

Combinatietherapie met acetylsalicylzuur en cumarines: onderzoek naar de naleving van richtlijnen

S. Hol^a, M.M.C. Hovens^b en M. van Luin^{c*}

^a Apotheker, afdeling Klinische Farmacie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

^b Internist-vasculair geneeskundige, afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

^c Ziekenhuisapotheker, afdeling Klinische Farmacie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

* Correspondentie: mvanluin@rijnstate.nl.

Kernpunten

- De KNMP Kennisbank beschrijft dat de winst van gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en een cumarine vooral is vastgesteld bij mechanische hartkleprothesen met aanvullende risicofactoren.
- Nederlandse, Europese en Amerikaanse richtlijnen geven ook andere indicaties voor combinatietherapie. Hierover doet de Kennisbank geen uitspraak.
- Dit onderzoek toont dat combinatietherapie regelmatig wordt toegepast zonder dat deze richtlijnen hiervoor een indicatie geven.
- Bij combinatie van acetylsalicylzuur en cumarines neemt het risico op (ernstige) bloedingen toe.

Inleiding

Het combineren van een lage dosis acetylsalicylzuur en een cumarine bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen geeft een verhoogd risico op (ernstige) bloedingen ten opzichte van monotherapie met een cumarine [1-4]. In een retrospectief cohortonderzoek beschreven Shireman e.a. bijvoorbeeld dat het aantal patiënten met een ernstige bloeding bij combinatietherapie (warfarine plus een plaatjesaggregatieremmer) ongeveer anderhalf keer zo hoog was als bij patiënten met warfarine-monotherapie (1 op 53 tegen 1 op 77) bij een *follow-up* van 90 dagen; het aantal intracraniale bloedingen was bij combinatietherapie verdrievoudigd (1 op 167 tegen 1 op 500 patiënten) [5]. Tot op heden is er slechts in weinig klinische situaties enige bewijsvoering voor een betere bescherming tegen acute cardiovasculaire gebeurtenissen bij deze combinatie. Gezien het verhoogde risico op bloedingen dient de voorschrijvend arts bij het gelijktijdig voorschrijven van deze geneesmiddelen goed de voor- en nadelen af te wegen [6, 7].

De apothekerstekst op de KNMP Kennisbank bij de interactie tussen cumarines en laaggedoseerde salicylaten geeft aan dat er nauwelijks een indicatie bestaat voor de

ABSTRACT

Combined therapy with acetylsalicylic acid and coumarins: a study of the adherence to guidelines

OBJECTIVE

To determine the extent to which there is a guideline-based indication for concomitant use of acetylsalicylic acid (ASA) and acenocoumarol in a large, non-academic, Dutch hospital.

DESIGN

Case series.

METHODS

Drug interaction safety signals generated in Rijnstate Hospital for ASA and acenocoumarol from April through June 2013 were used to identify patients with combined therapy. Patient files were analysed to determine indications and the duration of combined therapy. Three groups of patients were distinguished: guideline-based indication for concomitant use (I); no guideline-based indication and combination shorter (II) or longer (III) than one month.

RESULTS

Of the 80 patients who used ASA and acenocoumarol concomitantly only 31 (39%) had a proper indication for combined use. Of the 49 patients who had no such indication, 15 (31%) used the combination longer than a month. No proton pump inhibitor was prescribed for 15 of 54 patients with risk factors for bleeding. It appeared that ASA was frequently continued after the start of acenocoumarol, and stopped when a therapeutic INR was measured twice.

CONCLUSION

This study shows that combined therapy with ASA and acenocoumarol occurs frequently in Rijnstate Hospital. In more than half of the cases we could not find a proper indication for combined use according to the current guidelines.

Hol S, Hovens MMC, van Luin M. Combinatietherapie met acetylsalicylzuur en cumarines: onderzoek naar de naleving van richtlijnen. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1509.

combinatie en dat winst vooral is vastgesteld bij patiënten met mechanische hartkleprothesen en aanvullende risicofactoren [8]. Volgens vigerende Nederlandse, Europese en Amerikaanse richtlijnen zijn er echter enkele andere indicaties waarbij combinatietherapie wel degelijk een plaats heeft (tabel 1) [9-14].

