

Interacties tussen protonpompremmers en acenocoumarol

Martina Teichert^{ab*}, Charlotte van Noord^a,
André G. Uitterlinden^{acd}, Albert Hofman^{ae}, Peter N. Buhre^f,
Peter A.G.M. de Smet^{bg}, Sabine Straus^{eh}, Bruno H.C. Stricker^{acei}
en Loes E. Visser^{acj}

^a Afdeling Epidemiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^b Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, Den Haag.

^c Afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^d Afdeling Klinische Chemie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^e Afdeling Medische Informatica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^f Star Medisch Diagnostisch Centrum, Rotterdam.

^g Afdeling Klinische Farmacie, UMC St Radboud, Nijmegen.

^h College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag.

ⁱ Afdeling Geneesmiddelveiligheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag.

^j Afdeling Ziekenhuisfarmacie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

* Correspondentie: m.teichert@knmp.nl.

KERNPUNTEN

- Acenocoumarol wordt voor 50% door CYP2C9 en voor 20% door CYP2C19 afgebroken.
- Protonpompremmers toonden in vitro verschillende potenties voor het remmen van CYP2C19, met lansoprazol als sterkste en rabeprazol als zwakste remmer.
- Comedicatie met esomeprazol tijdens behandeling met acenocoumarol verdubbelde het risico op een INR ≥ 6 en lansoprazol vergrootte dit risico met 50%.

Inleiding

De coumarines warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon zijn de eerstekeuzemiddelen voor antistollingsbehandeling en voor preventie van arteriële en veneuze trombose [1]. In Nederland worden in het algemeen acenocoumarol en fenprocoumon voorgeschreven. De meest gevreesde bijwerking van coumarines bestaat in levensbedreigende bloedingen als gevolg van overmatige antistolling.

Coumarines zijn in de klinische praktijk lastige geneesmiddelen door hun smalle therapeutische marge en behoorlijke interindividuele verschillen in de benodigde dosering, oplopend tot een factor 10. De grootste invloed op de individuele dosering hebben variaties in de genen voor subeenheid 1 van het vitamine K-reductasecomplex (VKORC1) en voor cytochroom P450 2C9 (CYP2C9). Daarnaast beïnvloeden leeftijd, geslacht en de *body mass index* (BMI) de dosering [2-9].

De mate van antistolling kan bepaald worden met de internationale genormaliseerde ratio (INR). Vanaf meetwaarden van 4 zijn INR-uitkomsten in toenemende mate geassocieerd met bloedin-

ABSTRACT

Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment

OBJECTIVE

To investigate the effects of co-medication with proton pump inhibitors (PPIs) on overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. In the Netherlands, several case reports described a potentiation of acenocoumarol-induced anticoagulation by co-medication of esomeprazole or omeprazole. Although earlier studies did not show changes in acenocoumarol pharmacokinetics or pharmacodynamics or a need of acenocoumarol dosage adjustment, the Dutch Federation of Anticoagulation Clinics added esomeprazole and omeprazole to the list of drugs potentially interacting with coumarins as of January 2010.

DESIGN

Population-based cohort study.

METHODS

All 2755 subjects from the Rotterdam Study who received acenocoumarol maintenance treatment between 1 April 1991 and 9 September 2009 were followed for events of an international normalized ratio (INR) ≥ 6 , until death, end of treatment, or end of the study period. With the Andersen-Gill extension of the Cox proportional hazards model, risks for repeated events of overanticoagulation in relation to concomitant PPI use were calculated.

RESULTS

The risk for overanticoagulation was most pronounced for esomeprazole (HR 1.99, CI95 1.55-2.55) and lansoprazole (HR 1.49, CI95 1.05-2.10). There was also a lower and non-significant risk increase for the other PPIs. We did not detect a modification of these results by CYP2C19*2 genotype.

CONCLUSION

Caution should be paid to co-medication with esomeprazole and lansoprazole during acenocoumarol treatment and possibly also with the other PPIs.

Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, de Smet PAGM, Straus S, Stricker BHC, Visser LE. Interacties tussen protonpompremmers en acenocoumarol. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1134.

