

trombose en antistolling



49^E JAARGANG • NUMMER 1 • 2021



Voorwoord

In de vorige twee edities spraken we over de bijzondere tijden die we met elkaar doormaken. Gelukkig lijkt de coronapandemie nu onder controle te komen en mogelijk kunnen we de komende zomermaanden allemaal weer genieten van zaken die we gemist hebben. Het betekent hopelijk ook dat de werkzaamheden voor u allen in wat normaler en rustiger vaarwater zijn gekomen.

In deze eerste editie van 2021 bieden we u weer een mooie variatie aan artikelen aan.

We beginnen met een door Maartje Jacobs geschreven samenvatting van haar proefschrift 'Overwegingen voor antistolling bij atriumfibrilleren'. Maartje heeft tijdens de laatste Applicatiecursus een voordracht gehouden en we zijn blij dat ze in deze editie van TTA nader ingaat op een aantal onderwerpen rond de verdere optimalisatie van antistolling. Dit kan volgens haar onder andere via voorschrijven op basis van patiënt-

kenmerken en comediatie, het monitoren van de therapietrouw, maar bijvoorbeeld ook passende overbrugging bij VKA therapie als een patiënt een grote ingreep ondergaat.

Maarten Beinema beschrijft de eerste resultaten van zijn studie naar een nieuw doseeralgoritme op basis van de 'Bidirectionele Factor' voor het berekenen van de dosering van Vitamine K-antagonisten.

Namens de Commissie Interacterende Medicatie VKA's gaat Mariska van Laarhoven in op rode gist rijst als voedings-supplement. Dit wordt in Nederland steeds vaker gebruikt als alternatief voor een reguliere statine en bevat monacoline K als hoofdbestanddeel. Zij gaat in op de bij Lareb gemelde bijwerkingen.

Aansluitend op dit artikel legt Annemieke Horikx het verschil uit tussen een warenwetproduct en een geneesmiddel. Annemieke Horikx is apotheker, werkt bij het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP en is lid van dezelfde commissie als Mariska van Laarhoven.

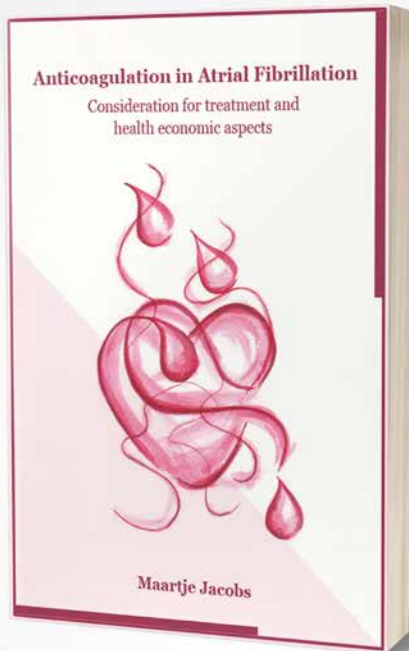
Eva Hamulyák neemt u mee in haar proefschrift over 'Antitrombotische therapie ter preventie van herhaalde miskramen in antifosfolipidensyndroom'. In haar artikel vat zij haar bevindingen samen door de meest relevante vragen voor de klinische praktijk, 'wie, wat en hoe' te adresseren.

In zijn proefschrift 'Informed decisions about treatment with anticoagulants' geeft Jasper van Miert extra informatie om een verstandige keuze over de behandeling met antistollingsmiddelen te kunnen nemen. Welke patiënten kunnen het beste overstappen op een direct oraal anticoagulans? Hoe kunnen we de kwaliteit van de behandeling met vitamine K-antagonisten voorspellen en verbeteren? Zijn bijdrage 'Opeenvolgende lage INR's voorspellen een slechte TTR' is een samenvatting van een van de artikelen uit zijn proefschrift.

De redactie hoopt u hiermee weer een gevarieerde en leerzame editie te hebben voorgeschoteld. Omdat we u graag voeden met voor uw dagelijkse praktijk relevante onderwerpen herhalen we ons verzoek om onderwerpen aan te dragen of zelf een bijdrage voor een volgende editie in te dienen. Reacties graag naar fnt@fnt.nl

De redactie wenst u een heel mooie zomer en een goede vakantie als u die nog voor de boeg heeft. En blijf vooral gezond!

inhoud



01 Voorwoord

02 Overwegingen voor antistolling bij atriumfibrilleren

06 Resultaten onderzoek BF algoritme

08 Rode gist rijst als voedingssupplement

09 Warenwetproduct of geneesmiddel: wat zijn de verschillen?

10 Antitrombotische therapie ter preventie van herhaalde miskramen in antifosfolipidensyndroom

15 Opeenvolgende lage INR's voorspellen een slechte TTR

Overwegingen voor antistolling bij atriumfibrilleren

Promovendus: Maartje Jacobs

Promotores: Dr. René van Hulst, Martini Ziekenhuis, afdeling Klinische Farmacie; Dr. Robert Tieleman, Martini Ziekenhuis, afdeling Cardiologie; Prof. dr. Maarten Postma, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), afdeling Global Health

Introductie

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende hartritme-stoornis met een verhoogd risico op een beroerte en overlijden¹⁻³. Effectieve beroerte-preventie zorgt voor een verbetering in de kwaliteit van leven en een lagere economische ziektelast. Antistolling zoals de orale vitamine K-antagonisten (VKA's) en de directe orale anticoagulantia (DOAC's) kunnen worden toegepast om het beroerterisico te reduceren. Het vroegtijdig detecteren en het gebruiken van juiste antistolling is cruciaal in het voorkomen van een beroerte. Verdere optimalisatie van antistolling kan onder andere via voorschrijven op basis van patiëntkarakteristieken en comedicatie, het monitoren van de therapietrouw maar bijvoorbeeld ook passende overbrugging bij VKA therapie als een patiënt een grote ingreep ondergaat.

Screenen op atriumfibrilleren

Screenen op AF kan helpen om vroegtijdig patiënten te detecteren zodat antistolling kan worden geïnitieerd om het

beroerterisico te reduceren. AF kan symptomatisch verlopen maar ook asymptomatisch, waardoor systematisch screenen op deze ritmestoornis van groot belang kan zijn om vroegtijdig te diagnosticeren en de juiste preventieve behandeling te starten. Ruim 360.000 mensen in Nederland weten dat ze atriumfibrilleren hebben. Naar schatting zijn er ook nog 80.000 mensen met AF die dit nog niet weten⁴. In een kosteneffectiviteitsanalyse werd de impact van een eenmalige AF screeningssessie geëvalueerd tijdens de jaarlijkse griepvaccinatie⁵. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een single-lead ECG met automatische AF detectie (MyDiagnostick®). Dit apparaat moet gedurende één minuut worden vastgehouden aan de metalen handvatten op het uiteinde van de 'stick'. Het geeft een rood symbool bij detectie van een AF episode, daarna kan het opgenomen ECG worden uitgelezen (m.b.v. USB connectie) en beoordeeld door de arts. De nieuw gediagnosticeerde patiënten werden gemodelleerd in een levenslange tijdshorizon waar het effect van het starten van antistolling na AF detectie werd berekend. Screening op AF bleek een kosteneffectieve en zelfs kostenbesparende interventie.



MyDiagnostick®

De investering in screeningskosten was slechts € 4,17 per gescreeende patiënt, met een gemiddelde besparing van € 764 per patiënt tot gevolg⁵. Screenen op AF kan een belangrijke bijdrage leveren aan vroege detectie van AF en het draagt bij aan het voorkomen van onder andere beroertes. Dit zorgt voor een verlaging van de gezondheidskosten en een verhoging van de kwaliteit van leven.

Voorschrijffouten bij DOAC's

Het voorschrijven van DOAC's vergt zorgvuldigheid vanwege de verscheidene criteria die gelden om de juiste dosis voor de individuele patiënt te bepalen. Hierbij moet rekening worden gehouden met patiëntgebonden factoren zoals leeftijd, gewicht en nierfunctie, maar ook comedicaatie. Het is daarom niet verwonderlijk dat in 9 tot 49% van de voorschriften fouten worden gevonden⁶⁻¹³. In een retrospectief onderzoek bekeken wij in hoeverre in het Martini Ziekenhuis in Groningen de DOAC's in patiënten met AF conform het registratiedossier werden voorgescreven.

Ruim 10% van de geïncludeerde patiënten kreeg initieel een verkeerde dosis voorgeschreven, waarbij onderdosereren iets meer voorkwam dan overdosereren¹⁴. In 14,1% van de voorschriften kon niet worden bepaald of de dosering correct was, omdat gegevens zoals gewicht of nierfunctie ontbraken in het patiëntendossier. Een gereduceerde dosis (de lage dosering van de DOAC die voor gebruik bij AF is goedgekeurd) was een voorspeller voor een fout voorschrift.

Voorschrijffouten kunnen eenvoudig worden voorkomen door alle patiëntinformatie voorhanden te hebben, waaronder ook nierfunctie, en deze factoren mee te wegen in het bepalen van de correcte DOAC-dosis. In deze analyse werd alleen gekeken naar het elektronische voorschrift van de arts; bij de controle van voorschriften voor DOAC's kan de apotheker duidelijk een toegevoegde waarde hebben. Idealiter zou ook de indicatie in de toekomst op het recept moeten worden vermeld, zodat een gedegen doseringscontrole kan worden uitgevoerd.

