

tijdschrift voor

trombose en antistolling



45^E JAARGANG • NUMMER 2 • 2017



Voorwoord

Op 29 mei jl. is professor dr. Fredi Loeliger overleden. Felix van der Meer en Ton van den Besselaar blikken terug op de grote verdiensten die professor Loeliger heeft gehad voor de antistollingszorg, zowel in Nederland als internationaal.

Marjolein Brekelmans neemt ons in haar artikel 'Voorkeur voor Directe Orale Anticoagulantia bij patiënten met veneuze trombo-embolie behandeld met vitamine K-antagonisten' mee in haar studie waarin de voorkeur van patiënten voor DOAC's boven VKA werd onderzocht.

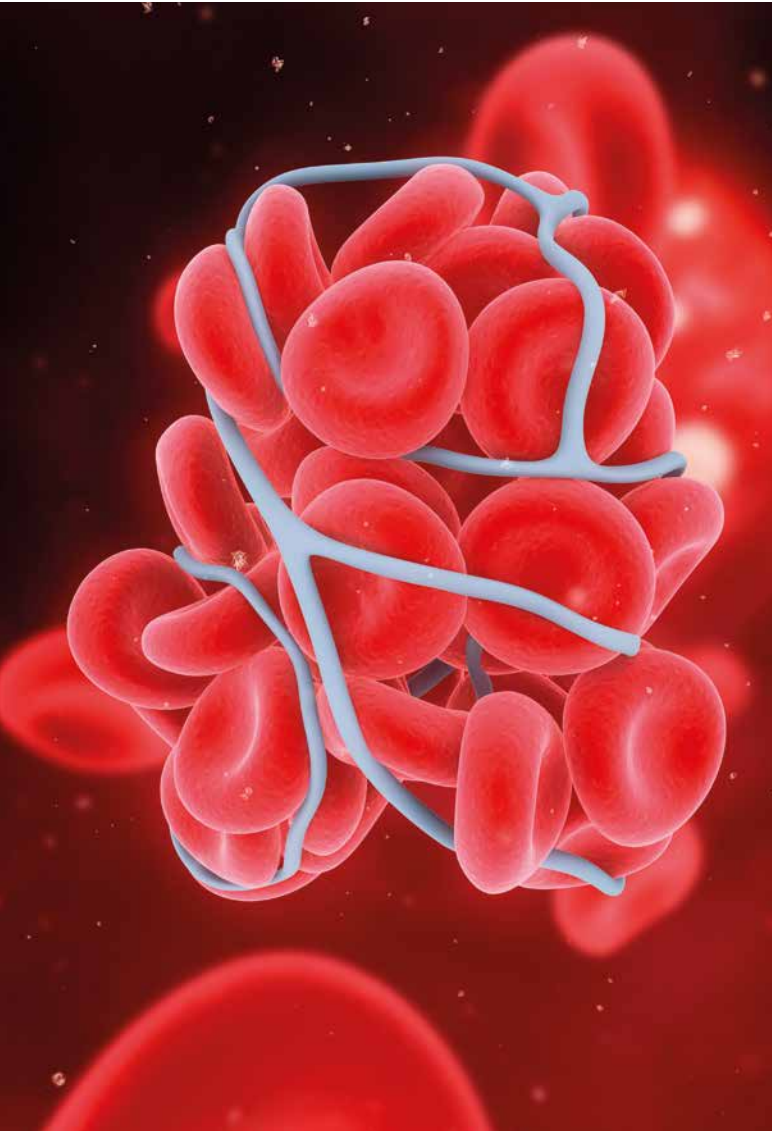
Vervolgens besteden we aandacht aan een tweetal belangwekkende proefschriften.

In een samenvatting van haar proefschrift 'Diagnosis, treatment and long-term effects of venous thromboembolism' gaat Whitney Cheung in op enkele nog onbeantwoorde klinische vraagstukken m.b.t. diagnostiek, behandeling en lange-termijneffecten van VTE.

Van Richard Folkeringa ontvingen we een samenvatting van zijn proefschrift 'Target Specific AF Management'. Hij beschrijft eerst de preventie van atriumfibrilleren en vervolgens CVA preventie bij atriumfibrilleren.

De redactie denkt hiermee weer een interessante uitgave van ons tijdschrift aan te kunnen bieden en wenst u veel leesplezier.

inhoud



01 Voorwoord

02 Professor Loeliger overleden

04 Voorkeur voor directe orale anticoagulantia bij patiënten met veneuze trombo-embolie behandeld met vitamine K-antagonisten

10 Diagnostiek, behandeling en langetermijneffecten van veneuze trombo-embolie

17 Target Specific AF Management

Professor Loeliger overleden

Op 29 mei 2017 is professor dr. E.A. Loeliger overleden. Hij is 92 jaar geworden.

Professor Fredi Loeliger is geboren in Zwitserland en kwam als jonge man naar Nederland. In Leiden is hij als internist gaan werken en heeft hij zich tot een groot wetenschapper op het gebied van de bloedstolling ontwikkeld. Naast zijn belangstelling voor de hemofilie was antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) zijn grote aandachtsgebied. In 1956 heeft hij de Trombosedienst Leiden opgericht. In 1970 heeft hij, samen met de Haagse internist J. Roos, de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) opgericht. Van 1970 tot 1980 was Loeliger vice-voorzitter van de FNT, met J. Roos als voorzitter. Als uiting van waardering voor hun grote inspanningen voor de Federatie kregen beide heren in 1981 als eersten de Jordanprijs uitgereikt.

Professor Loeliger heeft veel betekend voor de internationale antistollingswereld. Als een van de eersten heeft hij onderkend dat er grote verschillen bestaan in de gevoeligheid van de tromboplastines voor het antistollingseffect van de vitamine K-antagonisten. Het was daarom noodzakelijk om te komen tot een standaardisatie van de protrombintijd, de stollingsbepaling waar het antistollingseffect mee wordt bepaald. Dit heeft uiteindelijk geresulteerd in de INR, de international normalized ratio waar wij nu zo vertrouwd mee zijn. Zonder Loeliger zou het wellicht nooit tot de INR zijn gekomen. Om binnen Nederland de kwaliteit van de antistollingscontrole te verbeteren en de standaardisatie met de INR te introduceren heeft Loeliger het RELAC laboratorium opgericht. Dit laboratorium is lange tijd een grote steun geweest voor vele laboratoria en alle trombosediensten en het heeft gedurende vele jaren de externe kwaliteitscontrole van de INR verzorgd.

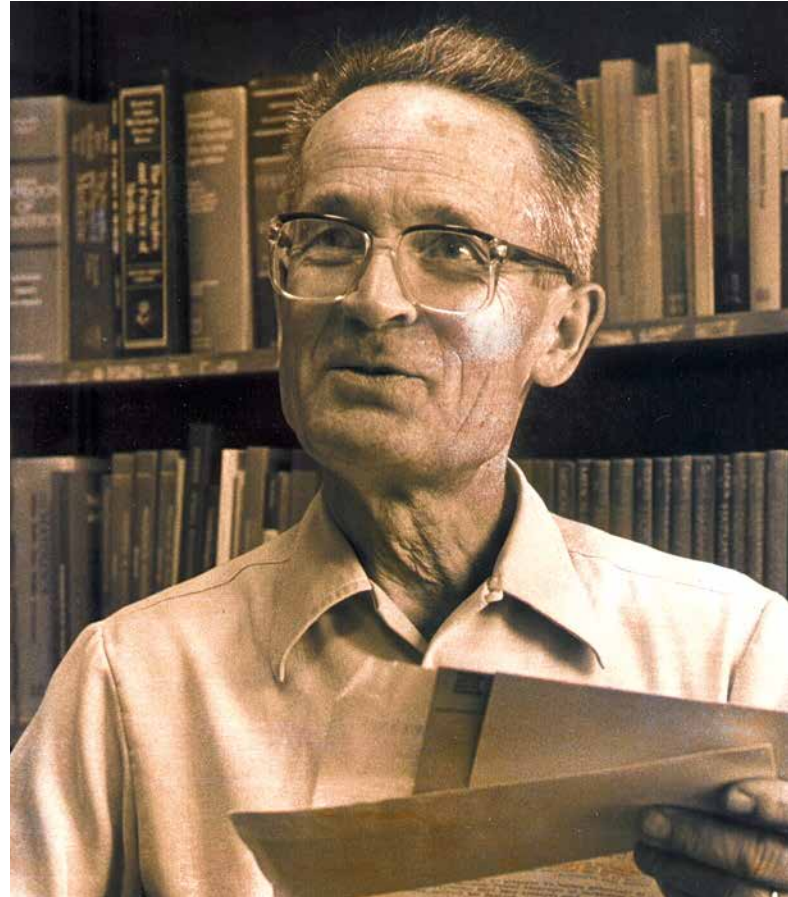
Ook heeft Loeliger een grote bijdrage geleverd aan de wetenschappelijke basis van de antistollingsbehandeling bij patiënten die een hartinfarct hadden doorgemaakt. Destijds, het was lang voordat de rol van aspirine bij de behandeling na een hartinfarct duidelijk was geworden, heeft hij het 60+ onderzoek opgezet. Hiermee werd de effectiviteit van VKA-behandeling in de preventie van een recidief hartinfarct aangetoond. De resultaten werden echter sterk bediscussieerd vanwege onder andere de studie-opzet, waardoor werd aangetoond dat het goed was om door te gaan met VKA-behandeling, maar niet zozeer dat het goed was ermee te beginnen. Vervolgens heeft hij de basis gelegd voor de ASPECT en de ASPECT-2 studies die binnen de

Nederlandse trombosediensden werden uitgevoerd. De effectiviteit en veiligheid van VKA-behandeling ter preventie van een recidief hartinfarct werd hiermee aangetoond maar in de cardiologische wereld werd de voorkeur gegeven aan behandeling met aspirine die eenvoudiger was en destijds minder bloedingscomplicaties gaf.

In 1983 werd de Dr. Saal van Zwanenberg ereprijs toegekend aan professor dr. E.A. Loeliger, dr. J. Roos, drs. J.G.P. Tijssen, en drs. W.A. de Vries gezamenlijk voor hun onderzoek ter preventie van tweede hartinfarcten. Later heeft professor Loeliger nog andere onderscheidingen ontvangen zoals de erepenning van de Trombosedienst Nederland (1984) en de Akademiepenning van de KNAW (1992).

Professor Loeliger heeft vele jaren aan het hoofd gestaan van de Trombosediensden Leiden, als medisch leider en ook als algemeen hoofd. In die periode heeft hij meegewerkt aan de ontwikkeling van het programma Trodis dat nu nog steeds door een groot aantal trombosediensden in Nederland wordt gebruikt, natuurlijk wel in een moderner jasje.