Dit artikel is een vertaalde en verkorte versie van: Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PA, Straus S, Stricker BH, Visser LE. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. Br J Haematol. 2011;153(3):379-85.

gen en vanaf 6 neemt dit risico exponentieel toe [10]. Op geleide van de INR wordt bij starten met een coumarine de dosering voorzichtig gedurende een instellingsperiode getitreerd totdat de gewenste mate van antistolling bereikt is. Vervolgens kan tijdens de onderhoudsperiode de mate van antistolling schommelen door wisselwerkingen van het coumarine met andere geneesmiddelen, ziekten, of veranderingen in de vitamine K-opname. Hoewel in Nederland het gebruik van acenocoumarol en fenprocoumon door gespecialiseerde trombosediensten wordt begeleid, staan ook hier de door coumarines veroorzaakte bloedingen bovenaan de lijst van geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames [11, 12].

Van diverse geneesmiddelen is bekend dat zij de effecten van coumarines kunnen beïnvloeden [13, 14]. Tot april 2009 had het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 9 meldingen ontvangen over versterking van de anticoagulerende effecten van acenocoumarol binnen 11 dagen na start van omeprazol, en 7 soortgelijke berichten over de combinatie met esomeprazol [15]. Van de overige protonpompremmers (PPI's) waren geen wisselwerkingen met acenocoumarol gemeld. Bij 4 meldingen was de INR-waarde hoger dan 6. Als een waarschijnlijk mechanisme voor een interactie tussen acenocoumarol en PPI's wordt genoemd dat de PPI's competitief het enzym CYP2C19 remmen [14]. CYP2C19 is verantwoordelijk voor de afbraak van PPI's en speelt ook een rol in de uitscheiding van acenocoumarol. Studies naar een interactie van PPI's met acenocoumarol konden echter tot nu toe geen veranderingen in de farmacokinetiek of farmacodynamiek van acenocoumarol aantonen [16] en er werden ook geen aanpassingen van de dosering acenocoumarol gevonden [17]. Desondanks heeft de Federatie van Nederlandse Trombosediensten in januari 2010 esomeprazol en omeprazol opgenomen in de lijst van geneesmiddelen waarvoor in combinatie met coumarines extra maatregelen nodig kunnen zijn [18]. Voordien werden deze interacties niet door de medicatiebewakingssystemen van apothekers of huisartsen bewaakt.

Binnen een grote prospectieve studie hebben wij onderzocht in welke mate comedatie met de PPI's omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol of esomeprazol de kans vergroot op een verhoogde INR-waarde gedurende de onderhoudsbehandeling met acenocoumarol. Ook toetsten wij of dit effect beïnvloed werd door genetische veranderingen in het CYP2C19-gen.

Methoden

Studieopzet

Wij selecteerden alle deelnemers uit de drie cohorten van de Rotterdam Studie (RS-I, RS-II en RS-III). De Rotterdam Studie is een prospectief bevolkingsonderzoek naar de frequentie en de oorzaken van chronische ziekten bij mensen vanaf 45 jaar [19-21]. In verschillende perioden werden de in aanmerking komende inwoners van het Rotterdamse stadsdeel Ommoord uitgenodigd voor deelname. Het RS-I-cohort omvat 7983 deelnemers (respons 78%), het RS-II-cohort telt 3011 deelnemers (respons 67%) en het RS-III-cohort bestaat uit 3932 inwoners (respons 65%). Bij alle drie cohorten werden ingangsmetingen verricht met gestandaardiseerde vragenlijsten, diverse meetwaarden bepaald, en bloed afgenomen voor onder andere het bepalen van DNA.

