

Trombose en antistolling



50^E JAARGANG • NUMMER 2 • 2022



Voorwoord

De redactie van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling is verheugd u weer een editie met vier artikelen aan te kunnen bieden. Het blijkt met enige inspanning toch iedere keer mogelijk om auteurs te vinden die bereid zijn hun kennis met u te delen. De redactie denkt ook deze keer interessante en lezenswaardige artikelen voor u te hebben verzameld. Hopelijk vindt u de komende weken een moment om deze rustig door te nemen.

Directe orale anticoagulantia (DOACs) hebben voor veel indicaties de voorkeur boven vitamine K-antagonisten (VKA) en worden inmiddels vaker voorgeschreven dan VKA aan patiënten met atriumfibrilleren of veneuze trombo-embolie vanwege een lager risico op bloedingen. Desondanks komen bloedingen nog steeds frequent voor en leiden ze tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, maar ook gezondheidskosten. In de zoektocht naar meer veilige anticoagulantia voor de behandeling of preventie van trombose wordt veel onderzoek gedaan naar factor XI (FXI) remmers. Anniek Strijdhorst en Vincent Lanting (Amsterdam UMC) bespreken in hun artikel

de rationale voor FXI remming, de verschillende middelen, de belangrijkste fase II onderzoeken en de verwachtingen voor de toekomst.

Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) is een uiting van atherosclerose in de onderste extremiteiten waar wereldwijd meer dan 200 miljoen patiënten aan lijden. Door de vele onzekerheden en beperkte literatuur blijft de keuze voor antitrombotische behandeling bij patiënten met PAV een uitdaging. Loes Willems (Radboud UMC) beschrijft hoe zij met haar collega's de effectiviteit van verschillende antitrombotische strategieën voor de secundaire preventie van patiënten met symptomatisch PAV heeft geëvalueerd. Zij maken hierbij gebruik van netwerk meta-analyse waarin antitrombotische therapieën indirect vergeleken worden door gebruik van een universele vergelijker.

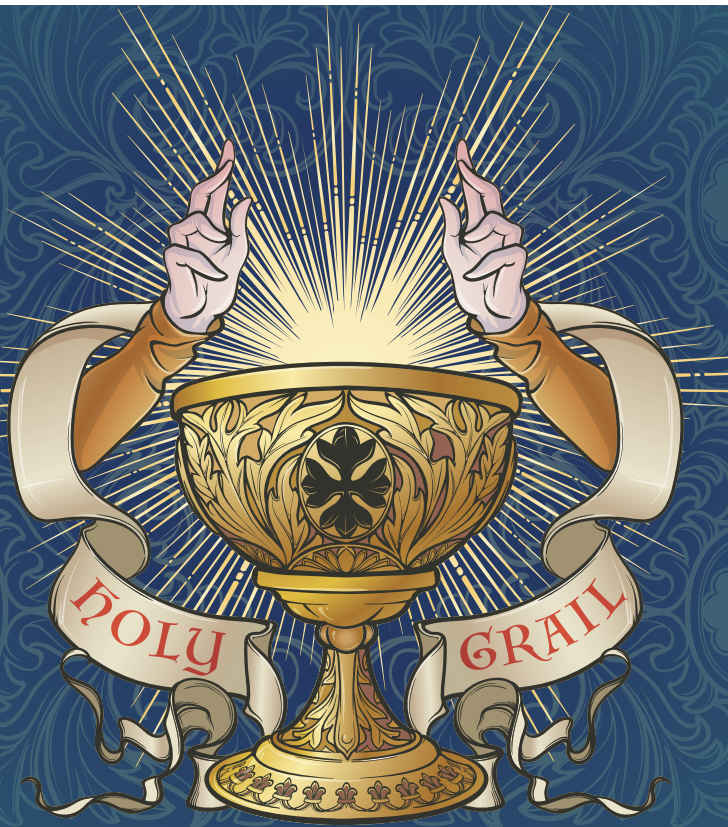
Een longembolie is een ernstige en potentieel levensbedreigende aandoening in de acute fase en kan bovendien op lange termijn grote impact hebben op het dagelijks leven van patiënten. Onderliggende oorzaken hiervan worden samengebundeld in het post-longemboliesyndroom. Duliëtte Boon (LUMC) beschrijft in een review de bestaande literatuur met betrekking tot fysiologische bevindingen en klinische uitdagingen in patiënten met het post-longemboliesyndroom.

In het vierde artikel gaat Rahat Abdoellakhan (Amphia Ziekenhuis) in op de vraag of een vaste of variabele dosis protrombinecomplex concentraat (PCC) de voorkeur heeft om het anticoagulerende effect van vitamine K-antagonisten (VKA) te corrigeren in geval van bloedingen. De PROPER 3 studie (PROtrombinecomeplex concentraat: Prospectieve Evaluatie en Rationalisatie) was opgezet om in gerandomiseerde multicenter opzet de vaste dosis met een variabele dosis te vergelijken op non-inferioriteit in klinische uitkomst, bij VKA-gerelateerde extracranieële bloedingen.

We sluiten weer af met een aantal leestips van de leden van de redactie van TTA. Heeft u zelf een interessant artikel gelezen en wilt u uw collega's daarop attenderen? Schroom dan niet om deze leestip aan de redactie door te geven. Heeft u een onderwerp waarover u een keer wat zou willen lezen of wilt u zelf een bijdrage aan TTA leveren? Ook die reacties kunt u sturen naar fnt@fnt.nl.

**De redactie wenst u fijne feestdagen,
een mooie jaarwisseling en een gezond 2023!**

inhoud



01 Voorwoord

02 Factor XI remmers: de heilige graal?

08 Antitrombotische therapie voor symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden: een systematische review en netwerk meta-analyse

16 De nasleep van een acute longembolie: het post-longemboliesyndroom

23 Een vaste of variabele dosis protrombinecomplex concentraat voor vitamine K-antagonist-gerelateerde bloedingen: resultaten van de PROPER 3 studie

32 Leestips van de redactie!

Factor XI remmers: de heilige graal?

Vincent Lanting^{1,2*}, Aniek Strijdhorst^{1,2,3*}, Nick van Es^{1,2,3}

¹ Amsterdam UMC, Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Meibergdreef 9, Amsterdam, Nederland;

² Amsterdam Cardiovascular Sciences, Pulmonary hypertension & Thrombosis, Amsterdam, The Netherlands;

³ Cancer Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

*Beide auteurs hebben evenveel bijgedragen

Corresponderende auteur: Vincent Lanting, Meibergdreef 9, kamer MO-118, 1105AZ Amsterdam, e-mail: v.r.lanting@amsterdamumc.nl

Kernboodschap

- FXI remmers zijn effectief in het voorkomen van trombose in huidige fase II studies;
- Bloedingen lijken minder vaak voor te komen, omdat de extrinsieke stollingscascade intact blijft;
- Nieuwe fase III studies onderzoeken de effectiviteit in zowel arteriële- als veneuze trombose als ook de veiligheid in patiënten met een hoog bloedingsrisico.

Samenvatting

Directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden inmiddels vaker voorgeschreven dan vitamine K-antagonisten aan patiënten met atriumfibrilleren of veneuze trombo-embolie vanwege een lager risico op bloedingen. Desondanks komen bloedingen nog steeds frequent voor en leiden ze tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, maar ook gezondheidskosten. In de zoektocht naar meer veilige anticoagulantia voor de behandeling of preventie van trombose wordt veel onderzoek gedaan naar factor XI (FXI) remmers, waaronder monoklonale antilichamen, antisense oligonucleotides en orale middelen. Uit recente fase II onderzoeken blijkt dat FXI remmers mogelijk effectiever én veiliger zijn dan laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) voor het voorkómen van veneuze trombo-embolie na een knieoperatie. Daarnaast worden deze middelen onderzocht voor preventie van herseninfarcten bij patiënten met atriumfibrilleren, de behandeling van acute veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker, acuut coronair syndroom en acuut herseninfarct bovenop dubbele trombocytenuitremming. In dit artikel zullen we de rationale voor FXI remming, de verschillende middelen, de belangrijkste fase II onderzoeken en de verwachtingen voor de toekomst bespreken.

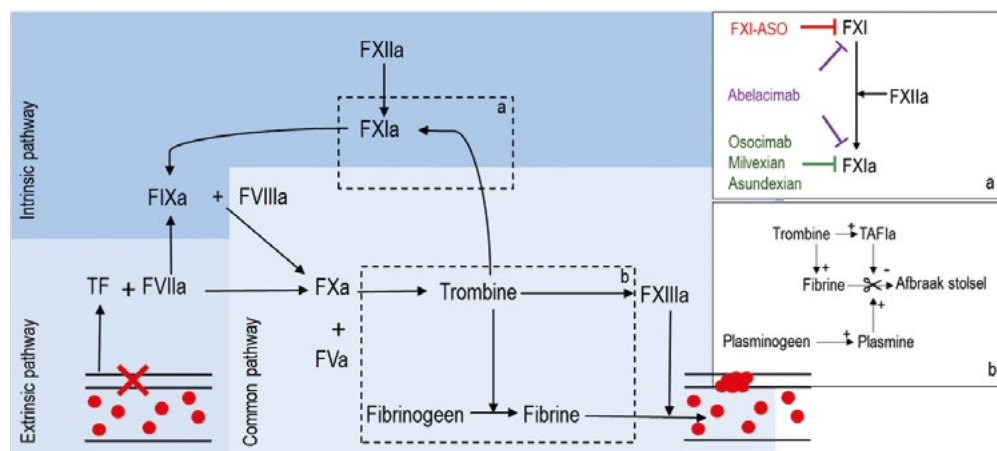
Fasen van geneesmiddelenonderzoek	
Fase I	Onderzoek naar veiligheid van een nieuw middel in mensen
Fase II	Onderzoek naar effectiviteit van een nieuw middel
Fase III	Onderzoek naar effectiviteit ten opzichte van bestaande middelen
Fase IV	Lange termijn onderzoek na registratie van een nieuw middel

Introductie

In Nederland gebruiken ruim een miljoen mensen een vorm van antistolling. Inmiddels gebruikt meer dan de helft daarvan een direct oraal anticoagulantium (DOAC): apixaban, dabigatran, edoxaban of rivaroxaban.¹ Deze middelen hebben voor veel indicaties de voorkeur boven vitamine K-antagonisten vanwege de voorspelbare farmacokinetiek, een ongeveer 40% lager risico op ernstige bloedingen³ en het gebruiksgemak – er zijn geen frequente laboratoriumcontroles nodig. De afgelopen jaren wordt dan ook een sterke stijging gezien van het gebruik van DOAC's, waarbij rivaroxaban en apixaban respectievelijk op plek 1 en 2 staan van hoogste extramurale medicatiekosten in Nederland in 2021 met 360.000 gebruikers.¹ Ondanks dat DOAC's veiliger zijn dan vitamine K-antagonisten, blijven bloedingen een frequente bijwerking die leidt tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, maar ook gezondheidskosten. Deze bloedingen treden vooral op bij ouderen, patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis of een actieve maligniteit.⁴ Daarnaast zijn DOAC's niet voor alle patiënten even geschikt of veilig. Denk hierbij aan patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, patiënten met een mechanische hartklep of patiënten met een verhoogd bloedingsrisico. Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar een nieuwe groep anticoagulantia, factor XI (FXI) remmers, waarvan de verwachting is dat zij even effectief zijn als de DOAC's, maar geassocieerd zijn met een lager risico op bloedingen.

Rationale voor factor XI remming

Het procoagulante stollingseiwit FXI werd in 1953 ontdekt door Rosenthal et al.⁵ FXI kan direct geactiveerd worden via de intrinsieke stollingscascade, door FXIIa, of via de amplificatie lus van de stollingscascade, door trombine (zie **Figuur 1**).⁶ Uit epidemiologisch onderzoek blijkt een erfelijke FXI deficiëntie



Figuur 1. Schematisch versimpeld overzicht van de stollingscascade. TF: tissue factor; FV: factor vijf; FVII: factor VII; FVIII: factor acht; FIX: factor negen; FX: factor tien; FXI: factor elf; FXII: factor twaalf; FXIII: factor dertien; a: geactiveerd. a) aangrijpingspunten verschillende factor XI remmers. b) tranexaminezuur remt de omzetting van plasminogeen in plasmine, waardoor afbraak van het stolsel wordt tegen gegaan en de bloeding wordt verminderd.

(FXI activiteit <50%, hemofilie C) zeer goed te beschermen tegen veneuze trombo-embolie en cardiovasculaire events (hart- en herseninfarct, TIA). Het risico op deze aandoeningen is respectievelijk ongeveer 70% en 40% lager dan bij de normale bevolking.⁷ In tegenstelling tot patiënten met andere erfelijke bloedingsziekten, zoals hemofilie A en B, blijken patiënten met een FXI deficiëntie een veel milder bloedingsfenotype te hebben. Bloedingen treden zelden spontaan op, maar zijn meestal het gevolg van operaties of trauma.⁶ De meeste bloedingen treden op in weefsels met een hoge fibrinolytische activiteit, zoals de mondholte, neus of urinewegen. Een verklaring voor de veelal milde bloedingsneiging is dat de initiële trombinegeneratie normaal verloopt in afwezigheid van FXI, waardoor adequate hemostase mogelijk blijft. Hierdoor kan FXI remming mogelijk pathologische trombose voorkómen zonder een sterk verhoogd bloedingsrisico.⁶

Factor XI remmers in ontwikkeling

De werking van FXI kan op verschillende manieren geremd worden, namelijk verminderde hepatische productie, remming van FXI activatie door FXIIa, remming van FXI activatie door trombine en directe remming van FXIa. Een overzicht van alle FXI remmers met indicatie en farmacokinetische eigenschappen is te vinden in **Tabel 1**. We bespreken hieronder de kort verschillende middelen.

Factor XI antisense oligonucleotide (FXI-ASO)

FXI-ASO (IONIS-FXI_{rx}) is een antisense oligonucleotide dat de aanmaak van FXI door de lever remt door binding aan messenger RNA. Toediening van FXI-ASO middels wekelijkse subcutane injecties leidt na ongeveer 5 weken tot een daling van de activiteit van FXI naar 38% (200 mg dosis) of 20% (300 mg dosis). Vanwege de langzame daling van FXI is het middel niet geschikt voor acute behandeling van trombose. In een gerandomiseerd open-label fase 2 onderzoek bleek FXI-ASO 300

mg effectiever dan enoxaparine 40 mg 1dd in het voorkómen van asymptotische diep veneuze trombose bij patiënten die een totale knieprothese kregen (4% vs. 30%; $p < 0,001$)⁸, terwijl er geen verschil was qua bloedingen. Bij patiënten die nierdialyse krijgen, een kwetsbare populatie met een zeer hoog bloedingsrisico, leidde FXI-ASO 300 mg tot een gemiddelde absolute daling van de FXI activiteit met 71%, zonder dat dit leidde tot een toename in bloedingen.⁹⁻¹¹ Inmiddels is een fase II studie gestart bij hemodialyse patiënten met een nieuwe variant, fesomersen (IONIS-FXI-LR_{rx}), die één keer per maand subcutaan moet worden toegediend.

Monoklonale antilichamen

Een tweetal monoklonale antilichamen, abelacimab en osocimab, zijn momenteel in ontwikkeling. Beiden binden en inactiveren FXIa, terwijl abelacimab ook de activatie van FXI door trombine remt. Doordat de antilichamen intraveneus of subcutaan toegediend worden, hebben zij vrijwel direct effect. De lange halfwaardetijd van ongeveer een maand maakt maandelijks toediening mogelijk.^{12,13} Abelacimab en osocimab zijn beide onderzocht in fase 2 onderzoeken voor preventie van veneuze trombo-embolie na een totale knieprothese. In vergelijking met enoxaparine 40 mg 1dd leidde een enkele intraveneuze postoperatieve toediening van abelacimab 75 mg of 150 mg tot significant minder asymptotische diep veneuze tromboses bij venografie (4-5% vs 22%; $p < 0,001$). De resultaten met osocimab waren minder overtuigend. Enkel de hoogste preoperatief toegediende dosis osocimab (1,8 mg/kg) was effectiever dan enoxaparine. In beide onderzoeken was het aantal patiënten met een bloeding laag, waardoor er geen conclusies getrokken kunnen worden over de veiligheid.^{14, 15} Momenteel zijn er twee fase III studies gestart die de effectiviteit en veiligheid van abelacimab onderzoeken bij patiënten met kanker en een acute veneuze trombo-embolie. In de MAGNOLIA-studie wordt abelacimab vergeleken met dalteparine in

Tabel 1. Verschillende FXI remmers met overzicht van de basale farmacokinetische gegevens.

	FXI-ASO	Abelacimab	Osocimab	Asundexian	Milvexian
Soort	Antisense oligonucleotide	Monoklonaal anti-lichaam	Monoklonaal anti-lichaam	Directe FXI remmer	Directe FXI remmer
Toediening	Subcutaan wekelijks of maandelijks	Intraveneus of subcutaan maandelijks	Intraveneus of subcutaan maandelijks	Oraal Eenmaal daags	Oraal Tweemaal daags
Fase II onderzoeken	TKP	TKP	TKP, dialyse	AF, ACS, herseninfarct	TKP, herseninfarct
T_{max}	Weken*	2 uur	1-4 uur	2,5-4 uur	3 uur
T_{1/2}	n.v.t.*	25-30 dagen	30-44 dagen	14-17 uur	12 uur
Renale klaring	Geen	Geen	Geen	15%	20%
CYP P450 substraat	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja

TKP: totale knieprothese; AF: atriumfibrilleren; ACS: acuut coronair syndroom. *Het effect van antisense oligonucleotiden is afhankelijk van de fysiologische klaring van FXI, nadat de aanmaak in de lever geremd is.

patiënten met gastro-intestinale en urogenitale kanker en in de ASTER-studie abelacimab met apixaban in patiënten met andere tumortypen. Bij patiënten met atriumfibrilleren wordt de veiligheid van abelacimab vergeleken met rivaroxaban in de fase II studie AZALEA-TIMI. Voor osocimab is de fase II CONVERT studie bijna afgerond bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Orale factor XI remmers

Milvexian is een orale FXIa remmer die tweemaal daags wordt toegediend en een halfwaardetijd heeft van ongeveer 12 uur.^{16, 17} Milvexian leidt tot een dosisafhankelijke aPTT verlenging; zo gaf de hoogste dosis van 200mg een 3x langere aPTT zonder verlenging van de PT. Milvexian bleek niet inferieur aan enoxaparine voor de preventie van asymptomatische diep veneuze trombose bij patiënten die een totale knieprothese kregen.¹⁶ Als vervolg op de fase II studie zal in de placebo-gecontroleerde fase III studie, AXIOMATIC-SSP, de effectiviteit van milvexian worden onderzocht bij patiënten met een acuut herseninfarct naast dubbele trombocytenaggregatieremming (clopidogrel en aspirine). Milvexian zal ook onderzocht worden in fase III studies voor secundaire preventie na een acuut coronair syndroom en voor preventie van herseninfarcten bij patiënten met atriumfibrilleren.