In 1985 is professor Loeliger met emeritaat gegaan. Ook daarna is hij nog vele jaren actief betrokken geweest bij de anti-stollingsbehandeling in Nederland, bij het RELAC laboratorium en de Trombosediensden Leiden. Velen zullen zich hem herinneren als een kritisch persoon en een groot inspirator van zowel onderzoek als een kwalitatief hoogstaande antistollings-behandeling. ●



Jordanprijs

De Jordanprijs is ingesteld in 1981. Het toenmalige bestuur van de FNT heeft deze prijs in het leven geroepen voor personen die buitengewone verdiensten hebben gehad voor de FNT. Aan de prijs is de naam verbonden van prof. dr. Jordan, internist en oprichter van de eerste trombosediensden in Nederland. Uit de notulen van de ledenvergadering van dat jaar blijkt dat mevr. Jordan toestemming heeft gegeven om de naam Jordan aan de prijs te verbinden.

In 1981 is de Jordanprijs voor het eerst toegekend aan prof. Loeliger en prof. Roos. In totaal is de prijs in de historie van de FNT dertien maal uitgereikt.

Voorkeur voor directe orale anticoagulantia bij patiënten met veneuze trombo-embolie behandeld met vitamine K-antagonisten

Marjolein P.A. Brekelmans¹, Manon Kappelhof², Pythia T. Nieuwkerk³, Melchior Nierman⁴, Harry R. Büller¹, Michiel Coppens¹

¹ Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Universiteit van Amsterdam

³ Afdeling Medische Psychologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁴ Trombosedienst Amsterdam (Atamedial)

Oorspronkelijke artikel:

Brekelmans MP, Kappelhof M, Nieuwkerk PT, Nierman M, Buller HR, Coppens M. Preference for direct oral anticoagulants in patients treated with vitamin K antagonists for venous thromboembolism. *Neth J Med.* 2017 Mar;75(2):50-55.

Corresponderende auteur:

Marjolein P.A. Brekelmans, Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105AZ, Amsterdam
Fax nummer: +31 20 5669343, Telefoonnummer: +31 20 5668791
E-mail adres: m.p.brekelmans@amc.uva.nl

Samenvatting

Directe orale anticoagulantia (DOAC's) vormen een alternatief voor vitamine K-antagonisten (VKA) in de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolieën (VTE). De voorkeur van patiënten voor de verschillende behandelopties is relatief onderbelicht in recent onderzoek. In deze studie hebben we een sample van 200 patiënten onderzocht, verkregen uit de groep patiënten behandeld met VKA voor diep veneuze trombose, longembolie of beide, bij de Trombosedienst in Amsterdam. De voorkeur voor DOAC's boven VKA werd onderzocht middels een vragenlijst volgens de 'trade-off' techniek die naar alle patiënten werd gestuurd. De 'trade-off' bestond uit vier opeenvolgende scenario's: 1 (geen regelmatige lab-controles), 2 (verlaagd bloedingsrisico), 3 (minder interacties met voeding en andere geneesmiddelen), 4 (grotere effectiviteit). Het responspercentage was 68%. In scenario 1 zou 36% van de patiënten switchen naar een DOAC. Dit percentage steeg tot 57% (odds ratio [OR] 2,3; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,6-3,3) in scenario 2. In scenario 3 had 64% van de patiënten een voorkeur voor een DOAC (OR 3,2; 95% BI 2,2-4,6). Het voordeel van een grotere effectiviteit leidde niet tot een belangrijke verandering in de voorkeur van de patiënt. Patiënten die minder tevreden waren met hun behandeling, die jonger waren en met een hoger opleidingsniveau, verkozen vaker een DOAC boven een VKA. Concluderend prefereerde tweederde van de patiënten een DOAC boven een VKA. Patiënten vonden de afwezigheid van regelmatige bloedcontroles, het lagere bloedingsrisico en minder interacties met voeding en andere geneesmiddelen de belangrijkste argumenten om voor een DOAC te kiezen.



Introductie

Orale anticoagulantia zijn geïndiceerd voor de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolieën (VTE). Gedurende ruim 60 jaar waren vitamine K-antagonisten (VKA) de enige beschikbare orale anticoagulantia.^{1,2} En ondanks dat VKA erg effectief zijn gebleken, kent de behandeling ook nadelen, waaronder de noodzaak tot frequente INR controles en dosisaanpassingen, het bleedingsrisico en interacties met voeding en andere geneesmiddelen.^{3,4}

Directe orale anticoagulantia (DOAC's) vormen een effectief en veilig alternatief voor behandeling met VKA.^{5,6} DOAC's zijn gebruiksvriendelijk en hebben een stabiel farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel, waardoor ze in een vaste dosering kunnen worden voorgeschreven. Daarnaast geven DOAC's een significant lager risico op ernstige bloedingen.⁶ Momenteel zijn er vier DOAC's geregistreerd voor de behandeling van atriumfibrilleren (AF) en VTE: de directe trombineremmer dabigatran etexilaat (hierna: dabigatran), en de directe factor Xa remmers rivaroxaban, apixaban en edoxaban.

In de dagelijkse praktijk wordt vaak door de arts besloten welke behandeling een patiënt krijgt.^{1,7} De voorkeuren van een patiënt worden niet altijd meegenomen in deze beslissing. In een eerder gepubliceerde studie onder patiënten met AF werd de voorkeur voor een DOAC of VKA onderzocht middels een gestandaardiseerde vragenlijst.⁸ Zeventig procent van de ondervraagde patiënten prefereerde een DOAC boven een VKA na het invullen van de vragenlijst waarin de voordelen van DOAC's werden belicht. De afwezigheid van regelmatige bloedcontroles en het lagere bleedingsrisico waren de belangrijkste factoren in de keuze voor een DOAC.⁸

Het doel van deze studie is om de behandelvoorkeur van patiënten met een VTE te onderzoeken, gebruikmakend van dezelfde vragenlijst. We evalueren ook predictoren voor behandelvoorkeuren zoals leeftijd, geslacht, behandelduur en tevredenheid over de behandeling.

Methode

Studiepopulatie

Voor deze studie hebben we een random sample van 200 patiënten verkregen uit de totale groep patiënten behandeld met een VKA voor een diep veneuze trombose (DVT) of longembolie (LE) bij de Trombosedienst Amsterdam. Om ervoor te zorgen dat de patiënten voldoende ervaring hadden met VKA, kwamen alleen patiënten die minimaal twee jaar waren behandeld met VKA in aanmerking voor deelname. De volgende inclusiecriteria werden gehanteerd: 1) Behandeling met een VKA, 2) Behandelduur minimaal twee jaar, 3) Behandelindicatie DVT en/of LE. De vragenlijst werd per post naar alle patiënten toegestuurd vergezeld van een aanbevelingsbrief van de directeur van de

Trombosedienst en een retourenvelop. Na drie weken kregen alle patiënten een reminder thuisgestuurd.

Vragenlijst

De voorkeur van een patiënt voor een DOAC boven VKA werd onderzocht middels een vragenlijst volgens de 'trade-off' techniek. Deze 'trade-off' techniek maakt het mogelijk een vergelijking te maken van de voorkeur van een patiënt voor een van beide behandelopties.⁹ De 'trade-off' vragenlijst bestond uit vier opeenvolgende scenario's, die hetzelfde waren als in het eerder genoemde onderzoek onder AF patiënten.⁸ In elk van de scenario's werd één voordeel van DOAC behandeling toegevoegd aan de vergelijking. In scenario 1 werd gesteld dat een VKA en een DOAC even effectief zijn. Het enige verschil tussen de twee behandelopties is dat er geen noodzaak is tot regelmatige lab-controles bij gebruik van een DOAC. Scenario 1 vormt het uitgangspunt.

In scenario 2 wordt een verlaagd bleedingsrisico toegevoegd aan de vergelijking. In scenario 3 wordt het voordeel van minder interacties met voeding en andere geneesmiddelen erbij genomen. En in scenario 4 wordt gesteld dat een DOAC effectiever is dan een VKA in preventie van een recidief VTE. De patiënt werd gevraagd om per scenario zijn/haar voorkeur aan te geven middels een schaal van 1 tot 5: zeker of mogelijk doorgaan met de behandeling met VKA, neutraal, of mogelijk of zeker switchen naar behandeling met een DOAC.

Statistische analyse

Het minimaal benodigde responspercentage werd vastgesteld op 50% met een streven van 70%. De data voor behandelvoorkeuren werden geanalyseerd middels de 'Generalized Estimating Equations' (GEE) methode. Deze methode maakt het mogelijk om herhaalde metingen of andere gecorreleerde observaties, zoals herhaald gemeten voorkeuren, te analyseren. Het corrigeert voor het feit dat de respons van een patiënt op elk opeenvolgend scenario gerelateerd is aan de respons op eerdere scenario's. Uitkomstmaten van de GEE waren odds ratio's (OR) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI).

In de voorbereiding van de analyse, werd de variabele 'voorkeur voor een DOAC' gedichotomiseerd. Een voorkeur voor een DOAC kreeg de score 1 toegewezen, en een neutrale voorkeur of voorkeur voor een VKA werd een score 0 toegewezen. De variabele 'opleidingsniveau' werd gedichotomiseerd naar 'hoger' (universiteit of hoger beroepsonderwijs) en 'lager' opleidingsniveau (alle overige opleidingsvormen). De variabele 'leeftijd' werd zowel continu als gedichotomiseerd (gescheiden door mediane leeftijd) geanalyseerd. De variabele 'behandelduur' werd gecategoriseerd in korte (<6 jaar), middellange (6-10 jaar) en lange (>10 jaar) behandelduur.

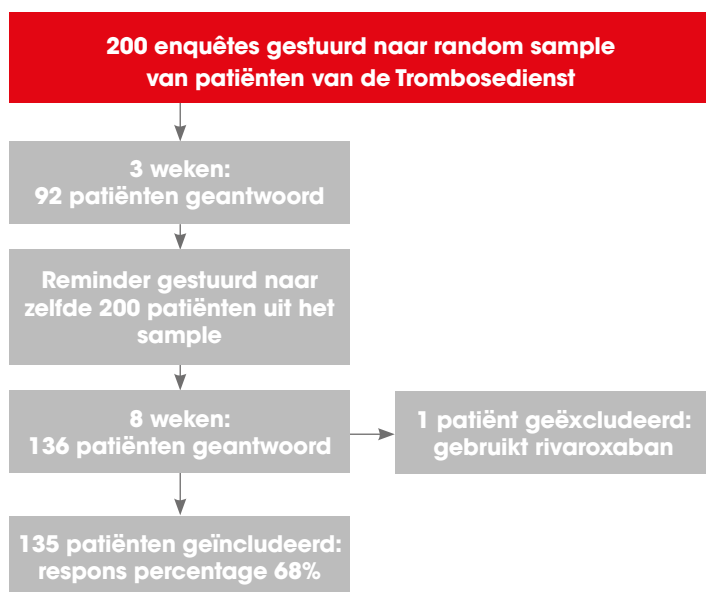
Allereerst hebben we de verandering in het percentage patiënten dat zou switchen naar een DOAC geëvalueerd over elk van de vier scenario's. Daarna hebben we onderzocht of bepaalde variabelen, zoals leeftijd, geslacht, behandelduur, type VKA, opleidingsniveau en tevredenheid met de behandeling gerelateerd waren aan de voorkeur voor een DOAC middels de GEE methode. Wanneer een variabele significant van invloed was op de voorkeur voor een DOAC, werd de Chi-square test gebruikt om verschillen in de categorieën van die variabele te onderzoeken per scenario. Een p-waarde van onder de 0,05 werd gezien als significant.