De regionale trombosedienst, Star Medisch Diagnostisch Centrum, begeleidt de inwoners van Ommoord gedurende de behandeling met anticoagulantia en verzorgt hiermee de behandeling van de deelnemers van de drie RS-cohorten. Alle gegevens over dosering en INR-waarden worden sinds 1984 elektronisch vastgelegd. INR-waarden werden om de één tot zes weken bepaald, afhankelijk van de streefwaarde van de therapie en de stabiliteit van de uitkomsten. Voor 99% van de deelnemers werd de medicatie geleverd door de zeven lokale apotheken. In deze apotheken zijn complete histories van geneesmiddelafleveringen beschikbaar sinds 1 januari 1991. De apotheekgegevens omvatten informatie over de anatomisch-therapeutisch-chemische code (ATC-code) [22], de datum van afleveren, de totale hoeveelheid afgeleverd geneesmiddel en het doseerregime. Wij selecteerden de PPI's omeprazol (ATC-code A02BC01), pantoprazol (A02BC02), lansoprazol (A02BC03), rabeprazol (A02BC04) en esomeprazol (A02BC05).

Studiepopulatie en uitkomstmaat

Onze studiepopulatie omvatte alle deelnemers van de Rotterdam Studie die een behandeling met acenocoumarol startten tussen 1 april 1991 en 9 september 2009 en deze behandeling vervolgens gedurende ten minste 42 dagen continueerden. De startdatum 1 april was gekozen om te borgen dat van iedere deelnemer over ten minste drie maanden medicatiehistorie van de apotheek beschikbaar was. We beschouwden het gebruik van acenocoumarol na 42 dagen als onderhoudsbehandeling. Over het algemeen wordt een stabiel evenwicht met een geneesmiddel binnen 5 tot 7 halfwaardetijden bereikt. Bij een halfwaardetijd van 8 uur voor (R)-acenocoumarol, het enantiomeer dat voornamelijk verantwoordelijk is voor de werking, is een instellingsperiode van zes weken ruim voldoende voor het bereiken van een stabiel evenwicht [23]. Binnen de groep acenocoumarolgebruikers van de Rotterdam Studie in een onderhoudsperiode beschouwden wij een INR-metwaarde ≥ 6 als uitkomst. We sloten INR-uitkomsten ≥ 6 uit wanneer die binnen 21 dagen na een eerdere uitkomst optraden.

Cofactoren

De volgende factoren zijn als waarschijnlijke *confounders* of effectmodificatoren meegenomen in de analyse: geslacht, leeftijd, BMI en INR-streefwaarde. BMI werd gedefinieerd als kg/m^2 en ontbrekende waarden werden geschat met een lineair regressiemodel dat was opgebouwd uit INR ≥ 6 , leeftijd, geslacht en INR-streefwaarde als variabelen. Wij corrigeerden verder voor comedatie met de niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) (ATC-code M01A), omdat de PPI's mogelijk geïnitieerd werden in verband met een NSAID-behandeling, die echter zelf al de werking van acenocoumarol kan versterken [24].

In een subanalyse onderzochten wij het effect van ranitidine (ATC-code A02BA02) op de onderhoudsbehandeling met acenocoumarol. Ranitidine wordt voor dezelfde indicatie gebruikt als PPI's maar wordt niet afgebroken via CYP2C19 [25]. In een verdere subanalyse bestudeerden wij effectmodificatie door het variant-allel CYP2C19*2 (rs4244285) op een INR ≥ 6 gedurende de onderhoudsbehandeling met acenocoumarol. Aan dit variant-allel zijn de verschillen in activiteit van CYP2C19 hoofdzakelijk toe te schrijven [26]. Het G-allel heeft een normale functie van het enzym tot

TABEL 1

Karakteristieken van acenocoumarolgebruikers met een INR ≥ 6,0 en van het totale cohort