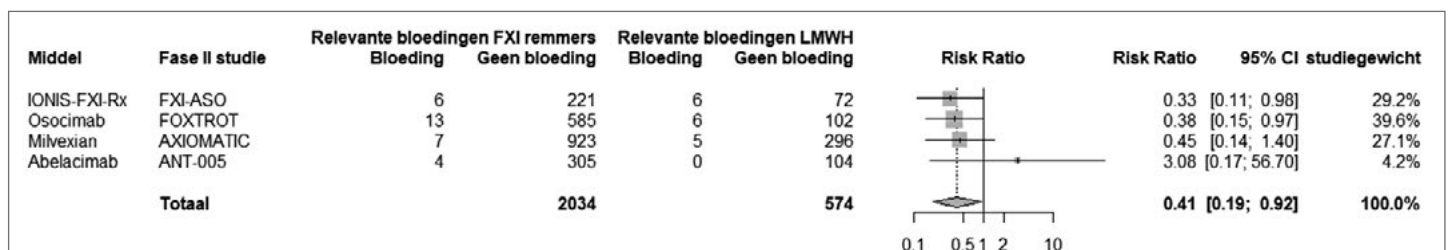
Asundexian is net als milvexian een orale FXIa remmer, maar wordt eenmaal daags toegediend.^{18, 19} In de fase II studie PACIFIC-AF bij patiënten met een recente diagnose atriumfibrilleren was er een trend van minder klinisch relevante bloedingen met asundexian dan met apixaban (relatief risico 0,33, 90% CI 0,09-0,97). Op basis van deze resultaten gaat binnenkort de grote fase III studie OCEANIC-AF van start met ~15.000 patiënten met atriumfibrilleren, waarin asundexian wordt vergeleken met apixaban. In de nog ongepubliceerde placebo-gecontroleerde fase II studie PACIFIC-AMI is asundexian onderzocht voor secundaire preventie na een acuut coronair syndroom. In de fase II studie PACIFIC-Stroke werd asundexian vergeleken met placebo als secundaire preventie bij patiënten met een acuut herseninfarct die daarnaast reguliere trombocytenaggregatieremmers kregen.^{20, 21}

Gebruik van asundexian leidde niet tot een reductie in nieuwe symptotische infarcten of asymptomatische middels MRI gedetecteerde infarcten. De auteurs speculeerden dat asundexian mogelijk wél effectief kan zijn in patiënten met pre-existente atherosclerose, aangezien in een post-hoc analyse het risico op een recidief herseninfarct of TIA in deze groep 61% lager was dan met placebo (hazard ratio 0,39, 90% CI 0,18-0,85). Derhalve zal als fase III studie de placebo-gecontroleerde OCEANIC-Stroke worden opgezet, waarin de effectiviteit en veiligheid van asundexian wordt geëvalueerd in ongeveer 30.000 patiënten met een acuut herseninfarct en bekend atherosclerotisch vaatlijden.

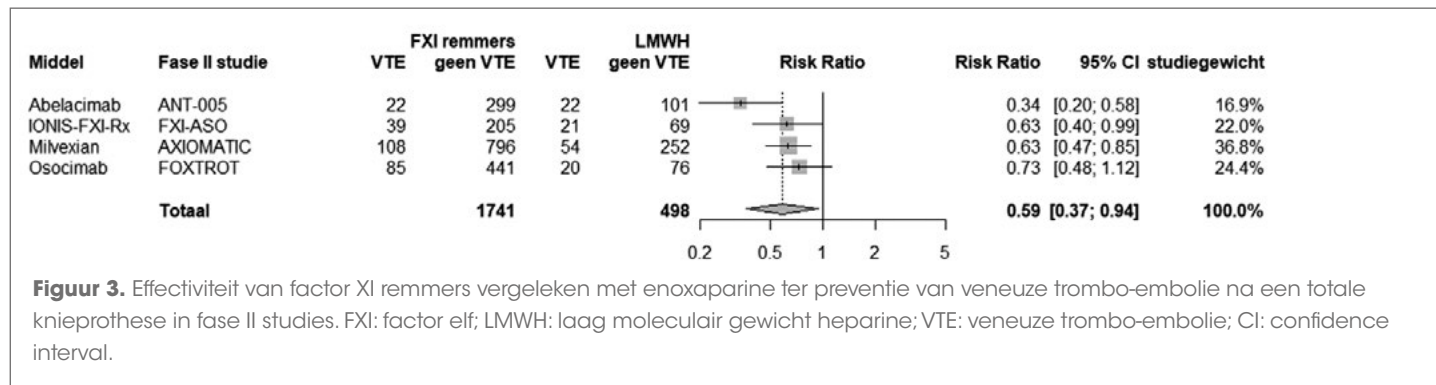
Bloedingen tijdens gebruik van FXI remmers

FXI remmers zijn tot op heden enkel onderzocht in een geselecteerde groep van relatief gezonde patiënten in fase I en II onderzoeken, waarin de incidentie van bloedingen te laag was om conclusies te trekken over de veiligheid. Om toch een indruk te krijgen hebben we in een exploratieve meta-analyse de resultaten van vier fase II onderzoeken samengevat, die verricht zijn bij patiënten die een totale knieprothese kregen. Vergeleken met enoxaparine 40 mg 1dd als tromboseprofyaxe kwamen er ongeveer 60% minder klinisch relevante bloedingen voor met de FXI remmers (relatief risico 0,41; 95% CI 0,23-0,75, **Figuur 2**). Hierbij moet uiteraard worden aangemerkt dat dit fase II studies zijn, waarbij verschillende profylactische en therapeutische doseringen getest werden. Het antwoord zal moeten voortkomen uit grote fase III studies. Desalniettemin zijn deze resultaten bemoedigend, aangezien FXI remmers in deze studies óók beter lijken te beschermen tegen postoperatieve veneuze trombo-embolieën in vergelijking met enoxaparine (RR 0,59; 95% BI, 0,46-0,76, **Figuur 3**).

Ondanks het mogelijk gunstige veiligheidsprofiel van de FXI remmers, zullen bloedingen nog steeds optreden tijdens het gebruik van deze middelen. Adviezen met betrekking tot de behandeling van deze bloedingen zijn vooral geëxtrapoleerd uit de groep patiënten met een erfelijke FXI deficiëntie.^{7, 23} Zoals bij elke bloeding dient allereerst zorg gedragen te worden



Figuur 2. Klinisch relevante bloedingen met factor XI remmers vergeleken met enoxaparine bij patiënten die een totale knieprothese kregen in fase II onderzoeken. FXI: factor elf; LMWH: laag moleculair gewicht heparine; VTE: veneuze trombo-embolie; CI: confidence interval.



Figuur 3. Effectiviteit van factor XI remmers vergeleken met enoxaparine ter preventie van veneuze trombo-embolie na een totale knieprothese in fase II studies. FXI: factor elf; LMWH: laag moleculair gewicht heparine; VTE: veneuze trombo-embolie; CI: confidence interval.

voor hemodynamische ondersteuning, verkrijgen van lokale hemostase waar mogelijk (bv. compressie, endoscopie of andere interventies) en bloedtransfusie indien nodig. Tranexaminezuur, een antifibrinolyticum, dient gegeven te worden aan vrijwel alle patiënten met een bloeding tijdens gebruik van FXI remmers. FXI speelt onder normale omstandigheden namelijk een belangrijke rol in de remming van de fibrinolyse doordat het zorg draagt voor voldoende trombinegeneratie voor activatie van TAFI (zie **Figuur 1b**).²⁴ Vanwege de hoge fibrinolytische activiteit in voornamelijk slijmvliezen, is de verwachting dat dit vooral werkzaam is bij bloedingen van bijvoorbeeld mucosa van de neus en mond. Bij ernstige of levensbedreigende bloedingen is behandeling met tranexaminezuur niet afdoende. FXI concentraat kan gebruikt worden bij patiënten die behandeld worden met fesomersen om de FXI deficiëntie op te heffen, maar is niet zinvol bij de andere FXI remmers aangezien het gesuppleerde FXI na activatie direct geïnactiveerd zal worden. Derhalve zijn deze patiënten aangewezen op het gebruik van bypassing agents, zoals geactiveerd protrombine complex concentraat (FEIBA®) en geactiveerd recombinant factor VII (NovoSeven®).²⁵

Factor XI remming: de heilige graal?

De fase II onderzoeken geven aanleiding tot voorzichtig optimisme over FXI remmers voor verschillende indicaties, met name wat betreft het mogelijk lagere bleedingsrisico. De volgende stap is het aantonen van de effectiviteit en veiligheid in grote fase III onderzoeken bij patiënten met atriumfibrilleren, herseninfarct, acuut coronair syndroom of kanker gerelateerde acute veneuze trombo-embolie, waarvan enkele reeds gepland dan wel gestart zijn. De verschillende FXI remmers hebben allen hun eigen voor- en nadelen. Antisense oligonucleotides hebben pas effect na enkele weken waardoor zij geschikt kunnen zijn voor electieve indicaties, zoals preventie van veneuze trombo-embolie rond ingrepen. Monoklonale antilichamen werken daarentegen instantaan en ook de orale middelen hebben een snelle T_{max} waardoor zij ook geschikt zijn voor de acute behandeling van trombose. Daarnaast kan de maandelijkse toediening van monoklonale antilichamen een voordeel zijn.

Echter, een potentieel nadeel is de subcutane of intraveneuze toediening. De fase III onderzoeken zullen de komende jaren moeten uitwijzen of FXI remmers uiteindelijk een veiliger alternatief zijn voor de huidige directe orale anticoagulantia. ●

Literatuurlijst

1. Data en feiten 2022. Het jaar 2021 in cijfers. 2022, Stichting Farmaceutische Kerngetallen: <https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2022>.
2. van Es, N., et al., Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*, 2014. 124(12): p. 1968-75.
3. Ruff, C.T., 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(9921): p. 955-62.
4. Decousus, H., et al., Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*, 2011. 139(1): p. 69-79.
5. Rosenthal, R.L., O.H. Dreskin, and N. Rosenthal, New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953. 82(1): p. 171-4.
6. Fredenburgh, J.C. and J.I. Weitz, Factor XI as a Target for New Anticoagulants. *Hamostaseologie*, 2021. 41(2): p. 104-110.
7. Preis, M., et al., Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood*, 2017. 129(9): p. 1210-1215.
8. Büller, H.R., et al., Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2015. 372(3): p. 232-40.
9. Walsh, M., et al., Phase 2 Study of the Factor XI Antisense Inhibitor IONIS-FXI(Rx) in Patients With ESRD. *Kidney Int Rep*, 2022. 7(2): p. 200-209.
10. Willmann, S., et al., PK/PD modeling of FXI antisense oligonucleotides to bridge the dose-FXI activity relation from healthy volunteers to end-stage renal disease patients. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2021. 10(8): p. 890-901.

- 
11. Zhang, H., et al., Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood*, 2010. 116(22): p. 4684-4692.
 12. Thomas, D., et al., BAY 1213790, a fully human IgG1 antibody targeting coagulation factor XIa: First evaluation of safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2019. 3(2): p. 242-253.
 13. Yi, B.A., et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2022. 20(2): p. 307-315.
 14. Weitz, J.I., et al., Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020. 323(2): p. 130-139.
 15. Verhamme, P., et al., Abecimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2021. 385(7): p. 609-617.
 16. Weitz, J.I., et al., Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2021. 385(23): p. 2161-2172.
 17. Perera, V., et al., First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor XIa inhibitor. *Clinical and Translational Science*, 2022. 15(2): p. 330-342.
 18. Heitmeier, S., et al., Pharmacological profile of asundexian, a novel, orally bioavailable inhibitor of factor XIa. *J Thromb Haemost*, 2022. 20(6): p. 1400-1411.
 19. Thomas, D., et al., First evaluation of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BAY 2433334, a small molecule targeting coagulation factor XIa. *J Thromb Haemost*, 2021. 19(10): p. 2407-2416.
 20. Piccini, J.P., et al., Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*, 2022. 399(10333): p. 1383-1390.
 21. Shoamanesh, A., et al., Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*, 2022. 400(10357): p. 997-1007.
 22. Nopp, S., D. Kraemmer, and C. Ay, Factor XI Inhibitors for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: A Review on the Rationale and Update on Current Evidence. *Front Cardiovasc Med*, 2022. 9: p. 903029.
 23. Duga, S. and O. Salomon, Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost*, 2013. 39(6): p. 621-31.
 24. Cai, J., et al., The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol*, 2020. 104(2): p. 79-87.
 25. Franchini, M. and G. Lippi, Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus*, 2010. 8(3): p. 149-54.



Antitrombotische therapie voor symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden: een systematische review en netwerk meta-analyse

Loes H Willems¹, Dominique PMSM Maas², Kees Kramers^{2,3,4}, Michel MPJ Reijnen^{5,6}, Niels P Riksen², Hugo Ten Cate^{7,8}, Rozemarijn J van der Vijver-Coppen¹, Gert J de Borst⁹, Barend ME Mees¹⁰, Clark J Zeebregts¹¹, Gerjon Hannink¹² & Michiel C Warlé¹

¹ Radboudumc Nijmegen, afdeling heelkunde

² Radboudumc Nijmegen, afdeling interne geneeskunde

³ Radboudumc Nijmegen, afdeling farmacologie en toxicologie

⁴ Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, afdeling klinische farmacie

⁵ Rijnstate ziekenhuis Arnhem, afdeling heelkunde

⁶ Universiteit van Twente, Enschede, Multi-Modality Medical Imaging Group

⁷ Maastricht UMC+ / CARIM school for cardiovascular diseases, afdeling interne geneeskunde en biochemie

⁸ Gutenberg University Mainz, Germany, Center for Thrombosis and Haemostasis

⁹ UMC Utrecht, afdeling heelkunde

¹⁰ Maastricht UMC+, afdeling heelkunde

¹¹ UMC Groningen, afdeling heelkunde

¹² Radboudumc Nijmegen, afdeling operatiekamers

Corresponderende auteur: Loes H Willems, Radboudumc Nijmegen, afdeling heelkunde, Postbus 9101 (intern 618), 6500 HB Nijmegen, e-mail: Loes.h.willems@radboudumc.nl, telefoon: +31 24 361 53 33.

Oorspronkelijk artikel: Antithrombotic Therapy for Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1287-1302. doi: 10.1007/s40265-022-01756-6.

Samenvatting

Gerandomiseerde onderzoeken die enkele plaatjesremming met dubbele plaatjesremming of dual pathway inhibitie vergelijken bij symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden zijn schaars. Met behulp van netwerk meta-analyse bekijken wij de effectiviteit van alle antitrombotische strategieën. Vierentwintig gerandomiseerde studies (48.759 proefpersonen) werden systematisch geselecteerd en relatieve risico's werden vergeleken met acetylsalicylzuur (ASA) als universele vergelijker. Clopidogrel [RR 0,78, 95%CI 0,66-0,93], ticagrelor [RR 0,79, 95%CI 0,65-0,97], ASA plus ticagrelor [RR 0,79, 95%CI 0,64-0,97], en ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban [RR 0,84, 95%CI 0,76-0,93] waren effectiever dan ASA, en gelijkwaardig aan elkaar in het verminderen van major adverse cardiovascular events. Meer major bleeding (ernstige bloedingen) werden gezien bij het gebruik van vitamine K-antagonisten en rivaroxaban, zowel wel als niet gecombineerd met ASA. Alle antitrombotische strategieën waren gelijkwaardig in de preventie van major adverse limb events, waar ASA met laaggedoseerd rivaroxaban een vermindering liet zien in de incidentie van acute perifere

ischemie [RR 0,67, 95%-CI 0,55-0,80]. Subgroepanalyse bij patiënten na perifere revascularisatie laat zien dat, ≥ 3 maanden na interventie, bewijs ontbreekt voor clopidogrel, ticagrelor en ASA plus ticagrelor, terwijl ASA met laaggedoseerd rivaroxaban beter beschermt dan ASA tegen major adverse cardiovascular [RR 0,87, 95%CI 0,78-0,97] en major adverse limb [RR 0,89, 95%CI 0,81-0,97] events. Dit gaat samen met een licht verhoogd risico op major bleeding. Hieruit concluderen wij dat clopidogrel voor de meeste patiënten met symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden beschouwd kan worden als eerste keus, terwijl bij patiënten na perifere revascularisatie ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban overwogen kan worden voor de lange termijn secundaire preventie.

Inleiding

Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) is een uiting van atherosclerose in de onderste extremiteiten waar wereldwijd 202 miljoen patiënten aan lijden.¹ Patiënten met PAV hebben een hoog risico op major adverse cardiovascular (MACE, ernstige cardiovasculaire events) en major adverse limb (MALE, ernstige perifeer

vasculaire events) events zoals myocardinfarct, beroerte, amputatie of cardiovasculaire sterfte.² Ook is deze ziekte geassocieerd met een sterk verminderde kwaliteit van leven en hoge gezondheidszorg kosten.³ In het kader van secundaire preventie wordt enkele plaatjesremming aanbevolen, waarbij de Europese richtlijn een lichte voorkeur uitspreekt voor clopidogrel ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA).⁴ Alternatieve P2Y12 remmers zijn vooralsnog niet goedgekeurd door internationale autoriteiten zoals de European Medicines Agency. Na perifere revascularisatie met endovasculaire stent of een kunststof bypass onder de knie wordt de overweging van dubbele plaatjesremming voor minimaal een maand aanbevolen, zonder dat dit ondersteund wordt door gerandomiseerde studie.⁴ In de Dutch BOA trial is aangetoond dat orale antistolling na veneuze bypass chirurgie leidt tot minder bypass oclusies, ten koste van een verdubbeld risico op major bleeding.⁵ Recentelijk bleek ASA met laaggedoseerd rivaroxaban als secundaire preventie superieur aan ASA monotherapie bij perifeer arterieel vaatlijden met en zonder eerdere revascularisatie in twee grote gerandomiseerde studies.⁶⁻⁷ Of ASA met laaggedoseerd rivaroxaban ook superieur is aan clopidogrel is niet onderzocht. Door de vele onzekerheden en beperkte literatuur blijft de keuze voor antitrombotische behandeling bij PAV patiënten een uitdaging. Met netwerk meta-analyse kunnen antitrombotische therapieën indirect vergeleken worden door gebruik van een universele vergelijker.⁸ Wij evalueren de effectiviteit van alle antitrombotische strategieën voor de secundaire preventie van patiënten met symptomatisch PAV.

Methodie

Zoekstrategie en selectiecriteria

Deze systematische review en netwerk meta-analyse is uitgevoerd volgens de richtlijnen van PRISMA. Het protocol is geregistreerd bij Open Science Framework onder nummer 4nz9t. Een systematische search werd uitgevoerd naar Engelstalige gerandomiseerde studies betreffende antitrombotische strategieën bij PAV, gepubliceerd tussen 1 januari 1995 en 31 december 2021. Elektronische databases (Pubmed, MEDLINE en EMBASE), literatuurlijsten van geselecteerde studies, ClinicalTrials.gov en het Cochrane Central Register of Controlled Trials werden als potentiële bronnen gebruikt. Twee auteurs (LW en DM) verrichtten een onafhankelijke screening van de zoekresultaten op titel en abstract, waarna de volledige tekst werd gelezen. Verschillen tussen beide auteurs werden bediscussieerd en indien blijvend verschil van beoordeling werd de mening van een derde auteur gevraagd (MW). Studies werden geïncludeerd als: 1) de populatie symptomatisch PAV betreft, gedefinieerd als de klinische presentatie van claudicatio intermittens danwel kritieke ischemie in relatie met een enkel-arm index onder de 0,9 en/of een noodzaak tot perifere revascularisatie; 2) een vergelijking wordt gemaakt tussen minimaal twee antitrombotische strategieën; en 3) klinische uitkomstmaten worden beschreven,



zoals myocardinfarct, beroerte, acute perifere ischemie, revascularisatie, amputatie, bloeding en sterfte. Exclusiecriteria waren: 1) gebruik van orale anticoagulantia ter preventie van veneuze trombo-embolie danwel ter preventie van systemische embolie bij atriumfibrilleren, 2) studies bij patiënten met congenitale bloedings-/stollingsziekten, 3) studies naar intraveneuze of intra-arteriële antitrombotische behandelingen, 4) dierstudies, en 5) in-vitro studies.

