

Ulcus pepticum: anticoagulantia

AF: atriumfibrilleren; BI: betrouwbaarheidsinterval; CHA₂DS₂-VASc: risicoscore voor trombo-embolische events bij atriumfibrilleren (hartfalen, hypertensie leeftijd, diabetes, beroerte, arterieel vaatlijden, vrouwelijk geslacht); DOAC: directwerkende orale anticoagulantia; GIB: gastro-intestinale bloeding; HAS-BLED: risicoscore voor bloedingen bij gebruik van anticoagulantia voor atriumfibrilleren (hypertensie, verminderde nier- of leverfunctie, beroerte, bloeding, slecht ingestelde INR, leeftijd, drugs of alcohol); HR: hazard ratio; HR_{adj}: gecorrigeerde hazard ratio; ICH: intracranieële bloeding; INR: international normalized ratio; IPTW: inverse probability of treatment weights; IS/SE: ischemische beroerte/systemische embolie; NSAID: non steroidal anti-inflammatory drug; OAC: orale anticoagulantia; OR: odds ratio; PCI: percutane coronaire interventie; PPI: protonpompremmer; SSRI: specifieke serotonine heropnameremmer; VKA: vitamine-K-antagonist; VTE: veneuze trombo-embolie

Datum literatuursearch: 28-02-2024

CONCLUSIE

Starten van anticoagulantia na een gastro-intestinale bloeding (GIB), al dan als gevolg van een ulcus pepticum, lijkt gepaard te gaan met een verhoogd risico op een nieuwe gastrointestinale bloeding (GIB). Echter, indien het anticoagulans al in gebruik was voorafgaand aan de bloeding, gaat herstarten gepaard met een reductie van het tromboserisico (NIV richtlijn Antitrombotisch beleid 2016). Toevoegen van maagbescherming in de vorm van een protonpompremmer (PPI) kan het risico op een nieuwe GIB mogelijk verkleinen. De NHG-behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik adviseert een PPI als er naast het ulcus pepticum (in de voorgeschiedenis) ook nog andere risicofactoren zijn, waaronder leeftijd ≥ 60 jaar, ernstige co-morbiditeit zoals reumatoïde artritis, hartfalen, diabetes mellitus of co-medicatie die het risico op maagcomplicaties verhoogt (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, laaggedoseerd salicylaat, systemisch corticosteroïd, serotonerge antidepressiva of spironolacton).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Anticoagulantia verlengen de stollingstijd en verhogen het risico op GIB. De onderzoeken naar het gebruik van anticoagulantia bij ulcus pepticum of GIB zijn veelal retrospectief. Daarnaast is de oorzaak van de bloeding en de type bloeding niet altijd goed gespecificeerd. Het is onduidelijk of het risico op maagcomplicaties ook verhoogd is bij een ulcus pepticum dat niet gepaard ging met een bloeding.

Het advies in dit rapport is van toepassing op patiënten met ulcus pepticum (in de voorgeschiedenis) en gebruik van anticoagulantia ZONDER NSAID of laaggedoseerde salicylaten.

PICO

P(atient)	Patiënt met ulcus pepticum, actief of in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	Acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, argatroban, bivalirudine, dalteparine, danaparoïde, enoxaparine, nadroparine, tinzaparine, heparine, fondaparinux
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder ulcus (in de voorgeschiedenis))
O(utcome)	Optreden van maagcomplicaties, waaronder ulcus, maagbloeding, perforatie en stenose

Zoektermen:

PUBMED: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*))) OR (gastrointestinal bleeding[tiab] OR GI bleeding[tiab] OR perforation[tiab])) AND (acenocoumarol OR apixaban OR argatroban OR bivalirudin OR dabigatran OR dalteparin OR danaparoid OR edoxaban OR enoxaparin OR fenprocoumon OR fondaparinux OR heparin OR nadroparin OR rivaroxaban OR tinzaparin OR warfarin OR coumarin OR vitamin K antagonist OR LMWH OR DOAC) Filters: from 2020 – 2024

