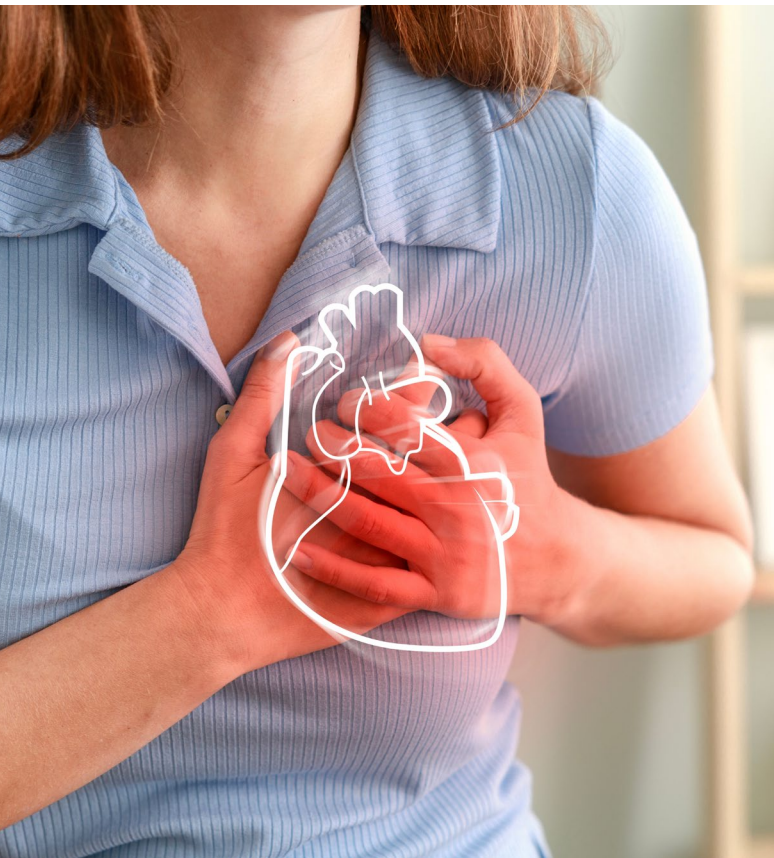


trombose en antistolling



51^E JAARGANG • NUMMER 2 • 2023



Voorwoord

We beginnen deze tweede editie van TTA met een samenvatting van het proefschrift van Renske Olie. In haar proefschrift ligt de focus op het optimaliseren van de antitrombotische behandeling bij hoog-risico patiënten met coronairlijden, waarbij de rol van zowel patiënt-gerelateerde factoren, als diverse laboratoriumtesten (inclusief plaatjesfunctietesten en genetica) geëvalueerd werd.

Hanke Wiegers geeft u een samenvatting van haar proefschrift de 'Preventie en predictie van veneuze trombo-embolie bij vrouwen - focus op zwangerschap en de postpartumperiode'. In de afgelopen decennia is het aandeel vrouwen in klinische onderzoeken toegenomen en is de wetenschappelijke interesse in sekse-specifieke verschillen verbeterd. Desondanks blijven vrouwen ondervetegenwoordigd in hedendaagse gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar cardio-

vasculaire aandoeningen. Dit geldt met name voor onderzoek naar veneuze trombo-embolie. Zij toont in dit proefschrift aan dat succesvolle onderzoeken met zwangere vrouwen mogelijk zijn en moeten worden uitgevoerd!

Darko Mitrovic heeft een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in zeven ziekenhuizen in Nederland. Doel hiervan was een evaluatie van de naleving van protocollen voor het gebruik van antidota en hemostatica onder DOAC-gebruikers in Nederlandse ziekenhuizen. Voor elke patiënt werden gegevens over het gebruik van antidota en hemostatica verzameld en vergeleken met de protocollen. In zijn bijdrage schetst hij de resultaten hiervan.

In Nederland vraagt de Werkgroep Beroertepreventie rond World Stroke Day (29 oktober 2023) aandacht voor atriumfibrilleren. De werkgroep streeft ernaar het aantal beroertes in Nederland te verminderen. Bewustwording en effectieve preventieprogramma's zijn hierbij van groot belang. In zijn bijdrage gaat Melchior Nierman in op een aantal aspecten rond dit onderwerp.

De laatste bijdrage is een samenvatting van Stephan Hendriks van zijn proefschrift 'Riscostratificatie van thuisbehandeling bij patiënten met een acute veneuze trombo-embolie'. Hierin beschrijft hij verschillende studies die gericht zijn op het verbeteren van de risicostratificatie van thuisbehandeling bij patiënten met een longembolie. Daarnaast beschrijft dit proefschrift de huidige situatie van de behandeling van VTE in de Nederlandse praktijk en wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheid van thuisbehandeling bij mensen met een VTE en kanker.

Zoals gebruikelijk sluiten we ook deze editie weer af met een aantal leestips van de redactie voor de komende periode. Komt u zelf een interessant artikel tegen, aarzel dan niet om dit als leestip te melden via fnt@fnt.nl.

Dit was mijn laatste editie als lid van de redactie van TTA. Na ruim 10 jaar is het tijd om het stokje als directeur van de FNT over te dragen. De totstandkoming van dit tijdschrift was altijd een mooie en tegelijk uitdagende klus. Het was een voorrecht om hier samen met de redactieleden aan te werken. Namens de redactie wens ik u heel fijne feestdagen, een mooie jaarwisseling en een gezond 2024!

Norbert Groenewegen, directeur FNT

inhoud



01 Voorwoord

02 Gepersonaliseerde antitrombotische behandeling van hoog-risico patiënten met coronairlijden

06 Preventie en predictie van veneuze trombo-embolie bij vrouwen - focus op zwangerschap en de postpartumperiode

11 Naleving van protocollen voor het gebruik van antidota en hemostatica bij patiënten die behandeld worden met directe orale anticoagulantia

19 Prioriteit in Preventie: Atriumfibrilleren en voorkomen van Beroertes

24 Risicostatificatie van thuisbehandeling bij patiënten met een acute veneuze trombo-embolie

29 Leestips van de redactie!

Gepersonaliseerde antitrombotische behandeling van hoog-risico patiënten met coronairlijden

Renske H. Olie^{1,2,3}

¹ Afdeling interne geneeskunde, sectie vasculaire geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

² Trombose Expertise Centrum, Maastricht UMC+

³ Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Universiteit Maastricht, Maastricht

Promovenda: Renske Olie
Promotores: Prof. dr. Hugo ten Cate
Prof. dr. Jur ten Berg
Copromotor: Dr. Paola van der Meijden

E-mail: renske.olie@mumc.nl

Link naar digitale versie proefschrift: https://www.globalacademicpress.com/ebooks/renske_olie/

Datum promotie: 20 maart 2023

Introductie

Patiënten met coronairlijden die recent een percutane coronair interventie (PCI) hebben ondergaan, worden traditioneel behandeld met duale antiplaatjestherapie (DAPT). DAPT bestaat uit acetylsalicylzuur in combinatie met één van de drie beschikbare P2Y12-remmers; clopidogrel, prasugrel of ticagrelor. Ondanks het gebruik van DAPT treedt bij circa 10% van de patiënten binnen 12 maanden een nieuw ischemisch event op (myocardinfarct, beroerte, overlijden aan hartvaatziekten). Bovendien treden regelmatig bloedingscomplicaties op tijdens de behandeling met DAPT. Alhoewel er duidelijke richtlijnen bestaan met adviezen over de duur en de soort van de P2Y12-remmers, is er over de groep hoog-risico patiënten met multipede risicofactoren voor het krijgen van bloedingen of nieuwe ischemie veel minder bekend. Deze patiënten zijn vanwege hun leeftijd of comorbiditeit vaak uitgesloten van de gerandomiseerde multicenter studies waarop de internationale richtlijnen gebaseerd zijn. De focus van dit proefschrift ligt op het optimaliseren van de antitrombotische behandeling bij deze patiënten met multipede risicofactoren, waarbij de rol van zowel patiënt-gerelateerde factoren, als diverse laboratoriumtesten (inclusief plaatjesfunctietesten en genetica) geëvalueerd werd.

Bloedingen en recidief cardiovasculaire events

De basis van de studies beschreven in dit proefschrift wordt gevormd door een prospectieve observationele cohort studie, uitgevoerd in het Trombose Expertise Centrum van het Hartvaatcentrum in het Maastricht UMC+¹. In dit cohort zijn 524 hoog-risico patiënten die behandeld werden met duale of triple antitrombotische therapie gedurende 12 maanden na hun PCI gevolgd. In die periode hebben 254 patiënten (48,5%) één of meerdere bloedingssymptomen gehad, die geclassificeerd werden volgens de BARC (Bleeding Academic Research Consortium) definitie². Hoewel het bij de meeste patiënten ging om een milde bloeding (BARC type 1), kregen toch 92 (17,5%) patiënten te maken met een BARC 2 of 3 bloeding, waarbij consultatie, diagnostiek, interventie, bloedtransfusie en/of ziekenhuisopname noodzakelijk was. Naast bloedingscomplicaties kreeg ook 13,2% te maken met een nieuw cardiovasculair event (myocardinfarct, beroerte, overlijden). Deze incidenties van zowel bloedingen als ischemische events zijn veel hoger dan zoals die gerapporteerd zijn in de algemene PCI-populatie, wat de noodzaak voor verbetering van methodes voor risicostratificatie bij patiënten met multipede risicofactoren onderstreept.

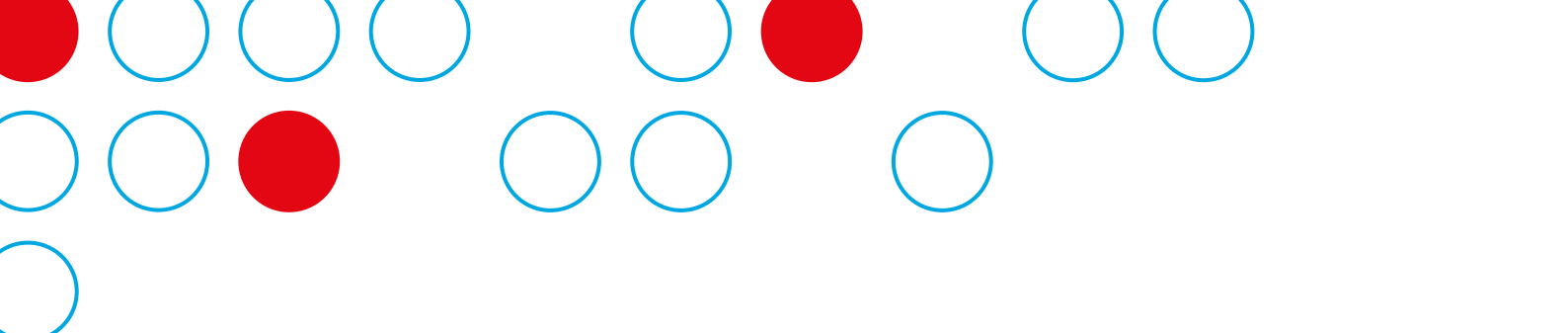
Plaatjesfunctietesten en genotypering

Een van de methodes voor betere risicostratificatie is het inzetten van laboratoriumtesten. Zo werden bij alle patiënten in het cohort drie verschillende plaatjesfunctietesten (PFTs) verricht (VerifyNow P2Y12, Multiplate ADP en Light Transmission Aggregometry (LTA) ADP20). Uit eerder onderzoek was al bekend dat de overeenstemming tussen de PFTs slechts matig is³.

Daarnaast is het discutabel of de voorgestelde referentiewaarden⁴ voor de verschillende testen wel toepasbaar zijn in een geselecteerde hoog-risico populatie. Zo was de gemiddelde waarde van de Multiplate ADP in dit cohort 47,7 AU (de gangbare referentiewaarde is 19-46 AU), hetgeen een indicatie is voor (te) hoge plaatjesreactiviteit, terwijl juist de bloedingscomplicaties in deze populatie de overhand hebben. Gebaseerd op een combinatie van klinische factoren, nieuwe ischemische events, bloedingsvragenlijsten, bijwerkingen, laboratoriumtesten en/of het resultaat van PFTs hebben we bij 15% van het cohort het type, de dosering en/of de duur van de P2Y12-remitter gewijzigd gedurende follow-up, in een poging om het risico op complicaties te verlagen. Daarom hebben we niet kunnen evalueren of de PFTs voorspellend zijn voor bloedingen of ischemische complicaties in dit cohort, en welke van de PFTs daarvoor het meest accuraat is. Naast het inzetten van PFTs om de werking van clopidogrel (en andere P2Y12remmers) te evalueren, wordt ook het bepalen van het CYP2C19 genotype gebruikt om een inschatting te maken van de werking van clopidogrel. Clopidogrel is een prodrug die na inname via diverse metaboliseringsstappen omgezet moet worden in de actieve metaboliet⁵. In deze metabolisering speelt het cytochroom P450 (CYP) enzym CYP2C19 een belangrijke rol⁶. In geval van een loss-of-function allel (*2 of *3 allel) zal minder werkzame metaboliet van clopidogrel gevormd worden. We hebben het effect onderzocht van de genetische variaties in de metabolisatie van clopidogrel op de uitkomst van de drie verschillende plaatjesfunctietesten. Uit eerder onderzoek was reeds bekend dat de uitkomsten van deze drie testen binnen één patiënt vaak slecht overeenkomen, en de hypothese was dat deze slechte overeenkomst mogelijk te wijten zou kunnen zijn aan een verschillend effect van genetische variatie op het testresultaat⁷. De clopidogrelgebruikers werden op basis van het CYP2C19 genotype in vier groepen ingedeeld; slechte, intermediaire, normale en snelle metaboliseerders. Vervolgens werden de uitkomsten van de drie PFTs vergeleken tussen deze groepen. Het onderzoek liet zien dat bij de VerifyNow en LTA het effect van genetica duidelijk weerspiegeld werd in het testresultaat. Met andere woorden: de plaatjesreactiviteit van slechte metaboliseerders was trapsgewijs hoger dan van intermediaire, normale en snelle metaboliseerders. Bij de Multiplate test was dit echter niet het geval. De conclusie was dan ook dat, naast verschillen in testprincipe en de invloed van verschillende patiëntgerelateerde factoren, de genetische variaties in clopidogrel-metabolisme gedeeltelijk verantwoordelijk zijn voor de matige overeenkomst in PFTs.

Globale stollingstesten

In plaats van specifieke assays die slechts één specifiek aspect van de hemostase evalueren (zoals de PFTs) zouden mogelijk ook globale stollingstesten kunnen helpen in het voorspellen van bloedingen en recidief cardiovasculaire events bij patiënten die antitrombotische medicatie gebruiken. Bij arteriële trombose



spelen tenslotte niet alleen de trombocyten een belangrijke rol, maar ook inflammatie en de secundaire hemostase. Daarom hebben we in het cohort ook twee globale assays ingezet: trombinegeneratie (TG) en rotational thromboelastography (ROTEM). Deze testen werden ingezet 1 maand na de PCI en vervolgens werden de resultaten van de patiënten die een BARC 2 of 3 bloeding kregen in de daarop volgende maanden vergeleken met de resultaten van de 'niet-bloeders'. TG werd ingezet met plaatjesarm plasma, waardoor de verschillen tussen patiënten mét en zonder bloedingen niet toegeschreven kunnen worden aan de bloedplaatjesreactiviteit. We zagen dat verschillende parameters van TG (ETP, peak height, velocity index) significant lager waren bij patiënten met DAPT die later een bloedingscomplicatie kregen⁸. Dit zagen we ook bij de ROTEM test: DAPT-patiënten die later tijdens follow-up een bloeding kregen hadden een significant verlengde EXTEM CT waarde in vergelijking met patiënten zonder bloeding⁹. De conclusie was dat zowel TG als ROTEM de potentie hebben om patiënten te identificeren met een verhoogd bloedingsrisico tijdens behandeling met DAPT. De ROTEM testen lieten daarnaast zien dat in vergelijking met patiënten zónder coronairlijden en zónder antitrombotische medicatie, de PCI-patiënten stevigere stolsels maken, met tevens een verminderde fibrinolyse-capaciteit.