Resultaten

Studie populatie

In totaal hebben 136 van de 200 patiënten, die een vragenlijst toegestuurd hebben gekregen, deze ingevuld teruggestuurd, waardoor het responspercentage op 68% kwam. Een patiënt moest worden uitgesloten van deelname vanwege rivaroxaban gebruik, dus 135 patiënten werden meegenomen in de huidige analyse (Figuur 1).

Figuur 1. Stroomdiagram van het inclusieproces



In **Tabel 1** worden de baseline karakteristieken van de studiepopulatie weergegeven. De gemiddelde leeftijd was 70 jaar ($SD \pm 12$) en 45% van de respondenten was van het mannelijk geslacht. De gemiddelde behandelduur was 20 jaar ($SD \pm 10$) en 25% van de respondenten werd behandeld voor een eerdere LE, 25% voor een eerdere DVT, 22% voor beide, en 13% voor een eerdere LE of DVT in combinatie met een andere indicatie (zoals mechanische hartklep of AF). Bijna 87% van de patiënten waren (volledig) tevreden met de behandeling met een VKA.

Tabel 1. Baseline karakteristieken van de studiepopulatie

Karakteristieken		
Leeftijd (jaren)	Gemiddelde (\pm SD) Mediaan IQR	70 (\pm 12) 71 62-80
Geslacht	Mannelijk, n (%)	61 (45)
Opleidingsniveau	Hoger, n (%)	31 (23)
VKA	Acenocoumarol, n (%) Fenprocoumon, n (%)	105 (78) 29 (22)
Behandelduur (jaren)	Gemiddelde (\pm SD)	20 (\pm 10)
Indicatie voor VKA	Longembolie, n (%) Diep veneuze trombose, n (%) LE + DVT, n (%) Anders ^a , n (%)	34 (25) 51 (38) 30 (22) 16 (13)
Tevredenheid behandeling VKA	Volledig tevreden, n (%) Tevreden, n (%) Neutraal/niet tevreden, n (%)	59 (44) 58 (43) 16 (12)

^aDiep veneuze trombose of longembolie + mechanische hartklep of atriumfibrilleren. SD = standaarddeviatie. IQR = interkwartiele range. VKA = vitamine K-antagonist. LE = longembolie. DVT = diep veneuze trombose.

Voorkeur voor een DOAC boven een VKA

Figuur 2 geeft het percentage patiënten weer dat zou switchen van de huidige behandeling met een VKA naar een behandeling met een DOAC voor elk van de verschillende scenario's. In scenario 1, waar wordt belicht dat er geen noodzaak is voor regelmatige labcontroles bij behandeling met een DOAC, zou 36% van de patiënten een DOAC prefereren boven een VKA. In scenario 2, waarin een verminderd bloedingsrisico wordt toegevoegd aan de vergelijking, stijgt dit percentage naar 57% (OR 2,3; 95% BI 1,6-3,3; $p < 0,01$). In scenario 3, waar het voordeel van minder interacties met voeding en andere geneesmiddelen wordt meegenomen, geeft 64% van de patiënten een voorkeur aan voor een DOAC boven een VKA (OR 3,2; 95% BI 2,2-4,6; $p < 0,01$ in vergelijking met scenario 1; en OR 1,4; 95% BI 1,1-1,7; $p = 0,01$ vergeleken met scenario 2). Het voordeel van meer effectiviteit gaf geen relevante verandering in het percentage patiënten dat een DOAC zou prefereren boven een VKA (66%, met een OR van 3,4; 95% BI 2,4-4,8; $p < 0,01$ in vergelijking met scenario 1; en OR 1,1; 95% BI 0,89-1,3; $p = 0,48$ vergeleken met scenario 3).

Voorspellers voor voorkeur voor een DOAC

De variabelen geslacht, behandelduur en type VKA (acenocoumarol of fenprocoumon) waren niet significant gerelateerd aan de voorkeur voor een DOAC. De variabelen tevredenheid met de behandeling, leeftijd en opleidingsniveau waren wel van invloed op de patiëntvoorkeuren.

Figuur 2. DOAC voorkeur per scenario

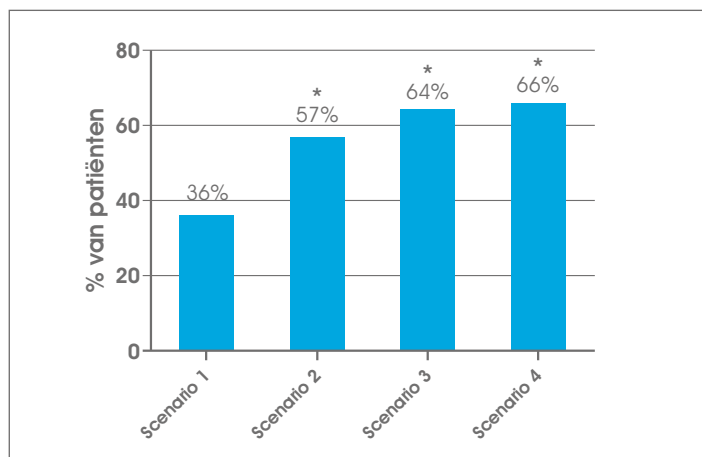
Percentage patiënten dat een DOAC prefereert boven een VKA per scenario. * $p < 0,001$ voor alle scenario's

Scenario 1: geen regelmatige labcontroles bij behandeling met DOAC

Scenario 2: verlaagd bloedingsrisico bij behandeling met DOAC

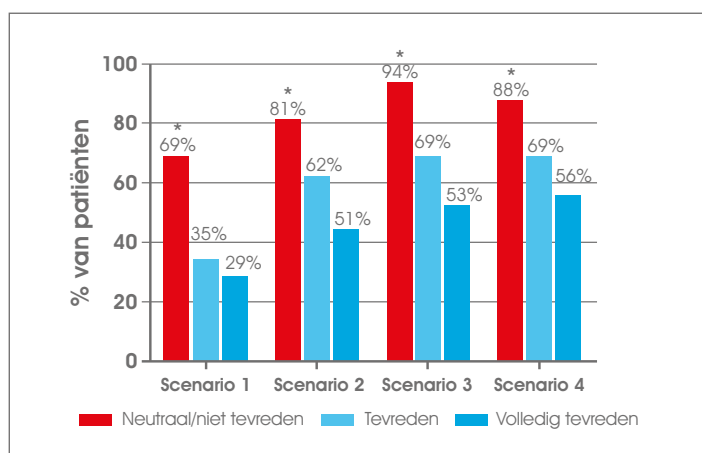
Scenario 3: minder interacties met voeding en andere geneesmiddelen bij behandeling met DOAC

Scenario 4: grotere effectiviteit bij behandeling met DOAC



Figuur 3. DOAC voorkeur en tevredenheid behandeling met VKA

Percentage patiënten dat een DOAC prefereert boven een VKA voor elk van de categorieën van tevredenheid met de behandeling met een VKA. * $p < 0,05$



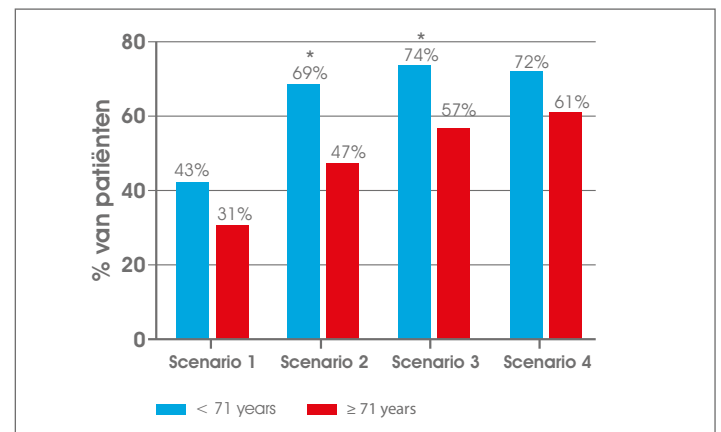
Figuur 3 toont de voorkeur voor een DOAC in relatie tot tevredenheid over de behandeling met een VKA. Het percentage patiënten dat een DOAC prefereert boven een VKA stijgt in elk van de opeenvolgende scenario's voor alle drie de categorieën van tevredenheid. De grootste toename in het percentage patiënten dat een DOAC prefereert boven een VKA is zichtbaar in scenario 1 tot en met 3, wat overeenkomt met de resultaten

voor de totale studiepopulatie. Echter, 69% van de patiënten die neutraal of niet tevreden waren met hun huidige VKA behandeling prefereerden een DOAC in scenario 1, vergeleken met 29% van de patiënten die volledig tevreden waren met hun VKA behandeling. Bovendien zouden 94% van de patiënten die neutraal of niet tevreden waren met hun huidige VKA behandeling een voorkeur voor een DOAC hebben in scenario 3 versus 53% van de volledig tevreden patiënten.

In Figuur 4 wordt het percentage patiënten met een DOAC voorkeur weergegeven in relatie tot leeftijd. Opnieuw neemt het percentage patiënten dat een DOAC prefereert boven een VKA toe in elk opeenvolgend scenario. Patiënten jonger dan 71 jaar gaven significant vaker de voorkeur aan een DOAC in scenario 2 en 3 dan patiënten die ≥ 71 jaar oud waren.