EMBASE: (('peptic ulcer'/exp OR 'stomach ulcer'/exp) AND (acenocoumarol OR apixaban OR argatroban OR bivalirudin OR dabigatran OR dalteparin OR danaparoid OR edoxaban OR enoxaparin OR fenprocoumon OR fondaparinux OR heparin OR nadroparin OR rivaroxaban OR tinzaparin OR warfarin OR coumarin OR (vitamin AND k AND antagonist) OR lmwh OR doac)) AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)

Dit is een herziening van een rapport uit 2020. Er is daarom gezocht vanaf 2020. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. In de gevonden studies werd veelal de oorzaak van de gastro-intestinale bloeding niet vermeld, of was de bloeding niet in alle gevallen het gevolg van een ulcus pepticum.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Hu W et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with prior gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis of real-world data. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(7):1057-1067 Netwerk meta-analyse van observationele studies	Resultaten - In deze meta-analyse werden observationele studies geïnccludeerd die onderzochten wat de effectiviteit/het risico is van herstarten van een directwerkende orale anticoagulantia (DOAC) of warfarine na een gastro-intestinale bloeding (GIB) bij patiënten met atriumfibrilleren (AF). In totaal werden er 10 studies met 59244 patiënten geïnccludeerd, waarvan er 27793 opnieuw startten met een DOAC, 24635 opnieuw startten met warfarine en 6816 niet opnieuw startten met een anticoagulans. De gemiddelde CHA₂DS₂-VASc score was 3,0-4,3 en de HAS-BLED score lag tussen 2,0 en 4,2. Het aantal patiënten met plaatjesremmers lag tussen de 4,0% en 51,9% in studies waarin dit gerapporteerd werd (n = 7). De tijd tot herstart van DOAC/warfarine varieerde van ≤ 30 dagen tot > 3 jaar. - Opnieuw starten van warfarine was geassocieerd met een nieuwe GIB (Hazard Ratio (HR) 1,33; 95%BI 1,06-1,70) t.o.v. niet opnieuw starten met een anticoagulans. Dit gold niet voor de groep van DOAC's (HR 1,22; 95%BI 0,88-1,71), hoewel herstarten van rivaroxaban wel geassocieerd was met een nieuwe GIB (HR 1,67; 95%BI 1,16-2,65) t.o.v. niet herstarten van een anticoagulans. - Opnieuw starten van warfarine (HR 0,83; 95%BI 0,55-1,29) of DOAC's (HR 0,69; 95%BI 0,4-1,2) was niet geassocieerd met een afname in veneuze trombo-embolie (VTE) t.o.v. niet herstarten met een anticoagulans. - Wel werd er een significante reductie in sterfte gevonden bij opnieuw starten van warfarine (HR 0,58; 95%BI 0,44-0,79) en DOAC (HR 0,57; 95%BI 0,40-0,84) t.o.v. niet herstarten. - Als een cumulatieve ranking wordt uitgevoerd voor elke uitkomst, lijken DOAC's beter te scoren dan warfarine. Van de DOAC's lijkt dabigatran de beste keuze voor patiënten met AF na een GIB, maar de aantallen waren klein, dus er kan sprake zijn van bias. Opmerkingen auteurs - Mogelijk werd geen reductie in VTE gezien omdat DOAC's na een GIB vaak onterecht lager worden gedoseerd.