Triple therapie versus duale therapie

Het tweede deel van het proefschrift gaat over behandelingsstrategieën bij patiënten met coronairlijden. De WOEST2-studie is een groot prospectief cohortonderzoek dat is uitgevoerd in verschillende ziekenhuizen in Nederland en België, waarbij de behandeling met duale (orale anticoagulantia met één trombocytenaggregatieremmer) of triple antitrombotische therapie (orale antistolling met DAPT) vergeleken werd bij patiënten met zowel coronairlijden als een indicatie voor antistolling (atriumfibrilleren of mechanische hartklep). 1075 patiënten met antistolling die een PCI ondergingen namen deel aan dit onderzoek, waarin ook 160 patiënten uit het Maastrichtse cohort werden geïncludeerd¹⁰. Deze keuze tussen duale of triple antitrombotische therapie werd gemaakt door de behandelend cardioloog. Bij de patiënten die behandeld werden met duale therapie traden significant minder bloedingscomplicaties op vergeleken met triple therapie, zonder dat er meer cardiovasculaire events optraden. Deze resultaten tonen aan dat triple therapie voorbehouden moet zijn aan patiënten met een heel hoog risico op ischemische complicaties en met slechts een beperkt bloedingsrisico.

Tenslotte werd de impact van de trombocytenaggregatieremmer vorapaxar op verschillende biomarkers van de stolling onderzocht. Vorapaxar is een selectieve antagonist van de protease-activated receptor 1 (PAR-1), en blokkeert op die manier de plaatjesactivatie door trombine. Vraagstelling van het onderzoek was of het voordelige effect van vorapaxar bovenop DAPT bij

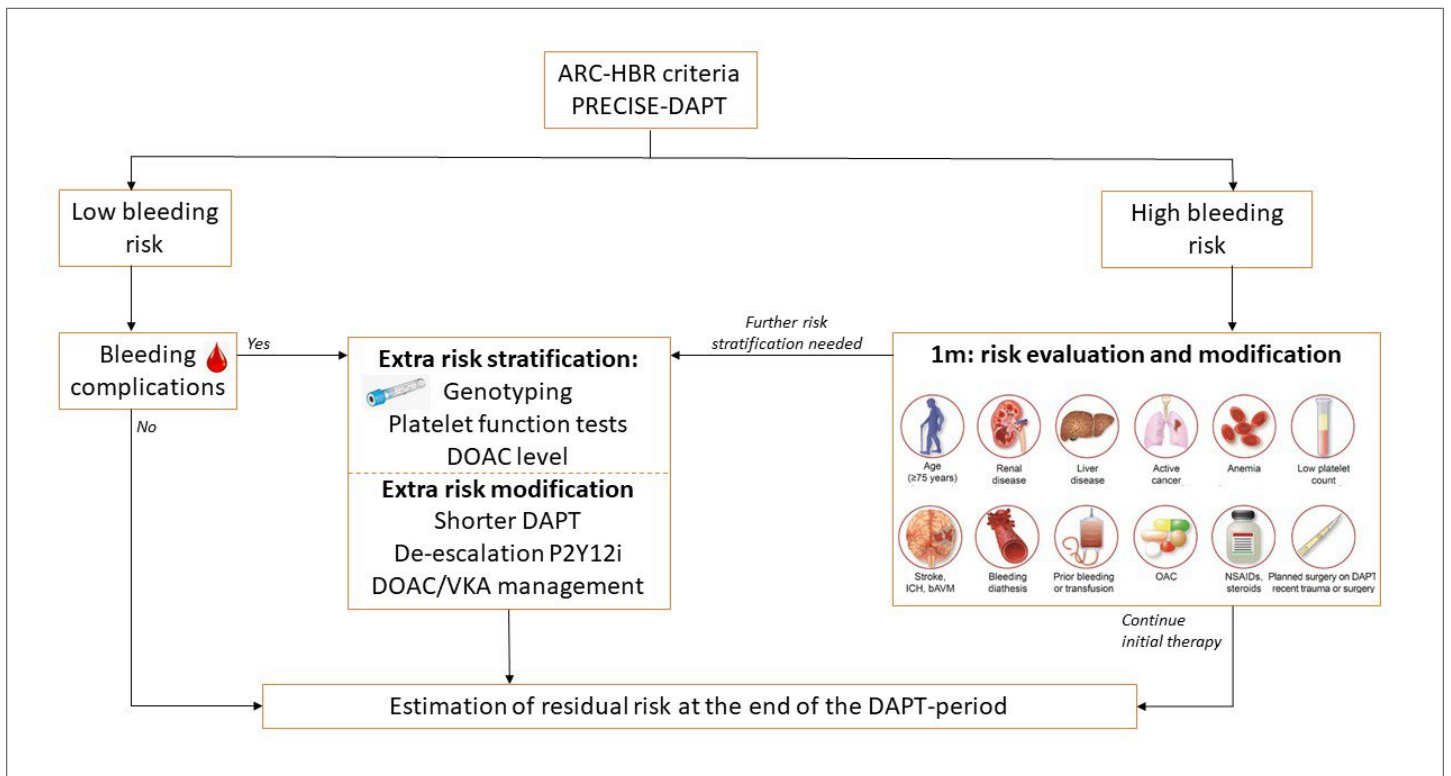
patiënten met stabiel coronairlijden alleen toe te schrijven was aan meer potente remming van de trombocyten of dat er een additioneel (indirect) effect is op de trombinegeneratie door een verminderde beschikbaarheid van geactiveerde bloedplaatjes als procoagulant oppervlak waarop de tenase en protrombinase complexen gevormd kunnen worden. Een dergelijk effect konden wij echter niet aantonen: levels van factor IXa-antitrombine, factor Xa-antitrombine en trombine-antitrombine complexen waren vergelijkbaar tussen patiënten die behandeld werden met vorapaxar en controle patiënten¹¹.

Conclusie

Behandelaars van hoog-risico patiënten met coronairlijden zullen alle klinische en laboratorium aspecten, tezamen met de uitkomst van risicoscores en bij sommige patiënten ook van PFTs of genotypering moeten wegen om tot een geïndividualiseerde antitrombotische strategie te komen. Bovendien zal deze strategie regelmatig geëvalueerd moeten worden, omdat de bloedingsrisico's en risico's op recidief cardiovasculaire events over de tijd kunnen veranderen, vooral indien zich tijdens de behandeling complicaties voordoen. Een algoritme voor de behandeling van hoog-risico patiënten (**figuur 1**) zou kunnen helpen om deze patiënten enerzijds te identificeren, en anderzijds de antitrombotische behandeling te personaliseren en optimaliseren. Een multidisciplinair antitrombotisch spreekuur zoals beschreven in dit proefschrift zou daarbij uitkomst kunnen bieden. ●

Literatuurlijst

1. Olie RH, van der Meijden PEJ, Vries MJA, et al. Antithrombotic therapy in high-risk patients after percutaneous coronary intervention; study design, cohort profile and incidence of adverse events. *Neth Heart J*. 2021;29:525-35. DOI: 10.1007/s12471-021-01606-2
2. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125:1424-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060871
3. Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, et al. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:11-7. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw026
4. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1521-37. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.03.034
5. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs*. 1997;54:745-50; discussion 751. DOI: 10.2165/00003495-199754050-00006
6. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect



Figuur 1. Voorgesteld algoritme voor de risicostratificatie van PCI patiënten

Afkortingen: ARC-HBR; Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, DOAC; direct oral anticoagulants, DAPT; dual antiplatelet therapy, VKA; vitamin K antagonist, ICH; intracranial haemorrhage, bAVM; brain arteriovenous malformation, OAC; oral anticoagulants, NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs. (Figuur gebaseerd op Urban et al., Circulation 2019 (12))

and clinical efficacy of clopidogrel therapy. JAMA. 2009;302:849-57. DOI: 10.1001/jama.2009.1232

7. Olie RH, Hensgens RRK, Wijnen P, et al. Differential Impact of Cytochrome 2C19 Allelic Variants on Three Different Platelet Function Tests in Clopidogrel-Treated Patients. J Clin Med. 2021;10:3992. DOI: 10.3390/jcm10173992
8. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA. 2010;303:754-62. DOI: 10.1001/jama.2010.181
9. Hulshof AM, Olie RH, Vries MJA, et al. Rotational Thromboelastometry in High-Risk Patients on Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. Front Cardiovasc Med. 2021;8:788137. DOI: 10.3389/fcvm.2021.788137
10. Bor WL, de Veer AJW, Olie RH, et al. Dual versus triple antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the prospective multicentre WOEST 2 Study. EuroIntervention. 2022;22:e303-e13. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00703
11. Olie RH, van der Meijden PEJ, Spronk HMH, et al. Effects of the PAR-1 Antagonist Vorapaxar on Platelet Activation and Coagulation Biomarkers in Patients with Stable Coronary Artery Disease. TH Open. 2019;3:e259-e62. DOI: 10.1055/s-0039-1695710
12. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Consensus Document From the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2019;40:2632-53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz372

Preventie en predictie van veneuze trombo-embolie bij vrouwen - focus op zwangerschap en de postpartumperiode

Hanke M.G. Wiegiers^{1,2}

¹ Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam

UMC – locatie AMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

² Afdeling Gynaecologie en Obstetrie, Spaarne Gasthuis, Haarlem

Promovenda: Hanke M.G. Wiegiers (afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC – locatie AMC, Amsterdam; afdeling Gynaecologie en Obstetrie, Spaarne Gasthuis, Haarlem)

Promotor: Prof. dr. Saskia Middeldorp (afdeling Interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen)

Copromotores: Dr. Nick van Es (afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC – locatie AMC, Amsterdam)

Dr. Wessel Ganzevoort (afdeling Gynaecologie en Obstetrie, Amsterdam UMC – locatie AMC, Amsterdam)

E-mail: h.m.wiegiers@amsterdamumc.nl

Link naar digitale versie proefschrift: [Progress in prevention and prediction of venous thromboembolism in women \(uva.nl\)](https://www.uva.nl)

Promotiedatum: 17 maart 2023

De noodzaak van de inclusie van vrouwen in onderzoek

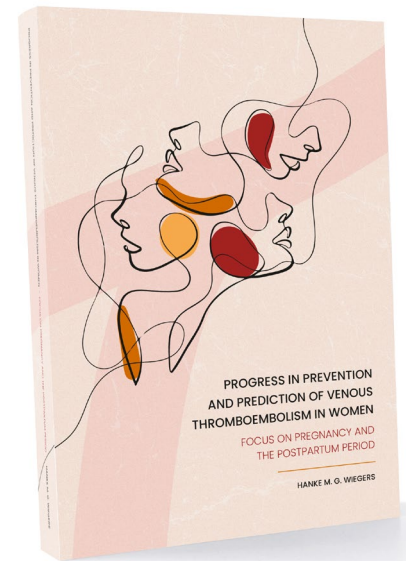
In de afgelopen decennia is het aandeel vrouwen in klinische onderzoeken toegenomen en is de wetenschappelijke interesse in sekse-specifieke verschillen verbeterd¹. Desondanks blijven vrouwen ondervertegenwoordigd in hedendaagse gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar cardiovasculaire aandoeningen². Dit geldt met name voor onderzoek naar veneuze trombo-embolie (VTE), waarbij niet alleen de sekseverschillen voor predictie en preventie essentieel zijn, maar ook in de context van zwangerschap en het kraambed. VTE tijdens de zwangerschap blijft één van de belangrijkste oorzaken van maternale sterfte. In Nederland wordt 17,5% van alle maternale sterfgevallen toegeschreven aan VTE, wat nog eens onderstreept dat onderzoek naar VTE bij zwangere vrouwen noodzakelijk is³.

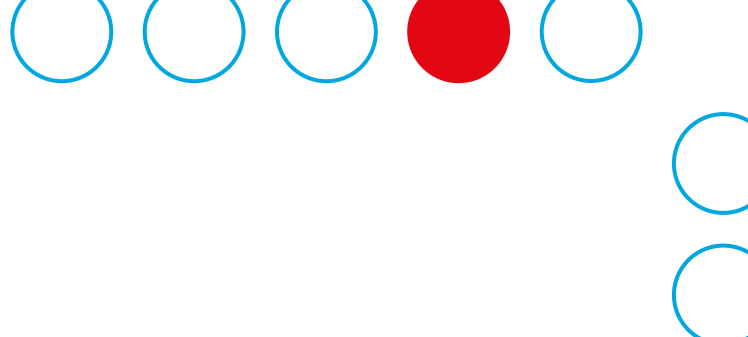
Redenen voor de ondervertegenwoordiging van vrouwen in onderzoeken zijn onder andere een hogere prevalentie van comorbiditeiten en een oudere leeftijd van het begin van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen in vergelijking met mannen^{4,5}. Bovendien is 'child-bearing potential' een veelvoorkomend exclusiecriteria in klinische onderzoeken en voorkomt hiermee deelname van jongere vrouwen in veel onderzoeken⁶. De ondervertegenwoordiging van vrouwen in klinisch onderzoek, dat dient als basis voor de klinische praktijk en richtlijnaanbevelingen, kan het vertrouwen in therapeutische beslissingen verzwakken en leiden tot minder therapietrouw. Dit

geldt met name voor speciale populaties zoals zwangere of borstvoeding gevende vrouwen, omdat ze over het algemeen worden uitgesloten van klinische onderzoeken vanwege het potentiële risico voor het kind; al dan niet gerechtvaardigd. Ondanks de oproep om zwangere vrouwen te includeren in medisch onderzoek, is het nog steeds gebruikelijk om hen te excluderen⁷. De ondervertegenwoordiging van zwangere vrouwen in klinisch onderzoek resulteert in een groter gebruik van off-label geneesmiddelen waarvoor geen substantiële gegevens over veiligheid, effectiviteit en risico voor de foetus beschikbaar zijn⁸⁻¹⁰.