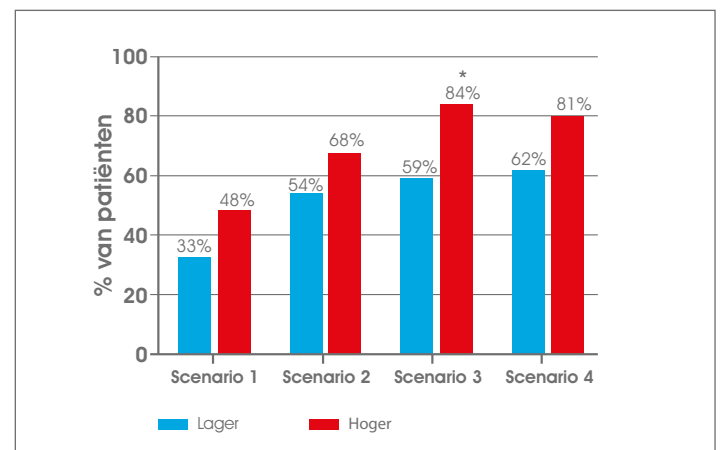
Figuur 4. DOAC voorkeur en leeftijd patiënt

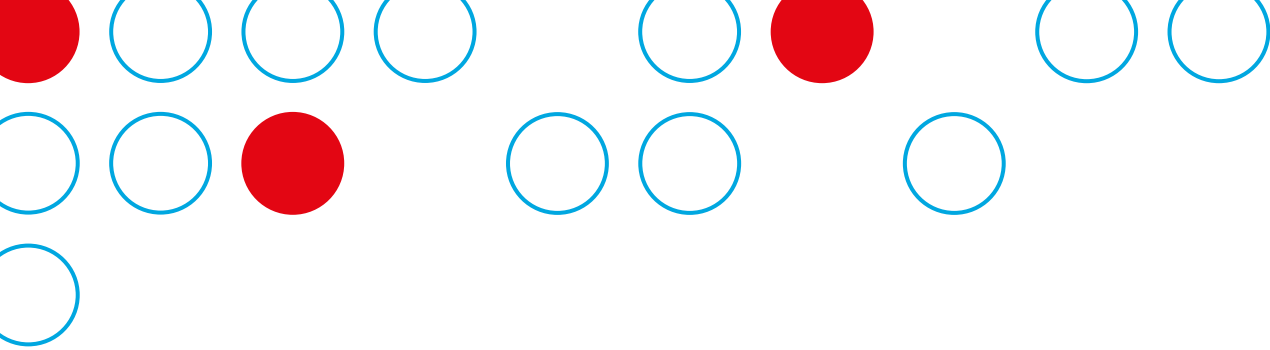
Percentage patiënten dat een DOAC prefereert boven een VKA voor patiënten jonger of ouder dan 71 jaar. * $p < 0,05$



Figuur 5. DOAC voorkeur en opleidingsniveau

Percentage patiënten dat een DOAC prefereert boven een VKA in relatie tot een hoger of lager opleidingsniveau. * $p < 0,05$





Patiënten met een hoger opleidingsniveau verkozen vaker een DOAC boven een VKA in elk van de scenario's dan patiënten met een lager opleidingsniveau. Dit verschil was significant voor scenario 3 (Figuur 5).

Discussie

Na het doorlopen van een vragenlijst waarin de voordelen van DOAC's in vier scenario's worden toegelicht, zou bijna tweederde van de patiënten een DOAC prefereren boven behandeling met een VKA. Patiënten vonden de afwezigheid van regelmatige bloedcontroles, het lagere bloedingsrisico en minder interacties met voeding en andere medicijnen de belangrijkste argumenten om voor een DOAC te kiezen. Een hogere effectiviteit, vaak een belangrijk argument voor artsen, werd door patiënten minder relevant beoordeeld. De leeftijd van de patiënt, het opleidingsniveau en de tevredenheid met de VKA behandeling waren significant van invloed op de keuze voor een DOAC. Jongere en hoger opgeleide patiënten kozen vaker voor een DOAC boven een VKA, met name in scenario 2 en 3, waar het lagere bloedingsrisico en verminderde interactie met voeding en andere medicijnen werden belicht. Patiënten die neutraal of niet tevreden waren met hun huidige VKA behandeling waren significant vaker geneigd om een DOAC boven een VKA te verkiezen in elk van de scenario's. Niettemin zou 51% van de volledig tevreden patiënten toch switchen naar een DOAC wanneer de voordelen van versimpeling van de behandeling en een lager bloedingsrisico werden beschreven.

Zoals eerder beschreven, is een vergelijkbare studie verricht onder patiënten met AF.⁸ Er bestaan enkele verschillen in de baseline karakteristieken van beide studies. In onze studie was een groter aandeel vrouwen geïnccludeerd (55% versus 43%), was het percentage patiënten met een hoger opleidingsniveau lager (23% versus 38%), hadden patiënten een langere behandelduur (20 jaar versus 5 jaar) en was een groter deel van de patiënten tevreden met hun huidige VKA behandeling (87% versus 76%). In beide studies was het totale percentage patiënten dat een DOAC prefereerde twee-derde indien aan de studie-voorwaarden wordt voldaan. Echter, in de AF studie, waren het gebrek aan regelmatige labcontroles bij behandeling met een DOAC en het verlaagde bloedingsrisico de belangrijkste argumenten om te switchen, terwijl in onze studie ook de verminderde interactie met voeding en andere geneesmiddelen een rol speelde in de besluitvorming. Een ander verschil is dat in de AF studie alleen tevredenheid met de behandeling geassocieerd bleek met voorkeur voor een DOAC,⁸ terwijl in de huidige studie ook leeftijd en opleidingsniveau significant waren gerelateerd aan DOAC voorkeur.

Een sterk punt van deze studie is het hoge responspercentage van 68%. Dit is deels toe te schrijven aan de meegestuurde retourenvelop, de aanbevelingsbrief van de directeur van de

Trombosedienst, en de reminder die na drie weken werd gestuurd. Daarnaast is onze patiëntpopulatie random verkregen, waardoor het waarschijnlijk een gedegen representatie vormt van VTE patiënten die gedurende langere tijd werden behandeld met VKA.

Een kanttekening bij de studie is dat we ervoor hebben gekozen om patiënten te includeren die minimaal twee jaar onder behandeling waren met een VKA, zodat er ervaring was met VKA gebruik en om een vergelijking met de eerdere AF studie mogelijk te maken.⁸ Dit resulteerde in een gemiddelde behandelduur van 20 jaar, met sommige patiënten die zelfs meer dan 40 jaar werden behandeld met VKA. Dit is een relatief lange tijd, aangezien de meeste patiënten met DVT of LE slechts voor 3-24 maanden worden behandeld.^{1,10} De consequentie van deze patiëntselectie is dat de huidige studie met name representatief is voor patiënten met een recidief VTE en minder voor patiënten met een eerste VTE event. Toch laten de resultaten ook zien dat, ondanks dat patiënten gedurende lange tijd zijn behandeld met VKA en tevreden zijn met die behandeling, patiënten open blijven staan voor andere behandelopties en mogelijk willen switchen naar een DOAC.

De vragenlijst zelf heeft ook enkele tekortkomingen. Zo is het gebrek aan een antidotum voor DOAC's ten tijde van het onderzoek niet meegenomen in de vragenlijst. We kunnen daarom niet met zekerheid zeggen of het gebrek aan een antidotum voor DOAC's van invloed zou kunnen zijn geweest op de resultaten. Momenteel is een antidotum voor dabigatran beschikbaar¹¹ en die voor factor Xa remmers zal in de komende 1-2 jaar ook beschikbaar worden.¹² Daarnaast is de volgorde van de scenario's in de vragenlijst voor alle patiënten hetzelfde geweest en werd in elk scenario een voordeel toegevoegd. De volgorde van de scenario's was hetzelfde als in de AF studie.⁸ We weten echter niet of dit invloed heeft gehad op het voorkeurenpatroon van patiënten. Het zou kunnen zijn dat de effectiviteit niet bijdroeg aan de voorkeur voor een DOAC omdat dit het laatste scenario was. Tenslotte, zou de vragenlijst met 'trade-off' techniek mogelijk te moeilijk kunnen zijn voor patiënten met een lager opleidingsniveau. Dit zou een rol gespeeld kunnen hebben in de observatie dat hoger opgeleiden vaker een DOAC prefereerden boven een VKA dan lager opgeleiden.

Concluderend verkoos in deze studie tweederde van de patiënten een DOAC boven een VKA. Patiënten vonden de afwezigheid van regelmatige labcontroles, het lagere bloedingsrisico en minder interacties met voeding en andere geneesmiddelen de belangrijkste argumenten om voor een DOAC te kiezen. Patiënten die minder tevreden waren met hun huidige behandeling, jongere patiënten en patiënten met een hoger opleidingsniveau kozen vaker voor een DOAC.

Financiële banden

Twee van de zeven auteurs (H.R. Büller en M. Coppens) verklaren subsidies en persoonlijke toelages te hebben ontvangen van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder ook registratiehouders van DOAC's. M. Nierman is medisch leider van de Trombosedienst Amsterdam (Atalmedial). ●

Referenties

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e94S.
2. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e601S-e36S.
3. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132-1139.
4. Baglin C, Brown K, Luddington R, Baglin T. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with the factor V Leiden (FVR506Q) mutation: effect of warfarin and prediction by precipitating factors. East Anglian Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 1998;100:764-768.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
6. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-1975.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094-2106.
8. Boom MS, Berghuis EM, Nieuwkerk PT, et al. When do patients prefer a direct oral anticoagulant over a vitamin K antagonist? *Neth J Med* 2015;73:368-372.
9. Brundage MD, Davidson JR, Mackillop WJ. Trading treatment toxicity for survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:330-340.
10. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110:110-118.
11. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
12. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424.



Samenvatting proefschrift:

Diagnosis, treatment and long-term effects of venous thromboembolism

Diagnostiek, behandeling en langetermijneffecten van veneuze trombo-embolie

Y.W. Cheung, M. ten Wolde, M. Coppens, S. Middeldorp

Introductie

Veneuze tromboembolie (VTE) is een veelvoorkomende aandoening met een incidentie van 1-2 per 1.000 individuen.¹ Door wetenschappelijk onderzoek is de kennis over de diagnostiek, behandeling en langetermijneffecten van VTE de afgelopen decennia sterk verbeterd. Patiënten hoeven niet meer opgenomen te worden in geval van een diep veneuze trombose (DVT) en met de intrede van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) is de controle bij de trombosedienst niet meer noodzakelijk. Dit maakt de langetermijnbehandeling van VTE eenvoudiger en patiëntvriendelijker. Echter, ondanks de vele ontwikkelingen zijn er nog steeds onbeantwoorde klinische vraagstukken. Deze samenvatting van het proefschrift: "Diagnosis, treatment and long-term effects of venous thromboembolism", zal een paar van deze vraagstukken bespreken.

Nieuw algoritme voor longembolie diagnostiek

De huidige aanbevolen diagnostische strategie om longembolie aan te tonen of uit te sluiten bestaat uit een klinische beslisregel (volgens Wells) gevolgd door een D-dimeertest.² Met dit aanbevolen algoritme is het mogelijk in 30% van de patiënten die zich op de Spoed Eisende Hulp presenteren met de verdenking longembolie de diagnose te verwerpen zonder computer tomografie (CT)-scan.³ Deze strategie wordt in de klinische praktijk echter matig opgevolgd met als gevolg overmatig gebruik van CT-scans, stralingsbelasting en extra kosten.^{4,5} Verder is onjuist gebruik van de strategie geassocieerd met een verhoogd risico op recidief VTE.⁶⁻⁸ Daarom is het belangrijk dat nieuwe strategieën simpel en eenvoudig toepasbaar zijn. Dit zal leiden tot beter gebruik van de strategie, vermindering van onnodige CT-scans en minder recidief VTE.

