaxis with 2 doses of low-molecular-weight heparin: insights from the Highlow study. *J Thromb Haemost.* 2023;21(1):57-67.
22. Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(12):e884-e891.
23. Bistervels IM, Geerlings AE, Bonta PI, et al. Pregnancy in women with an inferior vena cava filter: a tertiary center experience and overview of the literature. *Blood Adv.* 2021;5(20):4044-4053.
24. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1139-1149.



Het artikel 'Protonpompremmers bij vitamine K-antagonisten en DOAC's, Nut van maagbescherming bewezen?' verscheen eerder in het Geneesmiddelenbulletin (Ge-Bu) 2023, nummer 4.

Ge-Bu heeft toestemming gegeven dit artikel integraal op te nemen in TTA, waarvoor wij de redactie van Ge-Bu zeer erkentelijk zijn. Alle rechten van dit artikel blijven berusten bij Ge-Bu.

# Protonpompremmers bij vitamine K-antagonisten en DOAC's

## Nut van maagbescherming bewezen?

David F.G.J. Wolthuis, Leo M.L. Stolk

De afgelopen jaren zijn er steeds meer bewijzen naar voren gekomen dat protonpompremmers meer bijwerkingen veroorzaken dan initieel gedacht. Inmiddels worden 'deprescribing'-programma's opgezet om onterecht gebruik van protonpompremmers te stoppen. Bij vitamine K-antagonisten en direct werkende anticoagulantia worden regelmatig protonpompremmers voorgeschreven om te voorkomen dat maagbloedingen ontstaan. Het is de vraag of dit, als er geen andere risicofactoren op een maagbloeding zijn, wordt ondersteund door bewijs uit onderzoek.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

Op basis van voornamelijk observationele onderzoeken zijn er aanwijzingen dat protonpompremmers bij vitamine K-antagonisten en bij DOAC's een beschermende werking hebben op het optreden van bloedingen in de hoge tractus digestivus.

Er zijn aanwijzingen dat de beschermende werking vooral effectief is bij aanwezigheid van andere risicofactoren, zoals eerdere maagzweren of bloedingen. Bij patiënten die vitamine K-antagonisten en DOAC's gebruiken en meerdere risicofactoren voor het optreden van gastro-intestinale bloedingen hebben, is gebruik van een protonpompremmer aan te bevelen. Bij gebruik van een vitamine K-antagonist of een DOAC zonder bijkomende risicofactoren is voorschrijven van een protonpompremmer niet aan te bevelen.

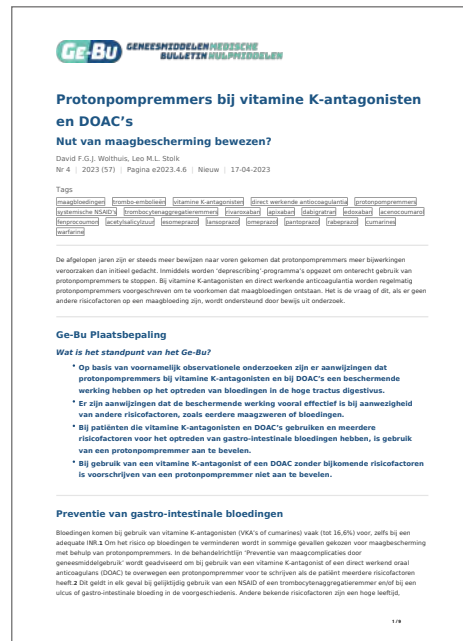
#### Preventie van gastro-intestinale bloedingen

Bloedingen komen bij gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA's of cumarines) vaak (tot 16,6%) voor, zelfs bij een adequate INR.<sup>1</sup> Om het risico op bloedingen te verminderen wordt in

sommige gevallen gekozen voor maagbescherming met behulp van protonpompremmers. In de behandelrichtlijn 'Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik' wordt geadviseerd om bij gebruik van een vitamine K-antagonist of een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) te overwegen een protonpompremmer voor te schrijven als de patiënt meerdere risicofactoren heeft.<sup>2</sup> Dit geldt in elk geval bij gelijktijdig gebruik van een NSAID of een trombocytenuitstroomremmer en/of bij een ulcus of gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis. Andere bekende risicofactoren zijn een hoge leeftijd, hartfalen, diabetes en het gebruik van andere risicomedicatie (SSRI's, venlafaxine, duloxetine, trazodon en spironolacton). In de zogenoemde START-criteria van het 'Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen' (EPHOR) wordt het gebruik van anticoagulantia niet genoemd als reden om een protonpompremmer te starten.<sup>3</sup>