Vooruitgang in preventie van VTE

In hoofdstuk 3 en 4 van dit proefschrift worden de resultaten van de Highlow studie, een grote, klinische, internationale gerandomiseerde studie, gepresenteerd, waarin de effectiviteit en veiligheid van een intermediaire dosis ten opzichte van een lage dosis laag-moleculgewicht heparines (LMWH) werd onderzocht bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE. Richtlijnen geven geen duidelijke aanbeveling voor de dosering van tromboseproylaxe, omdat hiervoor evidence ontbreekt¹¹⁻¹³. De resultaten van de Highlow studie toonden aan dat een vaste lage dosis LMWH tijdens de zwangerschap effectief en veilig is om zwangerschapsgerelateerde recidief VTE te voorkomen¹⁴. Dat de intermediaire dosis LMWH tijdens de postpartumperiode effectiever lijkt te zijn, is een interessante bevinding. De redenen hiervoor zijn nog onduidelijk, maar sterke





protrombotische risicofactoren na de bevalling, zoals postpartumbloedingen of een keizersnede, zouden hieraan kunnen bijdragen. Dit zou in de toekomst onderzocht moeten worden in een gerandomiseerde studie. Echter, benoemd moet worden dat het uitvoeren en ontwerpen van een nieuw gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek om de optimale postpartum dosis te bepalen, kan worden bemoeilijkt door logistieke uitdagingen¹⁵, aangezien het in de Highlow studie 7 jaar duurde om 1.110 deelnemers uit 67 centra in 9 landen te werven. Momenteel zijn we bezig een post-hoc analyse met data uit de Highlow studie om te evalueren of specifieke protrombotische risicofactoren na de bevalling hebben bijgedragen aan het verschil in effectiviteit tussen de ante- en postpartumperiode.

In hoofdstukken 9 en 10 hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd die inzicht gaven in het risico op recidief VTE na een eerste VTE geassocieerd met oestrogeenhoudende anticonceptiva. Momenteel zijn richtlijnen tegenstrijdig over de optimale behandelduur. Zo suggereren de richtlijnen van de American Society of Hematology (ASH) een kortdurende behandeling met anticoagulantia van VTE uitgelokt door een 'minor transient risk' factor, waaronder anticonceptiva die oestrogeen bevatten, op basis van een laag risico op recidief VTE¹⁶. De European Society of Cardiology (ESC) stelt daarentegen dat overwogen moet worden om behandeling voor onbepaalde tijd te overwegen bij vrouwen met VTE gerelateerd aan oestrogeenhoudende anticonceptiva op basis van een geschat langdurig risico op recidief VTE van 3-8% per jaar¹⁷. In onze systematische review en meta-analyse vonden we een laag risico op recidief VTE gerelateerd aan oestrogenen van 1,57% per jaar na het stoppen van antistolling én de oestrogenen, hetgeen suggereert dat kortdurende behandeling met anticoagulantia voldoende is. Andere onderzoeken hebben aangetoond dat vrouwen met hormonale risicofactoren in combinatie met aanvullende risicofactoren zoals obesitas, positieve D-dimeer en de aanwezigheid van post-trombotisch syndroom een hoger risico op recidief VTE kunnen hebben. Zoals bijvoorbeeld gesuggereerd door de HERDOO-2 studies¹⁸, hebben deze vrouwen mogelijk een meer geïndividualiseerde benadering nodig met betrekking tot de duur van anticoagulantia. Gezien de klinische en statistische heterogeniteit in ons onderzoek en de methodologische beperkingen van de geïnccludeerde studies zou dit idealiter nogmaals onderzocht moeten worden in een meta-analyse van individuele patiëntgegevens (IPDMA)¹⁹, welke momenteel wordt uitgevoerd.

Vooruitgang in predictie van VTE

In Hoofdstuk 6 hebben we de relatie geëvalueerd tussen specifieke zwangerschapscomplicaties en het risico op VTE later in het leven door de Nederlandse Perined-registratie te koppelen

aan gegevens van antistollingsklinieken. De Perined-registratie omvat bijna alle bevallingen in Nederland, waardoor de gegevens extreem waardevol zijn. De koppeling resulteerde in de inclusie van meer dan 1 miljoen zwangere vrouwen, waarin we onderzochten of vrouwen met een ernstig 'klein-voor-de-zwangerschapsduur' (SGA) kind een verhoogd risico liepen om later in het leven VTE te ontwikkelen. Vrouwen met ernstige SGA liepen ongeveer 2,2 keer meer risico op het ontwikkelen van VTE tijdens de zwangerschap, maar ook na de bevalling en later in het leven, met een hazard ratio van 1,4. Mogelijk zou het hebben van ernstige SGA een voorspellende marker zijn voor het risico op VTE tijdens de zwangerschap en tot drie maanden na de bevalling, evenals later in het leven. Onderzoeken zijn nodig om te evalueren of SGA in combinatie met andere voorspellers deel kan uitmaken van predictiemodellen.

In hoofdstuk 5 hebben we de absolute incidentie van oppervlakkige veneuze trombose (SVT) geschat in een grootschalige landelijke studie in Denemarken tijdens de zwangerschap en de postpartumperiode. We vonden een SVT-incidentie van 0,58 per 1.000 patiëntjaren tijdens de zwangerschap en in de postpartumperiode. Deze lage incidentie van SVT kan een onderschatting zijn, aangezien alleen ziekenhuisdiagnoses werden meegenomen en de diagnose moest worden bevestigd met ICD-10-codes. Echter, bij vrouwen die SVT hadden tijdens de zwangerschap, was het risico om tijdens dezelfde zwangerschap of postpartumperiode VTE te ontwikkelen bijna zo hoog als 10%. Deze bevindingen suggereren sterk dat een SVT diagnose tijdens de zwangerschap moet worden behandeld met anticoagulantia, niet alleen voor symptoomverlichting, maar ook om zwangerschapsgerelateerde VTE te voorkomen. Dit is in lijn met de aanbeveling van de ASH-richtlijn 2018 die het gebruik van LMWH adviseert voor vrouwen met een SVT¹². Echter, het optimale middel, de dosis en de duur van de behandeling bij zwangere vrouwen zijn onzeker. Anticoagulantia die worden gebruikt in de algemene populatie, zoals fondaparinux, rivaroxaban of LMWH, zijn mogelijk niet veilig of even effectief, en het is ook onbekend of 45 dagen behandeling voldoende is, aangezien zwangerschap een persisterende risicofactor blijft tot het einde van de kraamtijd. Idealiter zou de optimale dosis en duur van LMWH moeten worden onderzocht in een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin verschillende doses en duur van LMWH worden vergeleken. Aangezien dit uitdagend kan zijn, zou het al uiterst waardevol zijn om vrouwen met een diagnose van SVT tijdens de zwangerschap te includeren in een prospectieve cohortstudie, inclusief SVT-diagnoses van huisartsen en verloskundigen²⁰. Met gegevens hieruit kunnen we vrouwen identificeren die een verhoogd risico lopen op VTE na een diagnose van SVT, wat een meer geïndividualiseerde aanpak mogelijk maakt²¹.

Toekomstperspectieven

Verbetering van therapietrouw

LMWH is het voorkeursgeneesmiddel tijdens de zwangerschap, omdat het de placenta niet passeert en er dus geen risico is voor de foetus¹³. Dagelijkse injecties vormen echter een last voor vrouwen en in de Highlow studie was de therapietrouw suboptimaal. Geplande secundaire analyses van Highlow zullen zich meer richten op veelvoorkomende bijwerkingen van LMWH, zoals blauwe plekken en type IV allergische huidreacties (jeuk en huiduitslag). Observatieve onderzoeken rapporteren deze bijwerkingen bij 1,8% tot 42% van de zwangere vrouwen die LMWH gebruiken, maar op basis van onze klinische ervaring zijn de lagere schattingen waarschijnlijk het gevolg van onderrapportage²²⁻²⁶. We zullen verder onderzoeken hoe vaak vrouwen overstapten naar een ander type of dosis LMWH vanwege bijwerkingen en of dit vaker voorkwam in de groep met de intermediaire dosis. Dit zal bijdragen aan het optimaliseren van kennis voor deze specifieke patiëntenpopulatie. Zorgvuldige begeleiding en patiëntenvoorlichting zijn cruciaal. Voorlichtingsmateriaal voor patiënten, waarin we zullen ingaan op 'hoe te injecteren' en 'wat te verwachten', kan nuttig zijn bij de verwachtingen van vrouwen en ook van hun partners. Wisselen naar een ander type LMWH verlicht vaak allergische huidreacties. Voorlichting en bewustwording met betrekking tot deze mogelijkheden zijn essentieel om vrouwen te helpen het gebruik van LMWH te accepteren en verdragen.

In de afgelopen jaren zijn directe orale anticoagulantia (DOAC's) de aanbevolen behandeling en secundaire preventie geworden voor VTE in de algemene bevolking¹⁷. DOAC's zijn gemakkelijk te gebruiken omdat ze oraal worden toegediend in vaste doses zonder routinematige monitoring. Hierdoor zouden zij de therapietrouw van tromboseprofylaxe kunnen verbeteren. DOAC's worden echter niet aanbevolen tijdens de zwangerschap omdat ze de placenta passeren en kennis over mogelijke teratogene effecten beperkt is²⁷. Onlangs omvatte een grote retrospectieve cohortstudie 1.193 individuele meldingen van DOAC-blootstelling bij zwangere vrouwen en de gegevens suggereren dat DOAC-blootstelling tijdens de zwangerschap geen hoog risico op embryopathie met zich meebrengt²⁸. Desalniettemin ondersteunen deze gegevens, gezien de beperkingen van deze studie, waaronder een onvoldoende steekproefgrootte om zeldzame bijwerkingen op te sporen, het gebruik van DOAC's tijdens de zwangerschap niet²⁷.

Andere ontwikkelingen op het gebied van anticoagulantia zijn onder meer remming van factor XI. In drie fase 2-onderzoeken was factor XI-remming effectief in het voorkomen van postoperatieve VTE na een knieprothese in vergelijking met enoxaparine, zonder het risico op bloedingen te verhogen²⁹⁻³¹. Ook de resultaten van de fase 2 onderzoeken bij patiënten met

atriumfibrilleren, een acuut herseninfarct of een acuut coronair syndroom zijn veelbelovend. De effectiviteit en veiligheid moeten nu worden aangetoond in toekomstige fase 3 onderzoeken. Voor de zwangere populatie zijn onderzoeken met betrekking tot placentaire passage, opname in moedermelk en veiligheid en werkzaamheid tijdens de zwangerschap belangrijk.

Voortzetten van samenwerkingen

Het succes van de Highlow studie kan worden toegeschreven aan verschillende factoren. Een belangrijke reden is de samenwerking tussen en betrokkenheid van gynaecologen, internisten, kinderartsen en verpleegkundigen die bereid waren deel te nemen aan deze investigator-initiated studie, ondanks beperkte financiering. Meerdere specialismen zijn betrokken bij de behandeling en begeleiding na een VTE diagnose. Dit vereist een multidisciplinaire aanpak in toekomstige klinische onderzoeken, evenals multinationale samenwerking in klinische onderzoeken bij zwangerschap en VTE. Het succes van de samenwerking lag in het kader van internationale en nationale VTE-onderzoeksnetwerken zoals INVENT-VTE (internationaal), Dutch Thrombosis Network (DTN, Nederland), INNOVTE (Frankrijk) en INVITE (Ierland). De voltooiing van de Highlow studie toont aan dat academische onderzoeksnetwerken klinisch onderzoek naar VTE kunnen versnellen in specifieke patiëntenpopulaties³². Bovendien zijn veel onderzoeken in dit proefschrift mogelijk gemaakt door internationale samenwerkingen. We hadden de mogelijkheid om kennislacunes op het gebied van VTE gerelateerd aan zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd aan te pakken met analyses in grote landelijke observationele studies, een gerandomiseerde gecontroleerde studie en meta-analyses. Daarom juichen we (internationale) samenwerking sterk toe om toekomstige onderzoeksvragen aan te pakken.

Het verbeteren van bewustwording onder vrouwen en zorgverleners

In deel 2 van dit proefschrift hebben we onderzoeksvragen behandeld met betrekking tot "vrouwen in de vruchtbare leeftijd", een groep waar behoefte is aan op bewijs gestoelde behandelingen. Zo is het effect van DOAC's op menstrueel bloedverlies een onderbelicht thema. Dit medische probleem kan, als het niet tijdig wordt geïdentificeerd en aangepakt, leiden tot verminderde kwaliteit van leven, verminderde therapietrouw en uiteindelijk zelfs een recidief VTE. In hoofdstuk 8 bespreken we de rationale en opzet van de MEDEA studie, een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de optimale behandelstrategieën bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies gerelateerd aan het gebruik van anticoagulantia. In de MEDEA studie worden vrouwen die last hebben van hevig menstrueel bloedverlies tijdens behandeling met een factor Xa-remmer, zoals rivaroxaban, edoxaban of apixaban, gerandomiseerd tussen het continueren van de factor Xa-

remmer, overstappen naar dabigatran of het starten van tranexaminezuur. Dit is het eerste onderzoek dat DOAC's in deze populatie met elkaar vergelijkt. Hoewel het probleem van hevig menstrueel bloedverlies tijdens gebruik van anticoagulantia veelvoorkomend is en invaliderend kan zijn, was de werving van patiënten in Nederland moeilijk, resulterend in een zeer trage inclusiesnelheid. De redenen hiervoor waren niet geheel duidelijk, maar het aantal vrouwen dat dit probleem ervaarde, was waarschijnlijk lager dan van te voren verwacht. Bovendien worden vrouwen vaak behandeld met kortdurende antistolling van drie maanden, waarna het stoppen van de antistolling ook het probleem van hevige menstruaties zal verminderen. Bovendien kan de werving worden bemoeilijkt door onvoldoende bewustzijn van het onderzoek onder artsen, onderzoekers en potentiële deelnemers.

Toekomstige initiatieven moeten gericht zijn op het vergroten van het bewustzijn dat hevig menstrueel bloedverlies vaak voorkomt bij vrouwen die beginnen met antistollingsmiddelen, vooral in de eerste maanden na de start. Het is belangrijk dat artsen, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en physician assistants zich hiervan bewust zijn en actief vragen naar hevig menstrueel bloedverlies. We hebben gemerkt dat veel vrouwen hevige menstruaties als normaal beschouwen en zien als onderdeel van de antistollingsbehandeling. Echter, als het bewustzijn in de loop van de tijd toeneemt en hevige menstruaties worden erkend als een aanzienlijk probleem dat ook de kwaliteit van leven negatief kan beïnvloeden, kunnen we de inclusie van vrouwen in onderzoeken die dit probleem behandelen verbeteren.

Andere belangrijke ontwikkelingen zijn dat pilotonderzoeken voor haalbaarheid steeds gebruikelijker worden voordat grootschalige onderzoeken worden gestart. Een belangrijk voorbeeld is de PARTUM studie [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04153760]. Het doel van dit pilotonderzoek is om te bepalen of het haalbaar is om een volledig multicenter gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek uit te voeren om te evalueren of een lage dosis aspirine effectief en veilig is bij het voorkomen van postpartum VTE bij vrouwen met een verhoogd risico, vergeleken met placebo. Een volledig gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek wordt alleen uitgevoerd als het pilotonderzoek haalbaar blijkt te zijn. Pilot-haalbaarheidsstudies voorkomen voortijdige beëindiging van volledige onderzoeken met onduidelijke resultaten.