	Patiënten met een INR ≥ 6,0 (N = 887)	Geheel cohort (N = 2755)	HR [□]	BI95
Geslacht				
• man	405 (45,7%)	1192 (43,3%)	1,00	referentie
• vrouw	482 (54,3%)	1563 (56,7%)	1,25	1,15-1,36 [◇]
Leeftijd bij aanvang studie (jaren)				
• 45-54	10 (1,1%)	114 (4,2%)	1,00	referentie
• 55-64	72 (8,1%)	383 (14,0%)	2,89	1,75-4,78 [◇]
• 65-74	214 (24,1%)	907 (33,2%)	2,74	1,69-4,45 [◇]
• 75-84	389 (43,9%)	998 (36,5%)	4,14	2,56-6,68 [◇]
• > 85	202 (22,8%)	334 (12,2%)	6,10	2,63-14,1 [◇]
BMI (kg/m²)				
• 15,0-20,0	17 (1,9%)	45 (1,6%)	1,00	referentie
• 20,1-25,0	228 (25,7%)	718 (26,1%)	0,70	0,52-0,93 [◇]
• 25,1-30,0	492 (55,5%)	1446 (52,6%)	0,68	0,51-0,91 [◇]
• >30,0	150 (16,9%)	539 (19,6%)	0,56	0,42-0,76 [◇]
Streefwaarde INR				
• 2,0-2,5	1 (0,1%)	118 (4,3%)	1,00	referentie
• 2,0-3,5	389 (43,9%)	1728 (62,7%)	10,1	3,23-31,2 [◇]
• 3,0-4,0	482 (54,3%)	889 (32,3%)	27,9	9,00-86,7 [◇]
• 3,5-4,5	15 (1,7%)	20 (0,7%)	65,4	17,3-247 [◇]
Deelnemers met NSAID-gebruik	89 (10,0%)	470 (17,0%)	1,31	1,15-1,50 [◇]
CYP2C19*2-genotypes [△]	N = 648 (73,1% van alle cases)	N = 2059 (74,7% van de hele groep)		
• GG	472 (72,8%)	1464 (71,1%)	1,00	referentie
• GA en AA	176 (27,2%)	595 (28,9%)	0,99	0,89-1,11

[□] Univariate analyse van relatieve risico's werden uitgevoerd met een Andersen-Gill-model. Hazard ratios kunnen niet met de aantallen in deze tabel worden berekend omdat controls op een ander tijdstip ook cases konden zijn.

[◇] Statistisch significant.

[△] Voor het CYP2C19*2-genotype binnen het totale cohort was de frequentie van het G-allel 84,3% en van het A-allel 15,7%; het Hardy-Weinberg-evenwicht was 0,93.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio; INR: internationaal genormaliseerde ratio.

gevolg, en het variante A-allel een verminderde enzymeffectiviteit. Bij dit polymorfisme zijn drie genotypen te onderscheiden: het meest voorkomende GG-genotype met normale enzymfunctie, en de variante genotypes AG en AA met verminderde enzymactiviteit.

Genotypering

Alle deelnemers van de Rotterdam Studie van wie DNA beschikbaar was, werden conform bestaande protocollen genotyped met Illumina Infinium II HumanHap BeadChips van de afdeling Interne Geneeskunde van het Erasmus Medisch Centrum. Met deze technologie wordt het DNA gemethyleerd en de spiegel van methylering voor 14.495 genen bepaald [27].

Statistische analyse

Bij iedere deelnemer kon een INR ≥ 6 meerdere keren optreden en wisselde het gebruik van PPI's gedurende de onderhoudsbehandeling met acenocoumarol. Om alle beschikbare informatie gedu-

rende de hele studieperiode te kunnen benutten, gebruikten wij de Andersen-Gill-variantie van Cox' *proportional hazard model*. Dit model maakt het mogelijk meerdere gevallen van een INR ≥ 6 per persoon te analyseren in combinatie met het gebruik van PPI's als een tijdsafhankelijke covariabele [28].

Alle gebruikers van acenocoumarol als onderhoudsbehandeling werden vanaf 1 april 1991 gevolgd van hun eerste tot hun laatste INR-meting aan het einde van hun behandeling of van de studieperiode. De datum van een INR ≥ 6 werd als indexdatum aangehouden. Patiënten werden alleen beschouwd als PPI-gebruikers op de indexdatum indien de behandeling met een PPI ten minste drie dagen van te voren was gestart. Ieder case werd voor het gebruik van PPI's vergeleken met alle andere personen die op de indexdatum deel uitmaakten van de studiepopulatie [29]. Op deze manier konden patiënten ondanks het feit dat zij zelf gedurende de studieperiode cases werden, op de indexdatum van andere cases als controls meegenomen worden.