#### Beschermende werking protonpompremmers aangetoond?

De vraag is of een beschermend effect van protonpompremmers op bloedingen van de hoge tractus digestivus (maag en duodenum) in onderzoek is aangetoond. In observationeel onderzoek bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruikten,



werd een significant kleiner bloedingsrisico gevonden bij het gebruik van protonpompremmers.<sup>4,5,6</sup> Ook in een meta-analyse van observationele onderzoeken bij patiënten die DOAC's gebruikten, werd een beschermend effect van protonpompremmers gevonden.<sup>7</sup> In een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten die rivaroxaban gebruikten werd echter geen beschermend effect gevonden van pantoprazol.<sup>8</sup>

De resultaten van de onderzoeken tonen het grootste beschermende effect indien ook andere risicofactoren voor een gastro-intestinale bloeding aanwezig zijn, met name gelijktijdig gebruik van NSAID's en trombocytenuitremmers of een ulcus of gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis. Mede gezien de nadelen van protonpompremmers is gebruik van deze middelen bij vitamine K-antagonisten of DOAC's bij patiënten zonder bijkomende risicofactoren dus niet zonder meer aan te bevelen.

### **Protonpompremmers bij vitamine K-antagonisten**

#### **Meta-analyse van observationeel onderzoek**

In een meta-analyse uit 2020 werd de incidentie van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten met een vitamine K-antagonist onderzocht met en zonder profylaxe met een protonpompremmer. Er werden vier relevante observationele studies geïdentificeerd waarvan drie case-control studies met 6.113 patiënten en één retrospectieve cohortstudie met 97.430 patiënten (67.065 persoonsjaren).<sup>4</sup> Het betrof vooral patiënten zonder een voorgeschiedenis van een bloeding in het bovenste deel van de tractus digestivus. Uiteindelijk werden alleen de drie case-control studies meegenomen in de meta-analyse omdat de cohortstudie de resultaten weergaf in hazard ratio's en de case-control studies in relatief risico.<sup>6</sup>

Door deze afwijkende uitkomstparameters vonden de auteurs een vergelijking van de resultaten niet mogelijk.

#### **Resultaten**

In de meta-analyse werd een relatief risico gevonden van 0,56 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,38 tot 0,83) voor het optreden van een gastro-intestinale bloeding bij wel of geen gebruik van een protonpompremmer.<sup>4</sup> In een cohortstudie die niet in de meta-analyse is opgenomen, werd een hazard ratio gevonden van 0,76 (0,63 tot 0,91) voor ziekenhuisopname in verband met bovenste gastro-intestinale bloedingen. Deze hazard ratio werd gecorrigeerd voor risicofactoren voor bloedingen. Uit een subgroepanalyse bleek dat er alleen een significant effect was bij patiënten die tegelijkertijd een NSAID of trombocytenuitremmer gebruikten. Het effect was niet-significant wanneer deze middelen niet werden gebruikt (HR 0,86 [0,70 tot 1,06]). De auteurs geven aan dat de power hier de beperkende factor kan zijn geweest.<sup>6</sup>

#### **Retrospectieve cohortstudie**

In een latere retrospectieve cohortstudie naar de effectiviteit van een protonpompremmer bij gebruik van warfarine werd op basis van 700.441 patiëntjaren, waarvan 183.929 met gebruik van een protonpompremmer, een significant verschil gevonden in Incidence Rate Ratio (IRR). De IRR voor ziekenhuisopnames wegens gastro-intestinale bloedingen tijdens het gebruik van een protonpompremmer was 0,65 (95%BI 0,62 tot 0,69) ten opzichte van geen gebruik.<sup>5</sup> Een beperking van de studie was dat confounders zoals het gebruik van 'over-the-counter'-geneesmiddelen niet werden meegenomen en dat het een retrospectieve studie betreft waarin het niet is uitgesloten dat de groep met protonpompremmers verschilt van die zonder.