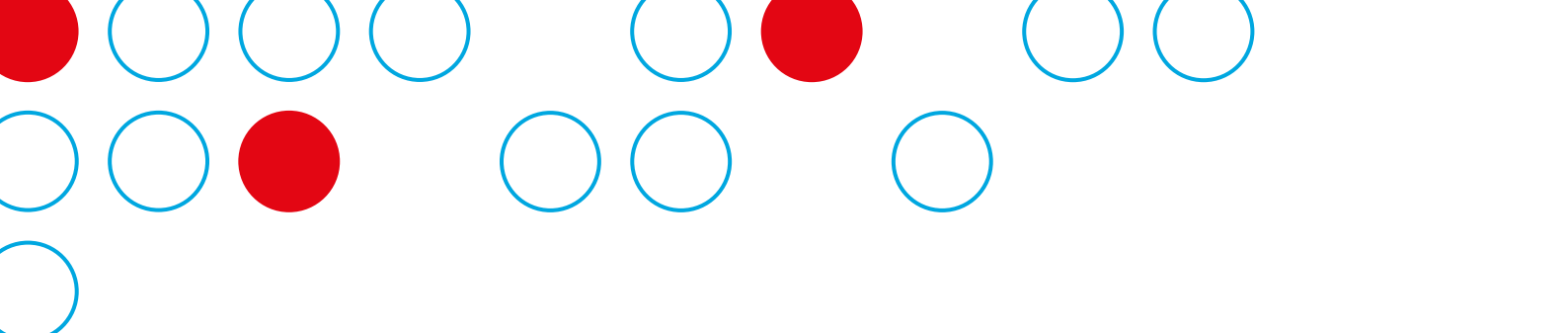
Conclusie

Onderzoek met zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd blijft uitdagend ondanks de oproep om deze groepen te includeren in klinisch onderzoek. We moeten de deelname van zwangere vrouwen aan onderzoek blijven aanmoedigen in plaats van hen uit te sluiten. Dit is essentieel om de basisinformatie

over de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap te vergroten³³. Onderzoekers en artsen hebben de neiging zwangere vrouwen te beschermen, door hen uit te sluiten van het mogelijke gevaar van experimentele onderzoeken op de foetus. Echter, ze includeren in klinische onderzoeken met een passend ontwerp waarbij de risico's voor de foetus of het kind zo laag mogelijk gehouden worden zal niet alleen hun gezondheid verbeteren, maar ook die van toekomstige zwangere vrouwen, hun kinderen en dus de toekomstige generaties³⁴. We hebben in dit proefschrift laten zien dat succesvolle onderzoeken met zwangere vrouwen mogelijk zijn en moeten worden uitgevoerd! ●

Literatuurlijst

1. Hamulyák EN, Brockmeier AJ, Killas JD, et al. Women's health in the BMJ: A data science history. *BMJ Open* 2020; 10.
2. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, et al. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation* 2020;141:540-8.
3. Diguisto C, Saucedo M, Kallianidis A, et al. Maternal mortality in eight European countries with enhanced surveillance systems: descriptive population based study. *BMJ* 2022; : e070621.
4. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, Clinical Presentation, and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341: 226-32.
5. Mehran R, Vogel B, Ortega R, et al. The Lancet Commission on women and cardiovascular disease: time for a shift in women's health. *Lancet* 2019; 393: 967-8.
6. McKiever M, Frey H, Costantine MM. Challenges in conducting clinical research studies in pregnant women. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2020; 47: 287-93.
7. Van der Graaf R, Van der Zande ISE, Den Ruijter HM, et al. Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: An integrated scientific and ethical approach. *Trials* 2018; 19: 1-9.
8. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014; 4: e004365.
9. Chambers C, Polifka J, Friedman J. Drug Safety in Pregnant Women and Their Babies: Ignorance Not Bliss. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 181-3.
10. Haas DM, Gallaresi B, Shields K, et al. Pharmacotherapy and Pregnancy: Highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Transl Sci* 2011; 4: 204-9.
11. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e1-17.
12. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018; 2: 3317-59.

- 
13. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, Veenstra DL, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S-e736S.
 14. Bistervels IM, Buchmüller A, Wieggers HMG, et al. Articles heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label , multicentre , randomised , controlled trial. *Lancet* 2022; 400: 1777-87.
 15. Lennep JER Van, Nerenberg KA. Comment Delivering evidence to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy. *Lancet* 2022; 6736: 140-2.
 16. 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 Adv* 2020; 4: 4693-738.
 17. Konstantinides S V, 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). *Eur Heart J* 2020; 41: 542-603.
 18. 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.
 19. Tudur Smith C, Marcucci M, Nolan SJ, et al. Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9.
 20. Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK, et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:586-93.
 21. Schmidt M, Schmidt SAJ, Adelborg K, et al. The Danish health care system and epidemiological research: From health care contacts to database records. *Clin Epidemiol* 2019;11:563-91.
 22. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
 23. Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:131-9.
 24. Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse Skin Reactions to Low Molecular Weight Heparins. *Drug Saf* 1999; 20: 515-25.
 25. Schultinge L, Knol HM, Kluin-Nelemans HC, et al. Incidence of hypersensitivity skin reactions in patients on full-dose low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Neth J Med* 2013; 71: 518-22.
 26. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev* 2019; 33: 82-97.
 27. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1673-6.
 28. Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e884-91.
 29. Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2021; 385: 2161-72.
 30. Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al. Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2021; 385: 609-17.
 31. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2015; 372: 232-40.
 32. Rodger M, Langlois N, Middeldorp S, et al. Initial strides for invent-VTE: Towards global collaboration to accelerate clinical research in venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018; 163: 128-31.
 33. Browne J, van der Zande I, van Smeden M, et al. Protect pregnant women by including them in clinical research. *BMJ* 2018;26:k4013.
 34. Bikdeli B, Khairani CD, Barns BM, et al. Women's representation in venous thromboembolism randomized trials and registries: The illustrative example of direct oral anticoagulants for acute treatment. *Contemp Clin Trials* 2022; 115: 106714.

Naleving van protocollen voor het gebruik van antidota en hemostatica bij patiënten die behandeld worden met directe orale anticoagulantia

Darko Mitrovic¹, Margriet van Elp¹, Loes Visser², Nienke van Rein³, Patricia van den Bemt⁴, Marinus van Hulst⁵, Albert Dreijer⁶, Heleen Lameijer⁷, Nic Veeger^{8,9}, Karina Meijer¹⁰ en Eric van Roon^{11,12}

¹ Afdeling Ziekenhuisfarmacie Tjongerschans Heerenveen

² Afdeling Ziekenhuisfarmacie HagaZiekenhuis Den Haag

³ Afdeling Ziekenhuisfarmacie Universitair Medisch Centrum Leiden

⁴ Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁵ Afdeling Ziekenhuisfarmacie Martini Ziekenhuis Groningen

⁶ Afdeling Ziekenhuisfarmacie Treant Ziekenhuis Emmen

⁷ Afdeling Spoedeisende Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

⁸ Afdeling Epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

⁹ MCL Academie Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

¹⁰ Afdeling Hematologie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

¹¹ Afdeling Farmacotherapie, -Epidemiologie en Economie, Faculteit Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen

¹² Afdeling Klinische Farmacie Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Corresponderende auteur: Darko Mitrovic, Afdeling Ziekenhuisapotheek, Tjongerschans Ziekenhuis, Thialfweg 44, 8448 SB, Heerenveen, The Netherlands, Tel: +31 513 68 5678, E-mail: darko.mitrovic@tjongerschans.nl

Oorspronkelijk artikel: Darko Mitrovic, Margriet van Elp, Loes Visser, Nienke van Rein, Patricia van den Bemt, Marinus van Hulst, Albert Dreijer, Heleen Lameijer, Nic Veeger, Karina Meijer and Eric van Roon. Adherence to protocols for the use of reversal agents in patients treated with direct oral anticoagulants. *Current Medical Research and Opinion*.2023:Vol 39-6

Kernboodschap

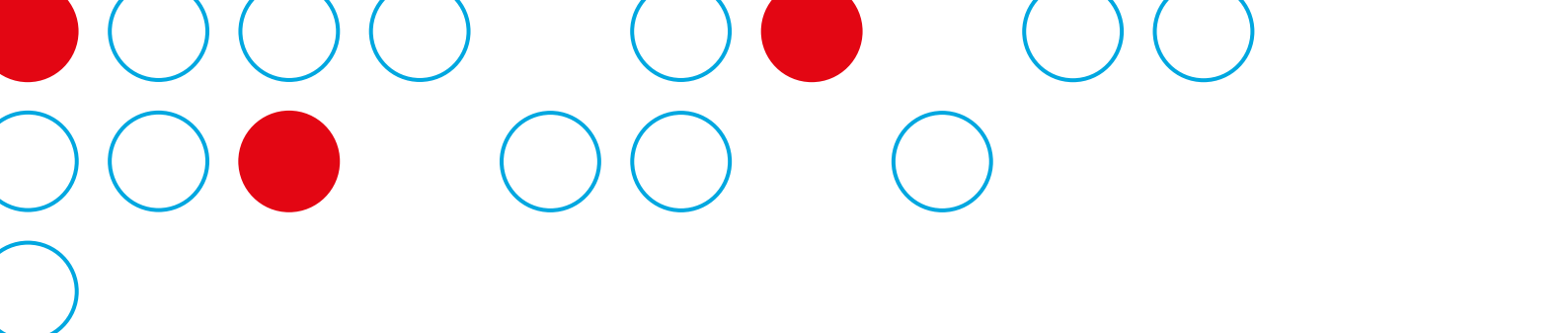
- In deze studie evalueerden we de naleving van protocollen voor het gebruik van antidota en hemostatica (PCC, idarucizumab en andexanet alfa) onder 290 DOAC gebruikers die een bloeding hadden of een (chirurgische) ingreep ondergingen in zeven ziekenhuizen in heel Nederland.
- We vonden respectievelijk een matige (61%), volledige (96%) en matige (67%) adherentie aan het bloedingsprotocol voor PCC, idarucizumab en andexanet alfa.
- De naleving van spoedprotocollen was laag (45%, 26% en 0%) voor PCC, idarucizumab en andexanet alfa. Bij bloedende patiënten was de algemene naleving van het protocol matig en bij patiënten die een dringende procedure nodig hadden was deze laag.

Samenvatting

Doel: Het evalueren van de naleving van protocollen voor het gebruik van antidota en hemostatica onder DOAC-gebruikers in Nederlandse ziekenhuizen.

Methode: Deze retrospectieve cohortstudie werd uitgevoerd in zeven ziekenhuizen in Nederland. Voor elk ziekenhuis werden behandelprotocollen voor bloedingen en (urgente) procedures bij patiënten met DOAC verzameld. Voor elke patiënt werden gegevens over het gebruik van antidota en hemostatica retrospectief verzameld van september 2021 tot april 2022 en vergeleken met de protocollen. De mate van naleving van het protocol (compliance score) werd in vier niveaus ingedeeld: slecht (<45%), matig (45-79%), hoog (80-89%) en volledig (> 90%).

Resultaten: In totaal werden 290 patiënten geïncludeerd. Bij de patiënten met een bloeding onder DOAC was de naleving van protocollen voor protrombinecomplexconcentraat (PCC) matig (61%). De non-adherentie werd in 39% van de gevallen voornamelijk



veroorzaakt door onderdosering (68%), overdosering (12%) en gebrek aan indicatie (14%). Idarucizumab werd gebruikt voor bloedingen met een volledige naleving (96%). Voor andexanet alfa werd de naleving van het ziekenhuisbloedingsprotocol gecategoriseerd als matig (67%), waarbij een gebrek aan indicatie de enige reden voor niet-naleving was. In het geval van een urgente procedure was de naleving van het protocol voor PCC laag (45%) met onderdosering, gebrek aan indicatie en ontbrekende labgegevens als belangrijkste redenen. Ontbrekende labgegevens over de dabigatran plasmaconcentratie vóór het gebruik van antidota en hemostatica waren de belangrijkste reden voor een lage naleving (26%) bij idarucizumab. De naleving voor andexanet was laag (0%).

Conclusie: In het geval van omkeren bij een bloeding onder DOAC was de algehele naleving van het protocol matig en bij de patiënten die een urgente procedure nodig hadden was de naleving laag. De belangrijkste redenen voor niet-naleving waren onderdosering, off-label gebruik en gebrek aan specifieke labtesten. De resultaten van dit onderzoek kunnen helpen bij het verbeteren van de implementatie van ziekenhuisprotocollen.

Introductie

Zoals bij alle antitrombotische middelen, lopen patiënten die directe orale anticoagulantia (DOAC) gebruiken risico op bloedingscomplicaties. Voor veel milde of matige bloedingen volstaat het om tijdelijk DOAC gebruik te onderbreken en een afwachtend en ondersteunend beleid te volgen. De bloeding zal na verloop van tijd vanzelf verdwijnen zonder verdere complicaties. In het geval van geplande procedures met een verhoogd risico op complicaties als gevolg van uitgebreide bloedingen, kan de behandeling met DOAC vóór de procedure worden onderbroken, rekening houdend met het type DOAC, het risico op bloedingen tijdens de procedure en de nierfunctie. Bij patiënten met levensbedreigende bloedingen of bij wie een urgente procedure nodig is, is onmiddellijke coupéring van de antistolling vereist¹. Samen met andere medische behandelingsopties zijn er momenteel antidota en hemostatica zoals protrombinecomplexconcentraat (PCC) (geregistreerd voor bloedingen onder vitamine K-antagonisten en aanbevolen voor Xa-remmers), idarucizumab (geregistreerd voor levensbedreigende bloedingen en urgente procedures onder dabigatran) en andexanet alfa (alleen geregistreerd voor levensbedreigende bloedingen onder rivaroxaban en apixaban) beschikbaar om deze groep patiënten te behandelen. Gezien de specifieke indicaties en het feit dat sommige middelen alleen dabigatran (idarucizumab) of de anti-Xa DOAC's (andexanet alfa) neutraliseren, is het wenselijk deze middelen op te nemen in lokale, regionale of nationale protocollen en richtlijnen.

Na de implementatie van het protocol is het belangrijk om te monitoren of het gebruik van de antidota en hemostatica in de

klinische praktijk voldoet aan het (lokale) protocol. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat er verhoogde kans is op overleving indien conform protocollen wordt gehandeld^{2,6}. Bovendien gaan alle antidota en hemostatica voor DOAC gepaard met hoge financiële kosten, waarbij specifieke antidota (idarucizumab en andexanet alfa) duurder zijn dan niet-specifieke factorconcentraten (PCC). Een online enquête rapporteerde dat 66% van de ziekenhuizen die andexanet alfa nog niet aan het formulier hadden toegevoegd, de kosten als reden noemden⁷.

In eerdere studies hebben we een overzicht gegeven van de inhoud van protocollen voor de behandeling van DOAC-gerelateerde bloedingen en perioperatieve protocollen bij patiënten behandeld met DOAC in Nederland^{8,9}. We concludeerden dat protocollen vaak onvolledig zijn en een hoge mate van variatie vertonen.

In deze studie evalueerden we het gebruik van antidota en hemostatica voor DOAC's in zeven Nederlandse ziekenhuizen en in het bijzonder de naleving van protocollen.

Patiënten en methoden

Dit is een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in zeven ziekenhuizen in Nederland. De gegevens werden verzameld uit de elektronische patiëntendossiers (EPD) (Chipsoft, Epic en Nexus) van deze zeven ziekenhuizen (2 academische, 3 topklinische en 2 algemene). Behandelprotocollen voor bloedingen en (urgente) procedures bij patiënten met DOAC werden bij deze ziekenhuizen opgevraagd en verzameld.