TABEL 2

Associaties tussen overmatige ontstolling (INR ≥ 6) tijdens een onderhoudsbehandeling met acenocoumarol en gebruik van protonpompremmers

Protonpompremmer	Gebruikers (geheel cohort N = 2755) [□]	Andersen-Gill-analyse		
		cases met gebruik van een specifiek geneesmiddel met ten minste één INR-meetwaarde ≥ 6,0	HR [◇] (BI95)	HR [△] (BI95)
Omeprazol	457	82	1,18 (1,01-1,38) [▽]	1,12 (0,96-1,32)
Pantoprazol	160	31	1,27 (0,97-1,67)	1,21 (0,92-1,59)
Lansoprazol	102	24	1,50 (1,06-2,12) [▽]	1,49 (1,05-2,10) [▽]
Rabeprazol	286	44	1,30 (1,01-1,67) [▽]	1,23 (0,95-1,58)
Esomeprazol	149	42	2,08 (1,63-2,67) [▽]	1,99 (1,55-2,55) [▽]
Subanalyse				
Ranitidine	290	44	1,08 (0,84-1,35)	1,06 (0,83-1,35)

[□] Univariate analyse van relatieve risico's werden uitgevoerd met een Andersen-Gill-model. Hazard ratios kunnen niet met de aantallen in deze tabel worden berekend omdat controls op een ander tijdstip ook cases konden zijn.

[◇] Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI en INR-streefwaarde.

[△] Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, INR-streefwaarde en gebruik van NSAID's (ATC-groep M01A).

[▽] Statistisch significant.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; BMI: body mass index; HR: hazard ratio; INR: internationaal genormaliseerde ratio.

Wij berekenden *hazard ratios* (HR) en hun 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95) voor het risico op een INR ≥ 6 na start van een PPI. De uitkomsten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, INR-streefwaarde en comedica-tie met NSAID's. Om effectmodificatie door het CYP2C19-genotype te bestuderen, werden patiënten op basis van hun genotype gestratificeerd in twee groepen: het genotype CYP2C19*2 GG, en de variante genotypen AG en AA samen. Bij de analyse werd gebruikgemaakt van SPSS (versie 15.0) voor de gegevensverwerking, en van SAS (versie 9.20) voor de Andersen-Gill-analyse.

Resultaten

Van de 14.926 deelnemers aan de Rotterdam Studie gebruikten 2755 personen acenocoumarol langer dan 42 dagen gedurende de studieperiode. Bij 887 mensen werd ten minste éénmaal een INR-waarde ≥ 6 gemeten. In totaal werd 2146 keer een INR-waarde van 6 of hoger geregistreerd met 1 tot 22 gevallen per deelnemer en een mediaan van 2 gevallen per persoon. 43% van de studiepopulatie was man, met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar en een gemiddelde BMI van 27,2 kg/m² (tabel 1). Hogere leeftijd en hogere INR-streefwaarden verhoogden het risico op een INR ≥ 6. Hogere BMI-waarden waren geassocieerd met een verlaagde kans op overmatige antistolling. Van de 2059 deelnemers bij wie het CYP2C19*2-genotype was bepaald, waren 1464 (71,1%) homozygoot voor het CYP2C19*2 G-allel en 545 (28,9%) hadden een variant genotype met ten minste één A-allel. In de studieperiode gebruikten 457 deelnemers (16,6%) omeprazol, 160 (5,8%) pantoprazol, 102 (3,7%) lansoprazol, 286 (10,4%) rabeprazol en 149 (5,4%) esomeprazol (tabel 2). Tijdens 223 gevallen

van een INR ≥ 6 (10,4% van alle gevallen) was een PPI als comedica-tie in gebruik. Hier verdubbelde gebruik van esomeprazol het risico op een doorgesloten INR-waarde van 6 of hoger (HR 1,99; BI95 1,55-2,55) en comedica-tie met lansoprazol verhoogde dit risico met 49% (HR 1,49; BI95 1,05-2,10; tabel 2). Bij de overige PPI's was het risico op doorschieten van de INR minder sterk verhoogd, met factoren tussen 1,12 en 1,23, waarbij deze associaties niet signifi-cant waren na correctie voor comedica-tie met NSAID's. Comedica-tie met ranitidine, gebruikt door 229 deelnemers (10,5%), toonde geen associatie met overmatige antistolling (HR 1,06; BI95 0,83-1,35). Van de CYP2C19-genotypes vonden wij in onze statistische modellen geen modificerende invloed op de interactie van esomeprazol en lansoprazol met acenocoumarol, voor de geneesmidde-len apart of samen (tabel 3).