Uitkomstmaten

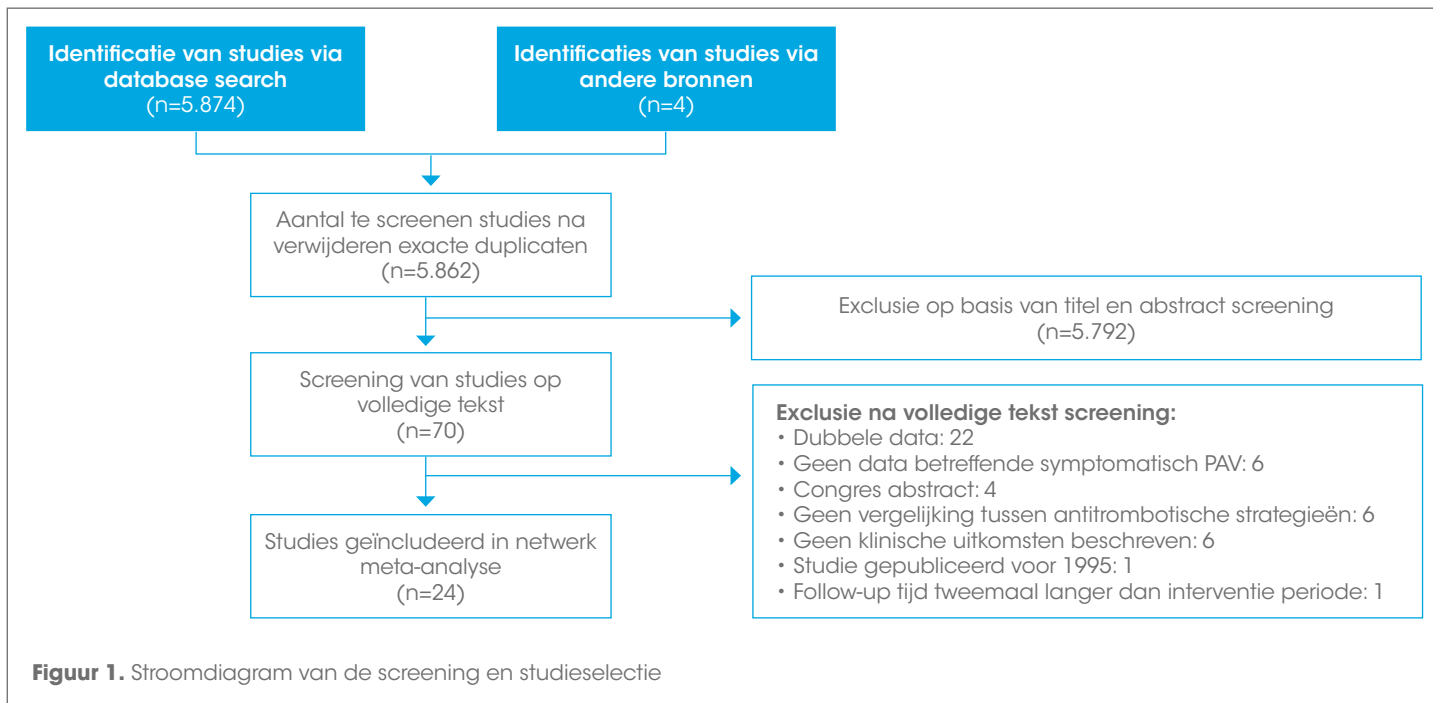
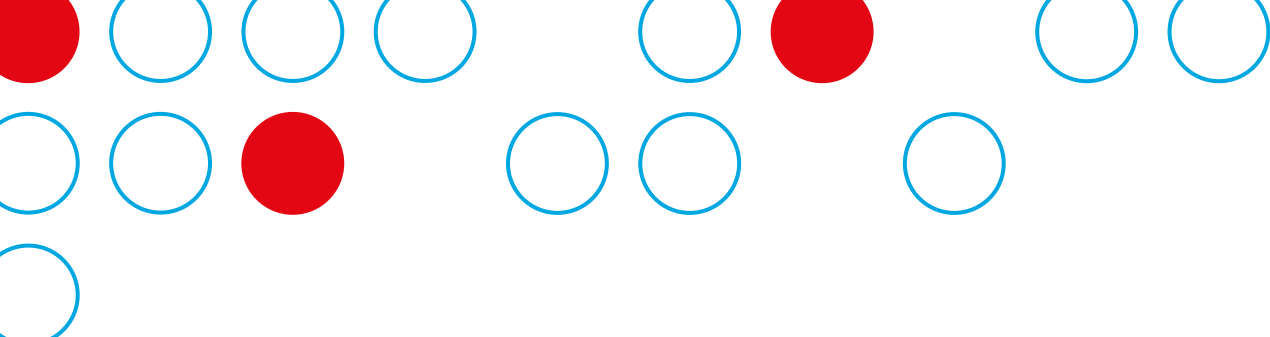
Onze primaire uitkomstmaat was de prevalentie van MACE. De uitkomstmaat voor veiligheid was het ontstaan van major bleeding. Secundaire uitkomstmaten waren de prevalentie van MALE en acute perifere ischemie. Variaties in definities van uitkomstmaten waren toegestaan, zolang deze variaties complicaties van atherosclerotisch lijden betroffen. Complicaties met andere pathofysiologie, zoals veneuze trombo-embolie, waren niet toegestaan. Voor de uitkomstmaten gebruikten we de langst beschreven follow-up duur.

Kwaliteit van studies en bewijs

Twee auteurs (LW en DM) beoordeelden onafhankelijk de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies met de Cochrane Collaboration's risk of bias tool voor gerandomiseerde studies.⁹ Studies werden geclassificeerd als laag, medium of hoog risico op bias. De kwaliteit van het bewijs binnen het netwerk werd vervolgens beoordeeld met het Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) systeem.¹⁰

Statistiek

Een frequentistische netwerk meta-analyse werd verricht om het totale effect van elke antitrombotische strategie op de uitkomstmaten in te schatten. Gepoolde schattingen werden uitgedrukt in relatieve risico's met betrouwbaarheidsintervallen. Netwerk



diagrammen per uitkomstmaat werden gegenereerd. Resultaten zijn weergegeven in forest plots. P-waarden onder de 0,05 werden beschouwd als statistisch significant. Een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd door het excluderen van studies met een hoog risico op bias. Een subgroepanalyse werd uitgevoerd met de studies die antitrombotische behandeling na perifere revascularisatie onderzoeken. Analyses werden uitgevoerd in R (versie 4.1.2; R Foundation for Statistical Computing, Wenen, Oostenrijk), package 'netmeta'.

Resultaten

Er werden 5.862 studies geïdentificeerd met de systematische search, waarvan 24 gerandomiseerde studies met in totaal 48.759 proefpersonen geïnccludeerd werden in de netwerk meta-analyse (**figuur 1**).^{5-7,11-32} Studiekarakteristieken zijn terug te vinden in **tabel 1** van het oorspronkelijke artikel. Variaties in doseringen van antitrombotische medicatie werden gezamenlijk geanalyseerd, waaronder ASA 75-325 mg per dag, ticagrelor 60-90 mg tweemaal daags, en ticlopidine 200-250 mg tweemaal daags. Streef International Normalized Ratio's (INR) in studies waarbij enkele plaatjesremming gecombineerd werd met vitamine K-antagonisten (VKA) varieerde van INR 1,4-3,0. Eén studie onderzocht monotherapie VKA en hanteerde een streef INR van 3,0-4,5. Andere medicatie doseringen waren gelijk tussen geïnccludeerde studies.

Kwaliteit van studies en bewijs

Twee van de geïnccludeerde studies werden geclassificeerd als hoog risico op bias²⁴⁻²⁵ en twee als medium risico op bias^{17,30}. De

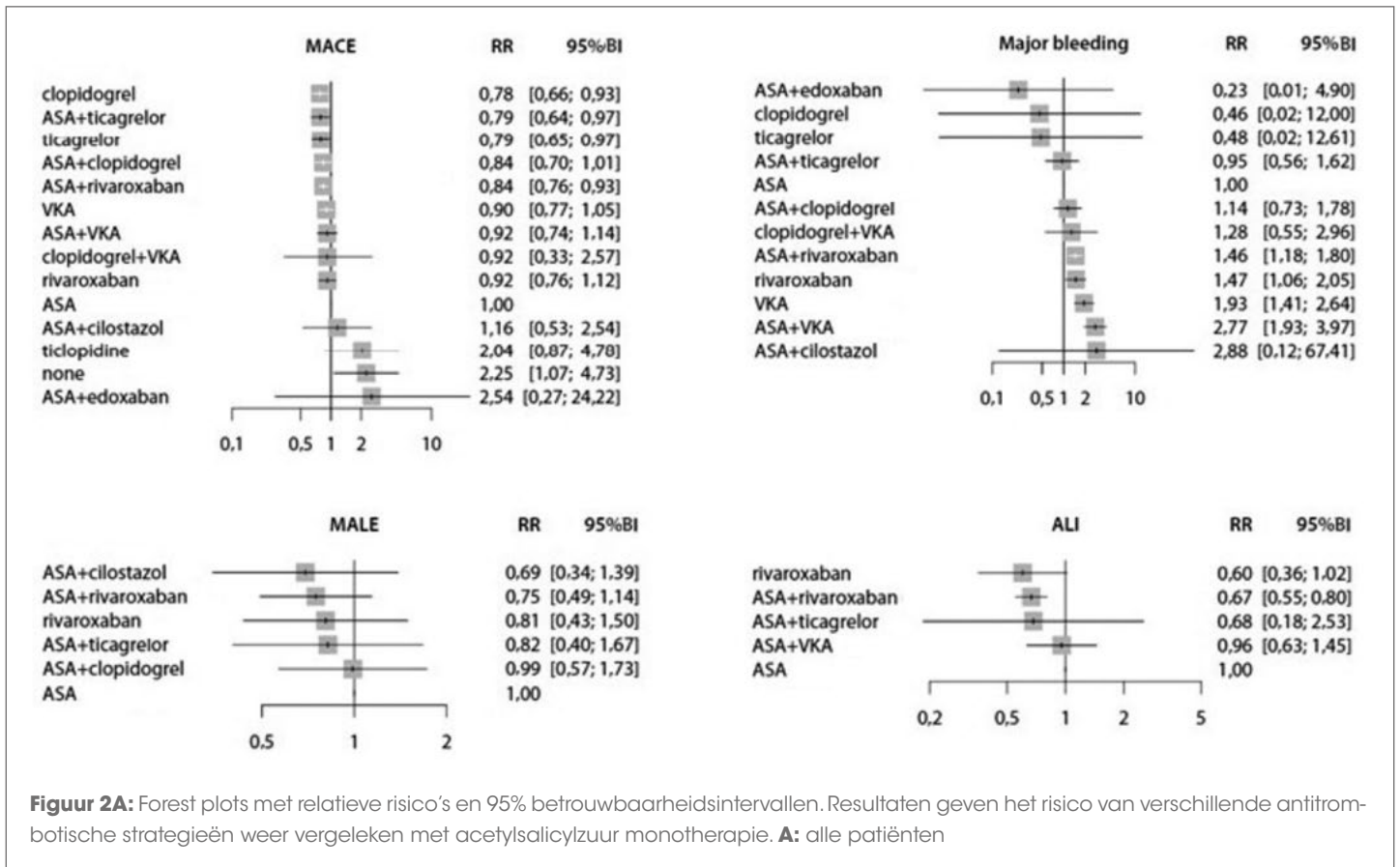
overige 20 studies hadden een laag risico op bias. De kwaliteit van het bewijs bijdragend aan de effect schatting werd onderzocht middels het GRADE netwerk. Effect schattingen werden beoordeeld als hoog, matig, laag of zeer laag kwaliteit van bewijs. Resultaten van de beoordeling volgens het GRADE netwerk zijn terug te vinden in de bijlagen van het oorspronkelijke artikel.³³ De kwaliteit van het bewijs van de belangrijkste vergelijkingen worden in de tekst beschreven.

Klinische uitkomstmaten

Figuur 2A laat de resultaten van de netwerk meta-analyse zien van de primaire uitkomstmaat, de uitkomstmaat voor veiligheid en de secundaire uitkomstmaten.

MACE

Eenentwintig studies met 46.961 patiënten beschrijven MACE waarvan 20 studies met 46.883 proefpersonen verbonden konden worden in een netwerk diagram. Vergeleken met ASA zijn clopidogrel (RR 0,78, 95%CI 0,66-0,93; p-score 0,82), ticagrelor (RR 0,79, 95%CI 0,65-0,97; p-score 0,77), ASA plus ticagrelor (RR 0,79, 95%CI 0,64-0,97; p-score 0,79), en ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban (RR 0,84, 95%CI 0,76-0,93; p-score 0,67) effectiever in het voorkomen van MACE. Geen van deze vier was beter dan de ander. De kwaliteit van het bewijs volgens GRADE was matig voor de vergelijking ticagrelor vs ASA, en hoog voor de overige vergelijkingen. Alleen placebo resulteerde in een toegenomen risico op MACE (RR 2,25, 95%CI 1,07-4,73; P-score 0,09).



Major bleeding

Zestien studies met 39.388 proefpersonen beschrijven major bleeding waarvan 15 studies met 39.310 proefpersonen verbonden konden worden in een netwerk diagram. VKA (RR 1,93, 95%CI 1,41-2,64; p-score 0,22), rivaroxaban 5mg tweemaal daags (RR 1,47, 95%CI 1,06-2,05; p-score 0,39), ASA plus VKA (RR 2,77, 95%CI 1,93-3,97; p-score 0,08), en ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban (RR 1,46, 95%CI 1,18-1,80; p-score 0,40) verhoogden het risico op major bleeding, vergeleken met ASA monotherapie, allen met een hoge kwaliteit van bewijs volgens GRADE. Geen van de antitrombotische strategieën verlaagde het risico op major bleeding.

MALE

Zeven studies met 29.015 proefpersonen beschrijven MALE waarvan zes studies met 15.130 proefpersonen verbonden konden worden in een netwerk diagram. ASA plus clopidogrel (RR 0,99, 95%CI 0,57-1,73, matige kwaliteit bewijs), ASA plus ticagrelor (RR 0,82, 95%CI 0,40-1,67, lage kwaliteit bewijs), rivaroxaban 5mg tweemaal daags (RR 0,81, 95%CI 0,43-1,50, matige kwaliteit bewijs), ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban (RR 0,75, 95%CI 0,49-1,14, hoge kwaliteit bewijs) en ASA plus cilostazol (RR 0,69, 95%CI 0,34-1,39, matige kwaliteit bewijs)

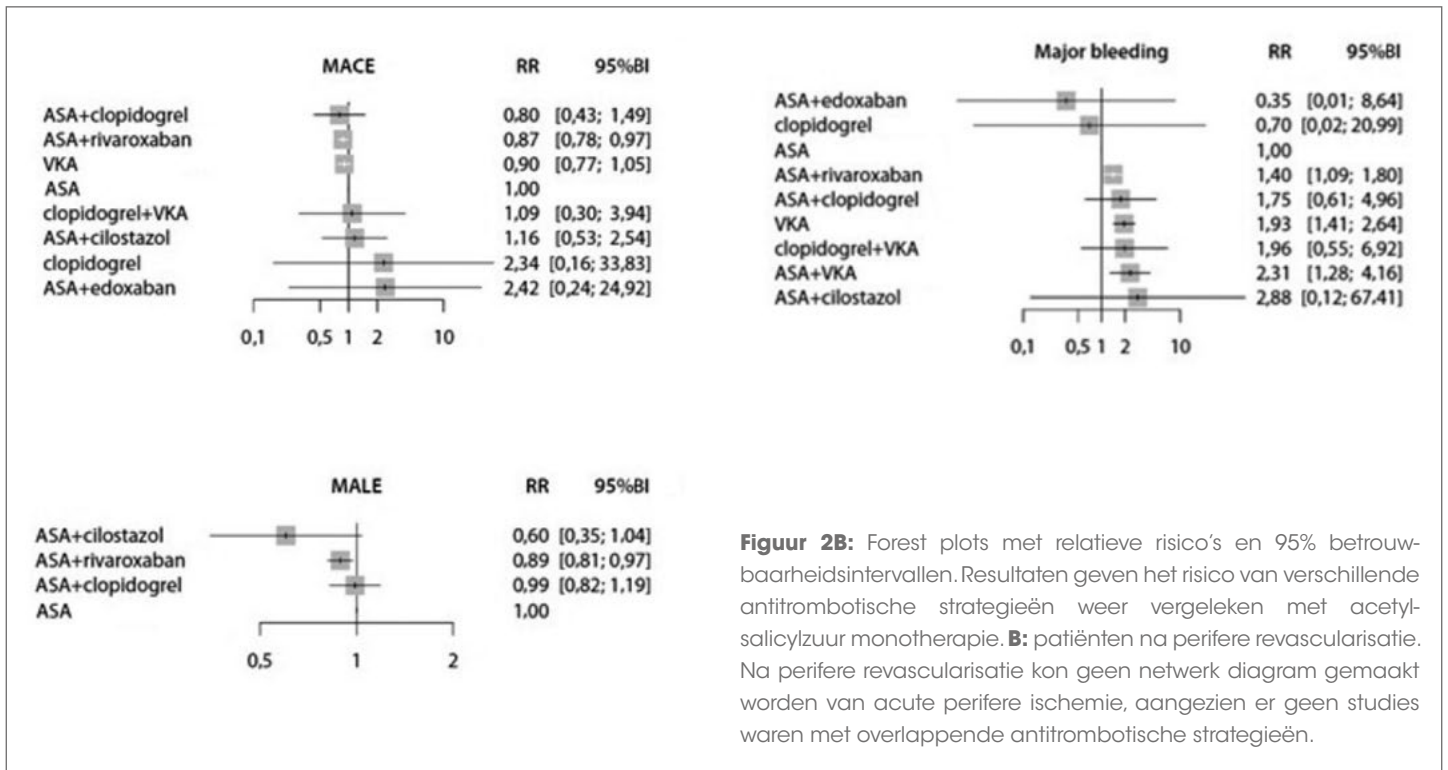
werden vergeleken met ASA monotherapie, maar geen antitrombotische strategie was superieur in het voorkomen van MALE.

Acute perifere ischemie

Zes studies met 31.406 proefpersonen beschrijven acute perifere ischemie waarvan vier studies met 17.278 proefpersonen verbonden konden worden in een netwerk diagram. ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban verlaagde het risico op acute perifere ischemie, vergeleken met ASA monotherapie (RR 0,67, 95%CI 0,55-0,80), met een hoge kwaliteit van bewijs volgens GRADE. Geen voordeel werd aangetoond voor ASA plus ticagrelor, rivaroxaban 5mg tweemaal daags of ASA plus VKA.

Sensitiviteitsanalyse

Exclusie van studies met een hoog risico op bias bevestigde onze resultaten met vergelijkbare relatieve risico's en betrouwbaarheidsintervallen voor de primaire uitkomstmaat en de secundaire uitkomstmaten. Bij de analyse naar major bleeding viel een extra studie buiten het netwerk diagram, omdat de verbinding met andere antitrombotische strategieën verloren ging. Derhalve konden clopidogrel en ticagrelor monotherapie niet meer vergeleken worden met ASA voor dit eindpunt. Alle



Figuur 2B: Forest plots met relatieve risico's en 95% betrouwbaarheidsintervallen. Resultaten geven het risico van verschillende antitrombotische strategieën weer vergeleken met acetylsalicylzuur monotherapie. **B:** patiënten na perifere revascularisatie. Na perifere revascularisatie kon geen netwerk diagram gemaakt worden van acute perifere ischemie, aangezien er geen studies waren met overlappende antitrombotische strategieën.

andere antitrombotische strategieën, lieten relatieve risico's en betrouwbaarheidsintervallen zien die vergelijkbaar waren met de primaire analyse.

Subgroepanalyse

Er waren 13 gerandomiseerde studies die antitrombotische behandeling na perifere revascularisatie onderzochten. De prevalentie van MACE (18,7% vs 8,6%), major bleeding (12,4% vs 1,8%), MALE (24,8% vs 1,6%) en acute perifere ischemie (8,4% vs 2,2%) was hoger voor deze populatie, dan voor de proefpersonen die enkel voor PAV geselecteerd waren. **Figuur 2B** toont de resultaten van de netwerk meta-analyse. De follow-up was voor alle studies minimaal drie maanden na interventie. MACE (RR 0,87, 95%CI 0,78-0,97) en MALE (RR 0,89, 95%CI 0,81-0,97) kwamen significant minder vaak voor bij patiënten die ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban gebruikten vergeleken met ASA monotherapie. Major bleeding werden vaker gezien bij patiënten die VKA (RR 1,93, 95%CI 1,41-2,64), ASA plus VKA (RR 2,31, 95%CI 1,28-4,16) en ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban gebruikten (RR 1,4, 95%CI 1,09-1,80). Er kon geen netwerk diagram gemaakt worden voor de secundaire uitkomstmaat acute perifere ischemie vanwege gebrek aan overlap in antitrombotische strategieën tussen de studies.