### **Protonpompremmers bij DOAC's**

#### **Gerandomiseerd onderzoek**

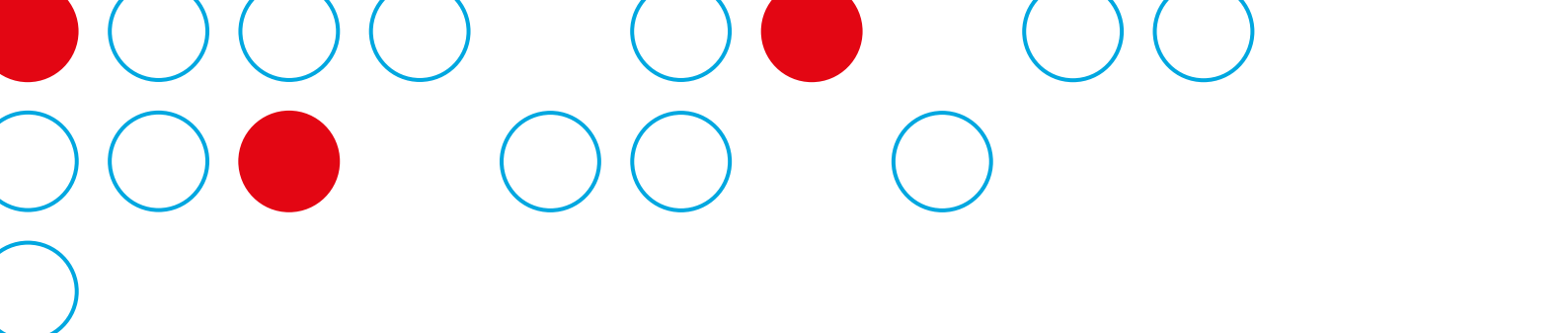
In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek werd de effectiviteit van de protonpompremmer pantoprazol onderzocht in vergelijking met placebo. De deelnemers gebruikten 10 mg rivaroxaban per dag, of 5 mg rivaroxaban per dag gecombineerd met 100 mg acetylsalicylzuur, of 100 mg acetylsalicylzuur alleen per dag.<sup>8</sup> De primaire uitkomstmaat was de tijd tot de eerste gastro-intestinale gebeurtenis (bloeding, symptomatische ulcus, obstructie, perforatie). Van de patiënten die rivaroxaban in een dosering van 10 mg per dag gebruikten, kregen 2.918 patiënten 40 mg pantoprazol en 2.941 placebo. De resultaten na drie jaar lieten geen statistisch significant verschil zien (HR 0,93 [95%BI 0,60 tot 1,47]). In de pantoprazolgroep kwamen 35 gebeurtenissen voor (1,2%) en in de placebogroep 38 (1,3%). Een beperking van de studie was dat rivaroxaban werd gebruikt bij stabiel coronairlijden of perifeer arterieel vaatlijden. De dosering bij deze toepassing is de helft van de gebruikelijke dosering bij atriumfibrilleren en veneuze trombo-embolie. Bovendien werden veel patiënten met een hoog risico op een gastro-intestinale bloeding uitgesloten.<sup>8</sup>

#### **Meta-analyse**

In een meta-analyse van retrospectieve cohortstudies uit 2022 werd gekeken naar het aantal gastro-intestinale bloedingen bij patiënten met apixaban (114.259 patiënten), rivaroxaban (294.785 patiënten), dabigatran (124.710 patiënten) of edoxaban (4.480 patiënten) gecombineerd met protonpompremmers (108.638 patiënten) of zonder protonpompremmers (429.596 patiënten). In totaal werden er 538.234 patiënten met een eerste voorschrift van een DOAC in het onderzoek opgenomen. 90% van deze patiënten (485.046 patiënten) was afkomstig uit één cohortstudie.<sup>5,7</sup>

#### **Resultaten**

In deze meta-analyse werd voor alle DOAC's samen een significante reductie van bloedingen door maagbescherming



gevonden met een relatief risico van 0,70 (95%BI 0,61 tot 0,82).<sup>7</sup> Hierbij moet worden aangetekend dat hoewel het overgrote deel van de patiënten een protonpompremmer gebruikte, niet in alle studies duidelijk gespecificeerd was welke vorm van maagbescherming werd gebruikt. In deze meta-analyse werd ook een grotere reductie van bovenste gastro-intestinale bloedingen gevonden dan voor bloedingen in de tractus digestivus als geheel, hetgeen overeenkomt met de verwachting dat het effect met name in het eerste deel van de tractus optreedt. In een subgroepanalyse werd ook gekeken naar het effect van maagbescherming bij de individuele DOAC's. De effectiviteit van protonpompremmers bleek het grootst voor dabigatran (RR 0,53 [0,45 tot 0,62]). Ook bij apixaban werd een statistisch significante effectiviteit van maagbescherming op gastro-intestinale bloedingen gevonden bij gebruik van een protonpompremmer (RR 0,67 [0,54 tot 0,84]). Dit geldt eveneens voor rivaroxaban (RR 0,73 [0,66 tot 0,81]). Omdat rivaroxaban van de DOAC's het grootste risico op gastro-intestinale bloedingen heeft zou hier een grotere effectiviteit worden verwacht. Hoewel edoxaban wel in de meta-analyse werd meegenomen, waren er te weinig gegevens voor een conclusie. In de enige studie met gegevens over edoxaban, werd geen significant beschermend effect van een protonpompremmer gevonden (HR 0,43 [0,11 tot 1,69]).<sup>10</sup> Mogelijk was het aantal patiënten in deze groep te laag om een significant effect te vinden.