	- Herstarten van DOAC (m.u.v. rivaroxaban) lijkt veiliger dan warfarine in patiënten met AF en GIB in de voorgeschiedenis. Opmerkingen KNMP - Het type GIB is niet gespecificeerd. Mogelijk was een ulcus pepticum niet de oorzaak van de bloeding. Onbekend is hoeveel patiënten een ulcus pepticum hadden. - In Nederland wordt behandeling met een vitamine K antagonist (VKA) intensief gemonitord door de trombosedienst. Het is onbekend of dit voor de warfarinegebruikers in deze studies ook gold.
Suah BH et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants with Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with a History of Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2022;22(5):511-521 Systematische review + meta-analyse	Resultaten - In deze meta-analyse werd de effectiviteit/veiligheid van DOAC's in vergelijking met warfarine onderzocht in AF-patiënten met een bloeding in de voorgeschiedenis. Hier worden alleen de resultaten weergegeven van patiënten met een GIB in de voorgeschiedenis. Er waren 3 observationele studies die voor deze subgroep in de meta-analyse werden geïncludeerd. - De I^2 test beschrijft de mate van heterogeniteit tussen de studies ($I^2 > 60\%$ = hoge heterogeniteit, $I^2 30-60\%$ = matige heterogeniteit en $I^2 < 30\%$ = lage heterogeniteit). - DOAC's verlaagden het risico op ischemische beroerte (HR 0,61; 95%BI 0,54-0,68; 2 studies; $I^2 = 0\%$) en fatale ischemische beroerte (HR 0,48; 95%BI 0,38-0,61; 1 studie) in vergelijking met warfarine. - DOAC's verlaagden het risico op majeure bloeding (HR 0,76; 95%BI 0,64-0,90; 2 studies; $I^2 = 14\%$) en GIB (HR 0,83; 95%BI 0,72-0,96; 3 studies; $I^2 = 0\%$) ten opzichte van warfarine. Het risico op mortaliteit (HR 0,81; 95%BI 0,52-1,26; 1 studie) en intracraniale bloeding (HR 0,61; 95%BI 0,24-1,61; 2 studies; $I^2 = 49\%$) werd niet verlaagd t.o.v. warfarine. Opmerkingen auteurs - DOAC's lijken een beter veiligheidsprofiel te hebben t.o.v. warfarine in AF-patiënten met een bloeding in de voorgeschiedenis. Dit is echter gebaseerd op observationele studies en moet gevalideerd worden in gerandomiseerde klinische trials. Opmerkingen KNMP - Het type GIB is niet gespecificeerd. Mogelijk was een ulcus pepticum niet de oorzaak van de bloeding. Onbekend is hoeveel patiënten een ulcus pepticum hadden. - De mate van INR-controle en co-medicatie is niet weergegeven.
Tapaskar N et al. Resuming Anticoagulation Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding Is Associated with Reduced Thromboembolic Events and Improved Mortality: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2021;66(2):554-566	Resultaten - In deze meta-analyse werden observationele studies geïncludeerd die onderzochten wat de effectiviteit/het risico is van herstarten van een DOAC of warfarine na een gastro-intestinale bloeding (GIB) bij gebruikers van warfarine/DOAC. Er werden 8 retrospectieve studies en 2 prospectieve studies geïncludeerd. Indicaties voor anticoagulantia waren AF, veneuze trombo-embolie (VTE) en prosthetische hartklep. GIB vond in de meeste gevallen (52,4%) in de maag of het duodenum plaats. - Heterogeniteit tussen studies wordt gedefinieerd als $I^2 > 50\%$. - Het anticoagulans in zeven studies was alleen warfarine, met drie studies inclusief DOAC-patiënten. In vijf studies werd ook gebruik