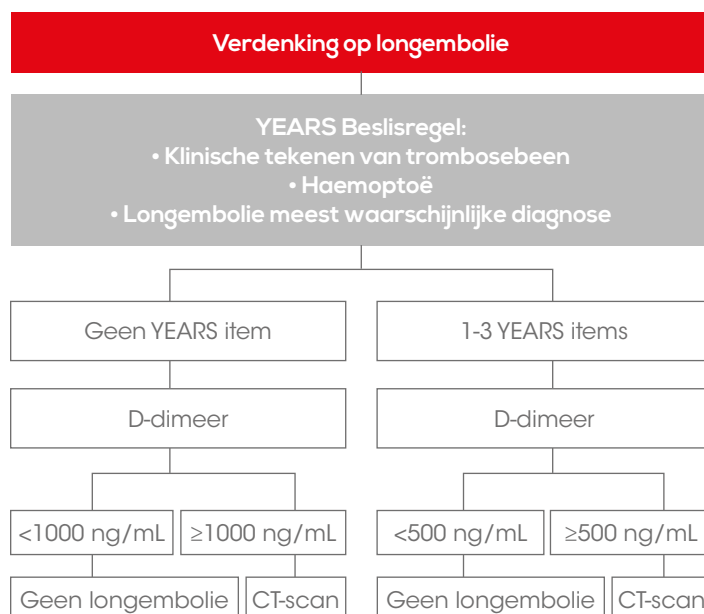
Recent zijn de resultaten van de YEARS studie gepubliceerd waarbij een gesimplificeerd algoritme bij patiënten met de verdenking longembolie werd geëvalueerd in ruim 3000 patiënten.⁹

De klinische beslisregel bestond uit drie items uit de originele Wells regel, nu YEARS items genoemd (klinische tekenen van DVT, bloed ophoesten, "longembolie is de meest waarschijnlijke diagnose"). In patiënten zonder YEARS items en een D-dimeerwaarde onder de 1,0 µg/mL en in patiënten met ≥1 YEARS item(s) en een D-dimeerwaarde onder de 0,5 µg/mL, werd de diagnose longembolie uitgesloten zonder dat een CT-scan werd gemaakt (figuur 1). Deze studie concludeerde dat het YEARS algoritme het aantal CT-scans met 14% reduceert vergeleken met de originele Wells regel.^{3,9} Het risico op fatale en non-fatale VTE in de drie maanden follow-up met het YEARS algoritme was laag.^{3,9}

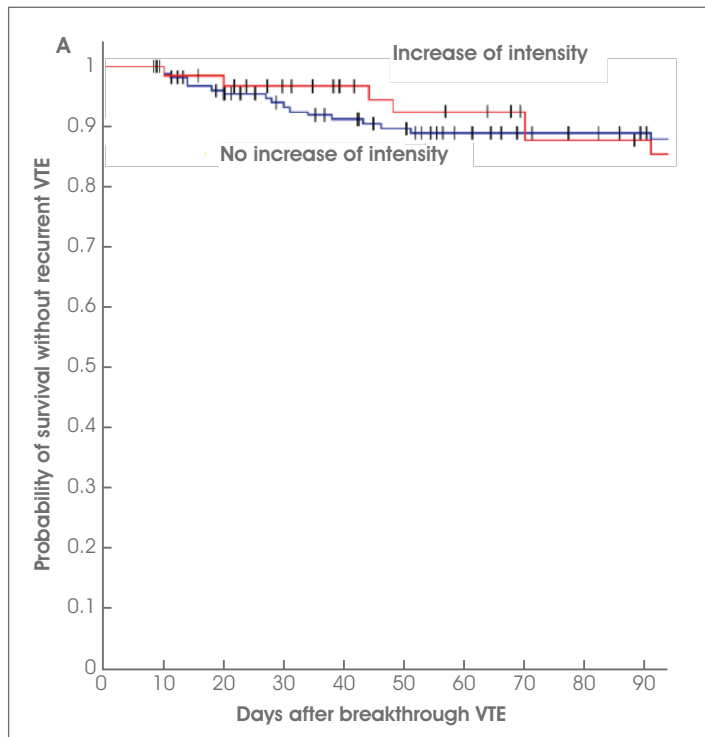
VTE behandeling bij speciale patiëntengroepen

Anticoagulantia zijn erg effectief in de preventie van recidief trombose. Echter 3% van de patiënten ontwikkelt een VTE ondanks behandeling met anticoagulantia, zogenaamde "breakthrough events".¹⁰ Een observationele studie bestudeerde de behandeling

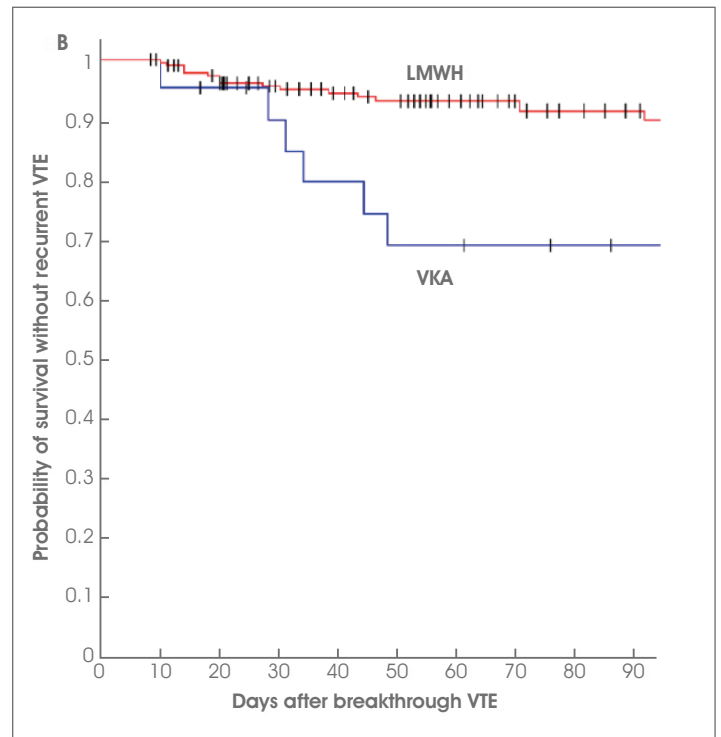
Figuur 1. Het YEARS algoritme.⁹



Figuur 2. Kans op VTE vrije periode in patiënten met verhoogde LMWH intensiteit versus patiënten waarbij de LMWH dosering werd gehandhaafd als behandeling van een "breakthrough event".^{1,12}



Figuur 3. Kans op VTE vrije periode in patiënten waarbij VKA werd gehandhaafd versus patiënten waarbij VKA werd omgezet naar LMWH als behandeling van een "breakthrough event".^{1,12}



van 121 "breakthrough events" en concludeerde dat er een grote variatie is in de behandeling van "breakthrough events".¹¹ Dit weerspiegelt de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie en de complexiteit van dit ziektebeeld. "Breakthrough events" komen vaker voor bij patiënten met kanker, patiënten met het antifosfolipidensyndroom en bij patiënten die subtherapeutisch werden behandeld. Het risico van een tweede VTE tijdens behandeling met anticoagulantia is in deze hoogrisico populatie 5-7%. Een andere observationele studie beschreef de behandeling en kortetermijnprognose van "breakthrough events" in 212 patiënten met kanker.¹² Deze observationele studie bevestigde dat conform de huidige richtlijnen, laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) de voorkeur heeft boven vitamine K-antagonisten (VKA) in geval van trombosebehandeling bij patiënten met kanker. Tevens waren "breakthrough events" bij patiënten met kanker geassocieerd met hoge morbiditeit (11% had een recidief VTE en 8% had majeure bloeding) en mortaliteit (27%) in de drie maanden follow-up. Interessant is dat het verhogen van de LMWH-dosering het risico van een tweede "breakthrough event" niet vermindert terwijl het risico op een tweede "breakthrough event" bij omzetten van VKA naar LMWH wel lager was (figuur 2 en 3).

Een andere categorie speciale patiënten zijn patiënten met het korte darmsyndroom. Patiënten met het korte darmsyndroom krijgen vaak totale parenterale voeding (TPV) hetgeen een risicofactor is voor het ontwikkelen van trombose. Recente observationele studies tonen aan dat 25-77% van de TPV-patiënten behandeld worden met anticoagulantia.¹³⁻¹⁸ Gezien de slechte absorptie van VKA worden deze patiënten vaak behandeld met LMWH-injecties. Dit is erg belastend omdat dit dagelijkse injecties betreft. Een pilotstudie, waarvan de data binnenkort wordt gepubliceerd, evalueerde de farmacokinetiek en -dynamiek van rivaroxaban en dabigatran bij patiënten met het korte darmsyndroom en concludeert dat zowel rivaroxaban als dabigatran als alternatieven voor VKA en LMWH kunnen dienen bij geselecteerde patiënten die in staat zijn deze medicatie adequaat op te nemen.¹⁹ In deze pilotstudie werd een grote interindividuele variabiliteit waargenomen die waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de kleine steekproef en de heterogeniteit van de geïncludeerde patiënten. In de klinische praktijk zullen daarom in de eerste periode na het starten van behandeling met rivaroxaban of dabigatran bij patiënten met het korte darmsyndroom laboratoriumcontroles nodig zijn om te controleren of er adequate absorptie plaatsvindt.

Behandeling van DOAC-geassocieerde bloedingscomplicaties

Hoewel VKA en DOAC's zeer effectief zijn in de behandeling van VTE en in de preventie van beroerte bij patiënten met boezemfibrilleren leidt gebruik van anticoagulantia tot een verhoogd risico op bloeding.

Met name in geval van orale factor Xa remmers bestaat de angst dat er geen neutraliserend middel of antidotum aanwezig is. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat vier-factoren concentraat bestaande uit factor II, VII, IV en X als potentieel antidotum kan dienen voor orale factor Xa remmer-geassocieerde bloedingscomplicaties. In twee pilotstudies is onderzocht of vier-factoren concentraat in gezonde vrijwilligers in een dosering van 37,5 IE/kg lichaamsgewicht of 25 IE/kg lichaamsgewicht in staat is de effecten op de bloedstolling van apixaban en rivaroxaban tegen te gaan. Beide studies toonden aan dat vier-factoren concentraat in deze doseringen direct de endogene trombinegeneratie verhoogt en de protrombinetijd normaliseert. Het effect van vier-factoren concentraat hield 24 uur aan (figuur 4 en 5).^{20,21} Echter, volledige normalisering van trombinegeneratie werd niet waargenomen, terwijl dit in een eerdere studie met 50 IE/kg lichaamsgewicht vier-factoren concentraat wel het geval was.²² Dit suggereert dat bij levensbedreigende bloedingen een dosering van 37,5 of 25 IE/kg lichaamsgewicht vier-factoren concentraat onvoldoende is.