Beschouwing

Comedica-tie met een PPI was geassocieerd met een toegenomen risico op INR-meetwaarden van 6 of hoger tijdens acenocoumarol-onderhoudsbehandeling. Dit risico was het grootst bij esomepra-zol, met een verdubbeling van het risico op een INR ≥ 6, en voor lansoprazol, met een risicotoename van 49%. De risico's op doorschieten waren lager bij comedica-tie met omeprazol, pantoprazol en rabeprazol; na correctie voor comedica-tie met NSAID's waren deze risico's niet meer statistisch significant. Eerder werden PPI's in *case reports* genoemd als potentiële risicofactoren voor overmatige antistolling tijdens de behandeling met coumarines. Deze meldingen konden echter door klinische onderzoeken en *case-control studies* niet bevestigd worden [16-17, 30-32]. Hierbij valt aan te tekenen dat de klinische onderzoeken

TABEL 3

Associatie tussen overmatige ontstolling (INR $\geq 6,0$) tijdens onderhoudsbehandeling met acenocoumarol en comedatie met esomeprazol of lansoprazol, gestratificeerd voor de CYP2C19*2-genotypes

	HR [□] (BI95)	P-waarde voor effectmodificatie
Multipliatieve effectmodificatie tussen esomeprazol of lansoprazol en CYP2C19*2-genotypen (wild-type genotype / ten minste één variant A-allele)		0,73
Additieve effectmodificatie tussen esomeprazol of lansoprazol en CYP2C19*2-genotypen (wild-type genotype / ten minste één variant A-allele)		0,11
• geen gebruik van esomeprazol of lansoprazol, CYP2C19*2 homozygoot G-allele	1,00 (referentie)	
• geen gebruik van esomeprazol of lansoprazol, CYP2C19*2 met ten minste één variant A-allele	0,92 (0,83-1,03)	
• gebruik van esomeprazol of lansoprazol, CYP2C19*2 homozygoot G-allele	1,69 (1,31-2,19) [◇]	
• gebruik van esomeprazol of lansoprazol, CYP2C19*2 met ten minste één variant A-allele	1,52 (0,93-2,50)	

□ Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, INR-streefwaarde en gebruik van NSAID's (ATC-groep M01A).
 ◇ Statistisch significant.
 BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; BMI: body mass index; HR: hazard ratio; INR: internationaal genormaliseerde ratio.

een korte looptijd hadden met lage aantallen deelnemers, en de *case-control study* alleen doseringsaanpassingen van acenocoumarol onderzocht zonder aandacht te besteden aan de INR-waarden. De meeste *case reports* en resultaten van farmacokinetische studies betreffen interacties van coumarines met omeprazol. Twee *case reports* beschreven een stijging van de INR bij gebruikers van fenprocoumon na start met omeprazol, met een herstel na het staken van omeprazol [33]. In een studie met comedatie van lansoprazol en rabeprazol bij patiënten met een openhartoperatie versterkte lansoprazol de werking van warfarine, maar kon rabeprazol zonder risico op verhoogde antistolling als comedatie gebruikt worden [34].