Omdat zorgvuldig gecombineerd gebruik van acetylsa-

Tabel 1 Indicaties voor combinatietherapie met acetylsalicylzuur en acenocoumarol [9-14]

- Percutane coronaire interventie en harde indicatie voor een cumarine*
- *Coronary artery bypass grafting* en een harde indicatie voor een cumarine
- Infra-inguinale bypassoperaties en verhoogd risico op graft-occlusie of amputatie
- Mechanische hartklepprothese in combinatie met risicofactoren†
- Mechanische hartklepprothese en systemische embolie bij adequate instelling op een cumarine
- Reumatische mitralisklepstenose met atriumfibrilleren en een systemische embolie ondanks adequate instelling op een cumarine

* Harde indicaties: atriumfibrilleren (CHA2DS2-VASC \geq 1), mechanische hartklepprothese, linkerventrikelaneurysma (met stolsel), antifosfolipidensyndroom, arteriële trombose in voorgeschiedenis, hoog risico op diep-veneuze trombo-embolie [14].

† Risicofactoren: atriumfibrilleren, vergroot linkeratrium, myocardinfarct in de voorgeschiedenis, lage ejectiefractie, eerdere systemische embolie [14].

licylzuur en cumarines van belang is voor de medicatieveiligheid, onderzochten wij hoe vaak gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en cumarines in Ziekenhuis Rijnstate voorkomt en voor welk aandeel van de patiënten een indicatie bestond volgens tabel 1.

Methoden

In dit observationele onderzoek bestudeerden wij een serie patiënten in Ziekenhuis Rijnstate bij wie in de maanden april-juni 2013 een interactiesignaal tussen acenocoumarol en acetylsalicylzuur werd gegenereerd. Vanwege de beperkte toepassing van fenprocoumon in Ziekenhuis Rijnstate is deze cumarine buiten beschouwing gelaten.

Door middel van statusonderzoek werden de aandoeeningen van patiënten achterhaald en is gekeken of er een indicatie was voor combinatietherapie conform de voor dit onderzoek geselecteerde richtlijnen. In tabel 1 worden de indicaties weergegeven die wij in deze studie als valide beschouwden. Deze indicaties zijn afkomstig uit de KNMP-conceptrichtlijn *Cardiovasculair Risicomanagement 2013* [14] en de daarvoor gebruikte bronnen: de CBO-richtlijn [9] en richtlijnen van de European Society of Cardiology [10-12]. Daarnaast includeerden wij indicaties voor gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en cumarines welke genoemd werden in de vigerende richtlijn van het American College of Chest Physicians [13].

De patiënten werden ingedeeld in drie groepen: indicatie volgens de richtlijnen in tabel 1 (groep I); indicatie niet volgens richtlijnen met gecombineerd gebruik korter (groep II) of langer (groep III) dan een maand. De duur van de combinatietherapie werd vastgesteld met behulp van de toedienregistratie, klinische correspondentie en indien mogelijk met de historie van de thuismedicatie (via OZIS-koppeling). Patiënten bij wie de totale duur van gecombineerd gebruik niet duidelijk was, werden geëxcludeerd.

Daarnaast werd onderzocht of er bijkomende risicofactoren voor bloedingen waren en of er in dat geval een

protonpompremmer werd voorgeschreven. Als risicofactoren voor bloedingen werden beschouwd een leeftijd boven 70 jaar of een leeftijd boven 60 jaar met een ulcus pepticum of een maagbloeding in de voorgeschiedenis [8, 15].

Resultaten

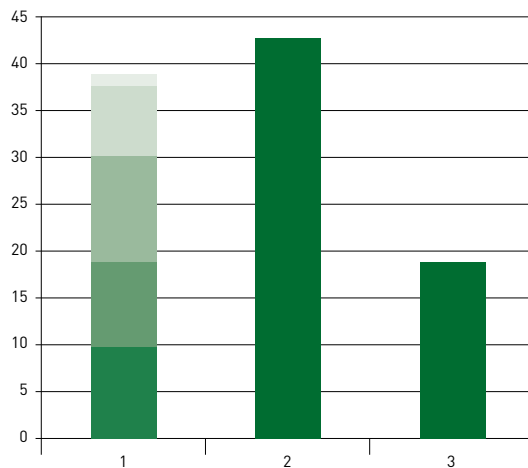
In totaal werden 148 patiënten geïdentificeerd in drie maanden. Na statusonderzoek werden 11 patiënten voor verdere analyse geëxcludeerd in verband met een incomplete of onduidelijke historie van medicatiegegevens. Bij 57 patiënten was een interactiesignaal gegenereerd maar werd acetylsalicylzuur direct overgezet naar acenocoumarol of andersom, waarbij het eerste geneesmiddel direct werd gestaakt en er feitelijk geen combinatietherapie plaatsvond. In totaal werden 80 patiënten met combinatietherapie geïncludeerd voor verdere analyse. In tabel 2 zijn de patiëntkarakteristieken weergegeven.