### **Gastro-intestinale bloedingen in de voorgeschiedenis**

Mogelijk hebben patiënten met een gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis meer baat bij het gebruik van een protonpompremmer. In een retrospectieve cohortstudie werd daarom gekeken naar de effectiviteit van het gebruik van een protonpompremmer bij patiënten die eerder een bloeding in het bovenste deel van de tractus digestivus hadden gehad. Deze studie werd ook geïncludeerd in de eerder besproken meta-analyse.<sup>7</sup> Op basis van 42.048 patiënten die warfarine, apixaban, dabigatran, rivaroxaban of edoxaban gebruikten, van wie 16.988 patiëntengecombineerd met een protonpompremmer, werd een hazard ratio gevonden van 0,66 (95%BI 0,57 tot 0,77).<sup>10</sup> Bij 496 van de 25.050 patiënten zonder een protonpompremmer traden 496 events op (2,18 per 100 persoonsjaren) en bij 329 van de 16.998 patiënten met een protonpompremmer (1,28 per 100 persoonsjaren). Bij een subgroepanalyse bleek dat de hazard ratio alleen voor patiënten met warfarine en rivaroxaban statistisch significant kleiner was. In deze studie wordt benoemd dat de lagere incidentie van gastro-intestinale bloedingen bij dabigatran, apixaban en edoxaban een verklaring zouden kunnen zijn. Een beperking is dat niet bekend was of *Helicobacter pylori* was aangetoond bij deze patiënten, terwijl het een Aziatische populatie betrof. De prevalentie van de aanwezigheid van *Helicobacter pylori* is onder Aziaten hoger dan in Nederland.

### **Nadelen van protonpompremmers**

Hoewel er een mogelijk beschermend effect is op het ontstaan van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten die een vitamine K-antagonist of een DOAC gebruiken, moet de effectiviteit worden afgewogen tegen de potentiële bijwerkingen van protonpompremmers. Protonpompremmers worden al decennialang voorgeschreven en werden altijd gezien als ongevaarlijk, maar de laatste jaren is er steeds meer duidelijk geworden over de mogelijke bijwerkingen en risico's die worden gerapporteerd in observationeel onderzoek. Het chronische gebruik van protonpompremmers is geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale en pulmonale infecties, het ontwikkelen van een hypomagnesiëmie, het ontstaan van een nierfunctiestoornis (voor tubulo-interstitiële nefritis en voor chronische nierinsufficiëntie), en een vitamine B12- en ijzerdeficiëntie.<sup>11</sup> Ook zijn er aanwijzingen dat maagzuurremmers antibioticaresistentie in de hand werken.<sup>12</sup> Bovendien is er discussie of het gebruik van protonpompremmers een risicofactor is voor het ontstaan van maligniteiten van het bovenste gedeelte van de tractus digestivus.<sup>11</sup> Daarnaast bleek in een cohortstudie waarin het sterfterisico bij de behandeling met protonpompremmers werd vergeleken met H2-antagonisten, het risico bij protonpompremmers statistisch significant verhoogd met een HR van 1,25 (95% BI 1,23 tot 1,28).<sup>13</sup> Bij deze laatste studie werden de sterftcijfers niet gemeld en hoewel er twee cohorten werden bestudeerd, zou er nog sprake kunnen zijn geweest van 'confounding by indication' waarbij zekere patiënten sneller een protonpompremmer voorgeschreven kregen.

Hoewel bijwerkingen een reden kunnen zijn om te stoppen met het gebruik van een protonpompremmer moet er rekening worden gehouden dat dit in de praktijk problemen kan opleveren door het rebound effect dat optreedt bij staken.<sup>14</sup>

### **Achtergrondinformatie**

#### **Vitamine K-antagonisten**

Vitamine K-antagonisten, ook wel cumarines genoemd, worden al decennialang ingezet bij de preventie van trombo-embolieën en de behandeling van veneuze trombo-embolieën. Door het blokkeren van de productie van vitamine Kafhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X door de lever, wordt de secundaire hemostase geremd. Hoewel in de meeste wetenschappelijke onderzoeken de vitamine K-antagonist warfarine werd gebruikt, wordt aangenomen dat in Nederland voorgeschreven acenocoumarol en fenprocoumon vergelijkbare effectiviteit en bijwerkingen hebben.<sup>15</sup>

#### **DOAC's**

Na de introductie op de Nederlandse markt in 2008 hebben DOAC's veel aan populariteit gewonnen en inmiddels worden ze

vaker voorgeschreven dan de vitamine K-antagonisten.<sup>16</sup> Deze relatief nieuwe anticoagulantia zijn in twee groepen in te delen, de directe trombineremmer dabigatran en de directe Xa-remmers apixaban, edoxaban en rivaroxaban die de genoemde stollingsfactor selectief en reversibel remmen. Hoewel de verschillende DOAC's claimen dat het bijwerkingenprofiel verschillend is, blijft het zonder directe vergelijking moeilijk om een definitieve conclusie te trekken. In een recente review wordt geconcludeerd dat er geen duidelijke verschillen zijn tussen vitamine K-antagonisten en DOAC's met betrekking tot het ontstaan van gastro-intestinale bloedingen<sup>17</sup>, terwijl in twee grote observationele studies wel een significant hoger bloedingsrisico wordt gezien bij rivaroxaban ten opzichte van apixaban.<sup>18,19</sup> Deze studies zijn onlangs in het Ge-Bu besproken.<sup>20</sup>