Voor zover bij ons bekend zijn er geen klinische studies gedaan naar de effecten van esomeprazol op coumarines. Onze resultaten tonen een sterkere associatie voor esomeprazol dan voor omeprazol. Omeprazol is een racemisch mengsel van de twee isomeren (S)-omeprazol en (R)-omeprazol [35]. In onze studiepopulatie werden omeprazol en esomeprazol in vergelijkbare doseringen gebruikt: omeprazol met een gemiddelde van 1,35 *defined daily doses* (DDD) (spreiding tussen 0,21 en 4,50) en esomeprazol met een gemiddelde van 1,23 DDD (spreiding tussen 0,33 en 4,00). Deze DDD's weerspiegelen echter geen equipotente doseringen, omdat 1 DDD omeprazol overeenkomt met 20 mg, en 1 DDD esomeprazol met 30 mg. In onze studiepopulatie werd derhalve esomeprazol in hogere farmacologische doseringen gebruikt dan omeprazol. Een mogelijk mechanisme voor de interactie tussen PPI's en acenocoumarol is een afname van de coumarineklaring doordat de PPI's CYP2C19 competitief remmen. Beide geneesmiddelgroepen worden door dit enzym gemetaboliseerd [14, 36-38]. De afbraak van (S)-acenocoumarol, het enantiomeer dat hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor het therapeutisch effect, is voor 20% afhankelijk van CYP2C19. In-vitro-studies toonden aan dat alle vijf PPI's in staat zijn CYP2C19 te remmen, maar in verschillende mate. Lansoprazol was in vitro de sterkste remmer van CYP2C19 [39].

Rabeprazol had in vitro een minder sterk remmend effect op CYP2C19 dan de andere PPI's, mogelijk omdat rabeprazol overwegend door niet-enzymatische reacties gemetaboliseerd wordt [34, 36, 39]. In vitro verminderden omeprazol en esomeprazol de CYP2C19-activiteit in hogere mate dan pantoprazol [39-40]. Theoretisch zou een competitie om het CYP2C19-enzym ertoe leiden dat de effectiviteit van de coumarines toeneemt en de INR-waarden stijgen. Dit mechanisme zou relevanter kunnen zijn bij personen bij wie de beschikbaarheid van CYP2C19 reeds verminderd is op basis van variante allelen. Onze resultaten toonden echter noch een multipliatieve noch een additieve effectmodificatie van de wisselwerking tussen acenocoumarol met esomeprazol of lansoprazol door variante CYP2C19-allelen. Onze studie is de eerste grote observationele cohortstudie naar een verhoogde werkzaamheid van acenocoumarol na starten met de verschillende PPI's. De kans op bias is klein door de opzet van de Rotterdam Studie als prospectieve studie. De regionale trombosedienst verzorgt de complete regio Rotterdam met meer dan een miljoen inwoners en zodoende ook alle deelnemers van de Rotterdam Studie met een coumarinebehandeling in de eerste lijn. Hierdoor is selectiebias in deze studie onwaarschijnlijk. De medicatie van de studiedeelnemers wordt bijna compleet geleverd door de apotheken die hun gegevens voor deze studie beschikbaar stelden, en PPI's werden gedurende onze studieperiode alleen door apotheken verstrekt. Eventuele therapieontrouw zou onze uitkomsten verschuiven richting de nulhypothese en leiden tot een onderschatting van een werkelijk effect. Een van de risico's van observationele studies is het optreden van vertekening van de resultaten door de indicatie waarvoor het geneesmiddel wordt gestart (*confounding by indication*). Daarom voerden wij dezelfde analyse uit voor ranitidine, een H₂-receptorantagonist met dezelfde indicatie en voor zover bekend zonder invloed op CYP2C19. Wij vonden geen associatie tussen ranitidine en een INR ≥ 6 gedurende de onderhoudsbehandeling met acenocouma-

rol. Aangezien de PPI's mogelijk gestart werden bij symptomen die gepaard gaan met een stijgende INR, includeerden wij alleen gebruik van PPI's – en ook van ranitidine – indien dat ten minste drie dagen voor de indexdatum gestart was.

Samenvattend verdubbelde bij personen die een onderhoudsbehandeling acenocoumarol gebruikten, de toevoeging van esomeprazol het risico op een INR ≥ 6 en vergrootte lansoprazol dit risico met bijna 50%. Voor omeprazol, pantoprazol en rabeprazol was een risico op overmatige ontstopping in mindere mate (niet statistisch significant) vergroot. Op basis van onze resultaten is extra bewaking van met acenocoumarol behandelde patiënten – met een mogelijke verlaging van de acenocoumaroldosering – wenselijk indien zij starten met esomeprazol of lansoprazol, en mogelijk ook bij starten met een andere PPI.