Discussie

In deze systematische review en netwerk meta-analyse evalueren we de effectiviteit en veiligheid van verschillende antitrombotische

strategieën vergeleken met ASA monotherapie voor patiënten met symptomatisch PAV. In de totale groep waren clopidogrel, ticagrelor, ASA plus ticagrelor, en ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban effectiever dan ASA en gelijkwaardig aan elkaar in het beschermen tegen MACE. ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban verminderde aanvullend het risico op acute perifere ischemie, echter verhoogde ook het risico op major bleeding. De Europese richtlijn beveelt enkele plaatjesremmers aan in het kader van secundaire preventie van PAV, met een lichte voorkeur voor clopidogrel ten opzichte van ASA.⁴ Alternatieve plaatjesremmers, zoals ticagrelor, zijn niet goedgekeurd door internationale autoriteiten en hebben derhalve geen plaats in de behandeling van PAV. In deze netwerk meta-analyse is ticagrelor beter dan ASA en evengoed als clopidogrel in het beschermen tegen MACE. Dit is in lijn met de resultaten van de EUCLID studie¹². Clopidogrel is echter een prodrug, welke door het CYP2C19 enzym geconverteerd wordt naar zijn actieve metaboliet. De werking van clopidogrel is daarom gerelateerd aan het CYP2C19 polymorfisme van de patiënt. De EUCLID trial heeft hier geen rekening mee gehouden. In theorie zou clopidogrel derhalve meer potentie kunnen hebben met CYP2C19 geleid voorschrijven. Resultaten van de GENPAD studie zullen duidelijkheid geven over de rol van CYP2C19 polymorfisme bij symptomatisch PAV.³⁴ Dubbele plaatjesremming werd ook onderzocht in deze netwerk meta-analyse. ASA plus clopidogrel blijkt niet superieur aan ASA monotherapie, terwijl ASA plus ticagrelor resulteert in minder MACE. De studies die deze combinatie onderzoeken, includeerden echter

beiden patiënten die naast symptomatisch PAV ook bekend zijn met coronairlijden²⁷⁻²⁸, wat de extrapolatie van deze resultaten naar de volledige PAV populatie zou kunnen beïnvloeden.

Het gebruik van VKA monotherapie is onderzocht in patiënten na infra-inguinale bypass chirurgie⁵, echter niet in de algemene populatie PAV. De combinatie van ASA met VKA, is wel onderzocht bij symptomatisch PAV. Zoals in onze studie beschreven, concludeerde ook de WAVE trial geen vermindering in MACE met ASA plus VKA, terwijl het bloedingsrisico wel verhoogd was.³² Recent toonden de COMPASS⁶ en VOYAGER-PAD⁷ studies dat ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban geassocieerd is met een vermindering in MACE en MALE, samengaan met een verhoogd risico op major bleeding, vergeleken met ASA monotherapie. Een netto voordeel van ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban werd gezien ten opzichte van ASA monotherapie. Trials die ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban direct vergelijken met clopidogrel monotherapie ontbreken. Door middel van netwerk meta-analyse hebben wij de effectiviteit van clopidogrel indirect kunnen vergelijken met ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban in het verminderen van MACE [RR 0,93 95%CI 0,76-1,13], en verschil werd niet gevonden. Een beknopte netwerk meta-analyse kwam recent tot dezelfde conclusie.³⁵

In de subgroepanalyse van studies die antitrombotische behandeling na perifere revascularisatie onderzochten, bleek alleen ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban superieur aan ASA monotherapie in het verminderen van MACE en MALE. Dit voordeel ging samen met een verhoogd risico op major bleeding. Kwalitatieve trials naar clopidogrel en ticagrelor monotherapie binnen deze populaties zijn niet verricht. Patiënten na perifere revascularisatie hebben een opvallend hoog risico op MACE en MALE, vergeleken met de totale groep PAV. Derhalve zou in deze subgroep een hoger bloedingsrisico geaccepteerd kunnen worden om een netto klinisch voordeel te bewerkstelligen. Gebaseerd op het huidige bewijs en het sterk verhoogde risico op arteriële trombose, kan het gebruik van ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban overwogen worden in patiënten na perifere revascularisatie. Dit is in lijn met de Europese richtlijn "the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia" welke de overweging van ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban adviseert bij patiënten met kritieke ischemie.³⁶

Dubbele plaatjesremming liet, opvallend genoeg, geen voordelen zien na perifere revascularisatie. Het gebruik van dubbele plaatjesremming is uitgebreid onderzocht binnen de cardiologie en wordt aanbevolen voor zes tot twaalf maanden na een coronaire interventie. Bij PAV patiënten wordt dubbele plaatjesremming voor minimaal een maand aangeraden na perifere revascularisatie.⁴ In deze netwerk meta-analyse ontbreekt bewijs voor de eerste drie maanden na perifere revascularisatie. Derhalve kunnen wij geen uitspraken doen over verbetering in klinische uitkomsten met dubbele plaatjesremming in de eerste

maand na perifere revascularisatie. Twee studies beschreven de lange termijn resultaten van ASA plus clopidogrel versus ASA monotherapie voor respectievelijk patiënten na infra-inguinale bypass chirurgie en patiënten na perifere revascularisatie. Deze studies waren niet gepowered op MACE. Een gerandomiseerde studie die dubbele plaatjesremming vergelijkt met clopidogrel monotherapie bij patiënten na perifere revascularisatie zou belangrijke researchvragen beantwoorden.

De krachten van deze studie liggen in de zorgvuldige benadering waarbij alle gerandomiseerde studies na 1995 geïnccludeerd zijn die antitrombotische strategieën voor patiënten met PAV vergelijken. Er werden geen heterogeniteit en inconsistenties gevonden voor de primaire uitkomstmaat en de uitkomstmaat voor veiligheid.³³ Daarnaast zijn er ook enkele beperkingen die benoemd moeten worden. Ten eerste, de definities van MACE, MALE en major bleeding verschilden tussen studies. Naar verwachting zullen deze verschillen weinig effect hebben gehad op de relatieve risico's zoals berekend in de netwerk meta-analyse, aangezien de definities identiek waren voor de controle en interventie arm van de desbetreffende studies. Ten tweede, ASA was de universele vergelijker in deze netwerk meta-analyse, terwijl de huidige richtlijnen een lichte voorkeur voor clopidogrel uitspreken als antitrombotische behandeling bij PAV. Aangezien het overgrote deel van de studies ASA als controle arm gebruikte, zou het kiezen van een alternatieve strategie als universele vergelijker resulteren in vergelijkingen die overwegend bestaan uit indirect bewijs. Dit zorgt voor toegenomen onzekerheid in de forest plots. Ten derde, de subgroepanalyse na perifere revascularisatie bevat zowel endovasculaire als chirurgische behandeling van PAV. Aangezien de uitkomstmaten vooral gericht zijn op de secundaire preventie, hebben wij ervoor gekozen met deze subgroepanalyse een brede groep te selecteren met relatief ernstig PAV. Echter, het is mogelijk dat de optimale behandeling voor patiënten na endovasculaire revascularisatie niet hetzelfde is als de optimale antitrombotische behandeling voor een patiënt die chirurgisch behandeld is.

Conclusie

Concluderend, clopidogrel, ticagrelor, ASA plus ticagrelor, en ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban zijn superieur aan ASA monotherapie, en gelijkwaardig aan elkaar in de bescherming tegen MACE bij PAV. Van deze strategieën is ticagrelor niet goedgekeurd voor deze indicatie door internationale autoriteiten, en resulteert ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban in een verhoogd risico op major bleeding. Derhalve mag clopidogrel beschouwd worden als eerste keus behandeling bij symptomatisch PAV. Bij patiënten na perifere revascularisatie, kan ASA plus laaggedoseerd rivaroxaban overwogen worden voor de lange termijn (>3 maanden) preventie van MACE en MALE, maar hierbij moet rekening gehouden worden met een hoger bloedingsrisico. ●

Kernboodschap

Clopidogrel moet beschouwd worden als de eerste keus antitrombotische behandeling voor patiënten met symptomatisch perifere arterieel vaatlijden. Na perifere revascularisatie kan acetylsalicylzuur met laaggedoseerd rivaroxaban overwogen worden voor de lange termijn (>3 maanden) preventie van MACE en MALE, waarbij rekening gehouden moet worden met een hoger bloedingsrisico.

Literatuurlijst

1. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013 Oct 19;382(9901):1329-40.
2. Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992 Feb 6;326(6):381-386.
3. Abola MTB, Bhatt DL, Duval S et al. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis* 2012 Apr;221(2):527-535.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018 Mar 1;39(9):763-816.
5. Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial. *Lancet* 2000 Jan 29;355(9201):346-351.
6. Anand SS; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018 Jan 20;391(10117):219-229.
7. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020 May 21;382(21):1994-2004.
8. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med* 2011 Jun 27;9:79.
9. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011 Oct 18;343:d5928.
10. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al, GRADE Working Group. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2018 Jan;93:36-44
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 Nov 16;348(9038):1329-1339.
12. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017 Jan 5;376(1):32-40.
13. Becquemin J, Castaigne A, Fiessinger J et al. Effect of Ticlopidine on the Long-Term Patency of Saphenous-Vein Bypass Grafts in the Legs. *N Engl J Med* 1997 Dec 11;337(24):1726-1731.
14. Soga Y, Takahara M, Iida O et al. Efficacy of Cilostazol for Below-the-Knee Artery Disease after Balloon Angioplasty in Patients with Severe Limb Ischemia (CABBAGE Trial). *Ann Vasc Surg* 2017 Nov;45:22-28.
15. Belch JJF, Dormandy J, CASPAR Writing Committee et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010 Oct;52(4):825-833.
16. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009 Jan;30(2):192-201.
17. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group; M Catalano, G Born, R Peto. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007 Mar;261(3):276-284.
18. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018 May;71(20):2306-2315.
19. Shigematsu H, Komori K, Tanemoto K et al. Clopidogrel for Atherothrombotic Event Management in Patients with Peripheral Arterial Disease (COOPER) Study: Safety and Efficacy of Clopidogrel versus Ticlopidine in Japanese Patients. *Ann Vasc Dis* 2012;5(3):364-375.
20. Mukherjee D, Topol EJ, Moliterno DJ et al. Extracardiac vascular disease and effectiveness of sustained clopidogrel treatment. *Heart* 2006 Jan;92(1):49-51.
21. Moll F, Baumgartner I, Jaff M et al. Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther* 2018 Apr;25(2):158-168.
22. Gresele P, Migliacci R, Di Sante G et al. Effect of cloricromene on intermittent claudication. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated with aspirin: effect on claudication distance and quality of life. CRAMPS Investigator Group. Cloricromene Randomized Arteriopathy Multicenter Prospective Study. *Vasc Med* 2000;5(2):83-89.

- 
23. Johnson WC, Williford WO, Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002 Mar;35(3):413-421.
 24. Li H, Zhang F, Liang G et al. A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial on Clopidogrel Combined With Warfarin Versus Clopidogrel Alone in the Prevention of Restenosis After Endovascular Treatment of the Femoropopliteal Artery. *Ann Vasc Surg* 2013 Jul;27(5):627-633.
 25. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol* 2012 Sep;22(9):1998-2006.
 26. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB et al. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg* 2012 Jul;56(1):96-105.
 27. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016 Jun 14;67(23):2719-2728.
 28. Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015 Jun;22(6):734-742.
 29. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT02260622, Pilot Study to Examine the Use of Rivaroxaban After Angioplasty for Critical Limb Ischemia (RIVAL-PAD); 2019 Nov 22 [cited 2021 June 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260622>
 30. Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T et al. Efficacy of Cilostazol After Endovascular Therapy for Femoropopliteal Artery Disease in Patients With Intermittent Claudication. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jan 6;53(1):48-53.
 31. Iida O, Yokoi H, Soga Y et al. Cilostazol Reduces Angiographic Restenosis After Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol Study. *Circulation* 2013 Jun 11;127(23):2307-2315.
 32. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators; Anand S, Yusuf S et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007 Jul 19;357(3):217-227.
 33. Willems LH, Maas DPMSM, Kramers K, et al. Antithrombotic Therapy for Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1287-1302.
 34. Kranendonk J, Willems LH, Vijver-Coppen RV, et al. CYP2C19 genotype-guided antithrombotic treatment versus conventional clopidogrel therapy in peripheral arterial disease: study design of a randomized controlled trial (GENPAD). *Am Heart J* 2022 Aug 19;254:141-148.
 35. Ambler GK, Nordanstig J, Behrendt CA, Twine CP. Network Meta-analysis of the Benefit of Aspirin with Rivaroxaban vs. Clopidogrel for Patients with Stable Symptomatic Lower Extremity Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021 Oct;62(4):654-655.
 36. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019 Jul;58(1S):S1-S10.



De nasleep van een acute longembolie: het post-longemboliesyndroom

Gudula J.A.M. Boon – MD PhD¹, Menno V. Huisman – MD PhD¹, Frederikus A. Klok – MD PhD¹

¹ Afdeling Trombose en Hemostase, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden

Auteursgegevens: G.J.A.M. Boon, Afdeling Trombose en Hemostase, LUMC (C7Q-68), Albinusdreef 2, Postbus 9600, 2300 RC Leiden;

Tel: +31-71 5298096; Fax: +31-71-5298096; e-mail: g.j.a.m.boon@LUMC.nl

1. Introductie

Een longembolie is een ernstige en potentieel levensbedreigende aandoening in de acute fase en kan bovendien op lange termijn grote impact hebben op het dagelijks leven van patiënten.^{1,2} Aanhoudende kortademigheid en/of functionele beperkingen komen voor in 50% van de longembolie-overlevers ondanks adequate antistollingsbehandeling.^{3,4} Onderliggende oorzaken hiervan worden samengebundeld in het post-longemboliesyndroom, waarbinnen chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) de meest ernstige vorm is.⁵⁻⁷ Bij chronische trombo-embolische ziekte (CTEPD) ziet men dat chronische occlusies van longslagaders ook zonder pulmonale hypertensie kunnen leiden tot inspanningsintolerantie. Het belang van het zo vroeg mogelijk herkennen van het post-longemboliesyndroom wordt onderstreept door de sterke associatie met een afname in functionele status en kwaliteit van leven, en juist een toename in gezondheidskosten.⁸⁻¹⁴ In deze review beschrijven we de bestaande literatuur met betrekking tot fysiologische bevindingen en klinische uitdagingen in patiënten met het post-longemboliesyndroom.

2. Fysiologische bevindingen

Er zijn vele studies verricht naar verminderde inspanningstolerantie maanden tot jaren na een acute longembolie, waarvan de meest relevante studies hieronder aan bod komen. Factoren die aanhoudende kortademigheid zouden kunnen verklaren zijn in deze studies geëvalueerd middels echocardiografie, cardio-pulmonale inspanningstest, longfunctietest en/of ventilatie-perfusiescan.

Rechter ventrikel functie

Rechter ventrikel (RV) functie na een acute longembolie werd voor het eerste bestudeerd in twee grote prospectieve studies waarin patiënten met intermediair-risico longembolie werden geïncludeerd. Van de 109 voorheen gezonde patiënten met een eerste acute longembolie, was er op echocardiografische beoordeling zes maanden na het acute moment RV-hypokinesie of -dilatatie zichtbaar in 27 overlevers (25%), waarvan een derde functionele beperkingen had ("NYHA hartfalen klasse >II of een '6-minuten wandeltest' <330 m").¹⁵ De tweede studie met vergelijkbare inclusiecriteria toonde RV-hypokinesie in 36 van

de 179 studiepatiënten (20%) op moment van de diagnose longembolie, en zes maanden later in 10 van de 144 patiënten (6,9%). RV-dilatatie was aanwezig in 70 patiënten (39%) op baseline, en in 36 (25%) tijdens follow-up.¹⁶

De veronderstelling dat RV-afwijkingen kunnen ontstaan of voortduren na een acute longembolie werd vervolgens bevestigd door de resultaten van de PEITHO-trial, een gerandomiseerde trial die trombolyse vergeleek met placebo in 1.005 patiënten met intermediair/hog risico longembolie.¹⁷ Follow-up van 709 van deze patiënten liet zien dat circa drie jaar na inclusie (mediaan 3,2, IQR 2,1 tot 4,6) ongeveer een derde van beide groepen nog last had van aanhoudende kortademigheid.¹⁷ Op dat moment onderging bijna een derde van de deelnemers echocardiografie, waarbij in een groot deel nog steeds minstens één teken van RV-dysfunctie of pulmonale hypertensie zichtbaar was: 44% van de patiënten in de tenecteplase (trombolyse) groep (n=63) en 37% in de placebo groep (n=52). In beide groepen werd CTEPH gediagnosticeerd in 2-3% van de patiënten.¹⁷ In een post-hoc analyse van deze trial bleek onvolledig of afwezig echocardiografisch herstel na zes maanden voorspellend te zijn voor het ontwikkelen van CTEPH of RV-dysfunctie met kortademigheid bij inspanning die overeenkomt met NYHA klasse II-IV.¹⁸

Ook als we verder kijken dan alleen de intermediair-risico longembolieën zijn er veel grote cohortstudies die op lange termijn hartfunctie hebben geanalyseerd. In een Australische studie zijn 120 longemboliepatiënten prospectief gevolgd gedurende bijna acht jaar (gemiddeld 7,7, SD 1,4). Van de 104 patiënten met opeenvolgende echocardiografie, werd aanhoudende RV-dysfunctie waargenomen in 25 (24%) en RV-dilatatie in 7 patiënten (7%).¹⁹ Een verhoogd geschatte systolische pulmonaaldruk (sPAP >36 mmHg) was aanwezig in 30 van de 104 patiënten (29%). Deze echocardiografische afwijkingen bleken geassocieerd met een kortere '6-minuten wandeltest' vele jaren na de diagnose acute longembolie. De hoge prevalentie van afwijkende RV-functie in longembolie-overlevers wordt verder onderschreven door een meta-analyse met 26 studies, en tevens in meerdere MRI studies.²⁰⁻²² Op mediaan zes maanden na de longembolie was de gepoolde prevalentie van

RV-hypokinesie en/of RV-dilatatie 18% (95%CI 12-26) zonder duidelijke verschillen tussen de groepen met versus zonder trombolysbehandeling.²⁰

Cardiopulmonale respons tijdens inspanning

Het uitvoeren van een cardiopulmonale inspanningstest maakt het mogelijk om onderscheid te maken tussen verschillende mechanismen van onverklaarde dyspneu, inclusief cardiovasculaire of ventilatoire stoornissen.²³ Daarnaast kan tijdens inspanning hypoperfusie van geventileerde longvelden zichtbaar gemaakt worden en kan dit worden gekwantificeerd, wat bijzonder nuttig is bij patiënten met het post-longemboliesyndroom.²⁴ Naast pulmonale vasculaire aandoeningen kunnen beperkingen van cardiovasculaire of ventilatoire aard of psychogene componenten worden gekwantificeerd of uitgesloten.²⁵

In vier studies werd deze inspanningstest toegepast bij patiënten met het post-longemboliesyndroom, bij zowel degenen met als zonder reststolsels. De eerste was de ELOPE-studie, een Canadese studie met in totaal 100 longembolie-overlevers. Een jaar na het acute moment werd inspanningsintolerantie, gedefinieerd als percentage zuurstofopname van voorspeld (VO₂max) <80%, geobjectiveerd bij 47 patiënten (47%).⁴ Deze gevallen werden voor het eerst geduid als deconditionering, wat in deze studie werd gezien als een van de belangrijkste verklaringen voor beperkte inspanningstolerantie, meer dan cardiovasculaire of ventilatoire beperkingen. De hoge prevalentie van deconditionering werd ook gezien in twee kleinere studies door de VO₂max te vergelijken op één versus zes maanden antistollingsbehandeling. Wel lieten ze inconsistente resultaten zien met betrekking tot het beloop over tijd.^{26, 27} Ook al werd tijdens de eerste zes maanden een geleidelijke stijging in ventilatoire efficiëntie waargenomen (weerspiegeld door minuutventilatie als reactie op CO₂-productie), deze bleef lager dan de waarde van gezonde controlepatiënten.²⁷

In een vierde recent gepubliceerde retrospectieve cohortstudie ondergingen 40 longemboliepatiënten met aanhoudende kortademigheid bij inspanning een inspanningstest.²⁸ Verhoogde dode-ruimteventilatie (V_d/V_t) en/of verminderde slagvolume-reserves (O₂ pulse) waren tijdens de training duidelijk aanwezig bij tweederde van de onderzoekspopulatie.²⁹ Deze resultaten zijn herhaaldelijk gevonden in kleine case series die specifieke patiënten met chronische stolsels bestudeerden.^{30, 35} Al met al wordt aanhoudende trombusbelasting verondersteld te resulteren in een slechte aanpassing van het vaatbed op de opgelegde vraag aan slagvolume tijdens inspanning, zoals weerspiegeld door een relatief lage VO₂max en verminderde slagvolumereserves.^{31, 32}

Resterende pulmonale vasculaire obstructie

Onvolledig opgeloste stolsels zijn gerapporteerd in 15-60% van de longemboliepatiënten na zes maanden antistolling, afhankelijk

van de gebruikte beeldvormingstechniek en de tijd tussen het acute moment en radiologische herevaluatie.³⁶⁻⁴⁵ Naar verwachting zou beperkte rekanalisatie een negatief effect hebben op fysiek herstel, hoewel de beschikbare longitudinale gegevens, waaronder functionele uitkomsten, tegenstrijdig zijn. In een prospectieve cohortstudie die in 2010 werd gepubliceerd, waarbij pulmonale vasculaire obstructie (PVO) en de klinische betekenis ervan werden geëvalueerd, ondergingen 254 patiënten 12 maanden na hun longemboliediagnose opnieuw een ventilatie/perfusie (V/Q) scan. Aanhoudende perfusie-defecten waren aanwezig bij 73 patiënten (29%), wat geassocieerd was met de aanwezigheid van dyspnoe en een verminderde '6-minuten wandeltest'.⁴⁰ Binnen de ELOPE-studie voltooiden 73 patiënten de follow-up met een V/Q-scan na 12 maanden, waarbij resterende PVO aanwezig was bij 30 patiënten (41%).⁴⁶ Resterende PVO was gelijk verdeeld onder patiënten met een VO₂max van boven versus onder 80% van voorspeld, derhalve lijkt resterende PVO de functionele beperkingen op lange termijn niet geheel te verklaren. Een inspanningstest kan relevante informatie verschaffen om de impact van reststolsels bij individuen verder te helpen begrijpen.