Systematische review en meta-analyse	van antiplaatjesmiddelen, zoals aspirine, naast anticoagulatie geregistreerd. • Patiënten bij wie DOAC of warfarine niet werd herstart waren over het algemeen ouder (71,8 versus 77,7 jaar) en hadden o.a. vaker een voorgeschiedenis van GIB ($P < 0,05$). • In totaal waren er 1902 patiënten die anticoagulantia herstartten en 1912 patiënten die stopten. Er waren 192/1902 herstarters die weer een GIB kregen (10,1%), tegenover 102/1912 die niet herstartten (5,3%). Herstarten van anticoagulans was geassocieerd met opnieuw optreden van GIB (OR 1,646; 95%BI 1,035-2,617; $p = 0,035$; $I^2 = 55,5\%$). Dit is gebaseerd op 9 studies. In de sensitiviteitsanalyse werd steeds 1 studie weggelaten. In geval van 6 studies die werden weggelaten, was het resultaat niet langer significant. • De meest voorkomende locaties van terugkerende GIB waren bovenste GIB (55%), en meer specifiek: maagzweer (17-75%), maagkanker (33%) en duodenumzweer (33%). • Voor de uitkomstmaat VTE waren er 1894 patiënten die herstartten en 1909 die stopten met anticoagulantia. Er waren 120/1893 herstarters met een VTE (6,3%), versus 203/1909 gestopte patiënten (10,6%). Herstarten was geassocieerd met een reductie in VTE (OR 0,340; 95%BI 0,178-0,652; $p = 0,001$; $I^2 = 62,7\%$). Sensitiviteitsanalyses veranderde het resultaat niet. • Voor de uitkomstmaat mortaliteit waren er 1537 patiënten die herstartten en 1599 stopten met anticoagulantia. Er waren 327/1537 herstarten die overleden (21,3%) versus 495/1599 gestopte patiënten (31%). Herstarten was geassocieerd met een reductie in mortaliteit (OR 0,499; 95%BI 0,419-0,595; $p < 0,0001$; $I^2 = 14,2\%$). Sensitiviteitsanalyses veranderde het resultaat niet. • De onderzoekers keken ook naar het moment van herstarten en concludeerden dat herstarten vanaf 2 weken na ontslag of de GIB noodzakelijk kan zijn. Opmerkingen auteurs • Herstarten van anticoagulantia na een GIB is geassocieerd met een lager risico op VTE en sterfte, maar een hoger risico op een nieuw GIB. Het risico op sterfte door GIB is echter klein (0-1,1%), zeker in vergelijking met VTE. De auteurs adviseren daarom om anticoagulantia te herstarten. Opmerkingen KNMP • Niet alle GIB's waren het gevolg van een ulcus pepticum. • In Nederland wordt behandeling met een VKA intensief gemonitord door de trombosedienst. Het is onbekend of dit voor de warfarinegebruikers in deze studies ook gold. • De heterogeniteit in uitkomstmaten GIB en VTE was vrij hoog. De geïncludeerde populatie was ook vrij breed, o.a. qua indicaties. • Het percentage patiënten dat plaatjesremmers gebruikte, is niet genoemd voor de geïncludeerde studies.
Jiang F et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding in <i>Helicobacter pylori</i> eradicated patients newly started on warfarin or direct oral anticoagulants:	Resultaten • Deze retrospectieve cohortstudie onderzocht de invloed van <i>Helicobacter Pylori</i> op het optreden van GIB in patiënten die starten met warfarine of DOAC. Er werden twee groepen gedefinieerd. Allereerst patiënten met een <i>H. Pylori</i> eradicaatiekuur tussen januari 2003 en december 2017 in Hong Kong, die na de eradicaatiekuur startten met warfarine ($n = 1120$) of DOAC ($n = 1651$). Daarnaast