Alle patiënten met een DOAC die tussen januari 2016 en april 2022 4F-PCC (Beriplex[®] of Cofact[®]), andexanet alfa (Ondexxa[®]) of idarucizumab (Praxbind[®]) kregen voor eerstelijns behandeling vanwege een bloeding of (urgente) ingreep, werden geïnccludeerd. Vervolgens werd de indicatie van het antidotum in relatie tot DOAC-gebruik getoetst aan het lokale protocol. Patiënten die vóór de start van het antidotum geen van de DOAC's (apixaban, rivaroxaban, edoxaban of dabigatran) hadden gebruikt, werden geëxcludeerd. Patiënten die bezwaar maakten tegen het gebruik van hun gegevens voor medisch onderzoek werden ook uitgesloten.

Mineure en majeure bloedingen werden gedefinieerd volgens de International Society on Thrombosis and Haemostasis¹⁰. De protocolnaleving werd ingedeeld in vier niveaus, die door de Franse gezondheidszorgautoriteit als volgt zijn gedefinieerd: slecht (<45%), matig (45-79%), hoog (80-89%) en volledig (> 90%)². Voor elke individuele patiënt waarbij een van de antidota of hemostatica werd gebruikt, controleerden we of dit al dan niet in overeenstemming was met het behandelprotocol van het betreffende ziekenhuis (indicatie, antidotum, dosis, type



Tabel 1. Gegevens patiëntkarakteristieken

	Bloeding (n=228)	(Urgente) Ingreep (n=62)
Leeftijd (jaren), gemiddelde (SD)	76 (10)	73 (11)
Indicatie DOAC, aantal (%)		
- Atriumfibrilleren	191 (84)	54 (87)
- Veneuze tromboembolie	15 (6)	7 (11)
- Overig	1 (1)	0 (0)
- Onbekend	21 (9)	1 (2)
DOAC type, aantal (%)		
- Apixaban	77 (34)	13 (20)
- Dabigatran	67 (30)	40 (65)
- Edoxaban	7 (3)	3 (5)
- Rivaroxaban	77 (33)	6 (10)
Gelijktijdige TAR behandeling, aantal (%)		
- Acetylsalicylzuur	13 (6)	2 (3)
- P2Y12 remmer	8 (4)	2 (3)
- Duale TAR therapie	3 (1)	1 (2)
Type ziekenhuis, aantal (%)		
- Algemeen	37 (16)	2 (3)
- Topklinisch	114 (50)	45 (73)
- Academisch	77 (34)	15 (24)

SD: standaard deviatie; DOAC: directe orale anticoagulantia; TAR trombocytenuitremmer P2Y12 inhibitors: clopidogrel, prasugrel and ticagrelor

bloeding etc.). Het nalevingspercentage voor elke groep met antidota en hemostatica werd berekend als percentage van het totaal waarbij antidota en hemostatica volgens het protocol werden toegepast. Nalevingspercentages (%) voor elk geanalyseerd antidotum werden gebruikt om de therapietrouw te beschrijven.

Onder- en overdosering is gedefinieerd als gegeven doses onder of boven de geadviseerde doseringen in ziekenhuisprotocollen. Het ontbreken van een indicatie is gedefinieerd als een indicatie waarvoor een antidotum is gebruikt, maar die niet is geregistreerd. In geval van ontbrekende labgegevens ontbraken bloedspiegels voor dabigatran, apixaban, edoxaban en rivaroxaban vóór gebruik van idarucizumab in geval van urgente interventie.

De primaire uitkomst was het algehele nalevingspercentage per antidotum, afzonderlijk gerapporteerd voor bloedingen en urgente procedures. Secundaire uitkomsten waren de algehele nalevingspercentages voor protocollen voor bloedingen en urgente procedures en de specifieke redenen voor het niet naleven van deze protocollen.

De gegevens werden geanalyseerd volgens het onderzoeksprotocol waarin rekening werd gehouden met de gebruikte DOAC en antidota en hemostatica (type, dosering enz.), de plaats van de bloeding, het type (dringende) ingreep, de classificatie van de bloeding (klein of groot), gelijktijdig gebruik van bloedplaatjes en extra toegediende prohemostatica.

In de beschrijvende studie werden geen formele hypothesetests uitgevoerd. Er worden alleen beschrijvende statistieken gebruikt voor het rapporteren van primaire en secundaire uitkomsten. Hierbij worden categorische variabelen gepresenteerd met behulp van frequentietellingen en percentages en continue variabelen als gemiddelde met standaarddeviatie. De gegevensanalyse werd uitgevoerd met MS Office Excel 2019.

Resultaten

In totaal werden 290 patiënten geïncludeerd. 228 van hen hadden een bloeding bij gebruik van DOAC en 62 ondergingen een urgente ingreep waarbij antidota en hemostatica werden gebruikt. De gemiddelde leeftijd in de groep met bloedingen was 76 ± 10 jaar en in de groep met spoedeisende ingrepen 73 ± 11 jaar. Patiënten werden meestal geïncludeerd uit academische ziekenhuizen (34 en 24%) en topklinische ziekenhuizen (50 en 73%), en gebruikten DOAC voornamelijk voor atriumfibrilleren (84 en 87%, respectievelijk in de bloedings- en interventiegroep) (Tabel 1).

Bloedingen

Tabel 2 bevat gedetailleerde informatie over het gebruik van antidota en hemostatica bij patiënten met bloedingen. In 80% van de gevallen was de indicatie voor het antidotum een intracraniale of gastro-intestinale bloeding. Deze bloedingen waren in 69% van de gevallen 'major' bloedingen.

Tabel 2. Details over het gebruik van antidota en hemostatica bij bloedende patiënten die DOAC gebruiken

	PCC (n=151)	Idarucizumab (n=68)	Andexanet Alfa (n=9)	Totaal (n=228)
DOAC type, aantal (%)				
- Apixaban	70 (46)	1 (1)	6 (67)	77 (34)
- Dabigatran	0 (0)	67 (99)	0 (0)	67 (30)
- Edoxaban	7 (5)	0 (0)	0 (0)	7 (3)
- Rivaroxaban	74 (49)	0 (0)	3 (33)	77 (34)
Plaats van bloeding, aantal (%) *				
- Gastroïntestinaal	44 (29)	20 (29)	3 (33)	67 (30)
- Intracranieel	78 (52)	29 (43)	6 (66)	113 (50)
- Spierbloeding	14 (9)	5 (7)	0 (0)	19 (8)
- Pulmonaal	6 (4)	5 (7)	0 (0)	11 (4)
- Cardiaal	2 (1)	4 (6)	0 (0)	6 (3)
- Overig	7 (5)	5 (7)	0 (0)	12 (5)
Type bloeding, aantal (%)				
- Mineur	31 (21)	21 (31)	1 (11)	53 (23)
- Majeur	108 (72)	42 (62)	8 (89)	158 (69)
- Onbekend	12 (8)	5 (7)	0 (0)	17 (7)
Toegediend antidotum				
PCC, aantal (%)	12 (8)			151 (66)
- < 25 IE/kg	30 (20)			
- 25 IE/kg	12 (8)			
- 25 - 50 IE/kg	93 (62)			
- 50 IE/kg	4 (3)			
- > 50 IE/kg				
Idarucizumab, aantal (%)				68 (30)
- 2,5 gr		3 (4)		
- 5 gr		64 (94)		
- 10 gr		1 (1)		
Andexanet Alfa, aantal (%)				9 (4)
- 400 mg bolus + 280 mg/2h			7 (78)	
- 800 mg bolus + 960 mg/2h			2 (22)	
Volgens ziekenhuisprotocol				
Ja, aantal (%)	92 (61)	65 (96)	6 (67)	163 (71)
Nee, aantal (%)	59 (39)	3 (4)	3 (33)	65 (29)
- Onderdosering, (% of aantal)	40 (68)	1 (33)	0 (0)	
- Overdosering	7 (12)	1 (33)	0 (0)	
- Geen indicatie	8 (14)	1 (33)	3 (100)	
- Overig	4 (7)	0 (0)	0 (0)	
Additioneel middel, aantal (%)				
- PCC	0 (0)	3 (4)	2 (22)	
- Tranexamine zuur	35 (23)	14 (21)	1 (11)	
- Eptacog Alfa	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
- Fibrinogeen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Andexanet Alfa	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
- Vitamine K	2 (1)	0 (0)	0 (0)	
Type ziekenhuis waar behandeling plaatsvond, aantal (%)				
- Algemeen	27 (18)	10 (15)	0 (0)	37 (16)
- Topklinisch	72 (48)	41 (60)	1 (11)	114 (50)
- Academisch	52 (34)	17 (25)	8 (89)	77 (34)

PCC

Van de 151 patiënten die met PCC werden behandeld, waren er 59 niet conform protocol behandeld, wat resulteerde in een matige naleving score voor PCC (61%). Redenen voor niet naleven waren onderdosering (68%), overdosering (12%), gebrek aan indicatie (gebruikt voor kleine bloedingen in plaats van

grote bloedingen) (14%) en andere (7%). PCC werd toegediend in een breed scala van doseringen, waarbij 50 IE/kg het meest werd voorgeschreven (62%). Tranexaminezuur, andexanet alfa en vitamine K waren aanvullende prohemostatische behandelingen die in combinatie met PCC werden gegeven.

Idarucizumab

Idarucizumab werd gebruikt bij 68 patiënten, waarvan één geen dabigatran maar apixaban gebruikte. Idarucizumab werd vrijwel geheel conform protocollen toegepast (96%). Niet naleving werd in 3 (4%) gevallen veroorzaakt door onderdosering (33%), overdosering (33%) en gebrek aan indicatie (gebruikt voor bloeding onder apixaban) (33%). De dosering van dit antidotum varieerde van 2,5 tot 10 gram, waarbij 5 gram het meest werd gebruikt (94%). PCC en tranexaminezuur waren aanvullende antidota die werden gegeven.

Andexanet alfa

De naleving van het ziekenhuisprotocol was matig (67%), waarbij een gebrek aan indicatie (gebruikt voor dringende procedures in plaats van bloedingen) de enige reden was voor niet-naleving. Andexanet alfa is alleen geregistreerd voor de indicatie bloeding en niet voor urgente procedures. Andexanet alfa werd gebruikt in twee doseringen, 400 mg (lage dosis) of 800 mg (hoge dosis) bolus gevolgd door respectievelijk 280 mg of 960 mg in 2 uur. PCC en tranexaminezuur werden gegeven als aanvullende antidota.

Algemene naleving

De algehele naleving van het ziekenhuisprotocol voor bloedingen is matig (71%).

Spoedeisende procedures

Tabel 3 geeft gedetailleerde informatie over het gebruik van antidota en hemostatica bij patiënten die een urgente procedure nodig hadden. Bij 65% van de patiënten waarbij een antidotum werd gebruikt, was het type DOAC dat de patiënt gebruikte dabigatran. 36% respectievelijk 15% van de urgente procedures waarbij een antidotum werd toegediend waren voor laparoscopie en orthopedische chirurgie.

PCC

De naleving van het protocol was laag (45%) met onderdosering, gebrek aan indicatie (patiënt die dabigatran gebruikte) en ontbrekende labgegevens (bloedspiegels van apixaban, rivaroxaban en edoxaban) als belangrijkste redenen. PCC werd toegediend in een dosis bereik van <25-50 IE/kg, waarbij 50 IE/kg het meest werd gebruikt (in 50% van de gevallen). Tranexaminezuur was het enige prohemostatische middel dat werd gegeven.

Idarucizumab

Ontbrekende labgegevens (dabigatran bloedspiegels) over de dabigatran plasmaconcentratie vóór gebruik van antidota en hemostatica waren de belangrijkste reden voor een lage therapietrouw (26%). Eén patiënt kreeg een overdosis idarucizumab (10 gram). Eén ziekenhuis waarin twee patiënten werden behandeld, had geen protocol voor het gebruik van

antidota en hemostatica voor dringende interventies bij patiënten die DOAC gebruikten (**tabel 3**).

Andexanet alfa

Andexanet alfa werd bij drie patiënten toegediend en bij al deze patiënten ontbrak een duidelijke indicatie (niet geregistreerd voor urgente interventies) voor het gebruik van dit antidotum, wat resulteerde in een lage protocolnaleving (0%).

Algemene naleving

De algehele naleving van het ziekenhuisprotocol voor spoedeisende procedures is laag (31%).

Tranexaminezuur

In één bepaald ziekenhuis werd frequent gebruik van tranexaminezuur als aanvullende prohemostatische behandeling waargenomen. Verdere analyse van de gegevens toonde aan dat tranexaminezuur slechts in 13% van de gevallen werd gebruikt volgens het bloedingsprotocol. Onjuiste dosering en gebrek aan indicatie (gebruikt voor indicaties die niet in het specifieke ziekenhuisprotocol worden vermeld) waren de belangrijkste redenen voor niet-naleving.

Discussie

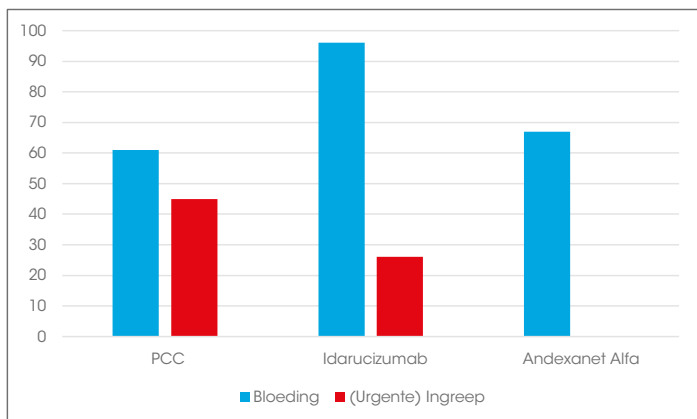
We vonden een matige (61%), volledige (96%) en matige (67%) naleving van het bloedingsprotocol voor PCC, idarucizumab en andexanet alfa. De naleving van urgentieprotocollen was laag (45%, 26% en 0%) voor PCC, idarucizumab en andexanet alfa (**figuur 1**). De algehele therapietrouw was matig bij bloedende patiënten die een DOAC gebruikten en laag bij patiënten die een urgente procedure nodig hadden. Alleen voor idarucizumab werd een hoge therapietrouw aan het bloedingsprotocol gevonden. De belangrijkste redenen voor het niet naleven van het bloedingsprotocol waren onderdosering en off-label gebruik (**figuur 2**). Bij spoedprocedures werden zelden laboratoriumanalyses uitgevoerd voor het meten van geneesmiddelconcentraties die in de protocollen werden genoemd (**figuur 3**).