Van deze 80 patiënten hadden 31 (39%) een indicatie voor combinatietherapie (figuur 1). Voor deze groep patiënten geeft figuur 1 tevens de verdeling over de zes indicaties volgens tabel 1. Het aandeel patiënten zonder indicatie bij wie combinatietherapie korter duurde dan een maand was 43% (34 van 80 patiënten). In deze laatste groep werd bij 20 patiënten (59%) een van de twee middelen binnen een week gestaakt. Bij 19% (15 van 80 patiënten) werd de combinatietherapie langer dan een maand gecontinueerd, zonder dat hiervoor een indicatie bestond conform de voor dit onderzoek geselecteerde richtlijnen.

De interactiesignalen uit groep II (geen indicatie volgens tabel 1, gecombineerd gebruik korter dan een maand) werden in 9 van de 34 gevallen (26%) veroorzaakt doordat bij het starten van acenocoumarol, acetylsalicylzuur werd gecontinueerd totdat er twee keer een adequate INR was gemeten. Deze overbrugging met acetylsalicylzuur vond bewust plaats en was beschreven in de patiëntenstatus. Het overige deel werd voornamelijk gevormd doordat volgens de toedienregistratie acetylsalicylzuur nog enkele dagen werd gegeven wanneer acenocoumarol was gestart.

Tabel 2 Patiëntkarakteristieken

	Totaal		Groep I: indicatie conform richtlijnen		Groep II: geen indicatie conform richtlijnen, combinatie korter dan een maand		Groep III: geen indicatie conform richtlijnen, combinatie langer dan een maand	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alle patiënten	80	100	31	39	34	42	15	19
• mannen	46	58	20	64	20	59	6	40
• vrouwen	34	42	11	36	14	41	9	60
Gebruik protonpompremmer	58	73	24	77	21	62	13	88
	mediaan	spreiding	mediaan	spreiding	mediaan	spreiding	mediaan	spreiding
Leeftijd (jaren)	75	36-90	75	54-90	75	36-90	74	53-85
Duur combinatietherapie (dagen)	18	1->365	45	1->240	4	1-28	150	30->365

Figuur 1 Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur en acenocoumarol dat wel of niet geïndiceerd is volgens richtlijnen

Bij patiënten met een valide indicatie (groep I) is ook het aandeel van de verschillende indicaties (volgens tabel 1) weergegeven.

- mechanische hartklepprothese en risicofactoren
- infra-inguinale bypass en verhoogd risico op occlusie
- PCI/CABG en harde indicatie voor cumarine
- CAGB en harde indicatie voor cumarine
- PCI en harde indicatie voor cumarine

In dit onderzoek werden 54 patiënten als risicopatiënten geïndiceerd volgens de eerder genoemde risicofactoren voor bloedingen. Van deze patiënten ontvingen 15 (28%) geen protonpompremmer; van hen hadden 4 patiënten combinatietherapie langer dan een maand.

Beschouwing

In meer dan de helft van de gevallen waarin sprake was van combinatietherapie van acetylsalicylzuur en acenocoumarol, konden wij geen indicatie conform de voor dit onderzoek geselecteerde richtlijnen vinden. Bij de meeste patiënten werd de combinatie binnen een maand gestaakt. Toch was er bij 19% van alle geïncludeerde patiënten sprake van gecombineerd gebruik langer dan een maand.

In Nederland is eerder onderzoek gedaan naar de naleving van richtlijnen bij het voorschrijven van combinaties van antistollingsmedicatie. In 2012 publiceerden Warlé-van Herwaarden e.a. de resultaten van een retrospectieve cohortstudie waarin dit werd onderzocht bij patiënten in een Nederlandse openbare apotheek. Uit dit onderzoek bleek dat in 19 van de 82 gevallen (23%) de combinatie van acetylsalicylzuur en een cumarine niet geïndiceerd was volgens de vigerende Nederlandse, Europese of Amerikaanse richtlijnen [6].