Noemenswaardig is dat bovengenoemde studies werden uitgevoerd met behulp van een verscheidenheid aan diagnostische testen met een gebrek aan uniforme definities. Er is onder andere een variatie aan echocardiografische parameters gebruikt om de RV-functie te interpreteren. Ook bestaan er vooralsnog geen harde criteria om middels een inspanningstest chronische trombo-embolische ziekte met en zonder pulmonale hypertensie van elkaar te kunnen onderscheiden. Zodoende blijft meer diepgaand onderzoek nodig om het exacte pathofysiologische mechanisme van het post-longemboliesyndroom vast te stellen.

3. De verschillende entiteiten van het post-longemboliesyndroom

Het post-longemboliesyndroom is gedefinieerd als de aanwezigheid van één van de volgende aandoeningen na een diagnose longembolie welke adequaat is behandeld met antistolling voor tenminste drie maanden: 1) CTEPH, chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie; 2) CTEPD, chronische trombo-embolische pulmonale ziekte (zonder pulmonale hypertensie); 3) post-longembolie cardiale beperkingen; of 4) post-longembolie functionele beperkingen.⁴⁷

CTEPH

CTEPH is de enige behandelbare subcategorie binnen de verschillende groepen pulmonale hypertensie. Bij deze zeldzame aandoening evolueren persisterende stolsels in fibrotische massa's die vervolgens proximale longslagaders obstrueren. Dit resulteert in redistributie van de bloedflow waarbij longvaatziekte kan ontstaan.⁴⁸ Progressie van ziekte zorgt voor een graduele

toename van de pulmonale vasculaire weerstand, abnormale pulmonaaldrukken en uiteindelijk irreversibel RV-falen.^{49, 50} Een CTEPH-diagnose kan worden vastgesteld middels strikte criteria na tenminste drie maanden adequate antistolling:

- 1) ≥ 1 segmentaal perfusiedefect met mismatch op basis van V/Q-scan, met specifieke vasculaire afwijkingen suggestief voor CTEPH op andere beeldvormingstechnieken;
- 2) gemiddelde pulmonaaldruk ≥ 25 mm Hg in rust, gemeten met invasieve rechter hartkatheterisatie; en
- 3) wiggedruk ≤ 15 mm Hg.⁽⁵¹⁾

Of de recentelijk aangepaste definitie van pulmonale hypertensie – een afkapwaarde voor gemiddelde pulmonaaldruk van 21 in plaats van 25 mm Hg – ook moet worden toegepast op de CTEPH-populatie is nog een kwestie van discussie.⁵²⁻⁵⁴ Patiënten met (verdenking op) CTEPH of CTEPD moeten worden verwezen naar expertisecentra voor aanvullende beeldvorming en rechterhartkatheterisatie. Tijdig starten met behandeling, waaronder pulmonale endarteriëctomie, ballon pulmonalis angioplastiek en/of medicamenteuze therapie, verbetert de prognose.⁵⁵ Echter, dit is momenteel een grote uitdaging gegeven de diagnostische vertraging van wel meer dan één jaar, wat het gevolg is van onder meer een lange "honeymoon period", aspecifieke symptomen en een laag bewustzijn onder artsen.⁵⁶⁻⁵⁸ Langere diagnostische vertraging is gelinkt aan een vergevorderd ziektestadium en hogere mortaliteit.^{59, 60}

CTEPD

Chronische trombo-embolische pulmonale ziekte zonder pulmonale hypertensie in rust (CTEPD) heeft de laatste jaren steeds meer aandacht gekregen. Zelfs zonder pulmonale hypertensie kunnen significante chronische occlusies van longslagaders leiden tot een abnormale pulmonale vasculaire

respons op inspanning (**Tabel 1**). In vergelijking met patiënten zonder reststolsels hebben CTEPD-patiënten een hogere pulmonale vasculaire weerstand (als parameter van RV-afterload) met een lagere contractiele reserve van de RV.³²⁻³⁴ Alvorens een diagnose CTEPD te kunnen stellen moet CTEPH eerst worden uitgesloten.^{53, 61, 62} Over een eenduidige definitie van CTEPD wordt nog debat gevoerd. De meeste deskundigen zijn het erover eens dat de definitie niet beperkt moet zijn tot hemodynamische en beeldvormende afwijkingen, maar dat het juist de aanwezigheid van kortademigheid bij inspanning, dode-ruimteventilatie en/of pulmonale hypertensie tijdens inspanning zou moeten omvatten. De vraag of CTEPD een vroeg stadium van CTEPH is, en antistollingsbehandeling voor onbepaalde tijd moet worden overwogen, moet nog worden beantwoord.^{6, 63} Volgens internationale richtlijnen zijn reststolsels alleen geen criterium voor langdurige antistolling, daarom wordt routinematige follow-up beeldvorming in alle longembolie-overlevers niet aanbevolen.⁶⁴⁻⁶⁶

Post-longembolie cardiale beperkingen

Onvolledig herstel van RV-functie na een adequaat behandelde acute longembolie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van intermediair/hoge echocardiografische waarschijnlijkheid van pulmonale hypertensie volgens ESC-criteria, RV-hypokinesie of RV-dilatatie, en kortademigheid bij inspanning die overeenkomt met NYHA-klasse II-IV.⁴⁷ Er wordt op basis van diermodellen gesuggereerd dat RV-dysfunctie in deze context wordt veroorzaakt door myocardiale fibrose, hoewel deze hypothese nog moet worden bestudeerd en bewezen.^{61, 67}

Post-longembolie functionele beperkingen

Functionele beperkingen na een longembolie wordt bij een groot deel van de patiënten verklaard door deconditionering,

Tabel 1. Veelvoorkomende kenmerken van CTEPH en CTEPD (niet beperkt tot diagnostische criteria alleen)

	CTEPH	CTEPD
Symptomen	Kortademigheid bij inspanning	Vergelijkbaar met CTEPH, meestal bij lagere intensiteit
Hemodynamiek	PH in rust	Geen PH in rust, mogelijk inspanning-geïnduceerde PH
CT-scan	Tekenen van chronische stolsels (bv. intravasculaire webs, dilatatie of retractie van longslagaders, gedilateerde bronchiale arteriën); hypertrofie van de RV, afplatting van het interventriculaire septum	Tekenen van chronische stolsels
V/Q-scan	Ventilatie/perfusie-mismatch	Vergelijkbaar met CTEPH
Angiography	Abnormale morfologie van de longvaten	Vergelijkbaar met CTEPH
Cardiopulmonale inspanningstest	VO ₂ max afgenomen Ventilatoire inefficiëntie (VE/VCO ₂ slope toegenomen, PetCO ₂ afgenomen) RV-dysfunctie (O ₂ pulse afgenomen)	Vergelijkbaar met CTEPH (er is echter geen sprake van RV-dysfunctie)
Echocardiografie	Tekenen van RV-dysfunctie en/of toegenomen drukken van longslagaders	

Gebaseerd op: Kim et al.⁵³

Afkortingen: CTEPH, chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie; CTEPD, chronische trombo-embolische pulmonale ziekte; PH, pulmonale hypertensie; RV, rechter ventrikel; VE, minuutventilatie; VCO₂, CO₂-productie; PetCO₂, partiële druk van end-tidal CO₂; O₂ pulse, zuurstofopname gedeeld door hartfrequentie.

Tabel 2. Post-VTE Functionele Status (PVFS) Schaal

PVFS-klasse	Beschrijving
0	Geen functionele beperkingen Geen symptomen, pijn of angst.
1	Verwaarloosbare functionele beperkingen Alle taken/activiteiten thuis of op werk kunnen worden uitgevoerd op dezelfde intensiteit, ondanks milde symptomen, pijn of angst.
2	Lichte functionele beperkingen Gebruikelijke taken/activiteiten thuis of op werk worden uitgevoerd op een lagere intensiteit of worden soms vermeden vanwege symptomen, pijn of angst.
3	Matig-ernstige functionele beperkingen Gebruikelijke taken/activiteiten thuis of op werk zijn structureel aangepast (gereduceerd) vanwege symptomen, pijn of angst.
4	Ernstige functionele beperkingen Ondersteuning is nodig bij algemene dagelijkse levensverrichtingen vanwege symptomen, pijn of angst: verpleging en aandacht zijn vereist.
D	Dood -

pijn, angst, of (reeds bestaande) comorbiditeiten zoals COPD, diastolische dysfunctie en/of obesitas. Psychische problemen zijn ook een belangrijke oorzaak van functionele beperkingen na longembolieën, en kunnen deel uitmaken van een post-trombotisch paniëksyndroom of depressie.^{8, 11, 68-70} Angst en pijn kunnen op hun beurt leiden tot minder fysieke activiteit, met deconditionering en een neerwaartse spiraal tot gevolg.⁷¹

Functionele status na een veneuze trombo-embolie (VTE) kan inzichtelijk gemaakt worden met behulp van de Post-VTE Functionele Status Schaal (Tabel 2).^{72, 73} Deze schaal kwantificeert niet alleen het volledige spectrum van fysieke en psychologische lange-termijncomplicaties van VTE en de behandeling ervan, maar richt zich daarnaast op zowel beperkingen in gebruikelijke taken/activiteiten als veranderingen in levensstijl. De PVFS-schaal maakt functioneel herstel meetbaar en reproduceerbaar, en is daarom van toegevoegde waarde in de dagelijkse klinische praktijk alsook in toekomstige studies voor het vastleggen van de gevolgen van antistollingsbehandeling en daaraan gerelateerde potentiële complicaties, evenals de impact van recidiverende longembolieën en het post-longemboliesyndroom.

4. Conclusie

Het post-longemboliesyndroom beschrijft een heterogene groep patiënten met aanhoudende functionele beperkingen en/of verminderde kwaliteit van leven in de nasleep van acute longembolieën. Zelfs in de afwezigheid van pulmonale hypertensie is aangetoond dat onopgeloste stolsels gepaard kunnen gaan met kortademigheid bij inspanning. Echocardiografische tekenen van RV-dysfunctie of pulmonale hypertensie komen vaak voor (~25-50% van de overlevers) en worden tot vele jaren na het acute moment gerelateerd aan een kortere '6-minuten wandeltest'. Bij klinische studies gericht op cardiopulmonale respons tijdens inspanning bij longemboliepatiënten met aanhoudende kortademigheid bleken verminderde inspanningscapaciteit, verminderde slagvolumereserve, toegenomen dode-ruimteventilatie en matige ventilatoire efficiëntie zichtbaar.

Dit onderschrijft de veronderstelling dat onvolledig oplossen van stolsels kan resulteren in onvoldoende aanpassingsvermogen van het vaatbed aan de toegenomen vraag aan slagvolume tijdens inspanning, ook als er geen sprake is van pulmonale hypertensie. De inspanningstesten waren echter niet bij al deze patiënten afwijkend en criteria om CTEPH van CTEPD te onderscheiden bestaan nog niet. Hoewel er verscheidene afwijkingen in hart- en longfunctie objectiveerbaar zijn in patiënten met doorgemaakte longembolieën, is het nog lastig om hier een alomvattend achterliggend pathofysiologisch mechanisme uit te halen, mede door het gebruik van verschillende definities en diagnostische tests. Voorop staat dat CTEPH moet worden uitgesloten bij alle patiënten met het post-longemboliesyndroom. ●

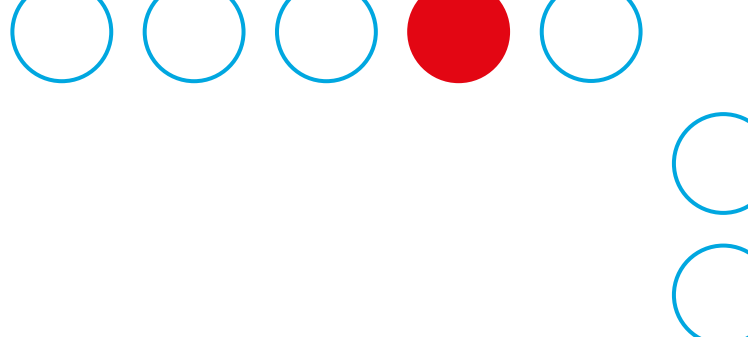
Kernboodschap

- Het post-longemboliesyndroom blijkt sterk geassocieerd te zijn met een afname in functionele status en kwaliteit van leven.
- Ook al is het exacte pathofysiologische mechanisme van het post-longemboliesyndroom nog niet ontrafeld, een abnormale cardiopulmonale respons bij deze patiënten lijkt niet beperkt te blijven tot diegenen met longvaatziekte, wijzend op een multifactoriële etiologie.
- Het is belangrijk om te realiseren dat bij veel patiënten met het post-longemboliesyndroom cardiale beperkingen en functionele beperkingen, inclusief deconditionering, voorkomen.
- Voorop staat dat chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie moet worden uitgesloten bij alle patiënten met het post-longemboliesyndroom.
- Vervolgens kan een cardiopulmonale inspanningstest helpen onderliggende oorzaken bij individuen beter te begrijpen.



Literatuurlijst

1. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18028.
2. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(5):501-6.
3. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *The European respiratory journal*. 2017;49(2):1601792.
4. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:j1065.
5. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood reviews*. 2014;28(6):221-6.
6. Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. *Thrombosis research*. 2018;164:157-62.
7. Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbietá-Echezarreta MA. The post-pulmonary embolism (Post-PE syndrome). *European journal of internal medicine*. 2020;76:127-9.
8. Rolving N, Brocki BC, Andreassen J. Coping with everyday life and physical activity in the aftermath of an acute pulmonary embolism: A qualitative study exploring patients' perceptions and coping strategies. *Thrombosis research*. 2019;182:185-91.
9. Chuang LH, Gumbs P, van Hout B, et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2019;28(8):2111-24.
10. Tavoly M, Utne KK, Jelsness-Jorgensen LP, et al. Health-related quality of life after pulmonary embolism: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2016;6(11):e013086.
11. Tavoly M, Wik HS, Sirnes PA, et al. The impact of post-pulmonary embolism syndrome and its possible determinants. *Thrombosis research*. 2018;171:84-91.
12. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;138(6):1432-40.
13. Pugliese SC, Kawut SM. The Post-Pulmonary Embolism Syndrome: Real or Ruse? *Annals of the American Thoracic Society*. 2019;16(7):811-4.
14. Lutsey PL, Windham BG, Misialek JR, et al. Long-Term Association of Venous Thromboembolism With Frailty, Physical Functioning, and Quality of Life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(12):e015656.
15. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *European heart journal*. 2007;28(20):2517-24.
16. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest*. 2009;136(5):1202-10.
17. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(12):1536-44.
18. Barco S, Russo M, Vicaut E, et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2019;108(7):772-8.
19. Chow V, Ng AC, Seccombe L, et al. Impaired 6-min walk test, heart rate recovery and cardiac function post pulmonary embolism in long-term survivors. *Respiratory medicine*. 2014;108(10):1556-65.
20. Sista AK, Miller LE, Kahn SR, Kline JA. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. *Vascular medicine (London, England)*. 2017;22(1):37-43.
21. Klok FA, Romeih S, Kroff LJ, et al. Recovery of right and left ventricular function after acute pulmonary embolism. *Clinical radiology*. 2011;66(12):1203-7.
22. Klok FA, Romeih S, Westenberg JJ, et al. Pulmonary flow profile and distensibility following acute pulmonary embolism. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:14.
23. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016;107(5):467-81.
24. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801904.
25. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c2012.; 2012.
26. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients Following Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(5).
27. Huang D, Guo J, Yang W, Liu J. Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Pulmonary Embolism After Short Duration of Anticoagulation Therapy. *The American journal of the medical sciences*. 2020;359(3):140-6.

- 
28. Fernandes TM, Alotaibi M, Strozza DM, et al. Dyspnea Postpulmonary Embolism From Physiological Dead Space Proportion and Stroke Volume Defects During Exercise. *Chest*. 2020;157(4):936-44.
29. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74.
30. McCabe C, Deboeck G, Harvey I, et al. Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2013;132(6):659-65.
31. Held M, Kolb P, Grun M, et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2016;91(6):503-9.
32. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016;152(3):763-71.
33. Guth S, Wiedenroth CB, Rieth A, et al. Exercise right heart catheterisation before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *The European respiratory journal*. 2018;52(3):1800458.
34. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, et al. Impaired Cardiac Reserve and Abnormal Vascular Load Limit Exercise Capacity in Chronic Thromboembolic Disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(8 Pt 1):1444-56.
35. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1).
36. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, et al. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2011;6(6):521-8.
37. Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbietá-Echezarreta MA, et al. Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. *European journal of internal medicine*. 2012;23(4):379-83.
38. den Exter PL, van Es J, Kroff LJ, et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;114(1):26-34.
39. Hvid-Jacobsen K, Fogh J, Nielsen SL, et al. Scintigraphic control of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1988;14(2):71-2.
40. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(6):1248-55.
41. Planquette B, Ferré A, Peron J, et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. *Thrombosis research*. 2016;148:70-5.
42. Pesavento R, Filippi L, Palla A, et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
43. Raj L, Robin P, Le Mao R, et al. Predictors for Residual Pulmonary Vascular Obstruction after Unprovoked Pulmonary Embolism: Implications for Clinical Practice-The PADIS-PE Trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2019;119(9):1489-97.
44. Wan T, Rodger M, Zeng W, et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. *Thrombosis research*. 2018;162:104-9.
45. Poli D, Cenci C, Antonucci E, et al. Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy. *Thrombosis and haemostasis*. 2013;109(2):181-6.
46. Ma KA, Kahn SR, Akaberi A, et al. Serial imaging after pulmonary embolism and correlation with functional limitation at 12 months: Results of the ELOPE Study. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2018;2(4):670-7.
47. *International Society on Thrombosis and Haemostasis Common Data Elements for Venous Thromboembolism*. 2020.
48. Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13 Suppl 3:S215-21.
49. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2017;26(143):160112.
50. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, et al. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights into imaging*. 2019;10(1):18.
51. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European heart journal*. 2016;69(2):177.
52. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *The European respiratory journal*. 2020.
53. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1):1801915.
54. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1):1801913.
55. Klok FA, Couturaud F, Delcroix M, Humbert M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *The European respiratory journal*. 2020;55(6).