Momenteel zijn er geen studies die resultaten hebben gepubliceerd over de mate waarin PCC volgens protocol wordt gebruikt bij patiënten die een DOAC gebruiken. Maar ook voor vitamine K-antagonisten (VKA) zijn de studies naar protocolnaleving beperkt. Barillari et al. beschreven het gebruik van PCC bij 47 patiënten (VKA-gebruikers) in een klinische setting in Italië¹¹. De richtlijnen werden niet altijd gevolgd en vitamine K werd slechts bij een kwart van alle patiënten gebruikt. Toth et al. ontdekten dat bij VKA-patiënten die na de behandeling geen INR onder 1,5 bereikten, de meerderheid onvoldoende of geen vitamine K kreeg of lagere doseringen PCC dan aanbevolen¹². Ze toonden ook aan dat er een potentieel significante groep patiënten was die een spoedoperatie ondergingen en bij wie het gebruik van PCC vermeden had

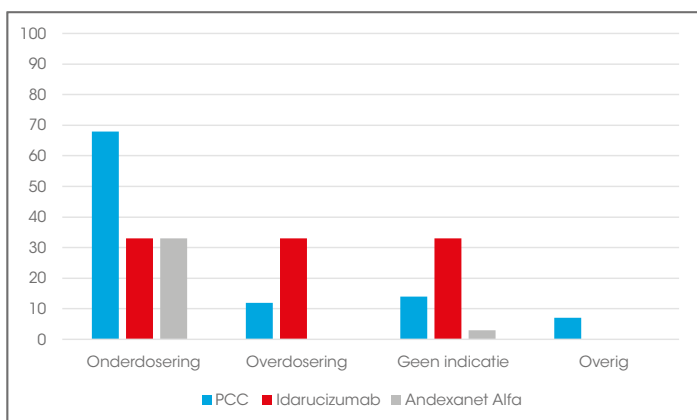
Tabel 3. Details over het gebruik van antidota en hemostatica bij patiënten met DOAC gebruik die een (urgente) ingreep hebben ondergaan

	PCC (n=20)	Idarucizumab (n=39)	Andexanet alfa (n=3)	Totaal (n=228)
DOAC type, aantal (%)				
- Apixaban	11 (55)	0 (0)	2 (67)	13 (21)
- Dabigatran	1 (5)	39 (100)	0 (0)	40 (65)
- Edoxaban	3 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
- Rivaroxaban	5 (25)	0 (0)	1 (33)	6 (10)
Ingreep type, aantal (%)				
- Vasculaire chirurgie	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
- Wondspoeling	2 (10)	1 (3)	0 (0)	3 (5)
- Drainage	3 (15)	5 (13)	0 (0)	8 (13)
- Laminectomie	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
- Transplantatie	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
- Laparoscopie	8 (40)	13 (33)	0 (0)	21 (34)
- Amputatie	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
- Liesbreuk	1 (5)	3 (8)	0 (0)	4 (6)
- Orthopedische chirurgie	0 (0)	9 (23)	0 (0)	9 (15)
- Traumachirurgie	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (2)
- Pacemaker implantatie	0 (0)	3 (8)	0 (0)	3 (5)
- Biopsie	0 (0)	3 (8)	2 (67)	5 (8)
- Mastoïdectomie	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (2)
- Necrotectomie	0 (0)	0 (0)	1 (33)	1 (2)
Toediening antidotum				
PCC, aantal (%)				20 (32)
- < 25 IE/kg	6 (30)			
- 25 IE/kg	0 (0)			
- 25 - 50 IE/kg	4 (20)			
- 50 IE/kg	10 (50)			
- > 50 IE/kg	0 (0)			
Idarucizumab, no. (%)				39 (63)
- 2,5 gr		0 (0)		
- 5 gr		38 (97)		
- 10 gr		1 (3)		
Andexanet Alfa, no. (%)				3 (5)
- 400 mg bolus + 280 mg/2h			0 (0)	
- 800 mg bolus + 960 mg/2h			3 (100)	
Volgens ziekenhuisprotocol				
Ja, aantal (%)	9 (45)	10 (26)	0 (0)	19 (31)
Nee, aantal (%)	11 (55)	27 (69)	3 (100)	41 (66)
- Onderdosering, (% of No)	2 (18)	0 (0)	0 (0)	
- Overdosering	0 (0)	1 (4)	0 (0)	
- Geen indicatie	1 (9)	0 (0)	3 (100)	
- Ontbrekende labgegevens	7 (64)	26 (96)	0 (0)	
- Overig	1 (9)	0 (0)	0 (0)	
Overig				2 (3)
- Geen protocol aanwezig	0 (0)	2 (5)	0 (0)	
Aanvullend prohemostatisch middel aantal (%)	7 (35)	0 (0)	0 (0)	
- Tranexamic acid				
Type ziekenhuis waar behandeling plaatsvond, aantal (%)				
- Algemeen	0 (0)	2 (5)	0 (0)	2 (3)
- Topklinisch	10 (50)	35 (90)	0 (0)	35 (56)
- Academisch	10 (50)	2 (5)	3 (100)	15 (24)

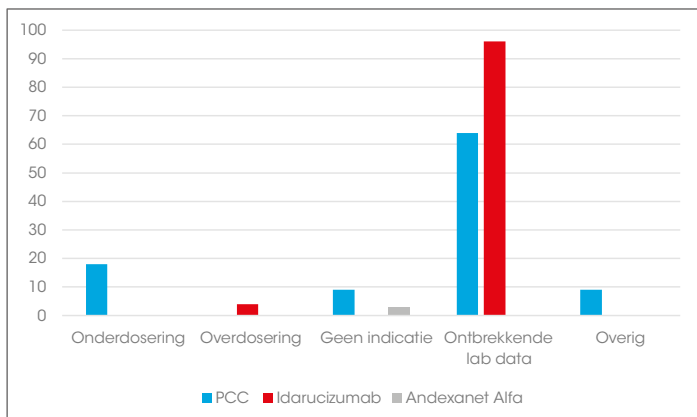
Figuur 1. Gebruik van antidota en hemostatica volgens ziekenhuisprotocol (%)



Figuur 2. Afwijkingen van ziekenhuisprotocollen in het gebruik van antidota en hemostatica bij bloedingen (%)



Figuur 3. Afwijkingen van ziekenhuisprotocollen in het gebruik van antidota en hemostatica voor (dringende)ingrepen (%)

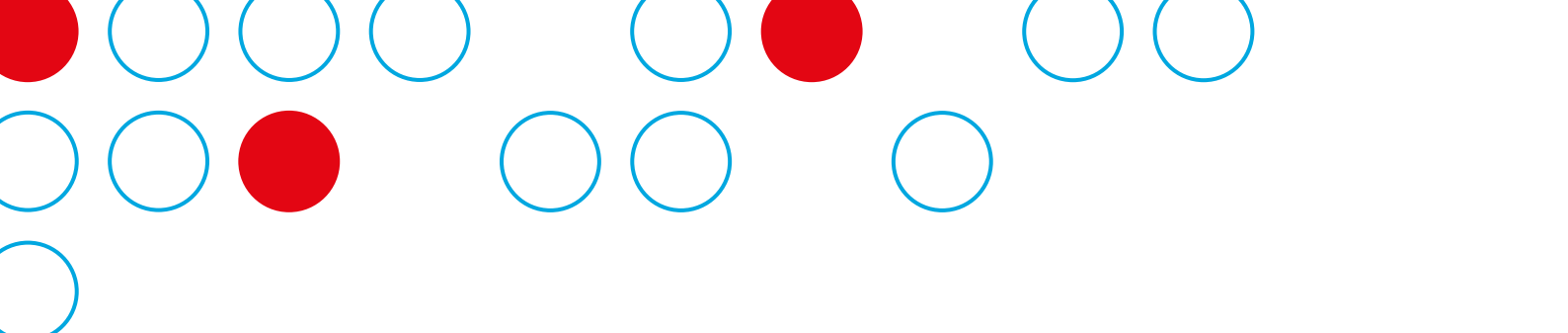


kunnen worden door betere planning en tijdig gebruik van vitamine K. Deze bevindingen kunnen mogelijk ook relevant zijn voor omkering bij DOAC-patiënten.

Van der Wall et al vonden dat inadequaat gebruik van idarucizumab voorkwam bij 28% van de patiënten; 14 van de 35 patiënten (40%) die een interventie nodig hadden en 11 van de 53 patiënten (21%) met een bloeding¹³. Ze concludeerden dat in alle interventiegevallen de procedure had kunnen worden uitgesteld (minstens 8 uur) en dat in acht van de bloedingscomplicaties de situatie niet als "oncontroleerbaar" werd beschouwd. Bij andere patiënten werden geen dabigatran plasmaspiegels gemeten, was de laatste inname > 72 uur en was de aPTT genormaliseerd of werd rivaroxaban gebruikt. Een wereldwijde studie naar het gebruik van idarucizumab in de klinische praktijk door Fanikos et al. vond een lage frequentie van niet-goedgekeurde idarucizumab doseringsschema's (3,3%) en minimaal off-label gebruik¹⁴. Levensbedreigende bloedingen was de meest voorkomende indicatie voor idarucizumab (57,7%), gevolgd door urgente interventie (35,9%). Van de levensbedreigende bloedingen was de meest voorkomende een bloeding in het maagdarmkanaal (44,4%). Er werd geen informatie gegeven over de vraag of de geschiktheid van het gebruik voor urgente interventie werd beoordeeld, waarbij de mogelijkheid om de interventie uit te stellen of specifieke laboratoriumtests die werden gebruikt, werden geanalyseerd.

Studies naar de naleving van protocollen van andexanet alfa zijn zeer beperkt. In hun studie evalueerden Sobolewski et al. de naleving van institutionele beperkingscriteria bij patiënten met een indicatie voor andexanet alfa¹⁵. De bedoeling van de beperkingscriteria was om oordeelkundig voorschrijven te bevorderen vanwege bezorgdheid over de veiligheid en de aanzienlijke kosten. Tijdens het onderzoek waren er 16 aanvragen voor andexanet alfa, waarvan er zeven werden geweigerd bij gebrek aan een goedgekeurde indicatie. De uitgaven voor andexanet alfa bedroegen ongeveer 319.000 dollar. De vermeden uitgaven aan geneesmiddelen bedroegen \$ 203.280 dankzij de implementatie van de beperkingscriteria.

Onze resultaten komen grotendeels overeen met de resultaten van de hierboven beschreven onderzoeken. Er wordt een breed scala aan doseringen voor PCC in bloedingsprotocollen geadviseerd vanwege de schaarse wetenschappelijke gegevens over het meest effectieve doseringsregime. Idarucizumab is vanwege zijn eenvoudige goedgekeurde doseringsschema voor bloedingen en dringende interventies minder gevoelig voor onjuiste dosering. De lage mate van naleving van het protocol bij urgente interventies en bij PCC is te wijten aan ontbrekende labgegevens. We gaan ervan uit dat klinici die deze middelen voorschrijven bij een (dringende) interventie niet op de hoogte zijn van alle criteria voor het gebruik van antidota en hemostatica (mogelijkheden voor uitstel van interventie en beschikbare specifieke laboratoriumtests) in hun lokale ziekenhuis. Andexanet alfa is het nieuwste antidotum dat



beschikbaar is en wordt alleen geregistreerd en vergoed bij levensbedreigende bloedingen. Artsen die niet bekend zijn met deze specifieke beperkingscriteria, een gebrek aan apothekerscontrole voor andexanet alfa bij bloedingen en onvolledige interventieprotocollen zouden volgens ons de belangrijkste redenen kunnen zijn voor de lage therapietrouwcores. De lage naleving score voor het gebruik van tranexaminezuur als aanvullende prohemostatische behandeling, in één bepaald ziekenhuis, zou door dezelfde redenen veroorzaakt kunnen zijn.

Voor zover wij weten is dit het enige van de weinige uitgevoerde onderzoeken waarin is onderzocht of de antidota en hemostatica (idarucizumab, PCC en andexanet alfa) volgens protocol worden toegepast bij DOAC-gebruikers. De beperking van deze studie is dat we niet hebben beoordeeld of protocollen worden ondersteund door sterk bewijs. We hebben ook geen gegevens verzameld over het jaar van invoering van de protocollen. Dit stelt ons niet in staat om te bepalen of deze kenmerken een van de redenen waren voor het niet naleven van het protocol en zou een focus moeten zijn van toekomstig onderzoek. We waren ook niet in staat om therapietrouw te beoordelen in gevallen waarin geen antidotum werd gebruikt, waardoor onze analyse onvolledig is. Het retrospectieve ontwerp is ook een van de beperkingen die ons beperken om diepgang in de analyse aan te brengen. Het introduceert ook de mogelijkheid van onderrapportage en het risico van vertekening. De sterke punten van deze studie zijn het grote aantal geïnccludeerde patiënten (290) en de diversiteit van de geïnccludeerde ziekenhuistypen (academisch, topklinisch, algemeen). Hoewel dit onderzoek slechts één land betrof, denken we dat onze bevindingen generaliseerbaar zijn en daarom ook relevant voor andere landen.

We hopen dat ons onderzoek bijdraagt aan een beter begrip van nalevingsproblemen van beschreven protocollen en verdere optimalisatie van het juiste gebruik van antidota.

Conclusie

Deze studie evalueerde het gebruik van antidota en hemostatica bij 290 DOAC-patiënten die een bloeding hadden of een (chirurgische) ingreep ondergingen in zeven ziekenhuizen in heel Nederland. We vonden een matige (61%), volledige (96%) en matige (67%) naleving van het bloedingsprotocol voor PCC, idarucizumab en andexanet alfa. De naleving van protocollen in acute situaties was laag (45%, 26% en 0%) voor PCC, idarucizumab en andexanet alfa. Bij bloedende patiënten was de algehele naleving van protocollen die over acute situaties gaan laag. De belangrijkste redenen voor het gebrek aan therapietrouw waren onderdosering, off-label gebruik en het ontbreken van specifieke laboratoriumtests. Deze resultaten kunnen helpen bij het verbeteren van de implementatie van protocollen. ●

Literatuurlijst

1. Huisman MV, Fanikos J. Idarucizumab and Factor Xa reversal agents: role in hospital guideline and protocols. *The Journal of American Medicine*. 2016; 12(11): 89-96
2. Godier A, Bacus M, Kipnis E, et al. Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2016, 117 (5):592-600
3. Rice TW, Morris S, Tortella BJ, et al. Deviations from evidence-based clinical management guidelines increase mortality in critically injured trauma patients. *Crit Care Med* 2012;40: 778-86
4. Shafi S, Barnes SA, Rayan N, et al. Compliance with recommended care at trauma centers: associations with patient outcomes. *J am Coll Surg* 2014; 219: 189-98
5. Cotton Ba, Dossett LA, Au BK, et al. Room for (performance) improvement: provider-related factors associated with poor outcomes in massive transfusion. *J Trauma* 2009; 67: 1004-12
6. Bawazeer M, Ahmed N, Izadi H, et al. Compliance with a massive transfusion protocol (MTP) impacts patient outcome. *Injury* 2015; 46:21-8
7. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the anticoagulation forum. *A J Hematol*. 2019; 94:697-709.
8. Mitrovic D, Stapel L, Veeger N, et al. Protocolized management of bleeding in hospitals in The Netherlands in patients treated with direct oral anticoagulants. *Curr Medical Research and Opinion*. DOI:10.1080/03007995.2022.2124073
9. Mitrovic D, van Elp M, Veeger N, et al. Protocols for perioperative management of direct oral anticoagulants in hospitals: opportunities for improvement. *Curr Medical Research and Opinion*. DOI:10.1080/03007995.2022.2141962
10. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolism disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2015; 13:2119-26
11. Barillari G, Pasca S, Barillari A, et al. Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience. *Blood Transf* 2012; 10(1):87-94
12. Toth P, van Veen JJ, Robinson K, et al. Real world usage of PCC to "rapidly" correct warfarin induced coagulopathy. *Blood Transf* 2013; 11:500-5
13. Van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace* 2019; 21:414-420.
14. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, et al. Global use of idarucizumab in clinical practice: outcomes of the RE-VECTO surveillance program. *Thromb Haemost* 2020; 120:27-35.
15. Sobolewski KA, Brophy A, Choi SC, et al. Real-world observational review of andexanet Alfa prescribing and utilization outcomes at a community teaching hospital. 2021;3;4 DOI: 10.1087/CCE.000000000000356.