A population-based cohort study. <i>Helicobacter</i> 2023;28(4):e12990 Retrospectieve cohort studie	werd een groep gedefinieerd die endoscopie onderging, waarbij GEEN <i>H.Pylori</i> werd gezien, en die na endoscopie startten met warfarine (n = 2619) of DOAC (n = 1052). Start van warfarine/DOAC moest na 1 januari 2010 zijn, omdat toen DOAC's werden geregistreerd. • Verschillen tussen de cohorten werden middels <i>propensity score-based stabilized inverse probability of treatment weights</i> (IPTWs) uitgebalanceerd. De uitkomsten hiervan werden ook in de logistische regressie meegenomen. • In het cohort met <i>H.Pylori</i> eradicaatie, kregen 14/1120 warfarinegebruikers (1,25%) en 8/1651 DOAC-gebruikers (0,48%) een GIB. De gewogen incidence rate was respectievelijk 2,02 (95%BI 1,18-3,22) en 0,49 (95%BI 0,22-0,96) per 100 persoonsjaren. DOAC-gebruikers hadden een lagere kans op GIB dan warfarinegebruikers (HR 0,26; 95%BI 0,09-0,71). DOAC-gebruikers hadden met name een lager risico in populaties met leeftijd ≥ 65 jaar, vrouwen, zonder GIB of ulcus, zonder ischemische hartziekte, en zonder PPI, H2-antagonist of aspirine. Voor de afzonderlijke DOAC's kon een verschil niet worden aangetoond vanwege de kleine groepsgrootte. • Voor warfarinegebruikers werd geen verschil gezien in optreden van GIB tussen het cohort met <i>H.Pylori</i> eradicaatie en het cohort zonder <i>H.Pylori</i> (HR 0,63; 95%BI 0,33-1,19). Ook voor DOAC-gebruikers werd geen verschil gezien (HR 1,37; 95%BI 0,45-4,22). Opmerkingen auteurs • DOAC's hebben een lager risico op GIB dan warfarine in patiënten waarbij <i>H.Pylori</i> geëradiceerd is. Er is geen verschil in risico tussen patiënten waarbij <i>H.Pylori</i> geëradiceerd is, en bij <i>H.Pylori</i> negatieve patiënten. Opmerkingen KNMP • In de populatie van <i>H.Pylori</i> negatieve patiënten, had een aanzienlijk deel een voorgeschiedenis van GIB of ulcus, namelijk 25% in de warfarinegebruikers en 22,3% in de DOAC-gebruikers. In de <i>H.Pylori</i> geëradiceerde groep betrof dit aantal 23,9% in de warfarinegebruikers en 20,7 in de DOAC-gebruikers. Ook werd hiervoor gecorrigeerd in de statistische analyses (IPTW). • In deze studie is het type GIB gespecificeerd naar bovenste GIB (<i>upper gastrointestinal bleeding, UGIB</i>); dit verwijst naar bloedingen die optreden in de slokdarm, maag of twaalfvingerige darm.
Lee S-R et al. Proton Pump Inhibitor Co-Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants and a Prior History of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> 2022;36(4):679-689 Retrospectieve cohort studie	Resultaten • In deze studie werd in Zuid-Korea de invloed van een PPI onderzocht op het optreden van GIB bij AF-patiënten met warfarine/DOAC, die eerder een GIB hadden gehad. Patiënten werden geïnccludeerd als ze een anticoagulans startten en daarvoor een GIB was vastgelegd. Als exclusiecriteria gold onder andere een andere indicatie voor anticoagulantia dan non-valvulair AF. • In totaal waren er 25050 patiënten die anticoagulantia startten zonder PPI, en de <i>crude incidence rate</i> voor een majeure GIB was 2,18 per 100 persoonsjaren. Er waren 16998 met anticoagulans en PPI, en hierbij was de <i>crude incidence rate</i> voor een majeure GIB 1,28 per 100 persoonsjaren (HR_{adj} 0,664; 95%BI 0,574-0,767). In vergelijking met geen PPI, werd het risico op majeure GIB verlaagd als een PPI werd gebruikt i.c.m. warfarine (HR_{adj} 0,639; 95%BI 0,528-0,774 vs geen PPI bij warfarine) of rivaroxaban (HR_{adj} 0,597;