- 
56. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13 Suppl 3:S201-6.
57. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
58. Barco S, Klok FA, Konstantinides SV, et al. Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):151-61.
59. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-71.
60. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *European Respiratory Journal*. 2018;52(6).
61. McCabe C, White PA, Hoole SP, et al. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(4):355-63.
62. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *The European respiratory journal*. 2014;44(6):1635-45.
63. McCabe C, Dimopoulos K, Pitcher A, et al. Chronic thromboembolic disease following pulmonary embolism: time for a fresh look at old clot. *The European respiratory journal*. 2020;55(4).
64. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
65. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):211-77.
66. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*. 2020;4(19):4693-738.
67. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *The European respiratory journal*. 2019;53(1):1801900.
68. Kirchberger I, Ruile S, Linseisen J, et al. The lived experience with pulmonary embolism: A qualitative study using focus groups. *Respiratory medicine*. 2020;167:105978.
69. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ open*. 2019;9(2):e024805.
70. Hunter R, Lewis S, Noble S, et al. "Post-thrombotic panic syndrome": A thematic analysis of the experience of venous thromboembolism. *Br J Health Psychol*. 2017;22(1):8-25.
71. Boon GJAM, Bogaard HJ, Klok FA. Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: An illustrated review. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020;4(6):958-68.
72. Klok FA, Barco S, Siegerink B. Measuring functional limitations after venous thromboembolism: A call to action. *Thrombosis research*. 2019;178:59-62.
73. Boon GJAM, Barco S, Bertoletti L, et al. Measuring functional limitations after venous thromboembolism: Optimization of the Post-VTE Functional Status (PVFS) Scale. *Thrombosis research*. 2020;190:45-51.

Een vaste of variabele dosis protrombinecomplex concentraat voor vitamine K-antagonist-gerelateerde bloedingen: resultaten van de PROPER 3 studie

Rahat A. Abdoellakhan¹, Nakisa Khorsand², Ewoud Ter Avest³, Heleen Lameijer⁴, Laura M. Faber⁵, Paula F. Ypma⁶, Laurens Nieuwenhuizen⁷, Nic J.G.M. Veeger⁸, Karina Meijer⁹

¹ Afdeling Klinische Farmacie, Amphia Ziekenhuis, Breda

² Afdeling Klinische Farmacie, OLVG, Amsterdam

³ Afdeling Spoedeisende Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

⁴ Afdeling Spoedeisende Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

⁵ Transmuraal Antistolling Centrum Noord-Holland (TAC-NH)

⁶ Afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, Den Haag

⁷ Afdeling Hematologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

⁸ Afdeling Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

⁹ Afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Corresponderende auteur: Dr. Rahat A. Abdoellakhan, Afdeling Klinische Farmacie, Amphia Ziekenhuis, Molengracht 21, 4818 CK BREDA, tel: 076-5955320, e-mail: rabdoellakhan@amphia.nl

Oorspronkelijk artikel: Abdoellakhan RA, Khorsand N, Ter Avest E, Lameijer H, Faber LM, Ypma PF, Nieuwenhuizen L, Veeger NJGM, Meijer K. Fixed Versus Variable Dosing of Prothrombin Complex Concentrate for Bleeding Complications of Vitamin K Antagonists – The PROPER3 Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med.* 2022;79:20-30.

Kernboodschap

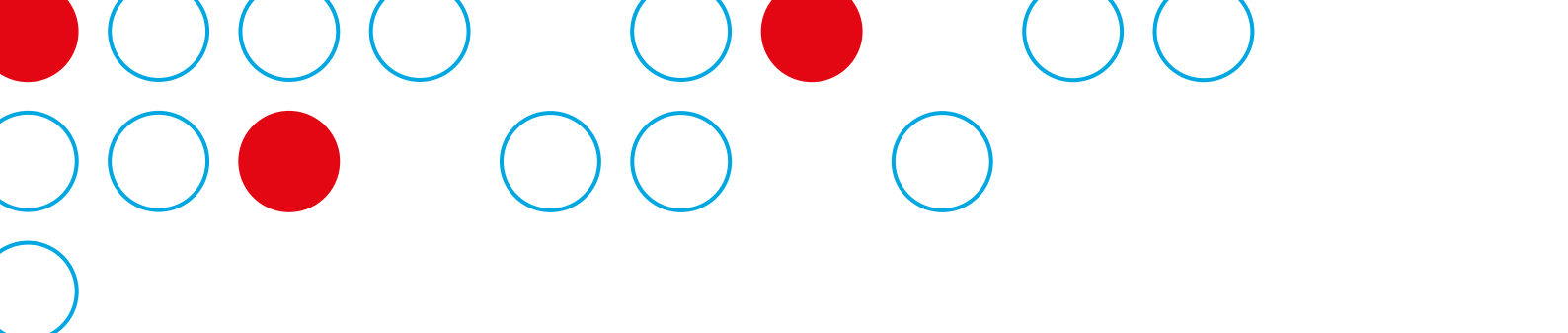
- Zowel een vaste dosis van 1.000 eenheden als een variabele dosisstrategie voor protrombinecomplex concentraat (PCC) wordt in de klinische praktijk toegepast in geval van vitamine K-antagonist (VKA) gerelateerde bloedingen.
- In deze gerandomiseerde studie hebben we beide dosisstrategieën vergeleken, hoewel non-inferioriteit niet aangetoond kon worden door een sterk teruggelopen inclusie en uiteindelijk voortijdig stoppen van de studie.
- Wel laat de studie zien dat beide doseerstrategieën in vergelijkbare mate effectieve hemostase bewerkstelligen, de INR corrigeren, en dat de vaste dosis sneller gegeven kan worden terwijl er minder nodig is, ten opzichte van de variabele dosis.
- De vaste dosis lijkt daarmee een praktisch alternatief voor de variabele dosis op gebied van toedieningsgemak, snelheid en kosten, in een tijd waarin VKA-gebruik afnemende is maar gepaard gaande bloedingen wel blijvend om snel en adequaat handelen vragen.

Samenvatting

Doel: bepalen of een vaste dosis van 1.000 IE protrombinecomplex concentraat (PCC) even effectief is als de traditionele variabele dosering op basis van lichaamsgewicht en international normalised ratio (INR) in de behandeling van vitamine K-antagonist (VKA) gerelateerde bloedingen.

Methode: in deze open-label, multicenter, klinische studie werden patiënten met niet-intracraniale bloedingen die omkering van VKA-effect nodig hadden gerandomiseerd tussen een vaste dosis van 1.000 IE PCC of de variabele dosis. De primaire uitkomst was het percentage patiënten met effectieve hemostase volgens de International Society of Thrombosis and Haemostasis definitie. Het ontwerp was non-inferioriteit met een non-inferioriteitsmarge van -6%, in de aanname dat de vaste dosis 4% superieur zou zijn.

Resultaten: tussen oktober 2015 en januari 2020 werden 199 van de beoogde 310 patiënten geïncludeerd, alvorens de studie voortijdig beëindigd werd vanwege een sterk teruggelopen inclusie. Er zaten uiteindelijk 159 patiënten in de per protocol analyse. Effectieve hemostase werd bereikt in 87,3% (69/79) in de vaste dosisgroep en 89,9% (71/79) in de variabele dosisgroep



(risicoverschil -2,5%; 95%-betrouwbaarheidsinterval -13,3% tot 7,9%, $P=0,27$). Mediane deur-tot-naaldtijd was 109 minuten (bereik 16 tot 796) in de vaste en 142 (17 tot 1076) in de variabele dosisgroep ($P=0,027$). Een INR < 2,0 op 60 minuten na PCC werd gezien in 91,2% tegen 91,7% ($P=1,0$).

Conclusie: de grote meerderheid van de patiënten had een goed klinisch resultaat na gebruik van PCC. Non-inferioriteit van de vaste dosis kon echter niet aangetoond worden omdat ervanuit gegaan was dat de vaste dosis 4% superieur zou zijn. De vaste dosis had een kortere deur-tot-naaldtijd en de INR-verlaging was tussen de doseringsstrategieën vergelijkbaar.

Introductie

Verschillende doseerstrategieën worden gehanteerd voor protrombinecomplex concentraat (PCC), het middel om het anticoagulerende effect van vitamine K-antagonisten (VKA) te corrigeren in geval van bloedingen. PCC bevat de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Toediening van PCC kan zodoende het effect van VKA snel corrigeren, in geval van een spoedsituatie, zoals een ernstige bloeding.

De conventionele manier om PCC te doseren, zoals beschreven in de bijsluiters, is een variabele dosis die berekening van de dosering vereist op basis van lichaamsgewicht, *International Normalised Ratio* (INR) bij binnenkomst en INR-doelwaarde. Een andere breed toegepaste strategie is het geven vaste dosis waarbij elke patiënt eenzelfde dosering krijgt van 1.000 internationale eenheden factor IX (IE fIX) PCC, overeenkomend met 40 ml Beriplex® (CSL Behring) of Cofact® (Prothya)^{1,2}. Effectiviteit van de vaste dosis, zoals gezien in enkele retrospectieve studies, is volgens de gedachte het mogelijke gevolg van snellere, eerdere behandeling³⁻⁵. Andere beoogde voordelen van de vaste dosis zijn de eenvoud, kostenbesparing en een theoretisch lager risico op trombo-embolische complicaties.

In het veld bekende richtlijnen zoals die van de Nederlandse Internisten Vereniging⁶ en, meer internationaal, van de American College of Cardiology (ACC)⁷ benoemen beide strategieën als optie, zonder een voorkeur uit te spreken. De PROPER 3 studie (PROtrombinecomeplex concentraat: Prospectieve Evaluatie en Rationalisatie) was opgezet om in gerandomiseerde multicenter opzet de vaste dosis met een variabele dosis te vergelijken op non-inferioriteit in klinische uitkomst, bij VKA-gerelateerde extracraniale bloedingen.

Patiënten en methoden

De PROPER 3 studie was een prospectief, gerandomiseerd, multicenter, pragmatische open-label studie in zes Nederlandse ziekenhuizen, te weten het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Medisch Centrum Leeuwarden, Rode Kruis Ziekenhuis Beverwijk, HagaZiekenhuis, OLVG en Maxima Medisch

Centrum. Patiënten die de minimale leeftijd van 18 jaar hadden en een indicatie hadden voor PCC in het acute geval van een VKA-gerelateerde extracraniale bloeding, werden gerandomiseerd voor een vaste of variabele dosis. Het besluit om PCC in te zetten was dus nadrukkelijk geen onderdeel van de studie. Verder werden patiënten met intracraniale bloedingen geëxcludeerd, alsmede het toepassen van PCC bij de (nog) niet-bloedende patiënt ter voorbereiding van een (spoed)ingreep, vanwege het ontbreken van pilot-data voor een vaste dosis in deze gebieden. De beschikbaarheid van een INR bij binnenkomst was geen vereiste voor randomisatie en toepassing van de vaste dosis.

Teneinde zo min mogelijk studie-gerelateerde vertraging in de acute situatie te introduceren werd er gerandomiseerd via de telefoon, waarbij patiënten middels software in een 1:1 ratio toegewezen werden aan een vaste of variabele dosis. Daarnaast werd er gebruik gemaakt van een procedure van uitgestelde toestemming (*deferred consent*), wat inhield dat de patiënt niet voorafgaande aan de randomisatie, maar pas na het wijken van de acute situatie informed consent gaf. De studie-opzet was getoetst door de medisch-ethische toetsingscommissie van het UMCG.

De studie bepaalde alleen de initiële PCC-dosis. Alle andere behandelaspecten, zoals het geven van vitamine K of erythrocytenconcentraat, waren geen onderdeel van de studie en dienden volgens lokaal ziekenhuisbeleid toegepast te worden. Er werd geen specifiek merk PCC door de studie opgelegd, noch voorzag de studie de ziekenhuizen van PCC.

De primaire uitkomstmaat was de proportie goede hemostatische effectiviteit, beoordeeld volgens de definitie voor effectieve hemostase in ernstige bloedingen van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)⁸. Kort samengevat wordt er gesproken van goede hemostatische effectiviteit als bij een zichtbare bloeding het bloeden binnen 4 uur gestopt is, als bij een spierbloeding de pijn en zwelling binnen 24 uur afgenomen zijn en bij een niet-zichtbare bloeding als de hemoglobinewaarde na 48 uur niet meer dan 10% gedaald is ten opzichte van de uitgangswaarde. Daarnaast geldt voor alle typen bloedingen dat invasieve interventies (o.a. fasciotomie, endoscopie) niet nodig zouden moeten zijn of uitgevoerd zonder bloedingscomplicaties. De arts was vrij om additioneel PCC na de initiële gift te geven indien noodzakelijk voor de behandeling, waarbij de expliciete instructie was om dit te doen op basis van (gebrek aan) hemostatische effectiviteit, en niet alleen om een beoogde INR-doelwaarde te behalen. Het geven van additioneel PCC resulteerde dan ook in een beoordeling als niet-effectieve hemostase van de initiële PCC-gift. De primaire uitkomstmaat werd beoordeeld door de geblindeerde, onafhankelijke eindpunt-beoordelingscommissie.

Secundaire uitkomstmaten waren INR-uitkomsten na de initiële PCC-gift (postinfusie-INR) na 1 en 24 uur, en de tijd tussen binnenkomst op de SEH en start van toediening van PCC (deur-tot-naaldtijd). Gebruik van andere hemostatische middelen en erythrocytenconcentraat (RBC) werd ook geregistreerd, alsmede de toepassing van invasieve interventies. Als veiligheids-uitkomstmaten werden trombo-embolische complicaties tijdens de ziekenhuisopname en mortaliteit tijdens en tot 30 dagen na de initiële PCC-gift bijgehouden.

De statistische analyse betrof het testen op non-inferioriteit van de proportie goede hemostatische effectiviteit in de vaste dosis groep ten opzichte van de variabele dosis. Gebaseerd op eerder werk waarin we zagen dat de vaste dosis 8% superieur was aan de variabele dosis, waren de aannames gemaakt dat de vaste dosis in deze gerandomiseerde setting conservatief 4% superieur zou zijn. De non-inferioriteitsmarge was vastgesteld op -6%. Met een eenzijdige alfa van 0,025, 80% power en rekening houdende met een geanticipeerde uitval van 10% werd de steekproefomvang vastgesteld op 310 patiënten.

De primaire en secundaire uitkomstmaten werden geanalyseerd in de per-protocol populatie. Voor de primaire uitkomstmaat werd het absolute risicoverschil bepaald, waarbij de limieten van het 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) berekend werden volgens de methode van Farrington-Manning. De veiligheidsuitkomstmaten werden geanalyseerd onder alle patiënten die een PCC-behandeling hebben gekregen, ongeacht protocolschendingen (intention-to-treat-S; ITT-S).

Een interim analyse was niet gepland, echter door een sterk teruglopende inclusiesnelheid werd er een herberekening van de steekproefomvang uitgevoerd na 4 jaar inclusie. De herberekening op basis van het daadwerkelijk waargenomen proportieverschil tussen de groepen liet zien dat we een (onverwacht) grotere steekproefomvang nodig hadden om met voldoende power een uitspraak te doen. Dit was niet haalbaar, waarna de studie op 1 januari 2020 voortijdig beëindigd is.

Tabel 1. Demografische gegevens en patiëntkarakteristieken.

			Vaste dosis n = 80		Variabele dosis n=79	
Geslacht	Vrouw	(n (%))	36	45,0%	34	43,0%
Leeftijd	Jaren	mediaan (min-max)	79,5	(33 - 95)	79	(44 - 100)
Lichaamsgewicht	Kg	gemiddelde (sd)	76,3	(± 16)	77,6	(± 18)
INR bij binnenkomst		mediaan (min-max)	4,55	(1,5 - 16,8)	4,2	(1,8 - 18)
Hemoglobine		gemiddelde (sd)	6,2	(± 1,5)	6,2	(± 1,7)
Trombocyten		mediaan (min-max)	216	(124 - 1400)	218	(71 - 702)
Serumcreatinine		mediaan (min-max)	96,5	(43 - 652)	104	(51 - 607)
Indicatie voor VKA†	Atriumfibrilleren	(n (%))	54	67,5%	64	81,0%
	Veneuze trombose	(n (%))	17	21,3%	11	13,9%
	Mechanische klep	(n (%))	9	11,3%	3	3,8%
	Anders	(n (%))	2	2,5%	3	3,8%
Duur VKA gebruik	< 2 weken	(n (%))	1	1,3%	3	3,8%
	2 weken -3 maanden	(n (%))	3	3,8%	5	6,3%
	> 3 maanden	(n (%))	75	93,8%	65	82,3%
	Onbekend	(n (%))	1	1,3%	6	7,6%
Ander gelijktijdig anti tromboticagebruik†			9	11,3%	17	22,1%*
	Acetylsalicylzuur	(n (%))	4	5,0%	7	9,1%
	Carbasalaatcalcium	(n (%))	2	2,5%	5	6,5%
	Clopidogrel	(n (%))	3	3,8%	4	5,2%
	Dipyridamol	(n (%))	1	1,3%	0	
	Nadroparine	(n (%))	1	1,3%	2	2,6%
Type VKA	Acenocoumarol	(n (%))	63	78,8%	62	78,5%
	Fenprocoumon	(n (%))	17	21,3%	17	21,5%
Type bloeding	Zichtbaar	(n (%))	12	15,0%	8	10,1%
	Musculoskeletaal	(n (%))	9	11,3%	19	24,1%
	Niet zichtbaar	(n (%))	59	73,8%	52	65,8%

N: aantal; SD: standaarddeviatie; INR: international normalised ratio; VKA: vitamine K-antagonist. †: meerdere opties per patiënt mogelijk; *: onbekend voor 2 patiënten.

Tabel 2. Secundaire uitkomsten. Voor categorische variabelen is de odds ratio (OR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) weergegeven en voor continu variabelen het verschil in medianen met 95% BI.

		Vaste dosis n = 80		Variabele dose n=79		OR of verschil 95% BI	
INR ≤ 2.0 bereikt 60 min na PCC toediening [†]	(n (%))	62	91,2%	66	91,7%	1,07	0,33 - 3,48
INR 60 minuten na PCC toediening [†]	mediaan (min-max)	1,6	(1,1 - 2,7)	1,4	(1 - 6)	0,2	0,1 - 0,3
Initiële PCC dosis (IE)	mediaan (min-max)	1000	(1000 - 1000)	1750	(750 - 2750)	-750	-1000 - -500
Additionele PCC dosis benodigd	(n (%))	4	5,0%	1	1,3%	0,24	0,03 - 2,23
Totale toegediende PCC dosis (IE)	mediaan (min-max)	1000	(1000 - 3000)	1750	(750 - 2750)	-750	-750 - -500
Deur-tot-naaldtijd (minuten) [*]	mediaan (min-max)	109	(16 - 796)	142	(17 - 1076)	-33	-56 - -4
IC verblijf	(n (%))	16	20,0%	11	13,9%	0,65	0,28 - 1,50
Duur ziekenhuisopname (dagen)	mediaan (min-max)	4	(1 - 24)	5	(0 - 54)	-1	-1 - 0
Trombo-embolische complicaties gedurende ziekenhuisopname [§]	(n (%))	1	1,2%	2	2,3%	2,07	0,31 - 30,1
Mortaliteit gedurende ziekenhuisopname [§]	(n (%))	4	4,7%	7	8,1%	1,82	0,51 - 6,45
Mortaliteit 30 dagen na initiële PCC dosis [§]	(n (%))	8	9,3%	10	11,6%	1,28	0,48 - 3,43

N: aantal; INR: international normalised ratio; PCC: protrombinecomplex concentraat; IE: internationale eenheden; IC: intensive care. [†] = INR 60 minuten na PCC toediening was bekend voor 68 en 72 patiënten in de vaste en variabele dosisgroep respectievelijk. ^{*} = Deur-tot-naaldtijd was beschikbaar voor 75 en 73 patiënten respectievelijk. [§] = Veiligheidsuitkomstmaten zijn geanalyseerd in de veiligheidspopulatie met 86 patiënten in elke groep.