Prioriteit in Preventie: Atriumfibrilleren en voorkomen van Beroertes



Beroertepreventie

Melchior Nierman, medisch leider trombosedienst Atalmedial, Amsterdam, medisch directeur Centrum Antistolling & Trombosezorg (CAT)

Op zondag 29 oktober 2023 is het World Stroke Day. Deze dag wordt georganiseerd door de World Stroke Organisation (WSO) en staat in het teken van beroerte, waarbij dit jaar preventie centraal staat.

In Nederland vraagt de Werkgroep Beroertepreventie aandacht voor atriumfibrilleren (AF) in het kader van deze dag en streeft ernaar het aantal beroertes als gevolg van AF in Nederland te verminderen. Het is verontrustend dat mogelijk 40% van alle beroertes in Nederland geassocieerd kunnen worden met AF.¹ Wat nog zorgelijker is, is dat veel mensen niet op de hoogte zijn van het feit dat ze aan AF lijden, waardoor preventie een cruciale rol speelt in het voorkomen van beroertes. Bewustwording over AF en effectieve preventieprogramma's zijn van groot belang om het aantal beroertes in Nederland aanzienlijk te verminderen.

De leden van de werkgroep Beroertepreventie zijn:

- Dr. Martin Hemels, cardioloog en hartritmespecialist in het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem.
- Jaap van Soest, huisarts en kaderarts hart- en vaatziekten in het Medisch Centrum Nijverdal.
- Monique Lindhout, directeur van de Patiëntenvereniging Hersenletsel.nl.
- Lida van der Maat, praktijkconsulent kwaliteitsteam Ketenzorg Medis.
- Harrie Rila, medisch adviseur, Alliantie BMS/Pfizer
- Prof. dr. Jaap Kappelle, neuroloog en wetenschappelijk onderzoeker aan het UMC Utrecht.
- Dr. Melchior Nierman, medisch leider trombosezorg Atalmedial

Wat is AF?

AF is een hartritmestoornis waarbij het ritme volledig onregelmatig en meestal versneld is. De diagnose wordt gesteld op basis van een kenmerkend ECG-beeld. AF kan verschillende klachten veroorzaken, maar klachten kunnen ook ontbreken. Ook zonder aanwezigheid van klachten is het onderkennen van AF belangrijk omdat het kan leiden tot ernstige complicaties, in het bijzonder tot een ischemisch CVA.

Belangwekkende feiten over AF

In Nederland zijn naar schatting 550.000 mensen gediagnosticeerd met AF, terwijl wellicht nog eens 100.000 mensen deze aandoening hebben zonder dat dit is vastgesteld.² Het gemiddelde risico van een AF-patiënt zonder behandeling op het krijgen van een beroerte bedraagt ongeveer 5% per jaar.

Van de patiënten met AF is tweederde 75 jaar of ouder. De impact van AF op het zorgsysteem is ook evident: jaarlijks worden bijna 29.000 patiënten in het ziekenhuis opgenomen vanwege AF, en vinden er meer dan 27.000 dagopnamen plaats voor de behandeling van deze aandoening.³

AF is verantwoordelijk voor ongeveer een derde van alle beroertes. Beroertes door AF zijn door de grotere stolsels gemiddeld ernstiger dan beroertes door andere oorzaken. Zij resulteren vaker in overlijden, ernstigere invaliditeit, een grotere afname in de levenskwaliteit en hebben daarmee een grotere impact op zowel de patiënt als hun naasten, in vergelijking met beroertes door andere oorzaken.^{4,5} Mensen met AF hebben een vijfmaal verhoogd risico op het krijgen van een beroerte vergeleken met mensen zonder AF.⁶

De werkgroep heeft een duidelijke missie voor ogen: het voorkomen van minstens 5.000 beroertes per jaar die worden veroorzaakt door AF, door middel van verbeterde screening en behandeling van AF. Om deze missie te realiseren, concentreert de werkgroep zich op drie kernpunten:

1. Vroegere herkenning van AF: Vroegtijdige detectie van AF is essentieel om tijdig te kunnen ingrijpen en het risico op beroertes aanzienlijk te verminderen. Het is een prioriteit van de werkgroep om de opsporing van patiënten met AF te verbeteren.

2. Ondersteuning van huisartsen, praktijkondersteuners en zorgverleners voor controle en behandeling van AF:

De werkgroep streeft naar ondersteuning van huisartsen, praktijkondersteuners en andere zorgverleners bij het monitoren en behandelen van AF. Dit omvat het verstrekken van de juiste tools en kennis voor een aanpak en een begeleiding van patiënten met AF.

3. Bevorderen van een gezonde levensstijl bij mensen met AF:

Het waarborgen van een gezonde levensstijl speelt een cruciale rol in het voorkomen van beroertes. Hierbij valt te denken aan gezond eten, niet roken, matig alcoholgebruik, voldoende lichaamsbeweging en het behouden van een gezond gewicht.

Het belangrijkste aspect om te onthouden is dit: het voorkomen van beroertes is van vitaal belang. De werkgroep Beroertepreventie spant zich in om bewustwording te vergroten, de zorg te verbeteren en individuen te beschermen tegen beroertes als gevolg van AF. Iedereen wordt aangemoedigd om bij te dragen



aan een gezondere toekomst zonder vermijdbare beroertes. Het is van groot belang om AF vroegtijdig op te sporen, gezien het aanzienlijk verhoogde risico op een beroerte bij AF. Samenwerking tussen diverse zorgverleners is hierbij van essentieel belang. Laten we gezamenlijk streven naar het verminderen van beroertes en een betere toekomst creëren.

Het voorkomen van beroertes bij AF

Het voorkomen van beroertes als gevolg van AF is van essentieel belang vanwege de verwoestende impact van een beroerte op het leven van een individu en hun naasten. In 2021 werden maar liefst 40.000 mensen getroffen door een beroerte en meer dan 53.000 door een TIA (transient ischemic attack). Omgerekend betekent dit dat dagelijks gemiddeld 110 mensen worden getroffen door een beroerte en 146 door een TIA. Ongeveer 80% van de mensen die getroffen zijn door een beroerte, heeft te maken met een herseninfarct, terwijl 20% te maken krijgt met een hersenbloeding.⁸ Dit maakt beroerte de vierde belangrijkste doodsoorzaak in Nederland. Bij personen ouder dan 65 jaar staat beroerte zelfs op de derde plaats als doodsoorzaak en het is de voornaamste oorzaak van invaliditeit.⁹

Zorgkosten van beroerte

In 2017 werkten de European Stroke Organization (ESO) en Stroke Alliance For Europe (SAFE) samen aan het opstellen van het "Stroke Action Plan for Europe 2018-2030" (SAPE)¹⁰, dat op verzoek van de Europese Commissie gemaakt werd op basis van het onderzoeksrapport "Burden of Stroke in Europe"-rapport¹¹, in opdracht van SAFE gemaakt door Kings College in Londen. In SAPE wordt dringend geadviseerd dat alle EU-lidstaten een nationaal *Stroke Action Plan* maken. Dat is door de EU zelfs benoemd tot topprioriteit in het domein Volksgezondheid. Een heel aantal landen heeft inmiddels zo'n nationaal plan opgesteld (en formeel ondertekend), maar in Nederland is dat nog niet gebeurd. In 2020 werd het onderzoek getiteld "Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis" gepubliceerd, en daarin werden de kosten voor beroerte in Europa geschat op €60 miljard per jaar¹². Het rapport "At What Cost - the Economic Impact of Stroke in Europe" uit hetzelfde jaar laat zien dat het aantal mensen in Europa dat in de toekomst een beroerte zal krijgen fors zal stijgen, o.a. door de toenemende vergrijzing, maar ook door onze ongezonde westerse levensstijl. Toekomstmodellen laten dan ook zien dat de kosten voor beroertezorg in Europa zullen doorstijgen tot €86 miljard in 2040 als er niet tijdig geïnvesteerd wordt op het gebied van de preventie, behandelingen en revalidatie van beroertes.¹³

In 2019 waren de zorgkosten van beroertes voor onze Nederlandse samenleving hoog, bijna 1,5 miljard euro per jaar.¹⁴ Dit benadrukt eens te meer het belang van investeren in preventieve maatregelen en het adequaat aanpakken van AF.

Het voorkomen van beroertes door AF is daarmee dus niet alleen van groot belang voor de gezondheid en levenskwaliteit van individuen, maar heeft ook aanzienlijke economische voordelen voor onze samenleving als geheel. De consequenties hiervan hebben hele duidelijke impact op het toekomstig beleid in de ouderenzorg, wachttijden in de verpleeghuizen, zorgkosten in het algemeen, maar ook op de inzet van personeel/zorgprofessionals in de zorg.

Preventief gebruik van antistollingsmedicatie

Patiënten met AF en een hoog risico op het krijgen van een beroerte, dienen daarom ter voorkoming van een beroerte preventief te worden behandeld met antistollingsmedicatie. Van oudsher worden deze patiënten met ondersteuning van de trombosedienst behandeld met vitamine K-antagonisten (VKA's). Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) zijn sinds 2012 beschikbaar en zijn minstens zo effectief als VKA's, maar vereisen geen monitoring door de trombosedienst. DOAC's veroorzaken minder hersenbloedingen maar kunnen wel leiden tot meer gastro-intestinale bloedingen.^{15,16} DOAC's worden in de Nederlandse specialistische richtlijnen als eerste keuze aanbevolen en de NHG richtlijn heeft dit beleid inmiddels overgenomen.¹⁷

VKA's en DOAC's zijn beiden zeer effectief in het voorkomen van een beroerte. Het gebruik van VKA's verlaagt het risico op een beroerte met ongeveer 64%,¹⁸ terwijl uit een grote meta-analyse blijkt dat het gebruik van DOAC's nog eens 19% effectiever lijkt te zijn dan VKA's (83%).¹⁹ In de eerste helft van 2019 kregen voor het eerst meer patiënten een DOAC dan een VKA.²⁰ Inmiddels wordt 80% van alle ruim 500.000 AF-patiënten met antistolling met een DOAC behandeld.²¹

Borging en begeleiding van eerstelijns antistollingszorg

Om optimale zorg te bieden aan patiënten die antistollingsmedicatie gebruiken, is het essentieel om een landelijk zorgmodel op te zetten volgens de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) Antistolling.²² Dit model moet de gehele eerstelijns antistollingszorg omvatten en ervoor zorgen dat patiënten niet stoppen met de behandeling, wat anders kan leiden tot meer beroertes.²³ Geïntegreerde antistollingszorg, zowel voor VKA's als DOAC's, kan worden georganiseerd via Regionale Antistollingscentra (RAC's), waarin alle patiënten met antistollingsmiddelen worden begeleid. Een goed voorbeeld van een RAC is het *Centrum voor Antistolling & Trombosezorg (CAT)*, dat samenwerkt met verschillende trombosediensten in Nederland en al antistollingsbehandeling faciliteert voor ongeveer 95.000 patiënten. Het is belangrijk om te streven naar een geïntegreerde en gestandaardiseerde antistollingszorg in Nederland, waarbij het gebruik van DOAC's wordt vergroot, de diagnose en behandeling van AF worden geoptimaliseerd en trombosediensten worden gereorganiseerd tot RAC's. Bijzonder scherpe aandacht moet

echter wel worden besteed aan kwetsbare oudere patiënten, waarbij het niet aan te bevelen is om zomaar over te stappen van VKA naar DOAC. Voor deze specifieke groep patiënten met AF lijkt een dergelijke overstap namelijk gepaard te gaan met een verhoogd risico op bloedingscomplicaties in vergelijking met het handhaven van de VKA-behandeling.²⁴ Dit zal waarschijnlijk leiden tot een vermindering van beroertes als gevolg van AF, een verbetering van de zorgkwaliteit en een verlichting van de druk op zorgpersoneel.

Hoeveel beroertes worden door de juiste antistollingsmedicatie voorkomen?

Met een geschat beroeterisico van 5% per jaar²⁵ en de verminderde risico's dankzij behandeling met DOAC's, kunnen theoretisch gezien jaarlijks nog ruim 5.000 beroertes extra worden voorkomen.

Beroertes voorkomen door onderliggende oorzaak te voorkomen

Veel beroertes kunnen worden voorkomen als onderliggende aandoeningen of oorzaken eerder bekend en behandeld worden. Helaas wordt AF vaak pas gediagnosticeerd nadat iemand een beroerte heeft gehad. Daarom is het van essentieel belang om de onderliggende aandoeningen die het risico op een beroerte kunnen verhogen, vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Nederland kent op dit moment preventieve bevolkingsonderzoeken voor borstkanker, baarmoederhalskanker en darmkanker. Alleen voor beroerte bestaat een dergelijk preventief onderzoek nog niet. De werkgroep Beroertepreventie is daarom een groot voorstander van het voorstel om in Nederland in enige vorm een opsporingsprogramma voor AF in te voeren voor alle mensen ouder dan 75 jaar met speciale aandacht voor de belangrijkste vier risicofactoren (roken, verhoogd cholesterol, hoge bloeddruk en overgewicht), omdat daarmee veel ernstige beroertes kunnen worden voorkomen.

De hoge incidentie, het hoge risico op overlijden en de grote kans op ernstige restverschijnselen na een beroerte door AF onderstrepen de dringende noodzaak om actie te ondernemen. De huisarts speelt hierin een centrale rol. Verbeterde AF-detectieprogramma's en optimalisatie van de behandeling van AF zijn haalbaar en betaalbaar, en zullen een aanzienlijke impact hebben op het terugdringen van het aantal beroertes in ons land.

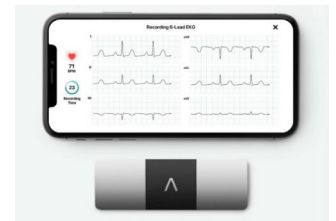
Zorgpad doelgerichte opsporing van AF

Vroege opsporing van AF kan in Nederland bijvoorbeeld worden gerealiseerd door het opzetten van een efficiënt en kosteneffectief 48-uurs zorgpad. Het doel is om mensen met een vermoeden van AF gericht en snel op te sporen voordat ze de huisarts bezoeken. Een mogelijke aanpak hiervoor is het gebruik van eenvoudige diagnostische tools, zoals *AliveCor* of

MyDiagnostick, in wachtkamers van huisartsen, tandartsen, laboratoria, apotheken en thuiszorg. Dit kan worden getest in een samenwerkingsmodel binnen een bepaalde regio.