	95%BI 0,426-0,836 vs geen PPI bij rivaroxaban). Voor dabigatran, edoxaban en apixaban werd geen verschil gezien tussen met en zonder PPI. Opmerkingen auteurs - In patiënten met een GIB in de voorgeschiedenis, verlaagde een PPI de kans op recidief in AF-patiënten met rivaroxaban en warfarine. Opmerkingen KNMP - In deze studie is het type GIB gespecificeerd naar bovenste GIB (<i>upper gastrointestinal bleeding, UGIB</i>); dit verwijst naar bloedingen die optreden in de slokdarm, maag of twaalfvingerige darm. - De reden van de eerste GIB is niet gespecificeerd; aangezien patiënten voor het eerst startten met een anticoagulans, zijn patiënten met anticoagulantia geïnduceerde GIB's waarschijnlijk uitgesloten.
Wang C-L et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Endoscopy-Diagnosed Peptic Ulcer. <i>Front. Cardiovasc. Med.</i> 2021;8:774072 Retrospectieve cohort studie	Resultaten - In deze studie werden AF-patiënten uit Taiwan geïncordeerd die warfarine/DOAC startten en in het jaar daarvoor endoscopie ondergingen. Patiënten met een andere indicatie voor anticoagulantia werden geëxcludeerd, of als een van de uitkomstmaten optrad binnen 7 dagen na start van het anticoagulans. Uitkomstmaten waren majeure bloeding, GIB, ischemische beroerte/systemische embolie (IS/SE), sterfte en een gecombineerd eindpunt van het voorgaande. Patiënten werden ingedeeld in actief ulcus (bloedend of recente bloeding), inactief ulcus (zonder teken van bloeding) of geen ulcus. - In de groep met actief ulcus (n = 237) waren er 124 met DOAC en 113 met warfarine. De <i>crude event rates</i> waren respectievelijk 2,35 en 4,04 per 100 persoonsjaren voor GIB (HR_{adj} 0,65; 95%BI 0,08-4,98; p = 0,676). Ook voor de andere uitkomstmaten werd geen verschil gevonden. - In de groep met inactief ulcus (n = 828) waren er 451 met DOAC en 377 met warfarine. De <i>crude event rates</i> waren respectievelijk 0,31 en 2,82 per 100 persoonsjaren voor GIB (HR_{adj} 0,21; 95%BI 0,02-1,80; p = 0,153). Ook voor de andere uitkomstmaten werd geen verschil gevonden. - In de groep zonder ulcus (n = 1890) waren er 1053 met DOAC en 837 met warfarine. DOAC-gebruik was geassocieerd met een lager risico op GIB. <i>Crude event rates</i> waren 0,98 per 100 persoonsjaren voor DOAC en 3,99 per 100 persoonsjaren voor warfarine (HR_{adj} 0,25; 95%BI 0,01-0,59; p = 0,002). Ook voor majeure bloeding en het samengesteld eindpunt werden significante verschillen gevonden, voor IS/SE en sterfte niet. - HR werd gecorrigeerd voor covariaten waaronder verschillen in baseline, comorbiditeiten, labwaarden en co-medicatie. Opmerkingen auteurs - In patiënten met een ulcus werd geen verschil gezien in effectiviteit/veiligheid van DOAC's in vergelijking met warfarine voor AF-behandeling. Opmerkingen KNMP - De <i>crude event rate</i> voor GIB was hoger in patiënten met actief ulcus in vergelijking met patiënten zonder ulcus of met inactief