Therapietrouw

Therapietrouw is een belangrijk aspect bij DOAC's omdat reguliere monitoring niet meer plaatsvindt om de mate van stolling te bepalen. Therapietrouw bepaalt hiermee ook direct de effectiviteit van de antistolling. Real-world studies tonen aan dat therapietrouw in de klinische praktijk lager ligt dan in gecontroleerde klinische trials¹⁵⁻²¹. Retrospectief onderzoek, binnen dit promotie-onderzoek uitgevoerd in een Nederlandse en Zweedse database, verkende de therapietrouw.

AF-patiënten die een DOAC gebruikten hebben een zeer hoge secundaire therapietrouw van >90%, waarbij therapietrouw werd gedefinieerd als tenminste 80% van de tijd de medicatie in bezit hebben, de zogenoemde Medication Possession Ratio^{22,23}. Het gaat hier alleen om de specifieke groep patiënten die al ten minste honderdtachtig dagen aaneensluitend een DOAC gebruikten. De resultaten zeggen enkel iets over secundaire therapietrouw omdat patiënten vanwege voorgenoemd inclusie-criterium al primair therapietrouw zijn. Dit laat zien dat AF-patiënten die langdurig een DOAC gebruiken ook trouw hun medicatie blijven nemen. Meer aandacht zou moeten worden besteed aan de startperiode om daar goede therapietrouw te waarborgen, omdat vanuit de literatuur bekend is dat veel patiënten vroegtijdig hun medicatie stoppen ofwel verkeerd gebruiken^{18,24}.

Overbrugging

Het perioperatieve antistollingsbeleid bij een ingreep hangt af van het type antistolling dat wordt gebruikt, het risico van de ingreep en het tromboserisico van de patiënt. Voor VKA's kan een overbruggingstherapie (bridging) met laag-moleculair gewichtsheparines (LMWH) gewenst zijn als het type ingreep, alsmede het patiënten profiel, dat vereist²⁵. Het is echter ook bekend dat overbruggingstherapie het bloedingsrisico significant verhoogt waardoor het de vraag is of overbrugging wel altijd gewenst is. De BRIDGE trial liet geen toegevoegde waarde zien voor overbrugging bij AF patiënten, maar het ging in deze studie om patiënten met een relatief laag beroeterisico en daardoor is de klinische waarde van de resultaten mogelijk beperkt²⁶. Het bloedingsrisico (HASBLED) alsmede het beroeterisico (CHA₂DS₂-VASC) van de patiënt zijn belangrijke factoren die moeten worden meegewogen.

Een mathematisch model werd ontwikkeld om het wel of niet overbruggen te vergelijken in een fictief cohort AF patiënten die een grote ingreep ondergingen waarbij langdurig staken van antistolling gewenst kan zijn²⁷. Het INR verloop werd gesimuleerd, waarbij het risico op bloedingen en beroertes werd bepaald o.b.v. INR alsmede beroerte- en bloedingsrisico van de patiënten.

Deze evaluatie liet zien dat overbrugging alleen voordelen heeft in patiënten met een laag bloedingsrisico (HASBLED score gelijk aan of kleiner dan 2) en een hoog beroeterisico (CHA₂DS₂-VASC score 6 of hoger). In **figuur 1** is het effect van perioperatieve overbrugging visueel weergegeven. De post-procedurele tijd tot het bereiken van de gewenste INR heeft tevens een significante invloed op de resultaten: er werd geen significant effect van



Figuur 1: Beslissingsmatrix perioperatieve overbrugging, gestratificeerd voor CHA₂DS₂-VASc en HAS-BLED scores, voor leeftijdscategorieën en geslacht. CHA₂DS₂-VASc, hartfalen, hypertensie, leeftijd, diabetes, beroerte, TIA of trombo-embolie, vasculaire ziekte, leeftijd en geslacht.; HAS-BLED, hypertensie, abnormale nier- en leverfunctie, beroerte, bloeding, labiele INR, oudere, drugs/alcohol.

overbrugging gevonden als de gewenste INR binnen vijf dagen werd bereikt. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de INR een goede voorspellende waarde heeft, maar bloedingen vinden niet altijd plaats bij een hoge INR c.q. trombotische events niet altijd bij een subtherapeutische INR. Clinici moeten een besluit tot overbrugging nemen op basis van het individuele bloedingsrisico, het beroerterisico en de verwachte post-procedurele INR.

In de praktijk zal slechts een zeer klein deel van de AF patiënten profijt hebben van overbrugging.

Conclusie

De resultaten uit dit proefschrift laten zien dat gezondheidszorg moet worden geleverd op een manier die het beste bij de patiënt past, ofwel: geïndividualiseerde behandelkeuzes om AF risico

Atriumfibrilleren patiënten met een indicatie voor overbrugging bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico conform Nederlandse richtlijn²⁸:

- Geïsoleerd atriumfibrilleren, zonder klepgebrek, met CHA₂DS₂-VASc: 8 tot 9
- Geïsoleerd atriumfibrilleren met reumatische hartziekte
- Atriumfibrilleren met mechanische hartklep
- Atriumfibrilleren met recent (< 6 maanden) herseninfarct/TIA ongeacht de CHA₂DS₂-VASc score

management te optimaliseren wat leidt tot verbeterde patiënt uitkomsten. Beroertes veroorzaken een grote economische last voor de maatschappij en daarom zijn vroege AF detectie en beroerte preventie een belangrijk onderdeel van zorgoptimalisatie. ●

Referenties

1. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation* 1998;98:946-952.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8
4. Cijfers hart- en vaatziekten 2019. Hartstichting. <https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/feiten-en-cijfers-hart-en-vaatziekten> bezocht op 22-12-2020.
5. Jacobs MS, Kaasenbrood K, Postma MJ, et al. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace*. 2018;20:12-18.
6. Mitrovic D, Drost-Wijnne J, Joachemsen G, Meijerink H. Richtlijn-adherentie bij het voorschrijven van direct werkende orale anticoagulantia. *Pharmaceutisch Weekblad* 2017 (2017;2:a1640).
7. Howard M, Lipshutz A, Roess B, et al. Identification of risk factors for inappropriate and suboptimal initiation of direct oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:149-56.
8. Simon J, Hawes E, Deyo Z, Bryant Shilliday B. Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:525-530.
9. Pattullo CS, Barras M, Tai B, et al. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J*. 2016;46:812-8.
10. Armbruster AL, Buehler KS, Min SH, et al. Evaluation of dabigatran for appropriateness of use and bleeding events in a community hospital setting. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7:376-84.
11. Basaran O, Filiz Basaran N, Cekic EG, et al. PRescriptiOn PAtTERns of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation (PROPER study). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:384-91.
12. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open*. 2013;3:10.1136/bmjopen-2013-002758.
13. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-604.
14. Jacobs MS, Van Hulst M, Campmans Z, Tieleman RG. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Netherlands Heart Journal*. 2019;27:371
15. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013;11:1295-9
16. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014;30: 2461-9
17. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495-504
18. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1150-7
19. McHorney CA, Crivera C, Laliberte F, et al. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015;31:2167-73
20. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention for newly diagnosed and treatment-naive atrial fibrillation patients: an update using 2013-2014 data. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:958-67
21. McHorney CA, Peterson ED, Laliberte F, et al. Comparison of adherence to rivaroxaban versus apixaban among patients with atrial fibrillation. *Clin Ther* 2016;38:2477-88
22. Karve S, Cleves MA, Helm M, et al. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2303-10
23. Jacobs MS, Schouten JF, De Boer PT, et al. Secondary adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands. *Curr Med Res and Opin*. 2018;34(10):1839-1847
24. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging* 2014;31:283-9
25. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37:2893-962.
26. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2015;373:823-33.
27. Van der Pol S, Jacobs MS, Meijer K, et al. Perioperative Bridging of Vitamin K Antagonist Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: Only a Very Small Group of Patients Benefits. *Europace*. 2019;21(5):716-723
28. Richtlijn Antitrombotisch Beleid. Nederlandse Internisten Vereniging. 2020. https://richtlijnen database.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/periprocedureel_beleid_bij_antistolling.html

Resultaten onderzoek BF algoritme

Maarten Beinema

Medisch Leider Trombosedienst Deventer Doetinchem Winterswijk, Trombosedienst Tiel en Regionaal Antistollingscentrum Deventer.

Inleiding

In 2016 hebben we een nieuw algoritme beschreven (de Bidirectionele Factor oftewel BF) voor het berekenen van de dosering van Vitamine K-antagonisten (VKA's)¹. Dit algoritme was gebaseerd op het gegeven dat de INR (International Normalized Ratio) die wordt gebruikt voor het doseren niet een rechte lijn is die evenwijdig loopt met de afname van de stollingscapaciteit van het bloed, maar een exponentiële curve is. Het nieuwe algoritme is gebaseerd op het omrekenen van de INR naar een nieuw factor, die wel uitkomt in een rechte lijn. Op basis van deze nieuwe factor is vrij eenvoudig de nieuwe dosering te berekenen. In de berekening is ook een stabiliteitsfactor opgenomen, die rekening houdt met de mate van stabiliteit van de patiënt in de periode voorafgaand aan de huidige INR.

Het algoritme was retrospectief getest en bleek goed te werken. De volgende fase was een prospectieve studie. Met ondersteuning van de FNT is een studieopzet beschreven die is voorgelegd aan de METC. Vervolgens werden er studie-locaties gezocht en in alle locaties is de studie voorgelegd aan de Lokale Toetsings Commissie.