#### **NHG-behandelrichtlijn**

De NHG-behandelrichtlijn 'Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik' vermeldt bij welke patiënten wordt geadviseerd om maagbescherming voor te schrijven bij het gebruik van risicogeneesmiddelen. In deze richtlijn wordt met betrekking tot het voorschrijven van protonpompremmers met name gefocust op gebruikers van NSAID's en laaggedoseerde salicylaten. Deze geneesmiddelen zorgen voor directe schade aan het slijmvlies en de beschermende werking van protonpompremmers is bij deze groep het meest overtuigend aangetoond. Bij gebruik van laaggedoseerde salicylaten zijn er daarnaast meer specifieke adviezen over het starten van een protonpompremmer, afhankelijk van leeftijd en bijkomende risicofactoren. Bij andere risicogeneesmiddelen, waaronder DOAC's en vitamine K-antagonisten, SSRI's, venlafaxine, duloxetine, trazodon en spironolacton wordt genoemd dat "bij meerdere risicofactoren, zoals een ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie en ernstige comorbiditeit (invaliderende artritis, hartfalen, diabetes)" moet worden overwogen om een protonpompremmer voor te schrijven. Hier wordt dus geen hard advies gegeven, omdat de literatuur onvoldoende toereikend is. Bij corticosteroïden is een iets meer gericht advies, namelijk het overwegen van een protonpompremmer bij gebruik van het corticosteroïd voor ten minste 30 dagen bij patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis.

Daarnaast worden andere maagbeschermende maatregelen genoemd bij bisfosfonaten (ten minste 30 minuten voor het ontbijt innemen met een groot glas water in zittende of staande houding, tablet heel doorslikken en ten minste 30 minuten niet gaan liggen), kaliumchloride (gebruik bij voorkeur drank, innemen tijdens of vlak na het eten in zittende of staande houding). ●

## Onderzoeksdetails

### Meta-analyse <sup>4</sup>

**Primaire eindpunten:** incidentie van gastro-intestinale bloedingen

**Insluiscriteria:** gerandomiseerde, prospectieve en retrospectieve studies bij patiënten met cumarines of DOAC's met als onderzochte interventie toediening van maagbescherming. Studies gepubliceerd in het Engels

**Zoekstrategie:** PubMed, the Cochrane library, Embase, and KoreaMed werden doorzocht tot April 2018

**Belangrijk uitsluitingscriterium:** incomplete gegevens

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 1.595 waarvan 6 studies voldeden aan inclusiecriteria waarvan 5 studies werden geïncludeerd in de kwantitatieve analyse

**Aantal patiënten:** 31.645 uit case-control studies en 123.504 uit retrospectieve cohort studies

**Kwaliteitsnormen toegepast:** PRISMA

**Methode vaststellen risico op bias:** de methodologische kwaliteit werd beoordeeld met Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies (RoBANS).

**Beperkingen genoemd door auteurs:** er werd een kleine hoeveelheid studies geïncludeerd in meta-analyse. Ook kon geen advies worden gedaan over dosering of duur van protonpompremmerbehandeling. Bovendien zouden niet vastgelegde vrij verkrijgbare geneesmiddelen de resultaten kunnen hebben beïnvloed

**Financiering:** niet gerapporteerd

**Belangenverstrengeling:** geen van de auteurs

### Gerandomiseerd onderzoek <sup>8</sup>

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek

**Insluiscriteria:** patiënten met stabiel coronair of perifeer vaatlijden en gebruik van rivaroxaban 10 mg per dag, of rivaroxaban 5 mg per dag gecombineerd met 100 mg acetylsalicylzuur of 100 mg acetylsalicylzuur alleen

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** hoog bloedingsrisico, hartfalen, verminderde nierfunctie, behoefte aan zowel anticoagulantia als plaatjesremmers

**Interventie:** pantoprazol 40 mg per dag of placebo

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** de tijd tot de eerste gastro-intestinale bloeding, looptijd 3 jaar

**Beoogd patiëntenaantal en power:** niet gemeld

**Randomisatie:** met een interactief computersysteem, stratificatie per studiecentrum

**Blinding:** patiënten, onderzoekers en medisch staf

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 8.791 patiënten kregen pantoprazol en 8.807 placebo. Gemiddelde leeftijd was 67 jaar en 22% was vrouw  
**Trialregistratie:** NCT017776424  
**Financiering:** Bayer AG  
**Belangenverstrengeling:** 55 van de 55 auteurs