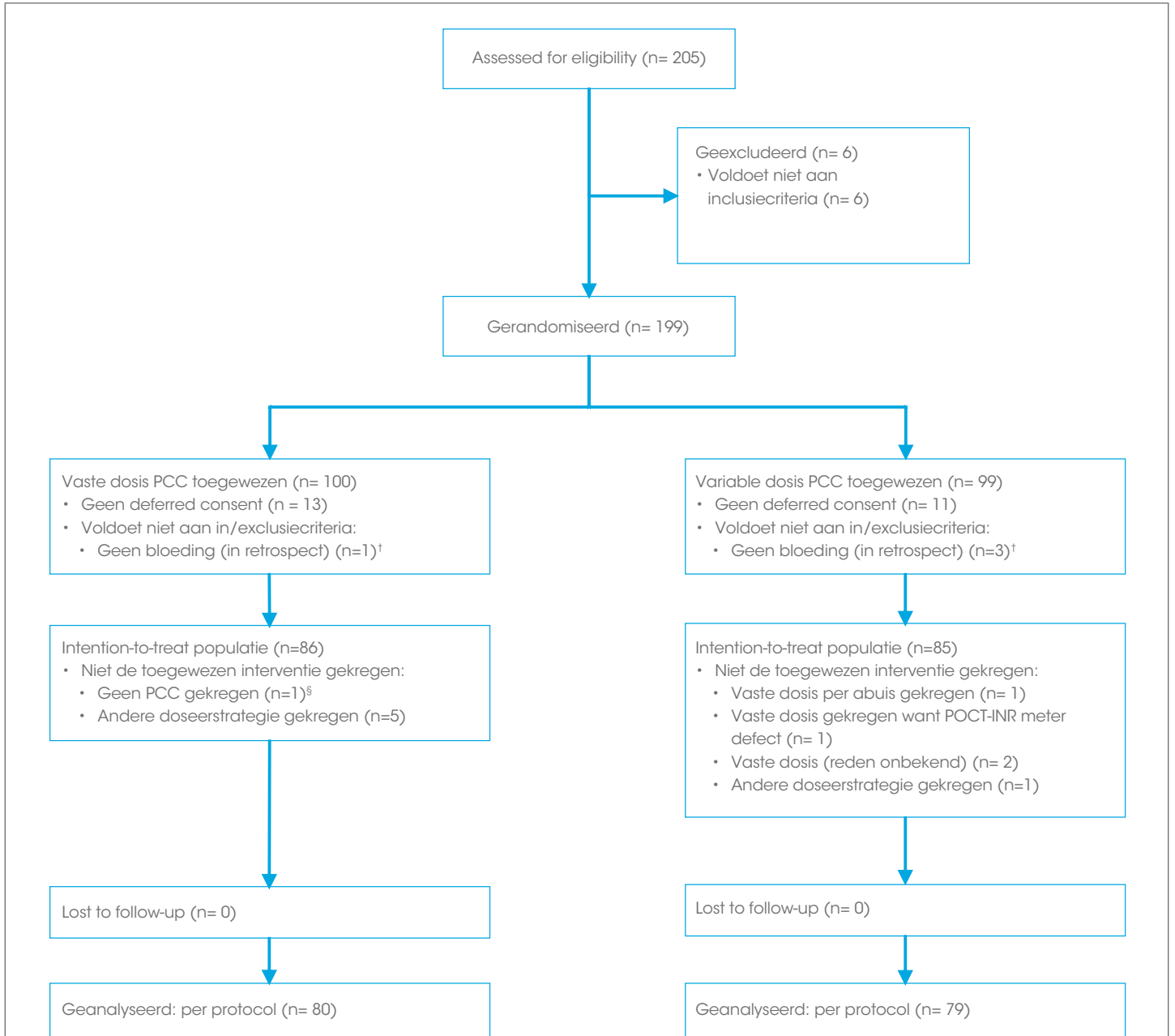
Resultaten

In totaal waren er 199 patiënten gerandomiseerd in de periode van oktober 2015 tot en met december 2019, waarvan 100 in de vaste dosis groep en 99 in de variabele dosis groep. Na randomisatie gaven 24 patiënten geen toestemming voor gebruik van hun gegevens. Vier patiënten hadden uiteindelijk geen bloeding, waardoor zij buiten de per-protocol analyse vielen, maar wel in de ITT-S populatie omdat zij wel PCC hadden gekregen. Om verschillende andere redenen, zoals gespecificeerd in **figuur 1**, vielen daarna nog 12 patiënten uit de per-protocol analyse. Uiteindelijk waren er 80 patiënten in de vaste dosis groep en 79 patiënten in de variabele dosis groep beschikbaar voor de per-protocol analyse.

In **tabel 1** zijn de patiëntkarakteristieken bij aanvang van de studie weergegeven. De groepen waren in grote lijnen vergelijkbaar. De mediane INR bij binnenkomst was in de vaste dosis groep 4,6 (bereik 1,5 – 16,8) tegen 4,2 (1,8 – 18) in de variabele dosisgroep. De verdeling van indicaties voor VKA verschilden ook tussen de groepen. Er waren minder patiënten met atriumfibrilleren (67,5% tegen 81,0%) en meer patiënten met veneuze trombose (21,3% tegen 13,9%) en mechanische kleppen (11,3%

tegen 3,8%) in de vaste groep tegen de variabele groep. Tevens werd er minder gelijktijdig gebruik van andere antitrombotica gezien in de vaste dosis groep, en qua bloedingstype minder spierbloedingen (11,3%) ten opzichte van de variabele groep (24,1%). De primaire uitkomstmaat was niet meetbaar bij 1 patiënt in de vaste dosis groep. Effectieve hemostase werd gezien bij 69 van de 79 (87,3%) van de beoordeelbare patiënten in de vaste dosis groep en 71 van 79 (89,9%) van de beoordeelbare patiënten in de variabele dosis groep. Dit resulteerde in een risicoverschil van 2,5% ten gunste van de variabele dosis, met een tweezijdig 95% betrouwbaarheidsinterval van -13,3% tot 7,9%. Hiermee werd non-inferioriteit niet aangetoond bij de non-inferioriteitsmarge van -6%. In voorgedefinieerde subgroepen van de primaire uitkomst zoals geslacht, lichaamsgewicht boven en onder de 80 kg, INR bij binnenkomst van meer of minder dan 5,0 en type VKA, werd een nagenoeg homogeen effect gezien. Een nadere visuele analyse van de verdeling van hemostatische effectiviteit onder deelnemers naar INR bij binnenkomst en lichaamsgewicht liet tevens geen verschillen in subgroepen zien (**figuur 2**).

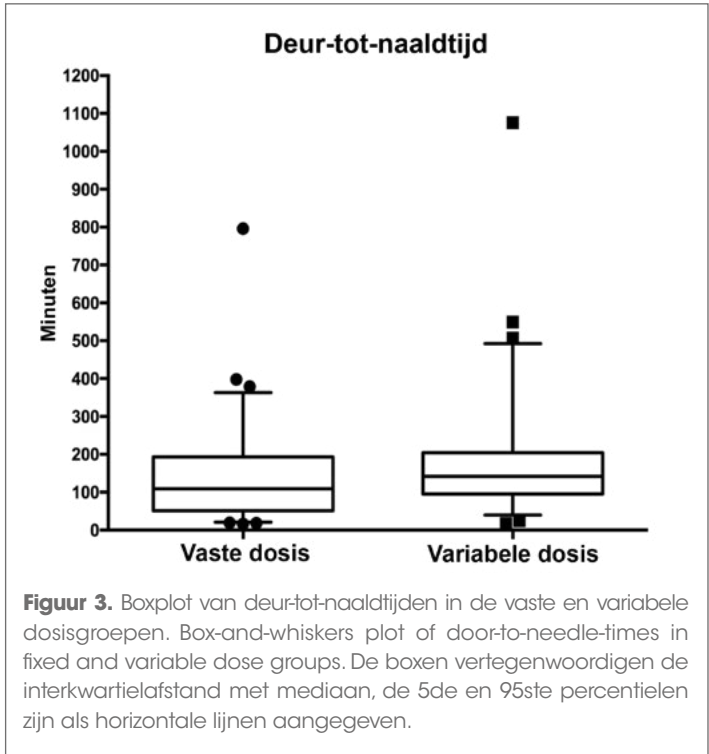
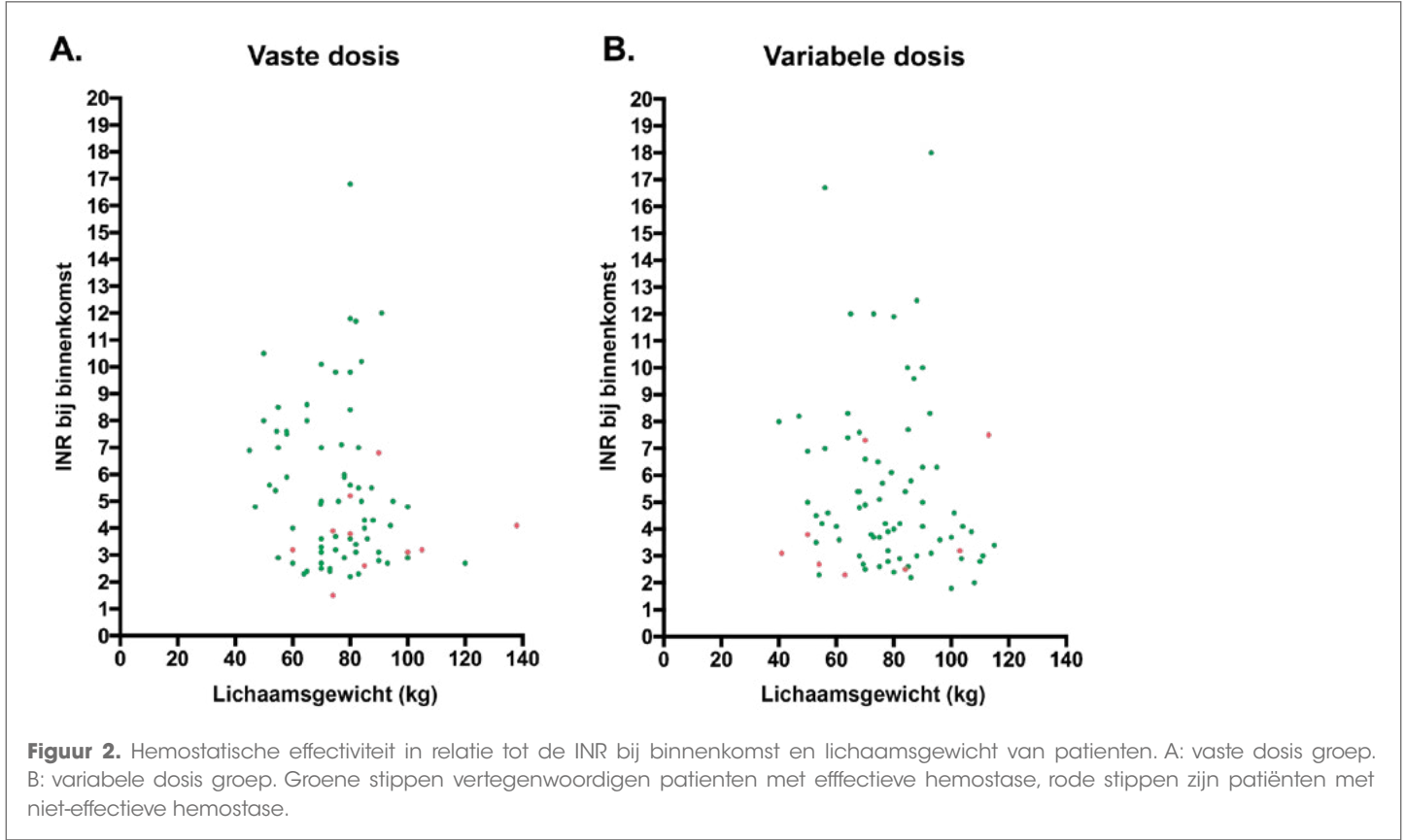
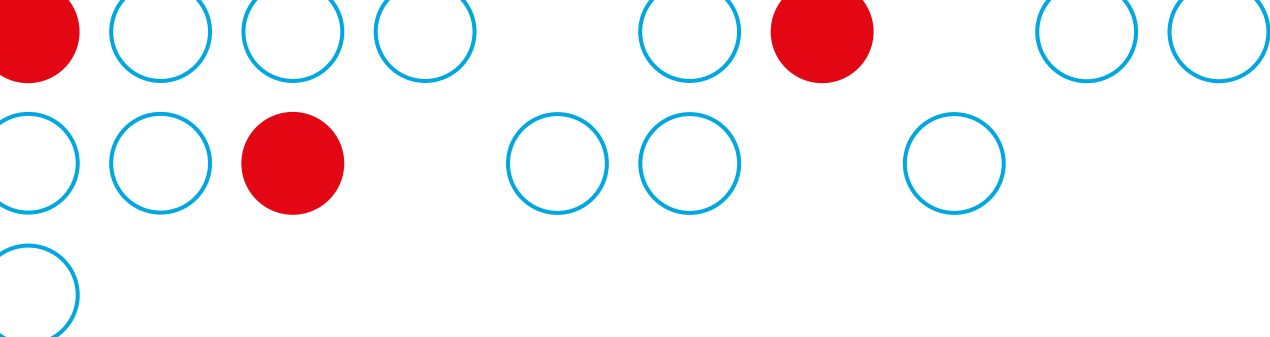
De deur-tot-naaldtijd was aanzienlijk korter in de vaste dosis groep, met een mediane tijd van 109 (16 tot 796) minuten in de



Figuur 1. Stroomdiagram van patiëntinclusie. POCT-INR: point-of-care-test voor internationaal genormaliseerde ratio; †: opgenomen in de veiligheidspopulatie (intention-to-treat-S), aangezien deze patiënten PCC hebben gekregen. §: uitgesloten van intention-to-treat-S.

vaste dosis groep en 142 (17 tot 1.076) minuten (verschil - 33 minuten; 95% BI: -56 tot -4 minuten; **tabel 2; figuur 3**). De mediane initiële PCC dosis was lager voor de vaste dosis groep: 1.000 IE, versus 1.750 IE in de variabele dosis groep (verschil - 750 IE; 95% BI: -1.000 tot -500 IE). Een vergelijkbare hoeveelheid patiënten behaalden een postinfusie-INR van 2,0 of lager binnen 60 munten na toediening van PCC, 91,2% na een vaste dosis en 91,7% na

een variabele dosis (odds ratio [OR] 1,07; 95% BI 0,33 – 3,48). De mediane INR na een vaste dosis (1,6 [1,1 tot 2,7]) was lichtelijk hoger dan de INR na een variabele dosis (1,4 [1 tot 6]) (verschil 0,2; 95% BI 0,1 tot 0,3; **figuur 4**). Een tweede dosis PCC werd gezien in 4 patiënten (5,0%) in de vaste dosis groep en 1 (1,3%) in de variabele dosis groep (OR 0,24; 95% BI 0,03 tot 2,23). Al deze patiënten kregen een additionele dosis PCC in verband met het



ontbreken van hemostatische effectiviteit na de initiële gift, behalve bij 2 patiënten in de vaste dosis groep waar de bloeding al tot staan gebracht was maar er verdere INR-correctie nodig was.

Het gebruik van additionele bloedproducten en vitamine K is weergegeven in **tabel 3** en eventueel toegepaste invasieve interventies in **tabel 4**. Een trombo-embolische complicatie tijdens ziekenhuisopname werd waargenomen in de vaste dosis groep (1,2%), en twee in de variabele dosis groep (2,3%; OR 2,07, 95 BI: 0,31 tot 30,1). Het totale voorkomen van trombo-embolische complicaties na PCC was 1,7% in de ITT-S-populatie. De mortaliteit tijdens opname betrof 4 gevallen (4,7%) in de vaste groep en 7 gevallen (8,1%; OR 1,82; 95 BI: 0,51 tot 6,45) in de variabele groep. De mortaliteit 30 dagen na de initiële PCC-gift betrof 8 gevallen (9,3%) versus 10 (11,6%) gevallen respectievelijk (OR: 1,28; 95 BI: 0,48 tot 3,42).

Beperkingen

De studie kende verschillende beperkingen. Een daarvan was het open-label ontwerp van de studie wat mogelijk het bewustzijn voor de praktische aspecten van PCC heeft vergroot. Verder is de robuustheid van de controle een beperking geweest; hoewel de variabele dosis als de standaard aanpak gezien wordt, is

Tabel 3. Gebruik van additionele producten. Voor categorische variabelen is de odds ratio (OR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) weergegeven en voor continu variabelen het verschil in medianen met 95% BI.

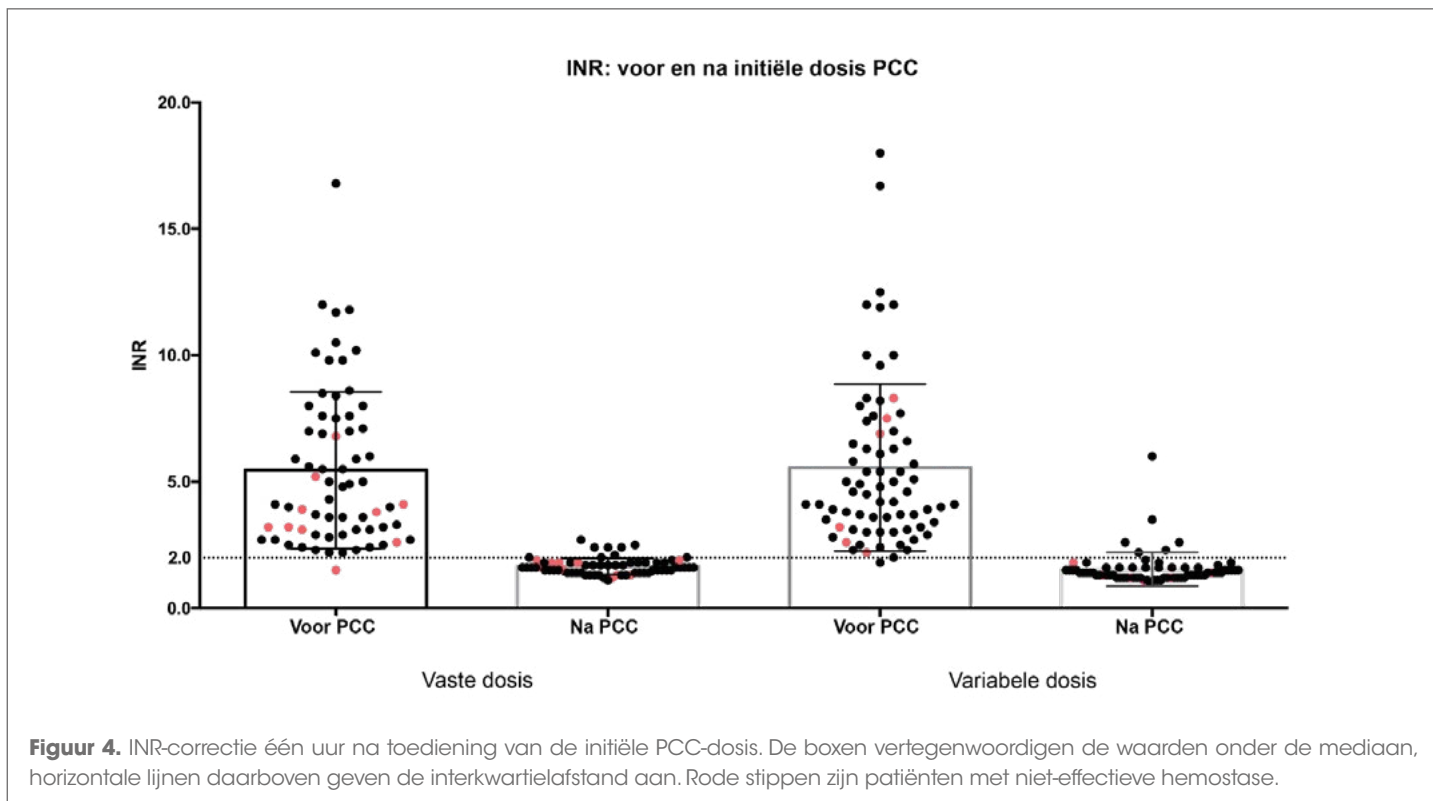
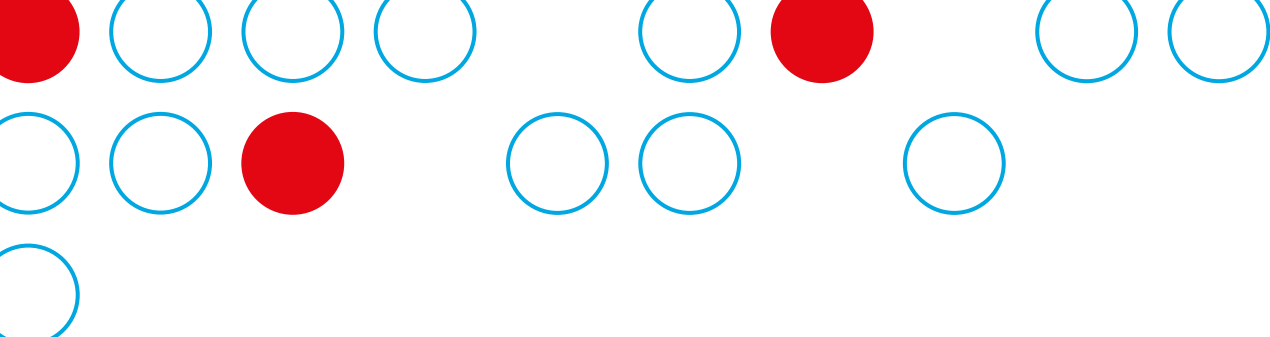
		Vaste dosis n = 80		Variabele dosis n = 79		OR of verschil	95% BI
Vitamine K toediening							
Bij start van behandeling	(n (%))	57	71,3%	63	79,7%	1,59	0,76 - 3,30
Mediane dosis (mg)	mediaan (min-max)	10	(3 - 15)	10	(2 - 15)	0	0 - 0
< 24 uur van de initiële PCC dosis	(n (%))	59	73,8%	65	82,3%	1,65	0,77 - 3,54
Mediane dosis (mg)	mediaan (min-max)	10	(5 - 20)	10	(2 - 20)	0	0 - 0
< 48 uur van de initiële PCC dosis	(n (%))	60	75%	65	82,3%	1,55	0,72 - 3,34
RBC toediening							
< 48 uur van de initiële PCC dosis	(n (%))	50	62,5%	49	62,0%	0,95	0,50 - 1,81
Aantal benodigd	mediaan (min-max)	2,0	(0 - 9)	2,0	(0 - 8)	0	0 - 0
Aantal benodigd gedurende ziekenhuisopname	mediaan (min-max)	2,0	(0 - 10)	2,0	(0 - 12)	0	0 - 0
FFP toediening							
< 48 uur van de initiële PCC dosis	(n (%))	7	8,8%	1	1,3%	0,13	0,02 - 1,11
Aantal benodigd	mediaan (min-max)	1,0	(1 - 2)	6	(6 - 6)	-5	-5 - -4
Aantal benodigd gedurende ziekenhuisopname	mediaan (min-max)	1,0	(1 - 2)	6	(6 - 6)	-5	-5 - -4

N: aantal; PCC: protrombinecomplex concentraat;
RBC: rode bloedcel concentraat (erythrocytenconcentraat); FFP: fresh frozen plasma (plasma);

Tabel 4. Toegepaste invasieve interventies.