Methode

Het algoritme is ingebouwd in twee Trombosedienst Informatie Systemen (Trodis [ASolutions] en Portavita). Eind 2019 en begin 2020 zijn de deelnemende locaties overgegaan naar het nieuwe algoritme. Er is voor gekozen om de kwaliteitscijfers van de oude situatie in 2019 te vergelijken met die van 2020. Het onderzoek is een open onderzoek. Primaire uitkomst was het aantal geaccepteerde doseervoorstellen ten opzichte van het totaal aantal voorstellen. Beide systemen kennen drie categorieën voorstellen: Goed/lijs 1, Experimenteel/Lijs 2 en Niet/lijs 3. Ook binnen deze lijsten is gekeken naar de acceptatie. Als secundair eindpunt gold de Tijd in Therapeutische Range (TTR) over beide jaren.

Binnen Trodis is een maximale aanpassing van 2,5% aangehouden om een voorstel als akkoord te bevinden. Bij Portavita is aangehouden dat de doseerstap +/-1 stap als akkoord werd bevonden.

Met het nieuwe algoritme zijn ook aanpassingen gedaan voor de berekening van de wegzendtermijn en de voorlooptdoseringen. Alhoewel deze aanpassingen niet tot het algoritme sec behoren hebben we wel naar de resultaten van de aanpassingen gekeken.

Resultaten

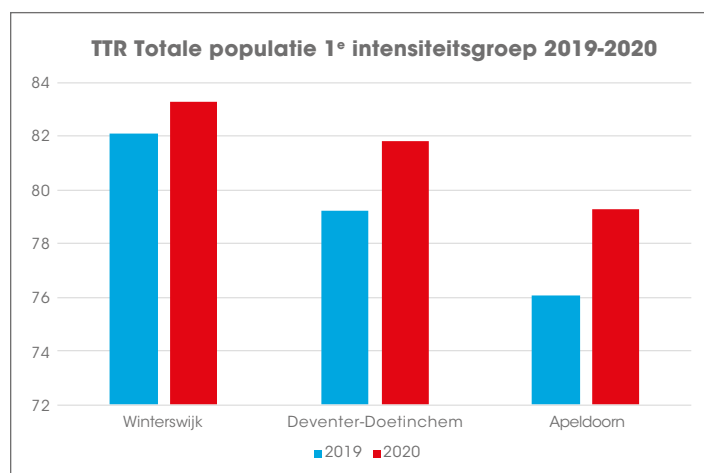
Vanwege het wegvallen van de promovendus die het onderzoek zou uitvoeren en het uitbreken van de COVID-19 pandemie is het aantal deelnemende locaties beperkt gebleven tot vier: Apeldoorn, Winterswijk, Doetinchem en Deventer. Deventer gebruikt Trodis, de rest Portavita. Vanwege de optie om de resultaten nog te publiceren in een internationaal tijdschrift kan niet alles in dit artikel worden gepubliceerd. We willen in dit tijdschrift alvast enkele aspecten uit deze studie delen.

Het aantal voorstellen is gestegen van 86% tot 95%. Dit betekent dat er nagenoeg altijd een voorstel is gedaan, tenzij een patiënt helemaal nieuw was of dat er om andere redenen te weinig informatie uit het verleden was.

Het aantal akkoord bevonden doseringen ten opzichte van het totaal aantal voorstellen was bij Portavita gestegen van 75% naar 80%. In 5% van de gevallen werd de doseerstap aangepast. In Trodis was het aantal goede doseringen gestegen van 79% naar 85%.

De acceptatie binnen de lijst Goed was 97%, bij lijst Experimenteel 90% en bij lijst Niet 65%.

De TTR is, hoewel nog niet alle resultaten gepubliceerd zijn, voor alle locaties gestegen. Voor alle locaties geldt dat de gemiddelden boven het landelijk niveau liggen.



De berekening van de wegzendtermijn liet ook een lichte stijging zien van het aantal geaccepteerde gevallen.



Discussie

Met het nieuwe algoritme kan in 95% van de gevallen een doseervoorstel worden gedaan. In 80-85% van de gevallen is het voorstel acceptabel, wat betreft de gemiddelde dosering. De grootste acceptatie is in lijst Goed/1 en de laagste in de lijst Niet/3, hetgeen natuurlijk ook te verwachten is. Een grote sprong is gemaakt in lijst Experimenteel/2 van 83 naar 90%. Hiermee is aangetoond dat het nieuwe algoritme goed bruikbaar is voor het maken van doseervoorstellen.

Er zijn natuurlijk enkele zaken die moeten worden genoemd. Ten eerste is 2019 niet één op één te vergelijken met 2020, omdat het aantal patiënten is blijven dalen. Vaak wordt gezegd dat de makkelijk te doseren patiënten het eerst overgaan op een DOAC, hetgeen juist de cijfers van deze studie sterker maakt. Ten tweede is deze studie een open studie, hetgeen bij sommige doseerders er toe kan leiden om een voorstel sneller of juist minder snel te accepteren.

Ten derde is het acceptatiecriterium bij Portavita van +/- 1 stap als zijnde acceptabel wat grofmazig, omdat dit bij hoge doseringen een gering verschil laat zien, maar bij lage stappen grote verschillen heeft. Gelukkig lijken de cijfers van Portavita en Trodis op elkaar, zodat het toch een juiste indicatie lijkt te geven. Al met al hebben we aangetoond dat het BF algoritme goed werkt in de praktijk en een hoge mate van acceptatie heeft, al

blijft controle wel noodzakelijk, met name bij de wat complexere situaties.

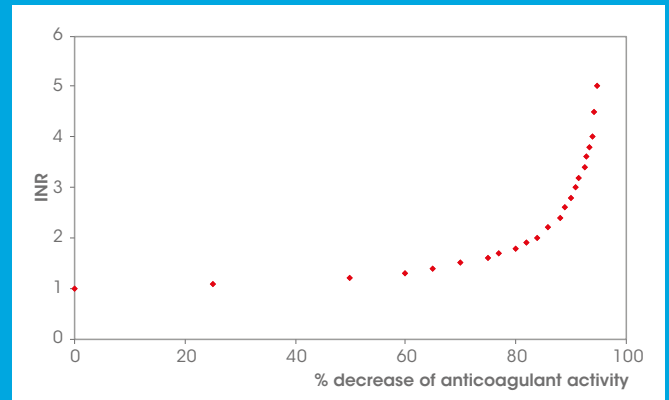
Veel dank is verschuldigd aan de FNT voor het ondersteunen van deze studie, aan ASolutions en Portavita voor hun inzet en aan de medewerkers van de locaties. ●

Referentie

1. Beinema MJ, van der Meer, F J, Brouwers JR, Rosendaal FR. Optimization of vitamin K antagonist drug dose finding by replacement of the international normalized ratio by a bidirectional factor: validation of a new algorithm. J Thromb Haemost 2016 ;14(3):479-84.

De Bidirectionele Factor

De INR-curve verloopt exponentieel, wanneer je deze uitzet tegen de afname van de stollingsfactoren.



Je kan de INR omrekenen met een eenvoudige formule tot een nieuwe factor (BF) met een eenvoudige formule:

$$BF = - (1 - \ln(INR))$$

De schaal van de BF verloopt van -1 tot +1, vandaar bidirectioneel.

Met behulp van de BF kun je eenvoudig de nieuwe dosering berekenen:

$$MDD = PD - (PD * SF * BF)$$

MDD = Nieuw dagelijks gemiddelde

PD = Oud dagelijks gemiddelde

SF = Stabiliteits Factor: een getal dat iets zegt over de mate van stabiliteit van de dosering in het verleden.



Rode gist rijst als voedingssupplement

Mariska van Laarhoven namens Commissie Interacterende medicatie VKA's

Het voedingssupplement rode gist rijst wordt in Nederland steeds vaker gebruikt als alternatief voor een reguliere statine. In China wordt rode gist rijst al eeuwen toegepast als kruidenmedicijn. Het bevat naast andere monacolines, monacoline K als hoofdbestanddeel, wat qua molecuulstructuur gelijk is aan lovastatine, de eerste statine die als geneesmiddel op de markt kwam. In veel andere landen is dit nog steeds als geneesmiddel verkrijgbaar.

Vanaf 10 mg monacoline K mag een fabrikant de claim: "draagt bij aan het behoud van normale cholesterolgehalte in het bloed" gebruiken¹. De preparaten die momenteel op de markt zijn vallen onder toezicht van de warenwet. Dit betekent onder andere dat, anders dan bij de geneesmiddelenwet, fabrikanten niet hoeven aan te tonen dat het werkzaam bestanddeel in het product gelijk is aan de hoeveelheid die wordt geclaimd. Tevens zijn er andere eisen aan de kwaliteit van de gebruikte grondstoffen. Ook zijn warenwetmiddelen niet opgenomen in een register zoals wel bij geregistreerde geneesmiddelen het geval is. Het is daarom moeilijk te traceren welke rode gist rijstproducten te verkrijgen zijn in Nederland. De Europese Commissie onderzoekt momenteel of de preparaten in de toekomst ook onder de warenwet blijven vallen².

Lareb heeft een analyse naar rode gist rijstpreparaten laten uitvoeren waaruit bleek dat de hoeveelheid monacoline K in verschillende preparaten sterk varieert. Daarnaast kunnen de producten ook de giftige stof citrinine bevatten, welke ontstaat tijdens de gisting van rijst. Dit is in de analyse van Lareb onvoldoende onderzocht om uit te sluiten dat dit afwezig is bij de preparaten op de Nederlandse markt.