Een andere bevinding is dat in Ziekenhuis Rijnstate acetylsalicylzuur regelmatig bewust gecontinueerd wordt na het starten van acenocoumarol, totdat er tweemaal een adequate INR is gemeten. Dit is opmerkelijk, aangezien het gebruikelijk is laagmoleculaire heparines (LMWH's) voor te schrijven totdat een goede INR is bereikt met cumarines. Cumarines remmen de synthese van vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren (II, VII, IX en X), waarbij het effect gemeten wordt met de INR. Omdat reeds gevormde stollingsfactoren nog actief zijn, zal het effect pas later intreden. Het is daarom aangewezen om LMWH's toe te passen zodat actieve stollingsfactoren sneller geïnactiveerd worden en de patiënt direct wordt ontsteld. Acetylsalicylzuur geeft een irreversibele acetylering van cyclo-oxygenase in de trombocyten, met als gevolg een remming van de trombocytenaggregatie. Dit effect houdt ongeveer zeven tot tien dagen aan, gedurende de levensduur van de trombocyt. Omdat acetylsalicylzuur de fibrinevorming niet remt en LMWH's wel, is het niet rationeel om acetylsalicylzuur te geven ter overbrugging.

Zoals bekend heeft acetylsalicylzuur een ulcerogeen effect waardoor het risico op gastro-intestinale bloedingen wordt vergroot, zeker in combinatie met een cumarine. Vanwege dit verhoogde risico is het van belang adequate maagbescherming te geven aan risicopatiënten.

Deze studie kent beperkingen. De studie heeft een observationeel ontwerp; dit kan leiden tot bias. Zo waren wij afhankelijk van de informatie in de elektronische statussen van de patiënten en van de informatie in OZIS. Langbroek e.a. lieten eerder zien dat in meer dan 80% van de gevallen de gegevens in OZIS verschillen vertonen met de papieren overzichten van dezelfde apotheken [16].

Conclusie

Concluderend laat dit onderzoek zien dat in een groot topklinisch ziekenhuis regelmatig acetylsalicylzuur met acenocoumarol wordt voorgeschreven. Bij slechts 39% van de patiënten was er een indicatie conform de voor dit onderzoek geselecteerde richtlijnen (tabel 1).

Opvallend is de praktijk om acetylsalicylzuur in sommige gevallen te continueren na het starten van acenocoumarol, totdat tweemaal een goede INR is bepaald. Deze therapie is niet rationeel en brengt het risico met zich mee dat in de thuissituatie acetylsalicylzuur en acenocoumarol onbedoeld worden gecontinueerd.

De keuze voor de combinatie acetylsalicylzuur en acenocoumarol dient zorgvuldig te worden gemaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met een toegenomen risico op bloedingen.

De apotheker dient bij risicopatiënten met combinatie-therapie te controleren of een protonpompremmer is voorgeschreven. De apotheker zou tevens de voorschrijvend arts actief kunnen benaderen en navraag kunnen doen naar de indicatie voor gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en een cumarine.

Structureel kunnen daarnaast in het ziekenhuis, bijvoorbeeld binnen een stollingscommissie, afspraken worden gemaakt waarbij voor iedere arts duidelijk is welke patiënten wel of niet in aanmerking komen voor combinatietherapie.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007 jan 22;167(2):117-24.
- Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med.* 2006 apr 24;166(8):853-9.
- Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation.* 2013 aug 13;128(7):721-8.
- Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: which patients should receive it, which patients should not, and why? *Thromb Res.* 2011 jun;127(6):513-7.
- Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anti-coagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke.* 2004 okt;35(10):2362-7.
- Warlé-van Herwaarden MF, Roukens M, et al. Adherence to guidelines for the prescribing of double and triple combinations of antithrombotic agents. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 feb;21(2):231-43.
- Fisher M. Does the combination of warfarin and aspirin have a place in secondary stroke prevention? *No. Stroke.* 2009 mei;40(5):1944-5.
- 3026 cumarines + salicylaten antitromb.(t/m 100 mg). In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. https://kennisbank.knmp.nl/article/interacties-_3026.html. Geraadpleegd 2014 aug 12.
- Büller HR, red. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2008. www.diliguide.nl/document/415/file/pdf/. Geraadpleegd 2014 okt 07.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012 nov;33(21):2719-47.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 okt;33(20):2569-619.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012 okt;33(19):2451-96.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 feb;141(2 Suppl):7S-47S.
- Conceptrichtlijn CVRM. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2013. www.knmp.nl/downloads/organisatie-regelgeving/organisatie-regelgeving-normen-richtlijnen/copy_of_RichtlijnCVRM_feb2013.pdf. Geraadpleegd 2013 sep 10.
- IA 116 cumarines-acetylsalicylzuur. In: Colijn CG, Eimermann VM, de Gier JJ, et al, red. Commentaren medicatiebewaking 2013/2014. Houten: Health Base; 2013. p. 185-6.
- Langbroek JM, Kiewiet JP, van Roon EN. De kwaliteit van OZIS gemeten. In elektronische medicatieoverzichten valt nog veel te verbeteren. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2010 mei 21;4(5):90-2.