### Meta-analyse <sup>7</sup>

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse  
**Primair(e) eindpunt(en):** incidentie van gastro-intestinale bloedingen bij DOAC vs. geen DOAC  
**Belangrijke secundaire uitkomstmaten:** incidentie van gastro-intestinale bloeding per DOAC  
**Insluitingscriteria:** gerandomiseerde, prospectieve en retrospectieve studies bij patiënten met nieuw voorgeschreven DOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban of edoxaban) met als interventie maagbescherming (protonpompremmer of H<sub>2</sub>-antagonisten).  
**Belangrijk uitsluitingscriteria:** incomplete gegevens  
**Aantal geanalyseerde artikelen:** 2.136 waarvan 7 studies voldeden aan inclusiecriteria en waarvan 6 studies werden geïnccludeerd in de kwantitatieve analyse  
**Aantal patiënten:** 533.754  
**Kwaliteitsnormen toegepast:** PRISMA  
**Methode vaststellen risico op bias:** The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)  
**Beperkingen genoemd door auteurs:** er werd een kleine hoeveelheid studies geïnccludeerd in de meta-analyse. Er waren geen gedetailleerde gegevens over het soort zuurremming dat werd gebruikt. Ook was er niet in alle studies een duidelijk onderscheid tussen bovenste gastro-intestinale bloedingen en bloedingen in de lagere tractus digestivus.  
**Financiering:** National Natural Science Fund and Kuanren Talents Program of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University  
**Belangenverstrengeling:** geen

### Literatuurreferenties

1. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther.* 2004 Sep;26(9):1470-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.002. PMID: 15531009.
2. De Jongh E, De Wit NJ, Numans ME, Smeink P, Van der Weele GM, Wesseler GH. NHG-Behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik. Maart 2021. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik>. Geraadpleegd op 02-01-2023.
3. STOP-NL: criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten (> 70 jaar), versie 2020. Via: [https://ephor.nl/02\\_tabel-1-stop-nl-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88ntenversie-2020\\_0/](https://ephor.nl/02_tabel-1-stop-nl-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88ntenversie-2020_0/). Geraadpleegd op 31-03-2023
4. Bang CS, Joo MK, Kim BW, Kim JS, Park CH, Ahn JY, Lee JH, Lee BE, Yang HJ, Cho YK, Park JM, Kim BJ, Jung HK; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. The Role of Acid Suppressants in the Prevention of Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2020 Jan 15;14(1):57-66. doi: 10.5009/gnl19009. PMID: 30974930; PMCID: PMC6974330.
5. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA.* 2018 Dec 4;320(21):2221-2230. doi: 10.1001/jama.2018.17242. PMID: 30512099; PMCID: PMC6404233.
6. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology.* 2016 Dec;151(6):1105-1112.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.054. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27639805; PMCID: PMC5124401.
7. Dong Y, He S, Li X, Zhou Z. Prevention of nNon-Vitamin K Oral Anticoagulants-Related Gastrointestinal Bleeding With Acid Suppressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022 Jan-Dec;28:10760296211064897. doi: 10.1177/10760296211064897. PMID: 35037779; PMCID: PMC8777378.
8. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Bruns NC, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfeld J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar AK, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Metsarinne KP, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors



- Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):682-691.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056. Epub 2019 May 29. PMID: 31152740.
9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkor AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28844192.
  10. Lee SR, Kwon S, Choi EK, Jung JH, Han KD, Oh S, Lip GYH. Proton Pump Inhibitor Co-Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants and a Prior History of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Aug;36(4):679-689. doi: 10.1007/s10557-021-07170-6. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730289.
  11. van Herwaarden N, Bos JM, Veldman B, Kramers C. Protonpompremmers: niet zo veilig als ze lijken [Proton pump inhibitors: not as safe as they seem]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D487. Dutch. PMID: 27438396.
  12. Van den Bogert S. Antibioticumresistentie door maagzuurremmers? *Gebu*. 2020;54(8):85-88
  13. Kerst AF. Verhogen protonpompremmers het sterfterisico? *Gebu*. 2017;51(11):92-93
  14. Helgadottir H, Björnsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 2;20(21):5469. doi: 10.3390/ijms20215469. PMID: 31684070; PMCID: PMC6862638.
  15. Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, Carrasco-Querol N, Hernández Rojas Z, Forcadell Drago E, Rodríguez Cumplido D, Castro Blanco E, Gonçalves AQ, Fernández-Sáez J. Anticoagulation Control with Acenocoumarol or Warfarin in Non-Valvular Atrial Fibrillation in Primary Care (Fantas-TIC Study). *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 26;18(11):5700. doi: 10.3390/ijerph18115700. PMID: 34073370; PMCID: PMC8199061. 7 / 9
  16. Zorginstituut Nederland. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project. GIP-databank. Via: <https://www.gipdatabank.nl/>. Geraadpleegd op 30-03-2023.
  17. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, Fauchier L. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct;36(5):973-989. doi: 10.1007/s10557-021-07211-0. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34143317.
  18. Ray WA, Chung CP, Stein CM, Smalley W, Zimmerman E, Dupont WD, Hung AM, Daugherty JR, Dickson A, Murray KT. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2021 Dec 21;326(23):2395-2404. doi: 10.1001/jama.2021.21222. Erratum in: *JAMA*. 2022 Apr 5;327(13):1294. PMID: 34932078; PMCID: PMC8693217.
  19. Dawwas GK, Leonard CE, Lewis JD, Cuker A. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. *Ann Intern Med*. 2022 Jan;175(1):20-28. doi: 10.7326/M21-0717. Epub 2021 Dec 7. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2022 Nov;175(11):1627-1628. PMID: 34871048.
  20. Middelburg RA. Is apixaban effectiever en veiliger dan rivaroxaban? *Gebu*. 2022;56(6):45-49