	ulcus. In deze studie zijn deze groepen echter niet met elkaar vergeleken.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik (maart 2021)	- Bij gebruik van een P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), vitamine K-antagonist (cumarinederivaat), DOAC of heparine wordt het risico op een maagbloeding lager geschat dan bij laaggedoseerde salicylaten omdat deze andere antitrombotica geen direct eroderende werking op de maagwand hebben. - Wel is voorstelbaar dat een maagbloeding door andere oorzaken klinisch relevant wordt bij gebruik van antitrombotica, maar het is niet bekend of dit risico hoog genoeg is om preventie te rechtvaardigen en of een PPI dat risico (zonder NSAID-gebruik) effectief kan verlagen. - Gezien het voorgaande is er geen stevige onderbouwing voor PPI's als maagbescherming bij patiënten die wel antitrombotica, maar geen NSAID's gebruiken. De consensusadviezen gaan uit van een lager bloedingsrisico bij antitrombotica in vergelijking met laaggedoseerde salicylaten: - bij gebruik van antitrombotica zonder enige andere risicofactor wordt geen preventief PPI-gebruik geadviseerd - bij andere risicofactoren dan NSAID-gebruik wordt geadviseerd terughoudend te zijn met preventief PPI-gebruik Antitromboticum, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon, spironolacton - Bij gebruik zonder NSAID: - geef geen PPI bij gebruik van deze geneesmiddelen als monotherapie en er geen overige risicofactoren aanwezig zijn. - overweeg een PPI pas als er in combinatie met deze geneesmiddelen meerdere risicofactoren voor maagcomplicaties zijn (ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie, ernstige comorbiditeit zoals invaliderende artritis, hartfalen of diabetes).
NVVC. Richtlijn Atriumfibrilleren (01-09-2022)	- A high bleeding risk score should not lead to withholding OAC, as the net clinical benefit of OAC is even greater amongst such patients. However, the formal assessment of bleeding risk informs management of patients taking OAC, focusing attention on modifiable bleeding risk factors that should be managed and (re)assessed at every patient contact, and identifying high-risk patients with non-modifiable bleeding risk factors who should be reviewed earlier (for instance in 4 weeks rather than 4 to 6 months) and more frequently (Chao, 2018; Lip, 2016). Identification of 'high bleeding risk' patients is also needed when determining the antithrombotic strategy in specific AF patient groups, such as those undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). - The few absolute contraindications to OAC include active serious bleeding (where the source should be identified and treated), associated comorbidities (for example severe thrombocytopenia < 50 platelets/μL, severe anaemia under investigation, et cetera), or a recent high-risk bleeding event such as intracranial haemorrhage (ICH). Non-drug options may be considered in such cases (module 8.3).
NIV. Richtlijn Antitrombotisch beleid (21-04-2016)	In de patiënten met een gastro-intestinale bloeding is er een aanzienlijk risico op trombose als niet met antistolling wordt herstart (voor deze uitkomstmaat geldt dat als er selectie bias is, daarmee

	het aantal trombozes zou zijn onderschat). Het risico op bloedingen lijkt vooral groot als er snel (binnen een week, voor ontslag) wordt herstart met antistolling. Het lijkt in deze situatie dus reëel om, als er een aanhoudende indicatie is voor antistolling, wel te herstarten maar daarmee wat langer te wachten. Er is geen onderbouwing voor welke termijn moet worden gekozen, in de praktijk lijkt twee weken redelijk.
--	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Marcoumar (14-12-2023)*	Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen Bij ulcera in het maag-darmkanaal is voorzichtigheid geboden
SmPC Eliquis (08-03-2024)**	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Laesie of aandoening indien beschouwd als een verhoogde risicofactor voor ernstige bloedingen. Hieronder kunnen huidige of recente gastro-intestinale ulceratie [...] vallen.
SmPC Fraxiparine (15-01-2024)*	Rubriek 4.3 Contra-indicaties • Bloedverlies uit de tractus digestivus door ulcus pepticum, tumoren, hiatus hernia of diverticulose. Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van nadroparine bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen zoals bij: - voorgeschiedenis van ulcera van het maag-darmkanaal of andere aandoeningen waarbij bloedingen kunnen optreden
SmP Innohep (24-02-2023), SmPC Heparine LEO (06-07-2021), SmPC Bivalirudine accord (04-02-2019)	Geen informatie over ulcus pepticum

* Vergelijkbare informatie in SmPC Acenocoumarol Teva (27-01-2022)

** Vergelijkbare informatie in SmPC Lixiana (10-01-2024), SmPC Pradaxa (16-01-2024), SmPC Xarelto (02-08-2023)

¥ Vergelijkbare informatie in SmPC Fragmin (10-06-2022), SmPC Orgaran (01-04-2021), SmPC Crusia (09-01-2023), SmPC Arganova (19-07-2023), SmPC Arixtra (14-07-2023),

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	12-04-2024