Bij Lareb worden steeds meer bijwerkingen gemeld van rode gist rijstsupplementen. Ze komen overeen met de bijwerkingen van statines. Ook is een aantal meldingen van ontregeling van de INR gedaan. Interessant is dat twee meldingen ook een lagere INR melden, iets wat niet in lijn is met de verwachting met lovastatine en andere statines.³

De Standaard interacterende medicatie VKA bewaakt niet op voedingssupplementen met rode gist rijst. Naar aanleiding van de analyse van Lareb is dit ook niet direct noodzakelijk. Wel geeft dit rapport aan dat wanneer er een onverklaarbare variatie in INR wordt gemeten en patiënten dit product gebruiken, het belangrijk is om hier melding van te doen bij Lareb.

Concluderend zit er in de huidige rode gist rijstproducten veel variatie in de kwaliteit van de gebruikte grondstof, het daadwerkelijke gehalte monacoline K en de mogelijke aanwezigheid van onzuiverheden welke ook bijwerkingen kunnen veroorzaken. ●

Referenties

1. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to chitosan and reduction in body weight (ID 679, 1499), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 4663), reduction of intestinal transit time (ID 4664) and reduction of inflammation (ID 1985) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2011.2214>
2. "https://www.npninfo.nl/nieuws-en-persberichten/verkoop-rode-gist-rijst-supplementen-in-europa/ geraadpleegd 19-11-2020"
3. "https://www.lareb.nl/news/rode-gist-rijst-dezelfde-bijwerkingen-als-statines-1 geraadpleegd 23-11-2020".

Warenwetproduct of geneesmiddel: wat zijn de verschillen?

drs. A. (Annemieke) Horikx, apotheker, KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum

Uit het Apotheek- en Huisartsen Informatie Systeem (AIS/HIS) komt, zoals Mariska van Laarhoven beschrijft, geen signaal als een acenocoumarol/fenprocoumon gebruikende patiënt, rode gist rijst preparaat aanschaff. Waarom niet?

Dit komt omdat rode gist rijst preparaten warenwetproducten zijn. Deze producten zijn, in tegenstelling tot geneesmiddelen, niet opgenomen in een landelijk en/of Europees geneesmiddelenregister. Er kan daarom geen sluitende medicatiebewaking worden uitgevoerd.

Wanneer is een product een geneesmiddel?

Een middel mag zich pas een geneesmiddel noemen als het middel door de EMA (European Medicines Agency) of CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) is geregistreerd als een geneesmiddel. Een geneesmiddel heeft als kenmerk(en) het voorkomen, het behandelen en/of genezen van ziekte(n) door wijzigen van fysiologische functies via farmacologische, metabolische of immunologische mechanisme(n).

Wanneer is een product een warenwetproduct?

Producten met een farmaceutische vorm en/of met een farmaceutisch uiterlijk, ook gezondheidsproducten genoemd, die niet voldoen aan de kenmerken van een geneesmiddelen, vallen onder de warenwet.

De vraag dringt zich dan op waarom rode gist rijst preparaat als warenwetproduct en niet als een geregistreerd geneesmiddel is aangemerkt. Immers rode gist rijst bevat de stof monacoline K dat erg veel gelijkenis heeft met het geregistreerd geneesmiddel lovastatine en daarmee kenmerken heeft van een geneesmiddelen.

Voor een antwoord hierop moeten we terug naar 2009, naar een uitspraak van het Europees Gerechtshof (zaak Hecht Pharma, case C-140/07)¹. In die zaak is bepaald dat de hoeveelheid van de werkzame stof (hier de statine-achtige stof monacoline K) mede bepaalt of een product onder de Geneesmiddelenwet of Warenwetwet moet vallen. Louter en alleen de aanwezigheid van een (werkzame) stof werd als onvoldoende beschouwd.

Overigens, zoals in het voorgaande artikel is aangegeven, onderzoekt de Europese Commissie of de rode gist rijst preparaten in de toekomst ook onder de Warenwet moeten blijven vallen of dat alleen preparaten boven een bepaalde dosis per toedieningseenheid als geneesmiddel moeten worden aangemerkt.

Geen centraal register voor warenwetproducten

Gezondheidsproducten die onder de Warenwet vallen zijn niet opgenomen in een centraal register. Het is daarom niet bekend

welke rode gist rijst preparaten op de markt zijn en in welke concentratie de werkzame stof aanwezig is het in het product. Ook is niet na te gaan of een preparaat weer van de markt is gehaald.

Bij geneesmiddelen is dit anders geregeld. Alle door de EMA of het CBG toegelaten geneesmiddelen zijn in een register, www.geneesmiddeleninformatiebank.nl, opgenomen en door iedereen te raadplegen. Ook is na te lezen hoeveel van een werkzame stof(fen), per toedieningseenheid, aanwezig is in een preparaat en welke hulpstof(fen) zijn toegevoegd.

Controle vooraf voor geneesmiddelen

Geneesmiddelen worden vooraf, door EMA of CBG, gecontroleerd op hun veiligheid en werkzaamheid.

Voor warenwetproducten geldt ook dat deze producten de gezondheid of veiligheid van de gebruiker niet in gevaar mogen brengen. Echter deze verantwoordelijkheid hiervoor ligt bij de producent zelf en niet bij een overheidsinstantie.

Kort door de bocht kan worden gezegd dat alleen na een vraag, incident of een calamiteit, controle van het warenwetproduct door een overheidsinstantie, achteraf dus, plaats vindt.

Reclame en aanprijzing van een product

Er gelden wel restricties aan het aanprijzen van warenwetproducten. Er mogen alleen gezondheidsclaim(s) worden toegekend aan het preparaat die niet verder gaan dan dat het een goede gezondheid in stand houdt of bevordert. Er mag geen werking, bijvoorbeeld 'verlaging van cholesterol', worden geclaimd.

Terug naar de medicatiebewaking

Zoals aangegeven, geneesmiddelen zijn allemaal terug te vinden in een openbaar register. Het is exact bekend welke geneesmiddelen, met welk werkzame stof of hulpstof op de markt zijn. Hierdoor is een sluitende medicatiebewaking op geneesmiddelen (en hulpstoffen) mogelijk.

Vanwege het ontbreken van een register voor warenwetproducten, is het niet bekend welke gezondheidsproducten, waaronder bijvoorbeeld rode gist rijst preparaten, in Nederland worden verkocht. En soms is ook niet bekend hoeveel werkzame stof per toedieningseenheid in een preparaat zit.

Het is om die reden niet mogelijk om een sluitende en betrouwbare medicatiebewaking te voeren op dit gezondheidsproducten. ●

Referentie

1. <https://www.recht.nl/vakliteratuur/gezondheidsrecht/artikel/182022/hof-van-justitie-eg-15-01-2009-c-140-07/>



Antitrombotische therapie ter preventie van herhaalde miskramen in antifosfolipidensyndroom

Eva N. Hamulyák¹, Luuk J.J. Scheres^{1,2}, Mariëtte Goddijn³ en Saskia Middeldorp^{1,2}

1. Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.
2. Afdeling Interne Geneeskunde, Radboud Institute of Health Sciences (RIHS), Radboud UMC, Nijmegen.
3. Centrum voor Voortplantingsplantingsgeneeskunde, Afdeling Obstetrie & Gynaecologie, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Promovenda: Eva N. Hamulyák

Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC – locatie AMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Afdeling Interne Geneeskunde, OLVG, Amsterdam.

Promotor: Prof. Dr. Saskia Middeldorp

Copromotores: Dr. Barbara A. Hutten, Dr. Luuk J.J. Scheres

E-mail: e.n.hamulyak@amsterdamumc.nl

Link naar proefschrift: <https://dare.uva.nl/>

Link naar originele publicatie: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.15290>

Samenvatting

- Antitrombotische therapie wordt aanbevolen ter preventie van miskramen bij vrouwen met antifosfolipidensyndroom.
- De combinatie van heparine en acetylsalicylzuur tijdens de zwangerschap leidt tot meer levend geboren kinderen in vrouwen met herhaalde miskramen en antifosfolipidensyndroom.
- Het beschikbare wetenschappelijke bewijs is echter van lage kwaliteit en van lage bewijskracht.

Introductie

Herhaalde miskramen, het verlies van twee of meer zwangerschappen, komt wereldwijd voor bij ongeveer 1% van de vrouwen. Bij ongeveer de helft van deze vrouwen kan geen oorzaak worden achterhaald¹. Een van de mogelijke oorzaken is het antifosfolipidensyndroom, een heterogene auto-immuunziekte die zich kan presenteren met zowel obstetrische als trombotische complicaties. Voor de diagnose antifosfolipidensyndroom dient er naast deze klinische manifestaties ook sprake te zijn van persisterende antifosfolipiden antistoffen, getest op twee verschillende momenten met tenminste 12 weken tussen de testmomenten². Antifosfolipiden antistoffen zijn het lupus anticoagulans (LAC), de anticardiolipine antistoffen (aCL) en de anti-beta-2-glycoprotein-I (aB2GPI) antistoffen. Deze antistoffen

zijn aanwezig in ongeveer 15% van de vrouwen met herhaalde miskramen in het eerste trimester^{3,4}. Obstetrische manifestaties van het antifosfolipidensyndroom, i.e. herhaalde vroege miskramen, foetale dood, (pre)eclampsie, intra-uteriene groei-vertraging en andere gevolgen van placentale insufficiëntie, kunnen voorkomen in vrouwen met en zonder een voor-geschiedenis van trombose.