		Vaste dosis n = 80		Variabele dosis n = 79	
Invasieve interventies†					
Gastroscopie	(n (%))	33	41,3%	35	44,3%
Colonoscopie	(n (%))	13	16,3%	11	13,9%
Rhinoscopie/nasendoscopie	(n (%))	2	2,5%	1	1,3%
Chirurgische interventie (inclusief fasciotomie, punctie)	(n (%))	6	7,5%	8	10,1%
Bronchoscopie	(n (%))	2	2,5%	1	1,3%
(Elektro)coagulatie	(n (%))	2	2,5%	2	2,5%
Hemostatische radiotherapie	(n (%))	1	1,3%	0	
CT-angiografie	(n (%))	4	5,0%	4	5,1%
Patiënten die een invasieve interventie nodig hadden	(n (%))	54	67,5%	54	68,4%
Patiënten die > 1 invasieve interventie nodig hadden	(n (%))	14	17,5%	9	11,4%
Patiënten die >48 uur na de initiële PCC dosis een invasieve interventie nodig hadden	(n (%))	5	6,3%	4	5,1%

N: aantal; PCC: protrombinecomplex concentraat. †: meerdere opties per patiënt mogelijk.



Figuur 4. INR-correctie één uur na toediening van de initiële PCC-dosis. De boxen vertegenwoordigen de waarden onder de mediaan, horizontale lijnen daarboven geven de interkwartielafstand aan. Rode stippen zijn patiënten met niet-effectieve hemostase.

deze status meer gebaseerd vanuit historisch beloop dan op basis van effectiviteit in klinische studies.

De belangrijkste beperking van dit onderzoek is echter dat het voortijdig gestopt is, om eerdergenoemde redenen. Er was tijdens het ontwerpen van de studie, en er is tot op de dag van vandaag, slechts één gegevensbron beschikbaar waarop we onze studie-aannames konden baseren. Hoewel we onze aannames conservatief ingestoken hadden, was er een onvermijdelijk groot risico tot verkeerde aannames daar we ons maar op één bron konden baseren.

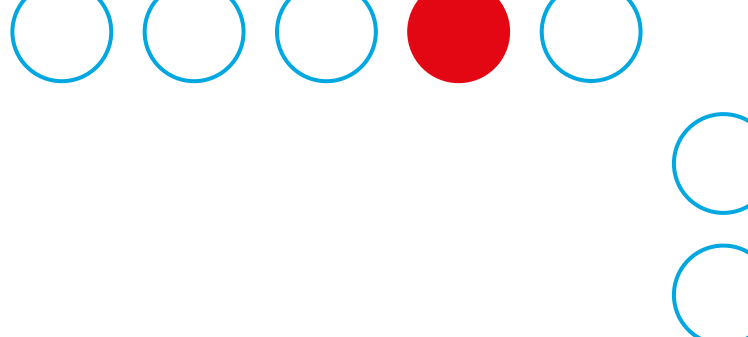
Het voortijdig stoppen heeft ervoor gezorgd dat de power van deze studie tekortschiet en het vermogen om de primaire uitkomst te beoordelen gecompromitteerd is. Het is daarentegen positief dat wel alle eindpuntdata voor alle geïncludeerde patiënten gecollecteerd en gerapporteerd is, waarin een minimaal niet-significant verschil in hemostatische effectiviteit van de vaste dosis vergeleken met de variabele dosis waargenomen wordt. Bovendien is dit momenteel de grootste gerandomiseerde multicenter studie die de effectiviteit van een vaste dosis PCC heeft onderzocht.

Discussie

De resultaten van de PROPER-3 studie laten, onder 199 gerandomiseerde patiënten die PCC nodig hadden voor niet-intracraniale

bloedingen, zien dat zowel een vaste als variabele doseringsstrategie leiden tot zeer goede hemostatische effectiviteit. Effectieve hemostase werd waargenomen bij 87,3% na gebruik van een vaste dosis van 1.000 IE en bij 89,9% na een variabele dosis. Het 95% BI voor het risicoverschil van -2,5% was -13,3% tot 7,9%, dus non-inferioriteit was niet aangetoond op de vooraf geplande marge. De vaste dosis was sneller toegediend met een mediane verkorting van 33 minuten in deur-tot-naaldtijd terwijl in beide doseergroepen een vergelijkbare verhouding patiënten een postinfusie-INR van 2,0 of lager bereikten.

Van de 310 geplande inclusies in de oorspronkelijk berekende steekproefgrootte, waren er slechts 199 gehaald tot het moment van voortijdige beëindiging van de studie. Een sterk teruggelopen inclusiesnelheid gedurende langere tijd, mede door de opmars van de direct werkende orale anticoagulantia, dwong ons de vereiste steekproefomvang opnieuw te berekenen gebruikmakende van het daadwerkelijk waargenomen risicoverschil in uitkomst tussen de groepen. Een negatief daadwerkelijk risicoverschil van -2,5% werd gevonden, in tegenstelling tot het vooraf verwachte positieve verschil van +4% op basis van eerder werk. Het waargenomen risicoverschil leidde in de herberekening derhalve tot een grotere steekproefomvang, hetgeen onverenigbaar was met de sterk afgenomen inclusiesnelheid. Dit leidde tot het besluit de studie voortijdig te beëindigen.



Vanwege het voortijdig stoppen en bijgevolg het tekort aan power om de hypothese voor de primaire uitkomst te toetsen, is er met een (ongeplande) Bayesiaanse analyse gekeken wat de *waarschijnlijkheid* is dat de vaste dosis non-inferieur is aan de variabele dosis. Uit de Bayesiaanse analyse blijkt er 76% *a-posteriori* kans dat de vaste dosis non-inferieur is aan de variabele dosering, bij een non-inferioriteitsmarge van -6%. Als de non-inferioriteitsmarge op -10% gezet zou worden, dan is de *a-posteriori* kans dat een vaste dosis non-inferieur is zelfs 93%. De Bayesiaanse analyse werd uitgevoerd in de aanname van niet-informatieve voorkennis, ofwel Beta (1,1) priors.

De verkorting in deur-tot-naaldtijd die een vaste dosis oplevert, hier mediaan 33 minuten verkorting, is een bevestiging van de waarneming in eerder niet-gerandomiseerd werk⁴. De vaste dosis is daarmee in belangrijke mate meer in lijn met de eerste aanbeveling van behandelrichtlijnen voor bloedingen, die instrueren om de tijd tot interventie zo kort mogelijk te houden ter voorkoming van verdere complicaties⁹. Door de gerandomiseerde opzet van de studie is deze verkorting in deur-tot-naaldtijd naar alle waarschijnlijkheid volledig toe te schrijven aan het doseerregime; de logistiek was in beide groepen hetzelfde. Hoewel we niet specifiek deze gegevens als uitkomstmaat hebben meegenomen, zagen we dat de indicatie voor PCC bij sommige bloedingscasus zo duidelijk was, dat een INR bij binnenkomst voor indicatiestelling niet nodig was. Dit werkte qua deur-tot-naaldtijd in het voordeel van de vaste dosis. Andere factoren die mogelijk bijgedragen hebben, verband houdende met de variabele dosis, zijn INR-waarden bij binnenkomst bepaald door een laboratoriumtest in plaats van *point-of-care*-tests, dosisberekening en, indien nodig, de daarbij onvermijdelijke besluitvorming over INR-doelwaarde, en vertraging in het klaar maken van het product gezien de grotere mediane dosis.

Een andere belangrijke bevinding is dat de mediane postinfusie-INRs van 1,6 en 1,4 beiden een zeer goede klinische respons in de vaste en variabele groepen produceerden. De postinfusie-INR was 2,0 of kleiner in 91,2% na een vaste dosis en in 91,7% na een variabele dosis. Gezien data over de optimale INR-doelwaarde in VKA-gerelateerde extracranieële bloedingen ontbreken, zetten deze bevindingen vraagtekens bij bloedingsprotocollen die een strikte INR-doelwaarde van 1,5 of lager naleven in twijfel. Er kan zelfs getwijfeld worden aan het algehele principe van het doseren van PCC naar een specifieke INR-doelwaarde toe, in geval van extracranieële bloeding^{10, 11}. De patiënten met niet-effectieve hemostase lieten allen een postinfusie-INR kleiner dan 2,0 zien, met een mediane INR van 1,6 (1,2 tot 1,9) voor zij die een vaste dosis kregen, en mediaan 1,5 (1,1 tot 1,5) voor zij die een variabele dosis kregen (**figuur 4**).

Interessant genoeg was er een tendens naar meer plasmagebruik in de vaste dosis groep. Duidelijk was dat plasma niet ingezet werd als alternatief voor INR-correctie, gezien de meeste van de

ontvangers reeds een postinfusie-INR kleiner dan 2,0 hadden binnen 60 minuten na PCC-toediening (en de helft van deze patiënten zelfs 1,5 of kleiner), en de gemiddelde dosis slechts 1,5 eenheden was. Additioneel PCC na de initiële gerandomiseerde gift werd gezien in vier patiënten in de vaste dosis groep, van wie 2 dit kregen vanwege een gebrek aan hemostatische effectiviteit van de initiële dosis. Als additioneel doseren binnen de primaire uitkomst toegestaan was in de studie, dan zouden deze twee patiënten uiteindelijk beoordeeld worden met effectieve hemostase.

Trombo-embolische voorvallen waren vergelijkbaar in de vaste en variabele dosisgroepen, hoewel de studie ook niet voldoende *gepowered* was om een verschil aan te tonen. Mortaliteit tijdens opname bleek in absolute getallen lager voor de vaste dosis, terwijl de mortaliteit 30 dagen na PCC-gift ongeveer 10% was in beide groepen (8 sterfgevallen in de vaste dosis groep en 10 in de variabele dosisgroep). Deze cijfers zijn in lijn met eerdere studies^{12, 13}.

Een mogelijke *confounder* zou het grotere aantal patiënten met een mechanische klep in de vaste dosisgroep kunnen zijn (11,3% tegen 3,8% in de variabele dosisgroep). Deze patiënten zijn vaak ingesteld op een hogere therapeutische INR, wat kan bijgedragen hebben aan de hogere mediane INR bij binnenkomst in de vaste dosis groep (mediaan 4,55; versus 4,2 in de variabele groep)¹⁴. Daarnaast wordt bij dit type patiënt niet altijd vitamine K toegediend naast de PCC¹⁴, wat een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het lagere aantal patiënten dat vitamine K kreeg in de vaste dosis groep (71,3%; versus 79,7% in de variabele groep). Zowel de hogere mediane INR bij binnenkomst als het lagere aantal vitamine K toedieningen zouden een negatieve invloed gehad kunnen hebben op een deel van de succesvolle uitkomst van de vaste dosis (met andere woorden, zou hebben kunnen geleid tot een onderschatting van de effectgrootte van de vaste dosis).

Tijdens de uitvoering van dit onderzoek zijn er verschillende studies gepubliceerd die een vaste dosis van 1.500 IE beschrijven^{5, 15}. De hemostatische effectiviteit die gezien is in onze studie voor een vaste dosis van 1.000 IE ten opzichte van de variabele dosis geeft geen aanleiding om een vaste dosis van 1.500 IE te overwegen. De meerderheid van de patiënten die een vaste dosis kreeg reageerde qua hemostatische effectiviteit goed op 1.000 IE, terwijl maar 4 patiënten dat niet deden en een additionele dosis nodig hadden. Op basis daarvan zijn we voorstander van een vaste dosis van 1.000 IE met de optie om additioneel te doseren indien noodzakelijk op klinische gronden, in plaats van het verhogen van de initiële vaste dosis naar 1.500 IE.

We zagen een minimaal, niet-significant verschil in het presteren van de vaste dosis in vergelijking met de variabele dosis qua hemostatische effectiviteit, met buiten verwachting een groter

betrouwbaarheidsinterval voor het risicoverschil. Gecombineerd met de afnemende populatie die behandeld wordt met VKA maakt dit het doen van vergelijkende studies naar de vaste dosis en variabele dosis uitdagend. Derhalve, tot non-inferioriteit op hemostatische effectiviteit aangetoond of verworpen is, dienen de praktische implicaties van de doseerstrategieën voor de patiëntzorg zorgvuldig afgewogen te worden.

Concluderend waren we niet in staat om qua hemostatische effectiviteit non-inferioriteit aan te tonen van de vaste dosis van 1.000 IE PCC bij de behandeling van VKA-bloedingen, maar de kortere deur-tot-naaldtijd en het gemak van toediening, gecombineerd met een vergelijkbaar effect op de INR en een goede klinische effectiviteit maken dat de vaste dosis een praktisch alternatief is voor de variabele dosering. ●

Literatuur

1. Sanquin. Cofact (human prothrombin complex) product monograph. *Sanquin: Amsterdam*; 2016.
2. CSL Behring. Beriplex P/N (human prothrombin complex) company core data sheet. *Marburg: CSL Behring*; 2014.
3. Khorsand N, Veeger NJGM, Muller M, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med*. 2011; 21: 116–23.
4. Khorsand N, Veeger NJGM, Van Hest RM, et al. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica*. 2012; 97: 1501–6.
5. Klein L, Peters J, Miner J, et al. Evaluation of fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal. *Am J Emerg Med*. 2015; 33: 1213–8.
6. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 594–622.
7. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2016 https://internisten.nl/files/Richtlijn%20Antitrombotisch%20beleid_def.pdf (accessed September 2020).
8. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 211–4.
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019; 23: 98.
10. Hull RD, Garcia DA. Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. In Leung LK & Tirnauer JS (Eds.), UptoDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/management-of-warfarin-associated-bleeding-or-supratherapeutic-inr> (Last accessed March 24th, 2021)
11. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, et al. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*. 2010; 126: e167-74.
12. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011; 106: 429–38.
13. Brekelmans MPA, Van Ginkel K, Daams JG, et al. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 44: 118–29.
14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 450-500.
15. Astrup G, Sarangarm P, Burnett A. Fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for the emergent reversal of warfarin: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45: 300–5.



Leestips van de redactie!

In de laatste editie van 2021 zijn we een nieuwe rubriek gestart met leestips van de redactie. Het gaat om wetenschappelijke artikelen die in het vakgebied van het betreffende redactielid zijn gepubliceerd en die naar de inschatting van de redactie de moeite waard zijn om de lezers van TTA hierop te attenderen. Ook in deze editie weer een aantal mooie leestips:

Jossi Biedermann:

Lancet. 2022 Nov 4;S0140-6736(22)01999-7. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01999-7. Online ahead of print.

Bivalirudin plus a high-dose infusion versus heparin monotherapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomised trial

Waarom:

Bivalirudine is geassocieerd met betere overleving en minder bloedingen dan heparine bij patienten met een STEMI die PCI ondergaan.

Maarten Beinema:

Diet-Derived Antioxidants Do Not Decrease Risk of Ischemic Stroke: A Mendelian Randomization Study in 1 Million People

Leon G. Martens, Jiao Luo, Ko Willems van Dijk, J. Wouter Jukema, Raymond Noordam and Diana van Heemst

Originally published 19 Nov 2021. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022567> Journal of the American Heart Association. 2021;10:e022567

Waarom:

Het blijkt dat het slikken van extra vitamine C, E etc. niet helpt om een beroerte te voorkomen.

Marieke Kruip:

Antitrombotica ter preventie van cardiovasculaire complicaties

Michael J. Nugteren, Gert J. de Borst, Wout W.A. van den Broek, Jur M. ten Berg, L. Jaap Kappelle, Çağdaş Ünlü

NTVG, 4 juli 2022

Waarom:

Een goed leesbaar en informatief artikel over de medicamenteuze opties ter preventie van cardiovasculaire complicaties.



René Niessen:

Is it possible to make a common reference standard for D-dimer measurements? Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Fibrinolysis.

Sally Bevan and Colin Longstaff

J Thromb Haemost. 2022;20:p498-507.

Waarom:

Opvallend was het onverwachte probleem in stabiliteit van D-dimeer preparaten bij vriezen en ontdooien hiervan echter blijkt toevoeging van trehalose als stabilisator hier mogelijk een oplossing voor te zijn.

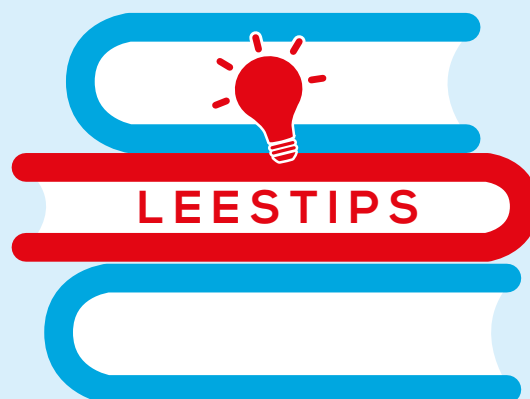
Norbert Groenewegen

De profeet en de idioot

Jonas Jonasson

Waarom:

Na de heel belangrijke vakinhoudelijke bijdragen die door de redactieleden zijn aangedragen is het goed om het jaar 'luchtig' af te sluiten. Jonasson werd eerder bekend met zijn debuutroman 'De 100-jarige man die uit het raam klom en verdween'.





WIJ
WENSEN
U FIJNE
FEESTDAGEN,
EEN MOOIE
JAARWISSELING
EN EEN
GEZOND 2023!



FEDERATIE VAN NEDERLANDSE
TROMBOSEDIENTEN

Colofon

Redactie: Mw. drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer
Dr. J.S. Biedermann, AIOS interne geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus MC, Rotterdam
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN ● fnt@fnt.nl
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 1-2023 is vrijdag 28 april 2023. ● ISSN: 2666-4178