#### Auteurs

- Wolthuis
- Stolk, dr

#### Gerelateerde artikelen

- Is apixaban effectiever en veiliger dan rivaroxaban? 08-06-2022 | Rutger A. Middelburg
- Interacties met geneesmiddelen bij schildklieraandoeningen 23-05-2022 | Suzanne de Klerk, Loes Ariaans, Gideon Lansbergen, Thiemo F. Veneman, Sander D. Borgsteede
- Invloed van geneesmiddelen op de schildklierfunctie 17-11-2021 | Suzanne de Klerk, Gideon Lansbergen, Thiemo F. Veneman, Sander D. Borgsteede
- Primaire preventie met een polypil 19-10-2021 | Frans M. Helmerhorst, Anton J.F.A. Kerst, Niels H. Schut, Mariëlle A.E. Nieuwhof
- Antidota voor direct werkende orale anticoagulantia 05-08-2021 | Nienke van Rein, Mettine H.A. Bos
- Antibioticumresistentie door maagzuurremmers? 03-08-2020 | Sander van den Bogert
- Genotypering voorafgaand aan behandeling met clopidogrel? 21-02-2020 | Sander van den Bogert
- Acetylsalicylzuur voor diabetespatiënten zonder hartvaatziekten? 29-01-2019 | Mariëlle A.E. Nieuwhof
- Acetylsalicylzuur voor gezonde ouderen? 29-01-2019 | Anton J.F.A. Kerst
- Protonpompremmers bij zuigelingen 20-07-2018 | dr T.W. de Vries, dr H.J.E.M. Janssens
- Directwerkende orale anticoagulantia 28-04-2016
- Directwerkende orale anticoagulantia 28-03-2016

- Behandeling van gastro-oesofageale reflux en dyspepsie  
01-04-2009 | dr M.W. van der Linden
- Preventie en behandeling van coronaire trombose met  
loedplaatjesaggregatieremmers  
01-12-2002 | prof. dr F.W.A. Verheugt
- Omeprazol, een nieuwe ontwikkeling in de remming van de  
maagzuursecretie  
01-03-1989 | drs M.L. Hordijk, drs M. van Blankenstein
- Acetylsalicylzuur en het syndroom van Reye / Leeftijdsgrens  
bij de toediening van tetracycline  
30-07-1988
- Bloedplaatjesaggregatieremmers in de neurologie  
27-06-1987
- Therapie en profylaxe met anticoagulantia  
15-03-1986
- Bloedplaatjesaggregatieremmers in de cardiologie  
31-08-1985
- Antipyretische analgetica bij kinderen  
28-09-1983
- Antireumatica  
12-09-1980
- Diflunisal - beter dan acetylsalicylzuur?  
29-02-1980
- Wisselwerkingen van orale anticoagulantia met andere  
geneesmiddelen / Onverenigbaarheid van  
geneesmiddelen bij intraveneus gebruik  
16-02-1968
- Analgetica voor algemeen gebruik  
31-08-1967

Copyright© 2023 Ge-Bu. Alle rechten voorbehouden.  
<https://www.ge-bu.nl>





## Leestips van de redactie!

In deze editie geeft de redactie u een aantal leestips. Het gaat om wetenschappelijke artikelen die in het vakgebied van het betreffende redactielid zijn gepubliceerd en die naar de inschatting van de redactie de moeite waard zijn om de lezers van TTA hierop te attenderen. Ook in deze editie weer een aantal mooie leestips:

### Jossi Biedermann:

Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients –30 months follow-up (Larsen et al, JTH 2022)

#### Waarom:

Kanker-geassocieerde trombose komt frequent voor en is een belangrijke oorzaak van (therapie-gerelateerde) morbiditeit en mortaliteit. Momenteel worden patiënten met kanker-geassocieerde trombose gedurende tenminste zes maanden met therapeutisch LMWH of DOACs behandeld, waarbij de richtlijnen adviseren bij actieve kanker de behandeling te continueren zolang er sprake is van een acceptabel bloedingsrisico. Gereduceerde DOAC dosering conform eerdere DOAC extensie studies, zou mogelijk het risico op bloedingscomplicaties kunnen verlagen bij patiënten met kanker. In deze studie van Larsen et al is gekeken of behandeling met apixaban in gereduceerde dosering na zes maanden behandeling, veilig en effectief is. De bevindingen van deze niet-gerandomiseerde, single-center, studie suggereren dat low-dose apixaban geassocieerd is met een even laag tromboserisico, maar een lager bloedingsrisico dan reguliere behandeling. Gerandomiseerde studies zijn nodig en zullen volgen om deze data te bevestigen.