Het mechanisme voor het ontwikkelen en persisteren van antifosfolipiden antistoffen, alsmede de grote variatie in klinische manifestaties is nog niet volledig opgehelderd. Recente hypothesen beschrijven een vervlochten pathofysiologisch mechanisme waarin zowel het stollingssysteem als inflammatie zijn betrokken^{5,6}. Antitrombotische therapie reduceert het risico op een recidief trombose, veneus of arterieel, in antifosfolipidensyndroom^{7,8}. Zowel acetylsalicylzuur als heparine hebben een gunstig effect in het tegengaan van stolling en inflammatie^{9,10}. Het is mogelijk dat ditzelfde mechanisme bijdraagt aan de reductie van het risico op miskramen bij het antifosfolipidensyndroom. Internationale richtlijnen raden daarom aan om te testen op antifosfolipiden antistoffen in vrouwen met twee of meer miskramen en zo nodig antitrombotische therapie te starten^{11,12}.

Middels een systematische review en meta-analyse van wetenschappelijk bewijs, beschikbaar uit gerandomiseerde klinische

Tabel 1. Uitkomsten voor de primaire vergelijkingen: Aspirine versus placebo en Heparine + aspirine versus aspirine monotherapie

Studie interventie aantal participanten	Aspirine versus placebo 1 RCT, 40 participanten		Risk ratio (95% BI; I ²)	Heparine + aspirine versus aspirine 5 RCTS, 1295 participanten			Risk ratio (95% BI; I ²)
Levend geboorte	16/20 (80%)	17/20 (85%)	0.94 (0.71-1.25)	Heparine: • LMWH: • UFH:	558/640 (87%) 506/570 (89%) 52/70 (74%)	442/655 (67%) 412/585 (70%) 30/70 (43%)	1.27 (1.09-1.49; I ² 48%) 1.20 (1.04-1.38) 1.74 (1.28-2.35)
Miskraam ¹	4/20 (20%)	3/20 (15%)	1.33 (0.34-5.21)	Heparine: • LMWH: • UFH:	82/640 (13%) 64/570 (11%) 18/70 (26%)	213/655 (33%) 173/585 (30%) 40/70 (57%)	0.48 (0.32-0.71; I ² 53%) 0.55 (0.26-1.16) 0.46 (0.29-0.71)
Pre-eclampsie	3/16 (19%)	3/17 (18%)	1.06 (0.25-4.52)		2/52 (4%)	2/30 (7%) ²	0.57 (0.10-3.14; I ² 0%)
Complicaties in de moeder							
• Bloeding	9/20 (45%)	7/20 (35%)	1.29 (0.60-2.77)		3/20 (15%)	1/11 (9%) ³	1.65 (0.19-14.03)
• Hit	NA	NA	-		0/70 (0%)	0/70 (0%)	-
• Allergische reactie	NA	NA	-		0/45 (0%)	0/45 (0%)	-
• Veneuze trombose	NA	NA	-		0/92 (0%)	0/90 (0%)	-
• Arteriele trombose	2/16 (13%)	NA	-		0/92 (0%)	0/90 (0%)	-
Vroeggeboorte	1/16 (6%)	0/17 (0%)	5.29 (0.27-102.49)	Heparine: • LMWH: • UFH:	13/92 (14%) 2/40 (5%) 11/52 (21%)	9/64 (14%) 4/34 (12%) 5/30 (17%)	0.93 (0.42-2.07; I ² 0%) 0.42 (0.08-2.18) 1.27 (0.49-3.27)
Intrauteriene groei restrictie		4/17 (24%)	0.27 (0.03-2.13)		6/52 (12%)	2/30 (7%) ²	1.73 (0.37-8.04; I ² 0%)
Complicaties in het kind							
• Congenitale malformaties	1/16 (6%)	1/17 (6%)	1.06 (0.07-15.60)				-
• Neonatale bloeding	NA	NA	-				-
GRADE	Very low certainty evidence⁴			Low certainty evidence⁵			

RCT = randomized controlled trial; LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; NA = not assessed; BI = betrouwbaarheidsinterval; HIT = heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

¹ Zowel levend geboorte als miskraam worden gerapporteerd als uitkomst om vergelijkingen met andere studies te vereenvoudigen.

² Twee gerandomiseerde studies met 82 participanten: Kutteh 1996a en Rai 1997 – beide vergeleken UFH + aspirine met aspirine monotherapie^{17,18}.

³ Een gerandomiseerde studie met 31 participanten: Kutteh 1996a – vergeleek UFH + aspirine met aspirine monotherapie¹⁷.

⁴ Een niveau gedowngrade in verband met ernstig risico op selection, attrition bias. Twee niveaus gedowngrade vanwege zeer ernstige imprecisie; weinig participanten en brede betrouwbaarheidsintervallen die geen effect van de interventie niet uitsluiten

⁵ Een niveau gedowngrade vanwege ernstig risico op bias door limitaties (selection, attrition, reporting bias), een niveau gedowngrade vanwege ernstige inconsistentie; heterogeniteit in interventies (I² > 45%).

trials, hebben wij het effect van verschillende antitrombotische therapieën op zwangerschapsuitkomsten in vrouwen met antifosfolipidensyndroom en herhaalde miskramen (zonder een voorgeschiedenis van trombose) geëvalueerd¹³. De primaire uitkomst was het percentage levend geboren kinderen. Daarnaast werd gekeken naar bijwerkingen van de antitrombotische behandeling. Elf klinische trials met in totaal 1672 deelnemende vrouwen voldeden aan de door ons gestelde inclusiecriteria. Hier vatten we onze bevindingen samen door de vragen, meest relevant voor de klinische praktijk, 'wie, wat en hoe' te adresseren.

Wie moet er behandeld worden?

Bij vrouwen met persisterende antifosfolipiden antistoffen en herhaalde vroege miskramen (drie of meer) is het advies behandeling te geven tijdens de volgende zwangerschap op basis van gerandomiseerde klinische studies^{11,12}. Voor vrouwen met persisterende antifosfolipiden antistoffen en late miskramen

of late zwangerschapscomplicaties is geen direct wetenschappelijk bewijs beschikbaar. Op basis van gegevens uit studies naar vroege miskramen is het redelijk om aan te nemen dat antitrombotische behandeling mogelijk ook effectief is bij vrouwen met late miskramen of complicaties. Voor vrouwen met persisterende antifosfolipiden antistoffen maar zonder een voorgeschiedenis van obstetrische complicaties, dan wel 'slechts' twee eerdere miskramen is geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar. Behandeling kan overwogen en besproken worden met patiënt op individuele basis.

Wat is de optimale behandeling?

Acetylsalicylzuur monotherapie

Één studie in slechts 40 vrouwen vergeleek acetylsalicylzuur-behandeling met placebo tijdens de zwangerschap; er werd geen verschil in aantal levend geboren kinderen tussen beide groepen aangetoond (risk ratio 0,94; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,71-1,25) (Tabel 1)¹⁴. Het risico op selectiebias werd

Tabel 2. GRADE-systeem voor het evalueren van kwaliteit van bewijs

GRADE
Bewijsniveaus en definities¹
<ul style="list-style-type: none">• Hoge kwaliteit Het is onwaarschijnlijk dat toekomstig onderzoek ons vertrouwen in het geschatte behandel­effect zal veranderen.• Middelmatige kwaliteit Toekomstig onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op de betrouwbaarheid van het geschatte behandel­effect en mogelijk het geschatte effect veranderen.• Lage kwaliteit Toekomstig onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op de betrouwbaarheid van het geschatte behandel­effect en waarschijnlijk het geschatte effect veranderen.• Zeer lage kwaliteit Iedere schatting van het behandel­effect is onzeker
Factoren die het bewijsniveau met 1 niveau kunnen verlagen of verhogen
<ul style="list-style-type: none">• Factoren die de kwaliteit van het bewijs kunnen verlagen<ul style="list-style-type: none">- Studiebeperkingen- Inconsistente resultaten tussen trials- Indirect bewijs- Onnauwkeurigheid- Publicatiebias• Factoren die de kwaliteit van het bewijs kunnen verhogen<ul style="list-style-type: none">- Groot behandel­effect- Verdenking op confounding die een behandel­effect zou doen afnemen- Dose-responsgradiënt

Gebaseerd op Gyatt et al (2008)²⁴. Tabel origineel verschenen in Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde door Ahmed Ali et al (2014)²⁵.

GRADE = 'Grading of recommendation assessment, development and evaluation'

¹ Initieel krijgt het bewijs op basis van gerandomiseerde studies het predicaat 'hoge kwaliteit'; het overige bewijs krijgt het predicaat 'lage kwaliteit'

als hoog inschat vanwege het incompleet rapporteren van de uitkomst data (GRADE: zeer lage kwaliteit bewijs, **Tabel 2**). De relatief kleine studiepopulatie en methodologische beperkingen van deze studie maken dat harde conclusies ten aanzien van de rol van acetylsalicylzuur monotherapie, in het voorkomen van herhaalde miskramen in deze populatie, niet mogelijk zijn. Acetylsalicylzuur is daarentegen wel effectief in het verlagen van het risico op pre-eclampsie in hoog risico vrouwen^{15,16}. Gegeven dat vrouwen met persisterende antifosfolipiden antistoffen in deze hoog risico categorie vallen, is het goed te verdedigen om laag gedoseerde acetylsalicylzuur ter preventie van pre-eclampsie te geven tijdens de zwangerschap.