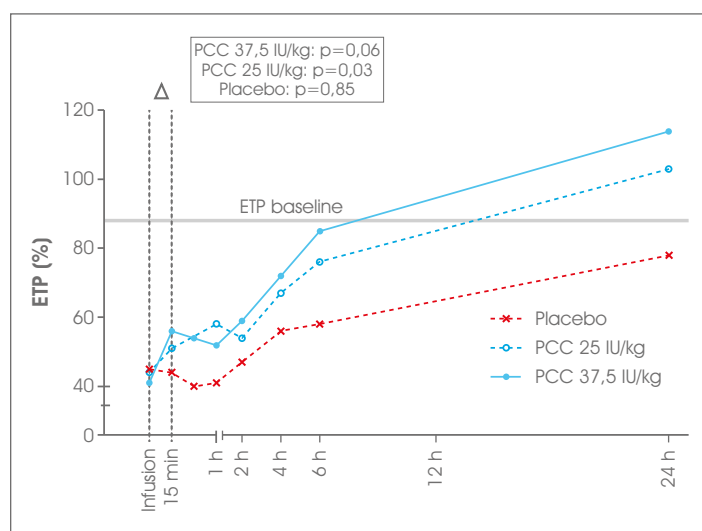
Verder tonen verschillende studies aan dat ondanks het gebrek aan een specifiek antidotum voor de DOAC's de klinische uitkomst van DOAC-geassocieerde bloedingscomplicaties vergelijkbaar is met VKA-geassocieerde bloedingscomplicaties.^{23,24} Bij het ontbreken van een antidotum voor orale factor Xa remmers, dient de initiële behandeling van patiënten met bloedingen te bestaan uit lokale en ondersteunende maatregelen (compressie, chirurgisch, transfusie van bloed).^{25,26} Deze ondersteunende maatregelen zullen in de meeste patiënten met orale factor Xa remmer-geassocieerde bloedingscomplicaties voldoende zijn. In het geval van levensbedreigende bloedingen of in geval van een spoedoperatie, kunnen niet-specifieke prohemostatische middelen zoals vier-factoren concentraat overwogen worden, zolang er geen specifieke neutraliserende middelen beschikbaar zijn.

Langetermijneffecten van DVT: het posttrombotisch syndroom

Het posttrombotisch syndroom (PTS) is een veelvoorkomende en chronische complicatie van DVT en treedt op bij 20-50% van de patiënten.²⁷⁻³⁰ De klinische presentatie varieert van minimale symptomen zoals verkleuring en zwelling van de huid tot ernstige klachten als dagelijkse pijn.

Als gevolg van de hoge prevalentie, ernst en chronische aard van het ziektebeeld, heeft PTS zowel een significante impact op

Figuur 4a. Apixaban. Effect van 25 en 37,5 IE/kg 4-factoren concentraat op de endogene trombinepotentieel bij gezonde vrijwilligers.²⁰

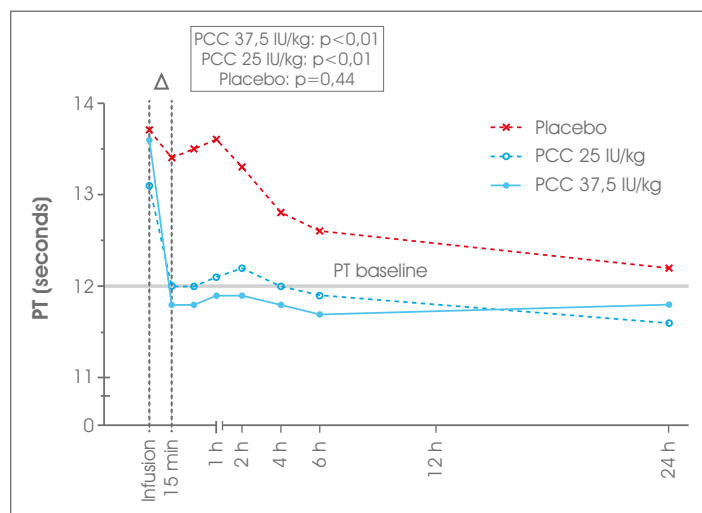


ETP – endogene trombinepotentieel (maat voor de hoeveelheid gevormde trombine [normaal waarde 65-146%])

ETP baseline – endogene trombinepotentieel voor inname van apixaban

PCC – prothrombine complex concentraat (bevat stollingsfactoren II, VII, IX en X)

Figuur 4b. Apixaban. Effect van 25 en 37,5 IE/kg 4-factoren concentraat op de protrombine tijd bij gezonde vrijwilligers.²⁰

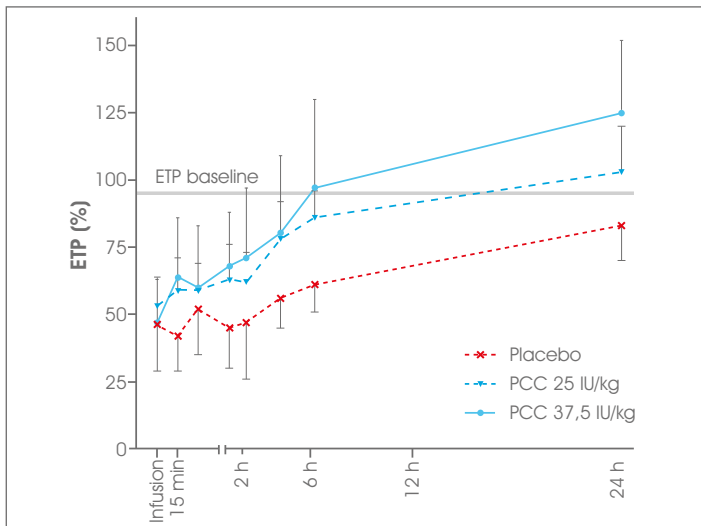


PT – protrombine tijd (duur voor het ontstaan van een stolsel na toevoeging van activator [normaal waarde 10,7-12,9 seconden])

PT baseline – protrombine tijd voor inname van apixaban

PCC – prothrombine complex concentraat (bevat stollingsfactoren II, VII, IX en X)

Figuur 5a. Rivaroxaban. Effect van 25 en 37,5 IE/kg 4-factoren concentraat op de endogene trombinepotentiaal bij gezonde vrijwilligers.²¹

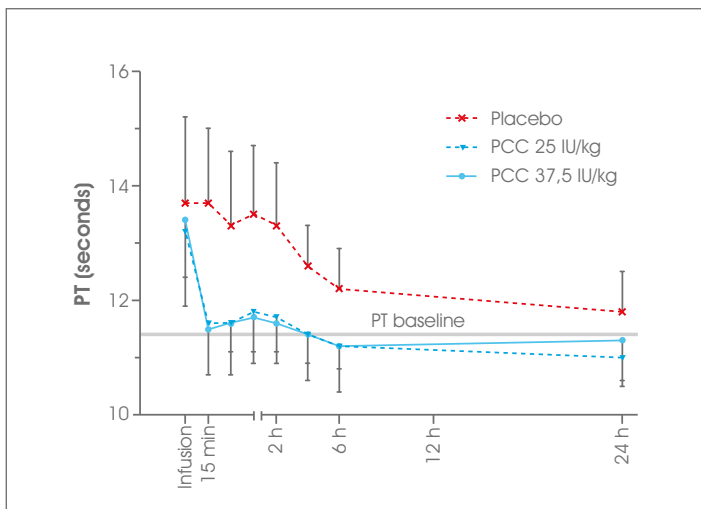


ETP – endogene trombinepotentiaal (maat voor de hoeveelheid gevormde trombine [normaal waarde 65-146%])

ETP baseline – endogene trombinepotentiaal voor inname van apixaban

PCC – prothrombine complex concentraat (bevat stollingsfactoren II, VII, IX en X)

Figuur 5b. Rivaroxaban. Effect van 25 en 37,5 IE/kg 4-factoren concentraat op de protrombine tijd bij gezonde vrijwilligers.²¹



PT – protrombine tijd (duur voor het ontstaan van een stolsel na toevoeging van activator [normaal waarde 10,7-12,9 seconden])

PT baseline – protrombine tijd voor inname van rivaroxaban

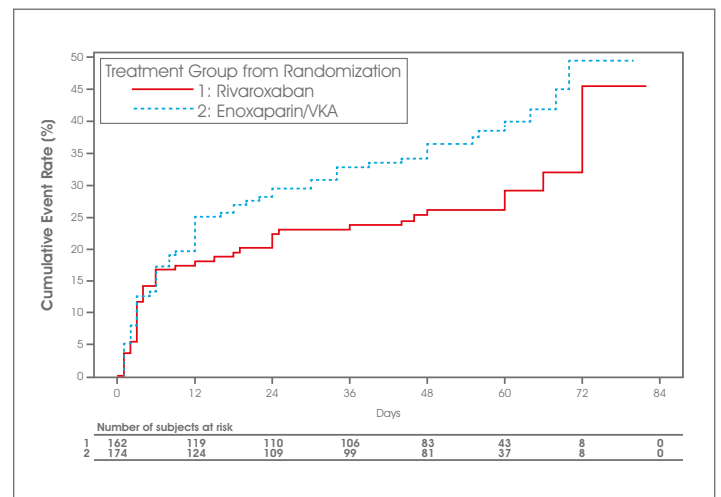
PCC – prothrombine complex concentraat (bevat stollingsfactoren II, VII, IX en X)

kwaliteit van leven van de patiënt als socio-economische gevolgen voor patiënten en de gezondheidszorg.^{30,31}

De pathogenese van PTS is nog niet geheel opgehelderd. Er wordt gedacht dat persisterende veneuze obstructie, klepschade en slechte microcirculatie in de venen bijdragen aan PTS ontwikkeling.^{32,33} Inadequate trombusresolutie zou kunnen bijdragen aan dit proces. Studies hebben beschreven dat tijdens behandeling met VKA, patiënten 20% van de tijd een subtherapeutische INR hebben.^{34,35} Tevens is aangetoond dat een subtherapeutische INR is geassocieerd met PTS ontwikkeling.^{34,36}

Rivaroxaban, een van de DOAC's, heeft een stabiel farmacologisch profiel en hoeft niet gecontroleerd te worden door de trombosedienst. Rivaroxaban zou hiermee het nadeel van inadequate antistolling kunnen omzeilen en daarmee ook de kans op PTS ontwikkeling kunnen verminderen. In een substudie van de EINSTEIN trial is de incidentie van PTS in patiënten met een DVT behandeld met rivaroxaban vergeleken met patiënten die zijn behandeld met VKA. De resultaten van deze substudie suggereren dat de PTS incidentie in patiënten die zijn behandeld met rivaroxaban lager is dan in patiënten die zijn behandeld met VKA (**figuur 6**).³⁷

Figuur 6. PTS incidentie in patiënten met een acute DVT die zijn behandeld met rivaroxaban vergeleken met enoxaparine gevolgd door VKA.³⁷



Om dit verder te onderzoeken zal binnenkort een studie starten waarbij de incidentie van PTS wordt vergeleken in patiënten met een DVT die worden behandeld met edoxaban in vergelijking met VKA.



Discussie

In de afgelopen decennia is er veel vooruitgang geboekt in de diagnostiek van longembolieën, waarbij deze effectiever worden aangetoond of juist uitgesloten. Ondanks deze verbeteringen blijkt dat slechts bij 30% van de patiënten die een indicatie hebben voor een CT-scan, de diagnose longembolie wordt gesteld.³ Het ondergaan van een CT-scan is niet zonder risico's en de kosten zijn hoog. Daarom is verdere optimalisatie van de diagnostiek van longembolieën belangrijk. Het YEARS algoritme leidt tot een reductie van het benodigde aantal CT-scans zonder dat het ten koste gaat van een toegenomen risico op recidief VTE.⁹ Tevens is het YEARS algoritme eenvoudiger dan het huidige Wells algoritme en heeft drie belangrijke voordelen ten opzichte van het huidige Wells en het ADJUST algoritme.^{3,38} Allereerst, het YEARS algoritme is eenvoudiger en daarmee makkelijker toepasbaar. Ten tweede, door de gelijktijdige beoordeling van klinische kenmerken (YEARS items) én de D-dimeer, wordt de tijd tot het besluit om wel of geen CT-scan te maken verkort. Tenslotte, het YEARS algoritme reduceert ook bij patiënten jonger dan 50 jaar het aantal CT-scans. Het YEARS algoritme is hiermee een simpel algoritme welke goed implementeerbaar is in de klinische praktijk.