LITERATUUR

- 1 Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):204S-33S.
- 2 D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005;105(2):645-9.
- 3 Geisen C, Watzka M, Sittlinger K, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):773-9.
- 4 Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106(7):2329-33.
- 5 Aquilante CL, Langae TY, Lopez LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(4):291-302.
- 6 Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22(3):191-7.
- 7 Oldenburg J, Bevens CG, Fregin A, et al. Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles. *Thromb Haemost*. 2007;98(3):570-8.
- 8 Qazim B, Stöllberger C, Krugluger W, et al. Dependency of phenprocoumon dosage on polymorphisms in the VKORC1 and CYP2C9 genes. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(2):211-4.
- 9 Teichert M, Eijgelsheim M, Rivadeneira F, et al. A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. *Hum Mol Genet*. 2009;18(19):3758-68.
- 10 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333(1):11-7.
- 11 van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):365-71.
- 12 Leenderse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1890-6.
- 13 Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med*. 1994;121(9):676-83.
- 14 Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;29(9):769-84.
- 15 Omeprazole and coumarine interactions. 's-Hertogenbosch: Lareb; 2009. www.lareb.nl/documents/kwb_2009_3_omepr.pdf.
- 16 de Hoon JN, Thijssen HH, Beysens AJ, Van Bortel LM. No effect of short-term omeprazole intake on acenocoumarol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(4):399-401.
- 17 Vreeburg EM, De Vlaam-Schluter GM, Trienekens PH, et al. Lack of effect of omeprazole in oral acenocoumarol anticoagulant therapy. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(10):991-4.
- 18 Andeweg J, van Holten-Verzantvoort ATM, Horikx A, et al. Standaard afhandeling coumarine-interacties [versie mei 2010]. Voorschoten: Federatie Nederlandse Trombosediensten; 2010. www.fnt.nl/pdf/coumarine_interacties_mei_2010.pdf. Geraadpleegd 2010 sep 28.
- 19 Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol*. 1991;7(4):403-22.
- 20 Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM, et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(11):819-29.
- 21 Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM, et al. The Rotterdam Study: 2010 objectives and design update. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(9):553-72.
- 22 Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2004.
- 23 Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS, et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med*. 2008;10(2):139-50.
- 24 Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, et al. Allelic variants of cytochrome P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(6):479-85.
- 25 Informatorium Medicamentorum 2008. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2008. p. 312.
- 26 Yang JC, Lin CJ. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/ pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(1):29-41.
- 27 Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat Genet*. 2010;42(1):45-52.
- 28 Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Statist*. 1982;10(4):1100-20.
- 29 Stricker BH, Stijnen T. Analysis of individual drug use as a time-varying determinant of exposure in prospective population-based cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(4):245-51.
- 30 Sutfin T, Balmer K, Boström H, et al. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit*. 1989;11(2):176-84.
- 31 Unge P, Svedberg LE, Nordgren A, et al. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34(6):509-12.
- 32 Ehrlich A, Fuder H, Hartmann M, et al. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between pantoprazole and phenprocoumon in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;51(3-4):277-81.
- 33 Enderle C, Müller W, Grass U. Drug interaction: omeprazole and phenprocoumon. *BMC Gastroenterol*. 2001;1:2.
- 34 Hata M, Hayasaka M, Sezai A, et al. Proton pump inhibitors may increase the risk of delayed bleeding complications after open heart surgery if used concomitantly with warfarin. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(5):274-7.
- 35 Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1563-9.
- 36 Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(5):611-6.
- 37 McCarthy DM, McLaughlin TP, Griffis DL, Yazdani C. Impact of cotherapy with some proton pump inhibitors on medical claims among HMO patients already using other common drugs also cleared by cytochrome P450. *Am J Ther*. 2003;10(5):330-40.
- 38 Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(12):1227-46.
- 39 Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(8):821-7.
- 40 Simon W. Faster in vitro biotransformation of S-omeprazole by the cytochrome P450 isoenzyme system compared to pantoprazole [abstract]. *Pharmacotherapy*. 2003;23(10):1338.