Heparine in combinatie met acetylsalicylzuur

In 5 studies met in totaal 1295 vrouwen werd heparine (ongefractioneerde heparine [UFH] of laag molecuulgewicht heparines [LMWH]) in combinatie met acetylsalicylzuur vergeleken met alleen acetylsalicylzuur behandeling¹⁷⁻²¹. In een random effects meta-analyse was de gepoolde risk ratio voor een levend geboren kind 1,27 (95% BI 1,09-1,49, I² = 48%) ten faveure van heparine in combinatie met acetylsalicylzuur (GRADE: lage kwaliteit bewijs). Er was sprake van significante heterogeniteit tussen de subgroepen LMWH en UFH: de risk ratio voor LMWH plus acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur alleen was 1,20 (95% BI 1,04-1,38); de risk ratio voor UFH plus acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur monotherapie was 1,74 (95% BI 1,28-2,35).

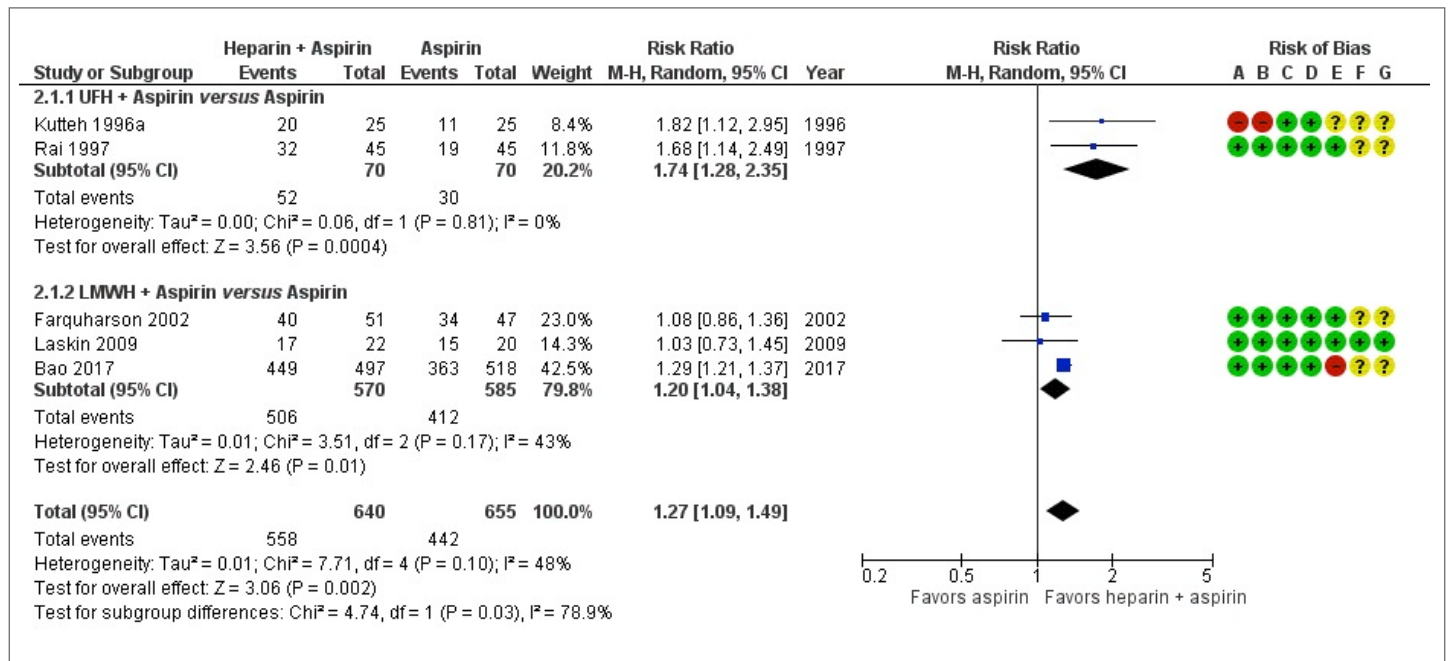
Het aantal levend geboren kinderen in de acetylsalicylzuur studie-armen van de UFH-studies was opvallend laag, 42,9% vergeleken met 70,4% in de LMWH-studies (**Figuur 1**). Mogelijk leidt dit tot een overschatting van het effect van UFH. Het gunstige effect van LMWH in combinatie met acetylsalicylzuur daarentegen wordt voornamelijk gedreven door een recent gepubliceerde grote studie met substantiële methodologische beperkingen²¹.

Bijwerkingen geassocieerd met heparine therapie, blauwe plekken ter plaatse van injectie of allergieën, kwamen niet frequent voor in deze studies maar werden waarschijnlijk ook onder gerapporteerd. LMWH wordt op dit moment het meest gebruikt in de klinische praktijk gezien de gelijkwaardige effectiviteit en het superieure profiel qua veiligheid en gebruiksgemak ten opzichte van UFH. Op basis van bovenstaande gegevens lijkt de combinatie van heparine en lage dosis acetylsalicylzuur effectief in het reduceren van het risico op een nieuwe miskraam en indien hiervoor wordt gekozen, geniet een combinatie van LMWH en acetylsalicylzuur de voorkeur (**Tabel 1**).

Wat is de optimale timing van behandeling en behandelduur?

Het is onduidelijk wat de optimale timing is voor het starten van behandeling, noch wat de optimale duur van behandeling is. Op basis van klinische expertise en met het oog op patiënt-vriendelijkheid wordt geadviseerd om te starten met acetyl-

Figuur 1. Forest plot van de risk ratio voor levend geboren kinderen in studies die heparin plus aspirine vergelijken met aspirine alleen.



salicylzuur en LMWH bij een positieve zwangerschapstest en dit te continueren tot aan de eerste tekenen van een naderende bevalling. Of behandeling al tijdens een eerder stadium in de zwangerschap veilig kan worden gestopt, moet verder onderzocht worden. Dit geldt ook voor de vraag of antitrombotische therapie postpartum moet worden gecontinueerd ter preventie van trombose in deze populatie.

Wat is de optimale dosis?

Acetylsalicylzuur werd, in alle studies waarin dit werd geëvalueerd, in een lage dosering van 80-100 mg eenmaal daags gegeven. In het merendeel van de studies in deze meta-analyse werd LMWH in een profylactische dosering toegediend. Een hogere dosis LMWH leidde niet tot meer levend geboren kinderen vergeleken met een lagere dosis LMWH (RR 1,10, 95% BI 0,81 tot 1,49, 1 trial, 60 vrouwen)²². Gezien de variatie qua dosering, type heparine maar ook initiatie van behandeling en behandelduur is een directe vergelijking tussen de studies slechts beperkt mogelijk. Op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs lijkt een keuze voor lage dosis acetylsalicylzuur in combinatie met profylactische dosering LMWH gerechtvaardigd. Ook zijn bij een hogere dosis LMWH meer bijwerkingen te verwachten.

Wat is de prognose indien geen behandeling wordt gegeven?

Geen van de geïncludeerde studies had een studie-arm waarin geen behandeling werd gegeven. In de enige placebo-gecontroleerde studie werd geen verschil in aantal levend geboren kinderen aangetoond in vergelijking met acetylsalicylzuur monotherapie¹⁴. Op individuele basis kan worden overwogen om geen behandeling te geven indien het risico op obstetrische complicaties als laag wordt ingeschat.

Samenvatting

Dit overzichtsartikel geeft een actuele en complete synopsis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs uit gerandomiseerde studies naar antitrombotische therapie ter preventie van herhaalde miskramen bij vrouwen met persisterende antifosfolipiden antistoffen. Gebaseerd op deze resultaten lijkt de combinatie van heparine en acetylsalicylzuur tijdens de zwangerschap effectief om de kans op een levend geboren kind te vergroten bij vrouwen met herhaalde miskramen en persisterende antifosfolipiden antistoffen. Het beschikbare bewijs is echter van lage bewijskracht, mede gezien de significante klinische heterogeniteit en methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies.

Een goed ontworpen multicenter gerandomiseerde studie met een helder gedefinieerde patiëntenpopulatie, homogene klinische

kenmerken, is een vereiste om een definitief antwoord te krijgen over de effectiviteit en veiligheid van antitrombotische behandeling bij vrouwen met herhaalde miskramen en persistente antifosfolipiden antistoffen²³. Tot dat beschikbaar is, blijft het advies om te testen in deze populatie en bij vaststellen van persistente antistoffen antitrombotische behandeling te overwegen. ●

Referenties

1. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med.* 2013;11:154.
2. 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.
3. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995;10(8):2001-2005.
4. Durcan L, Petri, M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Cervera R, Espinosa G, Khamashta MA, editors(s). *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Auto-immune Diseases. 2nd edition.* Amsterdam: Elsevier, 2016:17-30.
5. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(7):433-440.
6. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18005.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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(2Suppl):e691S-e736S.
8. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1514-1521.
9. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003;110(5-6):255-258.
10. Vignoli A, Marchetti M, Balducci D, Barbui T, Falanga A. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica* 2006;91(2):207-214.
11. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304.
12. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(2):hoy004.
13. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD012852.
14. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):1008-1012.
15. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-1798.
16. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622.
17. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1584-1589.
18. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314(7076):253-257.
19. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):408-13.
20. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol.* 2009;36(2):279-287
21. Bao SH, Zhou Q, Frempong ST, Tu WY, Sheng SL, Liao H. Use of d-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6):e12770.
22. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):641-647.
23. Skeith L, Bates SM, Bates V, Rodger MA. The challenges and lessons learned in conducting clinical trials in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2020;194:54-56.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926.
25. Ahmed Ali U, Boermeester MA. Beoordelen van bewijs voor nieuwe behandelingen [Appraising the evidence for new treatments]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158:A7281. Dutch. PMID: 24988154.