Hoewel veel onderzoek is gedaan naar de behandeling van VTE, blijft het uitvoeren van klinische studies in speciale patiëntengroepen zeer uitdagend. Tot op heden is er weinig onderzoek gedaan naar de beste behandeling van "breakthrough events", alsmede DOAC's als anticoagulantia voor patiënten met het korte darmsyndroom. Hierdoor is de zorg omtrent dergelijke patiënten zeer complex. Grote studies zijn van essentieel belang voor de klinische uitkomst van de verschillende behandelopties bij patiënten met "breakthrough events". In de tussentijd dient de arts zorgvuldig de voordelen en risico's van de verschillende behandelopties af te wegen gezien het verhoogde bloedings- en tromboserisico in patiënten met "breakthrough events".

Patiënten met het korte darmsyndroom die langdurige TPV nodig hebben vertegenwoordigen een zeldzame en heterogene populatie waardoor het uitvoeren van grote gerandomiseerde trials onhaalbaar zal zijn. Onderzoek laat zien dat DOAC's een alternatieve behandeloptie voor VKA kan zijn in deze patiëntengroep, mits gecontroleerd wordt of adequate resorptie plaatsvindt.

Ondanks het feit dat DOAC's net zo effectief zijn als VKA bij de behandeling van VTE en in de preventie van een beroerte bij boezemfibrilleren, zullen bloedingscomplicaties een belangrijk aandachtspunt blijven. Verschillende studies suggereren dat vier-factoren concentraat, indien adequaat gedoseerd, het anticoagulante effect van de orale factor Xa-remmers kan neutraliseren en gebruikt kan worden in geval van orale factor Xa-remmer-geassocieerde bloedingscomplicaties.^{20,22,39,40} Echter, men dient deze resultaten voorzichtig te interpreteren, omdat de

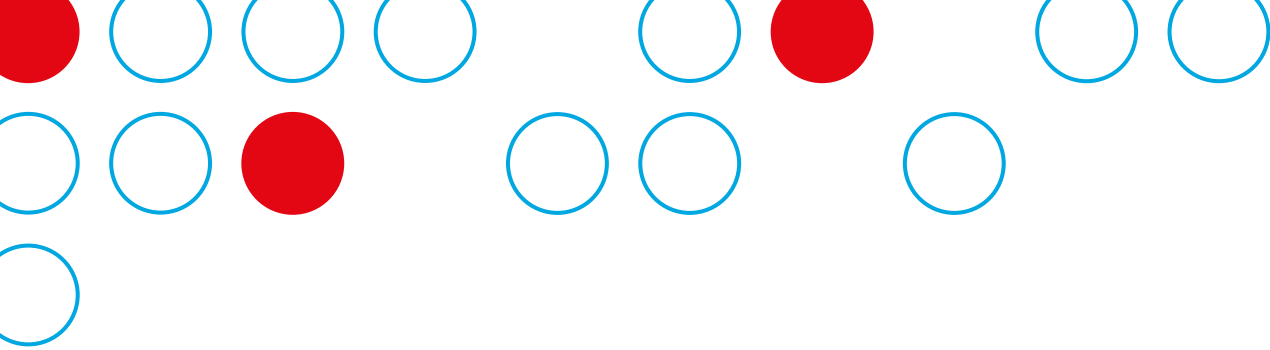
huidige studies niet zijn uitgevoerd bij acuut bloedende patiënten. Specifieke antidota voor orale factor Xa-remmers worden momenteel in klinische studies onderzocht (NCT02329327).⁴¹ Deze studies bij acuut bloedende patiënten zullen het effect van de specifieke antidota bestuderen, evalueren wat het effect van deze specifieke antidota is op de klinische uitkomst van acute bloedingen en wat de complicaties hiervan zijn. Totdat dergelijke middelen beschikbaar zijn voor de reguliere klinische praktijk, adviseren (inter)nationale richtlijnen ondersteunende maatregelen en lokale compressie, gevolgd door niet-specifieke pro-hemostatische middelen zoals vier-factoren concentraat in geval van ernstige of levensbedreigende orale factor Xa-remmer-geassocieerde bloedingscomplicaties.^{25,26}

Het posttrombotisch syndroom is een veel voorkomende complicatie van DVT.²⁷⁻³⁰ Aangezien alle DOAC's een stabiel farmacologisch profiel hebben zouden DOAC's een rol kunnen spelen bij de preventie van PTS. Omdat de recente richtlijnen DOAC's aanbevelen als eerste keus voor de behandeling van DVT, zullen gerandomiseerde fase 3 trials naar het effect van DOAC's versus VKA op de ontwikkeling van PTS waarschijnlijk niet worden uitgevoerd. Daarom zullen post-hoc analyses en observationele studies nodig zijn om te beoordelen wat het effect van DOAC's is op het ontwikkelen van PTS. ●



Referenties

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-699.
2. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-420.
3. van Belle A, Buller HR, Huisman MV et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-179.
4. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298:317-323.
5. Hurwitz LM, Reiman RE, Yoshizumi TT, et al. Radiation dose from contemporary cardiothoracic multidetector CT protocols with an anthropomorphic female phantom: implications for cancer induction. *Radiology* 2007;245:742-750.
6. Roy PM, Meyer G, Vielle B et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-164.
7. Newnham M, Stone H, Summerfield R, et al. Performance of algorithms and pre-test probability scores is often overlooked in the diagnosis of pulmonary embolism. *BMJ* 2013;346:f1557.
8. Adams DM, Stevens SM, Woller SC et al. Adherence to PLOPED II investigators' recommendations for computed tomography pulmonary angiography. *Am J Med* 2013;126:36-42.
9. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017; 390:289-297.
10. Carrier M, Le GG, Wells PS et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;152:578-589.
11. Cheung YW, van Es N, van Es J et al. Management and short-term prognosis of recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients. *submitted*. 2017.
12. Schulman S, Zondag M, Linkins L et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1010-1018.
13. Van Gossum A, Vahedi K, Abdel M et al. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: results of a European multicentre survey. *Clinical nutrition* 2001;20:205-210.
14. Barco S, Ateama JJ, Coppens M et al. Anticoagulants for the prevention and treatment of catheter-related thrombosis in adults and children on parenteral nutrition: a systematic review and critical appraisal. *Blood transfusion* 2017;15:369-377.
15. Barco S, Heuschen CB, Salman B et al. Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals. *J Thromb Haemost* 2016;14:1364-1373.
16. Cuerda C, Joly F, Corcos O et al. Prospective study of catheter-related central vein thrombosis in home parenteral nutrition patients with benign disease using serial venous Doppler ultrasound. *Clinical nutrition* 2016;35:153-157.
17. Toure A, Duchamp A, Peraldi C et al. A comparative study of peripherally-inserted and Broviac catheter complications in home parenteral nutrition patients. *Clinical nutrition* 2015;34:49-52.
18. Olthof ED, Versleijen MW, Huisman-de Waal G et al. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. *PLoS one* 2014;9:e111216.
19. Cheung YW, Barco S, Coppens M et al. Pharmacokinetics and -dynamics of dabigatran etexilate and rivaroxaban in short bowel syndrome patients – the PDER PAN Study. *submitted*. 2017.
20. Cheung YW, Barco S, Hutten BA et al. In vivo increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2015;13:1799-1805.
21. Barco S, Cheung YW, Coppens M et al. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol* 2016;172:255-261.
22. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.



23. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-2332.
24. Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M et al. Clinical impact of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2015;13:1590-1596.
25. Werkgroep NOAC's van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 2012.
26. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-2106.
27. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997;82:423-428.
28. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-762.
29. Kahn SR, Shrier I, Julian JA et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698-707.
30. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009;145:286-295.
31. Pesavento R, Villalta S, Prandoni P. The postthrombotic syndrome. *Internal and emergency medicine* 2010;5:185-192.
32. Strandness DE, Langlois Y, Cramer M et al. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA* 1983;250:1289-1292.
33. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:133-140.
34. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2039-2044.
35. Mearns ES, Kohn CG, Song JS et al. Meta-analysis to assess the quality of international normalized ratio control and associated outcomes in venous thromboembolism patients. *Thromb Res* 2014;134:310-319.
36. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:939-942.
37. Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH et al. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post-hoc analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116:733-738.
38. Righini M, Van Es J, Den Exter PL et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-1124.
39. Levi M, Moore KT, Castillejos CF et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;12:1428-1436.
40. Perlstein I, Wang Z, Song Y et al. Reversal of Apixaban Anticoagulation By 4-Factor Prothrombin Complex Concentrates in Healthy Subjects. Abstract presented at Abstract: 56th ASH Annual Meeting and Exposition; 2014; San Francisco, United States.
41. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141.

Samenvatting proefschrift:

Target Specific AF Management

R. Folkeringa

Promotores: prof. dr. HJGM Crijs en prof. dr. E. Van Roon

Atriumfibrilleren (AF) is de indicatie voor orale antistolling bij ongeveer 60% van de patiënten bij de trombosedienst. De prevalentie van AF blijft in de komende jaren stijgen. Belangrijke oorzaken hiervoor zijn enerzijds een andere samenstelling van de bevolking, met relatief meer mensen ouder dan 65 jaar, en anderzijds doordat mensen met meer co-morbiditeit langer blijven leven. De Nederlandse Hartstichting heeft berekend dat de prevalentie van AF stijgt van 196.000 mensen in 2011 tot 344.000 in 2040.

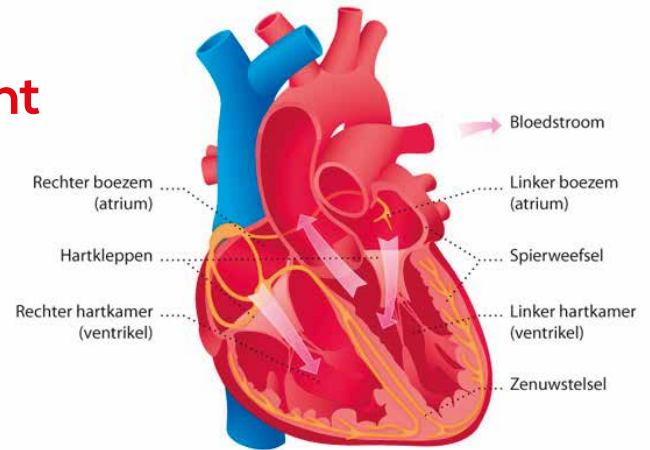
Preventie van atriumfibrilleren

Preventie van AF is een aantrekkelijk en belangrijk onderwerp van onderzoek. Preventie van AF richt zich met name op het onderliggende mechanisme. Dit wordt 'upstream therapy' genoemd.^{1,2} Het doel van 'upstream therapy' bij AF is het verminderen van elektrische en mechanische gevolgen van cardiovasculaire aandoeningen op het (vooral linker) atrium. Hierdoor kan AF worden voorkomen of beter worden behandeld.