### Maarten Beinema:

Bleeding related to oral anticoagulants: Trends in US emergency department visits, 2016-2020 (Andrew I. Geller, Nadine Shehab, Maribeth C. Lovegrove, Nina J. Weidle, Daniel S. Budnitz)

Published: March 28, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.03.010>

Thrombosis Research volume 225, 110-115 may 2023

#### Waarom:

Dit onderzoek bij een groot aantal patiënten in de periode van 2016-2020 laat zien dat met de komst van de DOACs het aantal bloedingen ten opzichte van warfarine weliswaar is afgenomen, maar dat dit nog steeds hoog is. Het aantal bloedingen in de DOAC-groep was ongeveer de helft van die in de warfarine groep, gerekend per 100 patiëntjaren. Het aantal opnames betrof echter nog steeds 50%. De meeste bloedingen treden op bij mensen boven de 80 jaar. De boodschap is daarom dat ook bij DOACs het aantal bloedingen fors is. De resultaten kunnen vertekend zijn, omdat de indicaties voor beide middelen verschoven zijn en omdat warfarine daardoor relatief vaker aan oudere mensen wordt voorgeschreven.

### Marieke Kruij:

Survival Implications of Thrombus Recurrence or Bleeding in Cancer Patients Receiving Anticoagulation for Venous Thromboembolism Treatment (Robert D. McBane II, Danielle T. Vlazny, Damon Houghton, Ana I. Casanegra, David Froehling, Paul Daniels, Irbaz bin Riaz, David O. Hodge, Waldemar E. Wysokinski)

Recurrent Thrombosis and Bleeding in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism Receiving Anticoagulation: Are These Modifiable Risk Factors for Mortality? (Ke Xu, Noel C. Chan)

### **Waarom:**

Mijn leestip is het artikel over recidief trombose en bloedingen bij patiënten met kanker-geassocieerde trombose die behandeld worden met antistolling. Het artikel gaat over de associatie tussen deze uitkomsten en mortaliteit en benoemt ook risicofactoren voor bloedingen en recidief trombose. Het editorial over dit artikel legt helder uit wat de beperkingen zijn van associaties en dat deze niet verward moeten worden met causale verbanden.

### **René Niessen:**

Trombose: toen en nu. Van Weefselfactor en D-dimeertest tot DOAC en trombosediensten.

Uit: Analyse Visie van de NVML, april 2023.

### **Waarom:**

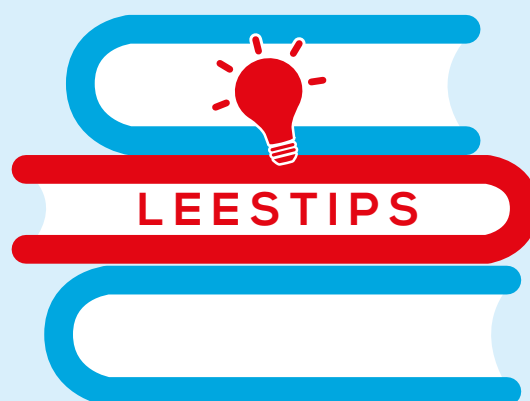
In een notendop worden de ontdekkingen doorlopen die meer inzicht hebben gegeven in het werkingsmechanisme bij hemostase. Daarnaast wordt kort ingegaan op gebruik LMWH, VKA en DOAC en een bruggetje gelegd naar regionale antistollingscentra. Dit alles hoog over en in leekentaal.

### **Norbert Groenewegen**

Leven toevoegen aan de dagen (Sander de Hosson, Els Quaegebeur)

### **Waarom:**

Tijdens de Applicatiecursus 2021 en de Nascholingsdag 2022 hield Eric Geijteman boeiende voordrachten over 'End-of-life en optimale zorg'. Dit boek sluit daar naadloos op aan en is een 'must read' voor iedere zorgverlener.







**FEDERATIE** VAN NEDERLANDSE  
TROMBOSEDIENTEN

## Colofon

Redactie: Mw. drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer  
Dr. J.S. Biedermann, AIOS interne geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT  
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus MC, Rotterdam  
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN ● [fnt@fnt.nl](mailto:fnt@fnt.nl)  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 2-2023 is vrijdag 20 oktober 2023. ● ISSN: 2666-4178

---