Opeenvolgende lage INR's voorspellen een slechte TTR

Dr. Jasper van Miert

Promotor: prof. dr. Karina Meijer
Copromotor: dr. Nic Veeger
Affiliatie: Universitair Medisch Centrum Groningen

Op 12 april 2021 promoveerde Jasper van Miert op zijn proefschrift "Informed decisions about treatment with anti-coagulants" aan de Rijksuniversiteit Groningen. In zijn proefschrift geeft hij extra informatie om een verstandige keuze over de behandeling met antistollingsmiddelen te kunnen nemen. Welke patiënten kunnen het beste overstappen op een direct oraal anticoagulans? Hoe kunnen we de kwaliteit van de behandeling met vitamine-K-antagonisten voorspellen en verbeteren? Hieronder een samenvatting van een van de artikelen uit zijn proefschrift¹; het complete proefschrift is vrijelijk in te zien via de Rijksuniversiteit Groningen².

Introductie

De uitkomsten van de behandeling met vitamine K-antagonisten zijn afhankelijk van de tijd in de therapeutische range (TTR): hoe langer de INR binnen het therapeutisch gebied valt, hoe kleiner de kans op bloedingen en trombose. Trombosediensten streven naar een zo hoog mogelijke TTR. Door te voorspellen welke patiënten dit niet zullen halen, kunnen we hen extra monitoren of hun behandeling aanpassen.

De huidige TTR kan helpen de toekomstige TTR in te schatten³. Helaas heeft niet iedereen toegang tot de TTR: niet alle doseersystemen rapporteren het, en de TTR kan niet uit het hoofd worden uitgerekend. We hebben dus behoefte aan makkelijkere toepasbare hulpmiddelen om een slechte TTR te voorspellen. We weten dat één doorgeschoten INR (≥ 8) of ongeplande toediening van vitamine K een voorbode is voor een lagere TTR nadien⁴. Uit onderstaand onderzoek bij Certe Trombosedienst blijkt dat ook een aantal keer achter elkaar een te lage INR een voorspeller is van een slechte TTR.

Methode

Voor dit onderzoek zijn gegevens gebruikt van 17.711 patiënten die voor een behandeling met acenocoumarol werden ingesteld in het lage streefgebied (INR 2,0 - 3,0), van 01-01-2016 tot 01-07-2018. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in **Tabel 1**. We hebben de voorspellende waarde onderzocht van meerdere opeenvolgende subtherapeutische INR's. We definiëerden zo'n "streak" eerst als vier opeenvolgende INR's < 2,0, maar in dit stuk laten we ook de waarde zien van een langere of kortere streak.

We hebben dit onderzocht in twee settings: de *doordoseer-setting*, waarbij wordt gekeken of de huidige INR en de direct voorgaande

INR's te laag waren; en de *controle-setting*, waarbij eens per zes maanden of per jaar wordt gekeken of er, ergens in die periode, een streak is opgetreden. Als referentie geven we ook de voorspellende waarde van een TTR < 45%.

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken van de geïncludeerde patiënten (17.711)

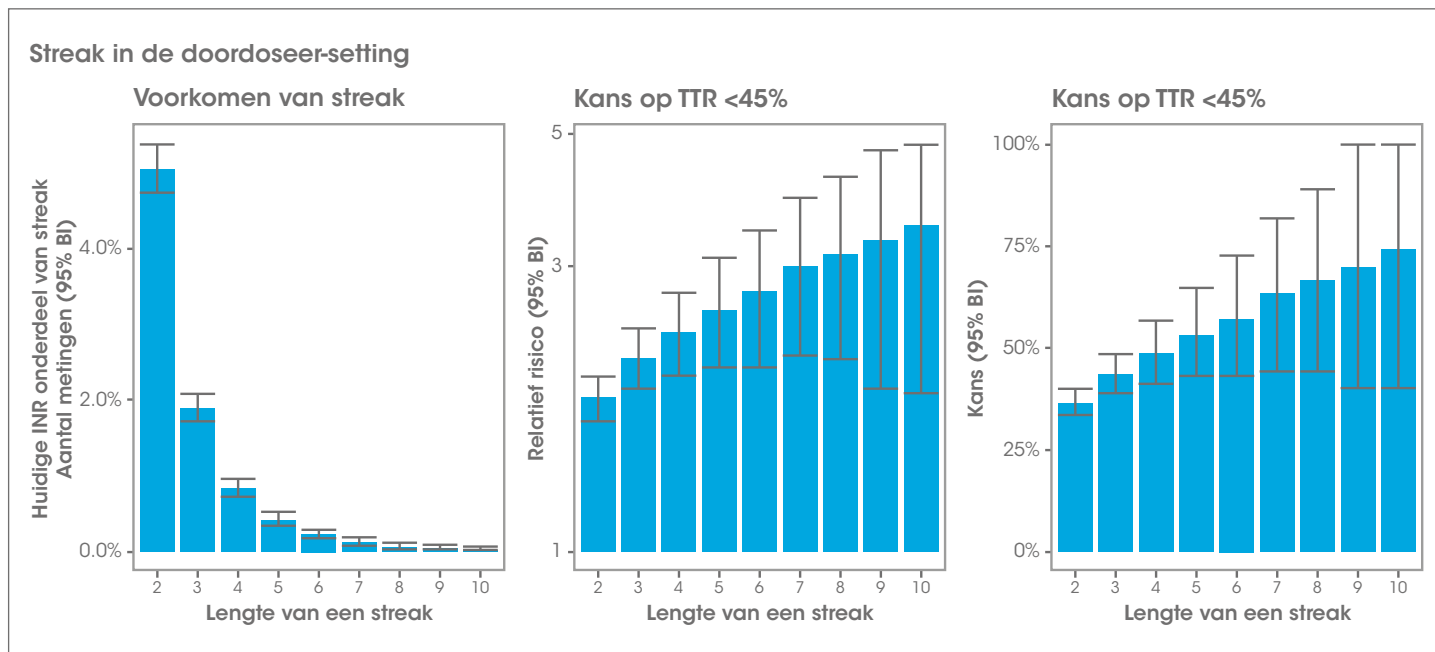
Demografie	
leeftijd (jaren, gemiddelde (SD))	77,8 (11,2)
leeftijd < 50 jaar	349 (2%)
mannelijk geslacht	9017 (51%)
Antistollingsbehandeling	
follow-upduur (dagen, gemiddelde (SD))	774,9 (180,0)
indicatie atriumfibrilleren	14537 (82%)
indicatie veneuze trombo-embolie	2972 (17%)
indicatie hartklepvervangning	301 (2%)
andere indicatie	1953 (11%)
Behaalde kwaliteit	
tijd in therapeutische range (TTR) (% , gemiddelde (SD))	66,9 (13,5)
tijd onder therapeutische range (% , gemiddelde (SD))	11,6 (9,2)
tijd boven therapeutische range (% , gemiddelde (SD))	21,5 (11,0)
slechte TTR (TTR < 45%) (%)	1119 (6%)
gemiddelde INR (mediaan (interkwartielafstand))	2,6 (2,5 - 2,7)
een streak tijdens de gehele follow-up	2750 (16%)

Afkortingen: INR: international normalised ratio;
SD: standaarddeviatie; TTR: tijd in therapeutische range

Resultaten

Doordoseer-setting

Het komt maar weinig voor dat een huidige INR met zijn drie voorgangers een streak (van lengte 4) vormt: slechts in 0,8% van de metingen. Daarentegen komt een TTR < 45% (over de voorgaande drie maanden) vaker voor: ruim 20%. Kortere streaks komen vaker voor, en langere streaks minder vaak (zie **Figuur 1**).



Figuur 1. Streak in de door-doseer-setting.

Het vóórkomen van een streak of een TTR<45% per INR-meting, de kans op een slechte TTR en het relatieve risico. De errors bars geven het 95%-betrouwbaarheidsinterval weer.

Als de huidige INR onderdeel is van een streak van 4, is de kans ongeveer 50% dat de TTR over de komende drie maanden <45% is. Bij een langere streak wordt de prognose nog ongunstiger: bij een streak van 8 lukt het slechts in 1 op de 3 gevallen om een TTR>45% te behalen. Een streak is hiermee een grotere rode vlag dan een voorgaande TTR<45%, waarmee de kans op een slechte toekomstige TTR 33% is. Daarbij komt dat met een streak een patiënt sneller te "vlaggen" is: er zijn slechts vier metingen nodig, die vaak over een periode van minder dan drie maanden worden gedaan.

Controle-setting

De resultaten van de controle-setting zijn weergegeven in **Figuur 2**. Vijf procent van de patiënten had ergens in de afgelopen zes maanden vier opeenvolgende subtherapeutische INR's. Veertien procent van de patiënten had een TTR<45%. Twee procent had zowel een streak als een lage TTR.

Patiënten die een streak hebben gehad, hadden daarna gemiddeld genomen een 12% lagere TTR in de komende zes maanden: 58% tegen 70%. De kans op een TTR<45% is 2,3x zo groot als wanneer ze geen streak hadden gehad.

Hiermee is de voorspellende waarde van een streak vergelijkbaar met die van een lage TTR. Patiënten met een voorgaande TTR <45% hebben daarna gemiddeld een 14% lagere TTR en een

2,6x zo grote kans om ook daarna een TTR<45% te halen.