Een belangrijk aangrijpingspunt is de fibrosering van het linker atrium, hetgeen bijvoorbeeld optreedt bij hartfalen en hypertensie.³ Vanuit dierexperimenteel onderzoek weten we dat ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten bindweefselvorming van het hart kunnen verminderen en daarmee AF kunnen voorkomen. De vertaalslag naar patiënten blijkt helaas weerbarstiger.

Patiënten met systolisch hartfalen die een ACE-remmer krijgen, ontwikkelen minder vaak AF dan een controlegroep.^{4,5} Het is echter niet duidelijk of dit komt door een direct effect op het linker atrium of indirect door verbetering van de hemodynamiek. Bij patiënten met hypertensie zijn de resultaten van subgroep analyses niet eenduidig: sommigen laten minder AF zien als de antihypertensieve behandeling tenminste bestaat uit een ACE-remmer of AT-II-antagonist, terwijl andere studies geen relatie aantonen.⁶⁻⁹

Secundaire preventie studies met deze geneesmiddelen laten in het algemeen negatieve resultaten zien bij patiënten met paroxysmaal en met persistent AF.¹⁰⁻¹⁴ Ook na een pulmonaal vene isolatie (PVI) zorgen ACE-remmers en AT-II-antagonisten niet voor minder recidieven. Een belangrijk nadeel van geneesmiddelen die op het renine-angiotensine systeem inwerken is dat zij een substraat kunnen verminderen, maar nauwelijks inwerken op triggers. Eenvoudig gezegd begint de ritmestoornis meestal onder invloed van triggers als paroxysmaal AF, terwijl



een substraat zorgt voor het onderhouden van de ritmestoornis, waardoor dit persistent of zelfs permanent wordt.

Andere geneesmiddelen met interessante eigenschappen om AF te voorkomen zijn statines.¹⁻³ Naast het bekende cholesterolverlagend effect ervan, hebben zij ook zogenaamde pleiotrope effecten. Vanuit experimenteel onderzoek weten we dat statines ook inflammatie, fibrosering en hypertrofie van het hart kunnen verminderen en endotheelfunctie bevorderen.

Al deze effecten kunnen ook een rol spelen bij het ontstaan van AF. Door deze eigenschappen zijn statines een belangrijk focus geweest van onderzoek voor zowel primaire als secundaire preventie.

We hebben dit getest in diverse patiëntengroepen met steeds een negatieve uitkomst. Bij patiënten die een nieuwe hartklep kregen, kwam postoperatief AF even vaak voor als bij diegenen die dat niet kregen.¹⁵ Juist in deze groep zou je een effect verwachten gezien de relatie tussen de inflammatie na de operatie en het optreden van post-operatief AF.

In een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten die echocardiografisch bewezen linker ventrikelhypertrofie hebben, werd gekeken of rosuvastatine de hypertrofie kan verminderen. Ook dit bleek niet mogelijk. Deze resultaten komen overeen met de meeste andere studies.¹⁶ Bovendien laten statines ook in het kader van secundaire preventie zoals na een elektrische cardioversie of pulmonaal vene isolatie niet minder vaak recidieven zien.

Concluderend is 'upstream therapy' een benadering gebleken met teleurstellende resultaten. Tot op heden is er daarom geen plaats voor statines in de preventie van AF. Mogelijk dat een meer toegespitste patiëntselectie kan leiden tot de herkenning van een subgroep bij wie statinetherapie wel mogelijk tot positieve gezondheidseffecten kan leiden. Vooralsnog is strikt cardiovasculair risicomanagement volgens bestaande richtlijnen,

inclusief gewichtsreductie waar nodig, de beste manier om AF te voorkomen.¹⁷⁻¹⁸

CVA preventie bij atriumfibrilleren

Na deze negatieve resultaten om AF te voorkomen, heeft mijn onderzoek zich gericht op CVA preventie met de nieuwe direct werkende orale anticoagulantia (DOAC) en linker hartoorafsluiting (left atrial appendage closure, LAAC). Hierbij wordt met name het belang van goede organisatie van antistollingszorg benadrukt. Tot voor kort had de trombosedienst een centrale regie in de hele antistollingszorg. Met de komst van DOAC is deze regie verdwenen en is iedere voorschrijver zelf verantwoordelijk voor de continuering van antistollingszorg rondom de patiënt. Dit geeft allerlei praktische problemen zoals gebrek aan informatievoorziening en bereikbaarheid voor vragen en uniformiteit.

Daarom zijn wij kort na de introductie van de DOAC begonnen met een DOAC poli.¹⁹ Deze richt zich met name op informatievoorziening en is gestart in nauwe samenwerking met de Trombosedienst Friesland Noord. Onze eerste ervaring is dat een aantal patiënten na geïnformeerd te zijn liever een vitamine K-antagonist blijft gebruiken. Ook blijkt een aantal verwezen patiënten een contra-indicatie voor een DOAC te hebben, terwijl deze wel was voorgeschreven. Van de patiënten die een DOAC kregen voorgeschreven, had een aanzienlijk deel vragen naar aanleiding van kleine bloedingen en/of bijwerkingen. Voordelen van centrale regie zijn eenvoudig op te sommen: platform voor vragen, protocollen, kwaliteitsbewaking, complicatieregistratie, innovatie en wetenschap. Door de nauwe samenwerking met de trombosedienst kunnen patiënten makkelijker worden omgezet van en naar een DOAC conform bestaande protocollen.

Een ander probleem is de complexiteit van antistollingszorg die de DOAC's met zich hebben meegebracht. Wij hebben een casus gepresenteerd waarbij een patiënt mogelijk is overleden als gevolg van een longembolie door een interactie van een DOAC met rifampicine.²⁰ Dit antibioticum werd voorgeschreven voor een infectie na een orthopedische ingreep. Door de interactie tussen beide middelen werd de DOAC sneller afgebroken door de lever en verminderde de effectiviteit van de DOAC waardoor de patiënt uiteindelijk onvoldoende beschermd was.

Dit voorbeeld, gecombineerd met de ervaring die wij hebben opgedaan met extra controles op een DOAC spreekuur, benadrukt hoe complex antistollingszorg is, zeker bij het wegvallen van de trombosedienst als extra controle.

Tot slot hebben wij gekeken naar een andere nieuwe mogelijkheid om CVA's te voorkomen bij AF, namelijk linker hartoorafsluiting (LAAC). Dit wordt gereserveerd voor patiënten met een contra-indicatie voor orale antistolling, bijvoorbeeld na het optreden van een belangrijke bloeding.²¹ Het voordeel van LAAC is dat

een belangrijke bron voor trombo-embolieën wordt weggenomen, zodat na enige tijd geen orale antistolling meer nodig is, alleen acetylsalicylzuur. De afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt om de procedure veilig en effectief te kunnen doen. Nadelen van LAAC zijn de extra initiële kosten en het feit dat het een invasieve ingreep is.

Met de komst van DOAC's en LAAC is het therapeutisch arsenaal voor CVA-preventie bij AF aanzienlijk uitgebreid. Daarbij komt dat er ook een toenemend aantal patiënten met AF behandeld moeten worden met de combinatie OAC en een trombocyten aggregatie remmer, bv na een hartinfarct of een PCI. **Zie figuur.**

Therapeutische mogelijkheden voor CVA preventie bij patiënten met AF

VKA	acenocoumarol fenprocoumon zelf meten zelf doseren
DOAC	apixaban 2 dd 2,5 of 5 mg dabigatran 2 dd 110 of 150 mg edoxaban 1 dd 30 of 60 mg rivaroxaban 1 dd 15 of 20 mg
CAT	VKA of DOAC + (dual) antiplatelet
LAAC	epicardiaal endocardiaal met of zonder OAC

VKA= vitamine K antagonist, DOAC= direct orale anticoagulantia, CAT= complexe antithrombotische therapie, LAAC = left atrial appendage closure, OAC = orale anticoagulantia

Deze zogenaamde 'complexe antitrombotische therapie' (CAT) brengt uiteraard een extra risico met zich mee voor bloedingen. Strikte controle van deze groep is extra belangrijk om de behandelduur van de combinatie therapie zo kort mogelijk te houden en eventuele andere risicofactoren voor bloedingen te moduleren, zoals goede bloeddruk regulatie en vermijden van alcohol. Net als bij VKA's hebben ook deze nieuwe therapieën voor- en nadelen waardoor het steeds belangrijker wordt om de patiënt in de therapiekeuze te betrekken.²² Om optimale gezondheidswinst te verkrijgen is het van belang de komende jaren te komen tot goede indicatiestelling op basis van karakteristieken van de patiënt en betrokkenheid van de patiënt bij het behandelproces. Door centrale organisatie van VKA, DOAC en LAAC kan zorg beter gedifferentieerd worden zodat elke patiënt de beste bij hem/haar passende vorm van CVA preventie kan krijgen, zogenaamde 'zorg op maat'. ●

Referenties

1. Nattel S, Guasch E, Savelieva I et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* 2014;35:1448-1456
2. Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H et al. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2012;164:292-302
3. Goldberger JJ, Arora R, Green D et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation* 2015;132:278-291
4. Pedersen OD, Bagger H, Kober L et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-380
5. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-2931
6. Wachtel K, Lehto M, Gerdtts E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719
7. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403-411
8. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial) *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2023-2031
9. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-1756
10. The GISSI-AF investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-1617
11. Disertori M, Latini R, Barlera S et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-1617
12. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. A prospective and randomised study. *Circulation* 2002;106:331-336
13. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090-2098
14. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:24-29
15. Folkeringa RJ, Tieleman RG, Maessen JG et al. Statins do not reduce atrial fibrillation after cardiac valvular surgery. A single centre observational study. *Neth Heart J* 2011;19:17-23
16. Folkeringa RJ, de Vos C, Pinto YM et al. No effect of rosuvastatin on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. A prospective randomised open label study with blinded endpoint assessment. *Int J Cardiol* 2010;145:156-158
17. Abed HS, Wittert GA, Leong DP et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050-2060
18. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME et al. Impact of CARDIO-respiratory Fitness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation. The CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985-996
19. Folkeringa RJ, Geven LM, Veldhuis T et al. Practical introduction of novel oral anticoagulants through an anticoagulation nurse. The Leeuwarden model. *Neth Heart J* 2014;6:297-300
20. Altena R, Van Roon E, Folkeringa R et al. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica* 2014; 99:e26-e27
21. Meier B, Blaauw Y, Khatlab AA et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:1397-1416
22. Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2015;17:1747-1769



FEDERATIE VAN NEDERLANDSE
TROMBOSEDIENTEN

Colofon

Redactie: drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer
J. Biedermann, arts-onderzoeker Star-MDC en Erasmus MC ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus trombosedienst Medlon BV ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 3-2017 is vrijdag 3 november 2017 ● ISSN: 2543-2370