Als we een jaar terugkijken, komt een streak zoals verwacht vaker voor (nu 7%); een slechte TTR juist minder vaak (nu 8%). Opnieuw had twee procent zowel een streak als een slechte TTR.

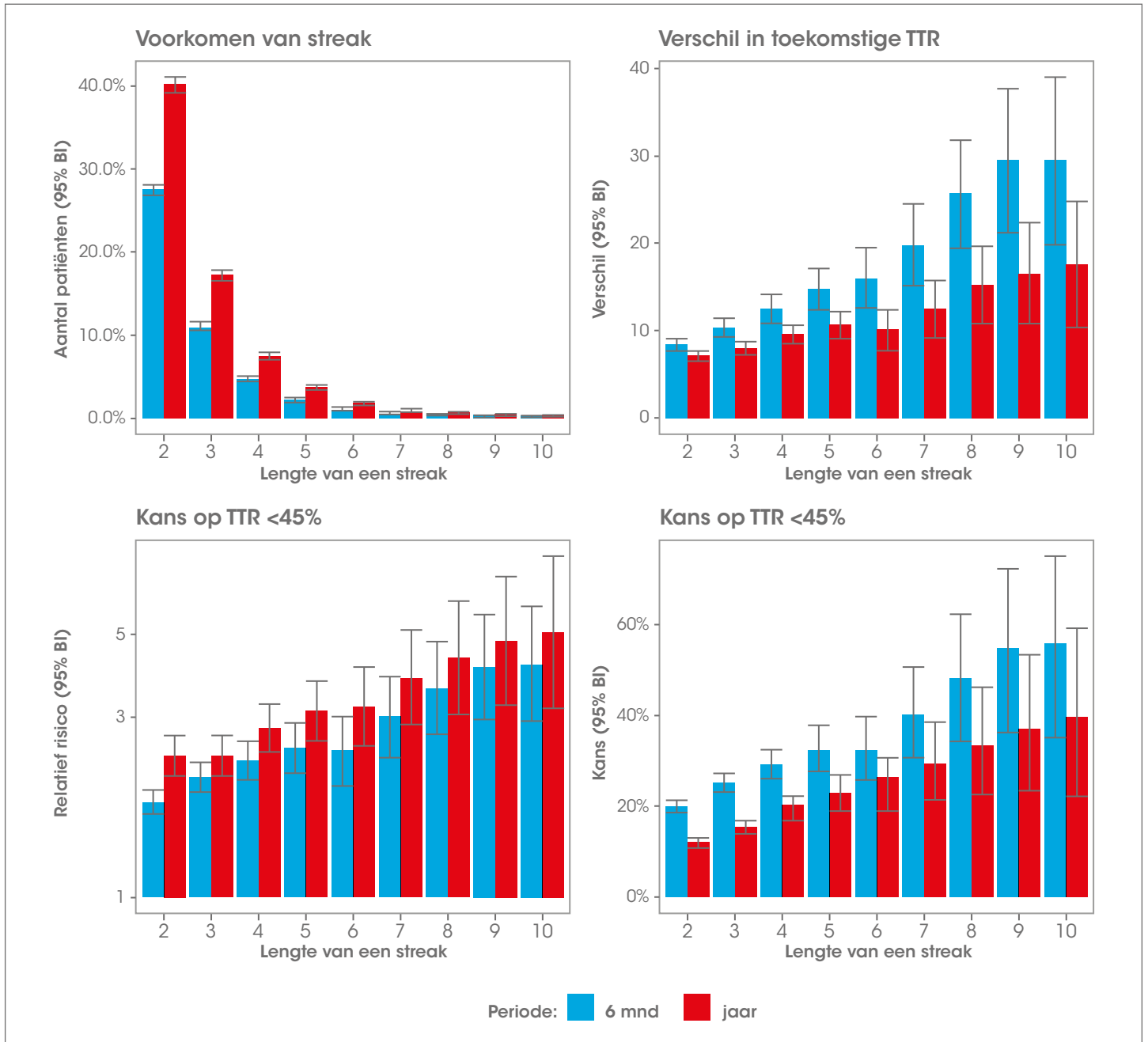
Patiënten met een streak op enig moment in het voorgaande jaar halen daarna een 9% lagere TTR. De kans op een slechte TTR werd 2,8x zo groot (19%).

Een voorafgaande slechte TTR is een betere voorspeller dan een streak: het verschil tussen patiënten met en zonder streak is groter (15%). Ook hebben patiënten met een slechte voorafgaande TTR een grotere kans om ook daarna een slechte TTR te halen: 28%, relatief gezien 4,5 zo groot.

Dit verschil kan deels worden verklaard doordat een recente streak meer voorspellend is dan een oudere streak (zie hiervoor referentie (1)).

Discussie en conclusie

Een serie van meerdere opeenvolgende INR's onder het streefgebied zijn een voorspeller voor een lage TTR daarna. Een lagere TTR is geassocieerd met een grotere kans op trombose en bloedingen. Een "streak" kan dus een hulpmiddel zijn om patiënten met een hoger risico aan te wijzen, zowel in de context

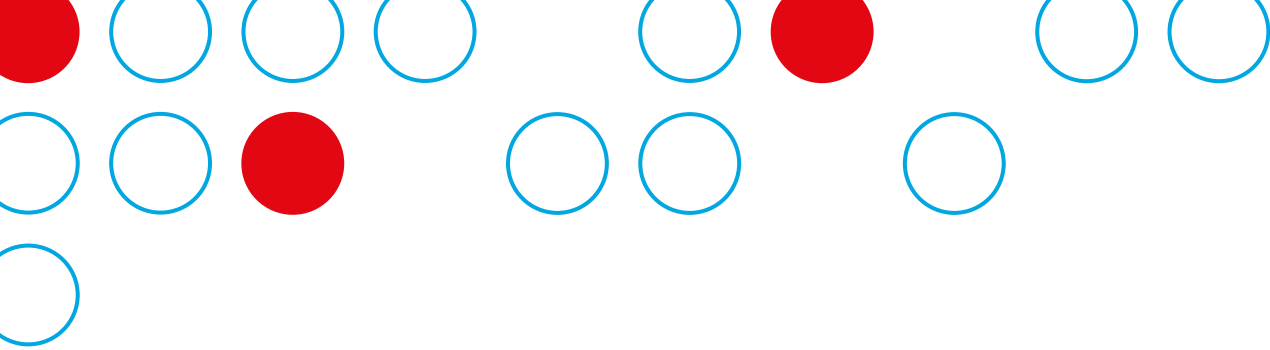


Figuur 2 Streak in de controle-setting.

Het vóorkomen van een streak op enig moment in de gegeven periode of een TTR <45% over de gehele periode; de kans op een slechte toekomstige TTR, en het relatieve risico van een streak of een slechte voorafgaande TTR op het verkrijgen van een toekomstige lage TTR. De error bars geven het 95%-betrouwbaarheidsinterval weer.

van doordoseren door de trombosedienst of een periodieke controle bij een andere zorgverlener. Interventies om de TTR te optimaliseren, zoals het verbeteren van therapietrouw of het overstappen op fenprocoumon⁵, kunnen gericht worden ingezet

bij mensen met een streak. Een streak zal vooral nuttig zijn als een TTR niet beschikbaar is, al kunnen beide methoden elkaar mogelijk versterken. ●



Referenties

1. Miert JHA van, Veeger NJGM, Meijer K. *An easy-to-use tool to flag patients at risk of poor INR control: A streak of subtherapeutic INRs*. *Thrombosis Research*. 2019;181:46–51.
2. Miert JHA van. *Informed decisions about treatment with anticoagulants* [PhD thesis]. University of Groningen; 2021. Beschikbaar via: <http://hdl.handle.net/11370/f6e07094-7ff5-4422-9371-c13e62c45084>
3. Miert JHA van, Veeger NJGM, Meijer K. *Is the time in therapeutic range on coumarins predicted by previous time in therapeutic range?* *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020 May;4(4):604–9.
4. Kooistra HAM, Veeger NJGM, Khorsand N, et al. *Long-term quality of VKA treatment and clinical outcome after extreme overanticoagulation in 14,777 AF and VTE patients*. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;113:881–90.
5. Miert JHA van, Veeger NJGM, Cate-Hoek AJ ten, et al. *Effect of switching from acenocoumarol to phenprocoumon on time in therapeutic range and INR variability: A cohort study*. *PLOS ONE*. 2020;15:e0235639.



Alternatieve Nascholingsdag op 13 oktober (Wereld Trombose Dag)

Ook dit jaar zal de Nascholingsdag zoals we die gebruikelijk in Apeldoorn organiseren helaas nog niet kunnen plaatsvinden. Maar gelukkig is er wel ruimte voor een alternatief evenement en wat is er toepasselijker dan dit te organiseren op Wereld Trombose Dag op woensdag 13 oktober! Tegelijk zullen we van dit moment gebruik maken om met elkaar feestelijk stil te staan bij het **50-jarig jubileum van de FNT in 2021**. Aan de invulling van deze **online / hybride samenkomst** wordt volop gewerkt.

Houd **13 oktober van 12.00-14.00 uur** zo veel mogelijk vrij om met collega's een gezellig, alternatief en informatief moment van bij- en nascholing te beleven.



12.00-14.00 uur



13 oktober



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
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 2-2021 is vrijdag 29 oktober 2021 ● ISSN: 2666-4178