AliveCor

KardiaMobile is bedoeld om AF te onderscheiden van een normaal hartritme. De gebruiker plaatst zijn vingertoppen ongeveer 30 seconden op het apparaat om een ECG op zijn smartphone op te nemen. De resultaten kunnen door de gebruiker worden gelezen of voor analyse naar een arts worden gestuurd. KardiaMobile werd in 2012 door de FDA goedgekeurd voor het detecteren van atriale fibrillatie en een normaal sinusritme.²⁶



MyDiagnostick

MyDiagnostick, is bedoeld om AF te onderscheiden van een normaal hartritme. MyDiagnostick is zeer eenvoudig te gebruiken en hoeft geen knoppen of parameters in te stellen. Bij het ophalen van MyDiagnostick schakelt het apparaat automatisch aan en is klaar voor gebruik. Na slechts één minuut ECG-opname (afleiding I) is de AF-diagnose voltooid en aan de patiënt of arts getoond. MyDiagnostick wordt rood of groen om AF of niet-AF aan te geven.²⁷



Invoering preventief bevolkingsonderzoek

Daarnaast zal het invoeren van preventief bevolkingsonderzoek voor beroertes, vergelijkbaar met die voor kanker, een verstandige stap zijn in Nederland. Dit zou een jaarlijkse meting inhouden van belangrijke risicofactoren zoals bloeddruk, bloedglucose, cholesterol en hartslag, uitgevoerd door huisartsen of praktijkondersteuners. Speciale aandacht zou moeten uitgaan naar AF. Het verminderen van het aantal beroertes als gevolg van AF met 10% is een ambitieuze doelstelling en kan worden bereikt met acties, educatie en tools voor optimale eerstelijnszorg binnen de werkgroep Beroertepreventie. Brede bewustwording van risicofactoren en regelmatige metingen van bloeddruk en hartslag bij ouderen is daarbij essentieel. Een preventief onderzoek naar mogelijke oorzaken van een beroerte (hartslag, bloedglucose, bloeddruk en cholesterol) is tevens een manier om vroegtijdig andere aandoeningen op te sporen of te voorkomen, waaronder diabetes en obesitas. Dat zou de bijvangst zijn, een niet geringe! De meeste mensen met een (iets) verhoogde bloeddruk weten dat helemaal niet en hetzelfde geldt voor een verhoogd cholesterol.

Urgentie

In Nederland bereiken steeds meer mensen gemiddeld een hogere leeftijd. Dit feit maakt dat het aantal mensen met een leeftijd boven 75 jaar in de komende jaren zal verdubbelen. De verwachting is dat er in 2030 ruim 2 miljoen ouderen van 75 jaar of ouder zijn (12% van de bevolking).²⁸ Urgentie is geboden gezien daarmee ook het aantal beroertes zal toenemen. Bewustwording, vroege detectie van risicofactoren en betrokkenheid van eerstelijnszorg zal van vitaal belang zijn. Screening waarbij burgers zonder klachten zich zonder tussenkomst van de reguliere gezondheidszorg kunnen laten testen op cardiovasculaire aandoeningen en diabetes zoals werd aangeboden in de vorm van een *Persoonlijke Gezondheidscheck* ligt tegenwoordig gevoelig. Recent trokken de Landelijke Huisartsenvereniging (LHV) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) vanwege de tegenvallende onderzoeksresultaten hun steun daarvoor zelfs geheel in.²⁹ Recent onderzoek in het kader van de opsporing van onbekend en ongediagnosticeerd AF liet echter zien dat *doelgerichte* populatiescreening wel degelijk toegevoegde waarde kan hebben.³⁰ Dit zal hopelijk het begin zijn van een set aan preventieve maatregelen die gezamenlijk ertoe leiden dat er minder beroertes door AF zullen ontstaan. De belangrijkste uitdaging in Nederland voor de korte termijn ligt echt in het opsporen van de mogelijk 100.000 mensen die niet weten dat ze AF hebben. Vroege opsporing is van groot belang, omdat patiënten dan beter en eerder kunnen worden beschermd tegen een beroerte met behulp van antistollingsmedicatie.

Het ideale zorgpad is daarom gericht op het laten samenvallen van de opsporing met het optimaliseren van de antistollingsbehandeling en de begeleiding van AF-patiënten. In de komende jaren zullen apothekers en praktijkondersteuners waarschijnlijk een belangrijke rol gaan spelen bij de screening, maar ook de begeleiding van antistollingsbehandeling met DOAC's. Een goed gesloten ketenzorgsysteem met betrokkenheid van 'patiëntenvertegenwoordigers' kan bijdragen aan het verminderen van het aantal beroertes als gevolg van AF.

Kunnen mensen nu al zelf iets doen?

Iedereen kan helpen om het risico op een beroerte aanzienlijk te verkleinen door de eigen levensstijl kritisch te bezien en met een open en eerlijk vizier naar de eigen gewoontes te kijken en deze zo nodig aan te passen. Uit het INTERSTROKE-onderzoek naar risicofactoren voor een beroerte bleek in 2017 namelijk al dat veel van de aanpasbare risicofactoren gezamenlijk geassocieerd zijn met het risico om een beroerte te krijgen. Deze risicofactoren zijn o.a. actueel roken, diabetes mellitus, hypertensie, psychosociale factoren, voedingskwaliteit, lichaamsbeweging, alcoholgebruik en cholesterolwaarden. Daarnaast kunnen mensen "zelfonderzoek" doen om een beroerte te voorkomen: mensen kunnen zelf regelmatig hun eigen hartslag

controleren en medische hulp vragen als deze constant hoog of onregelmatig is. Hiermee kunnen mensen in een vroeg stadium helpen om bij zichzelf AF te ontdekken. Door op de hoogte te blijven van de eigen gezondheid en door actie te ondernemen wanneer dat nodig is, kunnen mensen de regie over hun welzijn nemen en daarmee zelf beroertes helpen te voorkomen. Voel daarom regelmatig aan de pols de hartslag.

Zelf uw hartslag meten aan uw pols: hoe doet u dat?

- ga ongeveer 10 minuten rustig zitten.
- leg 2 vingers op de binnenkant van uw pols.
- tel 30 seconden uw hartslag.
- verdubbel dit getal om uw hartslag per minuut te weten.
- let op eventuele onregelmatigheid van de hartslag.
- is uw hartslag onregelmatig en/of snel (meer dan 100 slagen per minuut), vertel het uw huisarts.

Kortom, het voorkomen van beroertes is een belangrijk gezondheidsprobleem dat aandacht en actie vereist van zowel patiënten, zorgverleners als beleidsmakers. Door mensen bewust te maken van het belang van beroertepreventie en effectieve opsporings- en behandelingsprogramma's in te voeren, kunnen we samenwerken om het optreden van deze verwoestende aandoening te verminderen. ●

Literatuurlijst

1. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrm/ziekt-specifieke_interventies_bij_cvrm/atriumfibrilleren_bij_cvrm.html
2. <https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/cijfers-hart-en-vaatziekten>
3. Gebaseerd op IQVIA Analyser april 2023
4. <https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/cijfers-hart-en-vaatziekten>
5. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1760
6. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765-9. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1765
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983
8. <https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/cijfers-hart-en-vaatziekten>
9. <https://www.vzinfo.nl/ranglijsten/sterfte>
10. <https://www.vzinfo.nl/onderwerpen/ranglijsten/doodsoorzaken/leeftijd>
11. Stroke Action Plan for Europe 2018-2030, <https://www.safestroke.eu/stroke-action-plan>
12. The Burden of Stroke in Europe report, May 2017 <https://www.safestroke.eu/burden-of-stroke>

- 
13. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P et al. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J.* 2020;5:17-25. DOI: 10.1177/2396987319883160
 14. <https://www.safestroke.eu/economic-impact-of-stroke/>
 15. <https://www.vzinfo.nl/beroerte/zorguitgaven>
 16. Ruff CT, Guigliano RP, Hoffman E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955-962 2016;5(5). DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
 17. ZIN rapport - evaluatie van de ervaring en kosten van antistollingszorg - 2010 <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2020/10/20/evaluatie-antistollingszorg>
 18. <https://www.nhg.org/actueel/atriumfibrilleren-volledig-herzien/>
 19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
 20. Ruff CT, 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 Mar 15;383(9921):955-962 2016;5(5). DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
 21. SFK Anticoagulantia: DOAC blijft terrein winnen op VKA. *Pharmaceutisch Weekblad*, 154 (37), 13 september 2019.
 22. Data van IQVIA op specifiek de indicatie AF
 23. <https://lta-antistollingszorg.nl>
 24. Toorop MMA, Chen Q, Tichelaar VYIG et al. Predictors, time course, and outcomes of persistence patterns in oral anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation: a Dutch Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4126-4137. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab421
 25. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2023 Aug 27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485. Epub ahead of print. PMID: 37634130.
 26. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH . Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1500-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488
 27. Singh M, Rao R, Gupta S. KardiaMobile for ECG Monitoring and Arrhythmia Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020 Nov 1;102(9):562-564. PMID: 33118791.
 28. <https://www.mydiagnostick.com/about-the-mydiagnostick>
 29. <https://digitaal.scp.nl/ouderenzorg/aantal-ouderen-neemt-toe>
 30. Rosie Sikkel, NHG en LHV breken met Persoonlijke Gezondheidscheck. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2023;167:C5507
 31. Svennberg E, Friberg L, Frykman V et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10310):1498-1506. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01637-8

Risicostatificatie van thuisbehandeling bij patiënten met een acute veneuze trombo-embolie

Dr. S.V. Hendriks^{1,2}

Promotor: prof. dr. M.V. Huisman¹

Co promotores: prof. dr. F.A. Klok¹, dr. A.T.A. Mairuhu³

¹ Afdeling Interne Geneeskunde – Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

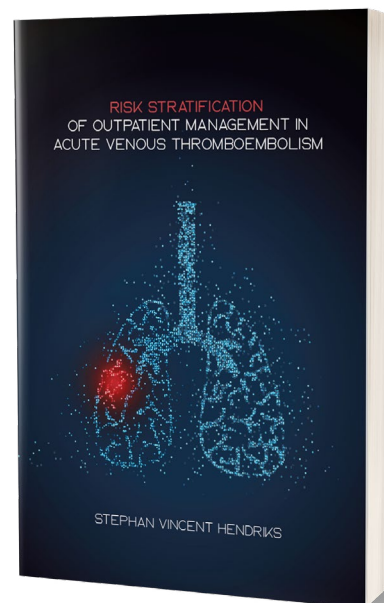
² Afdeling Interne Geneeskunde, Alrijne ziekenhuis, Leiderdorp

³ Afdeling Interne Geneeskunde, HagaZiekenhuis, Den Haag

Auteursgegevens: S.V. Hendriks, Afdeling Trombose en Hemostase, LUMC (C7Q-68), Albinusdreef 2, Postbus 9600, 2300 RC Leiden; Tel: +31-71 5298096; Fax: +31-71-5298096; e-mail: s.v.hendriks@LUMC.nl

Link naar digitale versie proefschrift: <https://app.thesisapps.com/theses/bistervels/>

Promotiedatum: 20 juni 2023



Kernboodschap

- De ESC richtlijn 2019 adviseert een objectieve beoordeling van RV-functie te combineren met klinische risicobeoordeling om patiënten te selecteren die geschikt zijn voor thuisbehandeling
- Standaard beoordeling van de RV-functie zou niet verplicht moeten zijn in de behandelstrategie van alle patiënten met een laag risico op longembolie
- De cardiale biomarker troponine-T heeft geen toegevoegde prognostische waarde bovenop de Hestia-criteria voor het selecteren van longembolie patiënten die geschikt zijn voor thuisbehandeling.

Introductie

Een acute longembolie (PE) is een veelvoorkomende en ernstige aandoening die vaak tot ziekenhuisopname leidt vanwege het potentiële risico op vroege complicaties. Deze complicaties betreffen vaak recidieven of ernstige bloedingen die potentieel dodelijk kunnen zijn.^{1,2} Het risico op complicaties verschilt echter per patiënt en is voornamelijk afhankelijk van klinische kenmerken, met name het hemodynamisch profiel.³ De afgelopen tien jaar is de trend om PE-patiënten met een laag risico op complicaties thuis te behandelen in plaats van

initiële behandeling in het ziekenhuis. Dit is gedeeltelijk te danken aan de introductie van laag-moleculgewicht heparines (LMWH) en meer recentelijk, directe orale anticoagulantia (DOAC's). Thuisbehandeling heeft veel voordelen, zoals verbetering van de kwaliteit van leven ten opzichte van in het ziekenhuis opgenomen patiënten, het onnodig gebruik van capaciteit in het ziekenhuis, het voorkomen van ziekenhuis gerelateerde complicaties en een aanzienlijke verlaging van de kosten van de gezondheidszorg.⁴⁻⁶

Het proefschrift "Risk stratification of outpatient management in acute venous thromboembolism" beschrijft verschillende studies die gericht zijn op het verbeteren van de risicostatificatie van thuisbehandeling bij patiënten met een longembolie. Daarnaast beschrijft dit proefschrift de huidige situatie van de behandeling van VTE in de Nederlandse praktijk en wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheid van thuisbehandeling bij mensen met een VTE en kanker.

Risico-inschatting van thuisbehandeling bij patiënten met een acute longembolie

Ondanks verbeteringen in de risicostatificatie en de introductie van de DOAC's wordt thuisbehandeling internationaal nog steeds niet op grote schaal toegepast, terwijl geschat wordt dat 30 tot 50% van alle patiënten met een longembolie veilig thuis behandeld kunnen worden.⁷⁻⁹

Tevens bestaat er een grote variatie in duur van ziekenhuisopnames in Europa.¹⁰ Dit laatste toont aan dat de keuze voor thuisbehandeling of initiële ziekenhuisopname niet puur

gebaseerd is op enkel patiëntkenmerken of risicostratificatie, maar ook sterk afhankelijk is van locoregionale voorkeuren, organisatie van de zorg en financiering van de zorg.

Momenteel worden twee gevalideerde klinische beslisregels gebruikt om te selecteren voor thuisbehandeling. Als eerste de Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) -score of de versimpelde versie (sPESI) ervan, die de kans op overlijden binnen 30 dagen voorspelt bij gehospitaliseerde patiënten met een longembolie.¹¹ (Tabel 1) Ten tweede de Hestia-criteria, een klinische beslisregel die rechtstreeks patiënten selecteert die veilig thuis kunnen worden behandeld.⁷ (Tabel 2)

Tabel 1. sPESI score¹¹

Criteria	Score
Leeftijd >80	1
Maligniteit	1
Chronisch hartfalen of COPD	1
Polsfrequentie > 110 per minuut	1
Systolische bloeddruk <100mmHg	1
Zuurstofsaturatie <90%	1
<i>Risico op mortaliteit</i> Laag: 0 Hoog: ≥1	

Tabel 2. Hestia criteria⁷

Is sprake van hemodynamische instabiliteit?*	Ja/Nee
Is er noodzaak tot trombolysie of embolectomie?	Ja/Nee
Is er een actieve bloeding of hoog risico op bloeding?*	Ja/Nee
Is zuurstofsuppletie nodig om de zuurstofsaturatie >90% te houden?	Ja/Nee
Is de diagnose longembolie tijdens al bestaande antistollingsbehandeling vastgesteld?	Ja/Nee
Is er noodzaak van intraveneuze pijnmedicatie?	Ja/Nee
Is er een medische of sociale reden voor ziekenhuisopname voor meer dan 24 uur (bijvoorbeeld infectie, maligniteit, geen mantelzorg)?	Ja/Nee
Is sprake van ernstige nierinsufficiëntie < 30 ml/min?***	Ja/Nee
Is sprake van ernstige lever insufficiëntie?****	Ja/Nee
Is de patiënt zwanger?	Ja/Nee
Is er een gedocumenteerde voorgeschiedenis met een heparine geïnduceerde trombocytopenie?	Ja/Nee

Indien één van deze vragen met JA wordt beantwoord, komt de patiënt NIET in aanmerking voor thuisbehandeling.

* Volgens deze criteria in combinatie met het oordeel van de arts: systolische bloeddruk <100 mm Hg en/of hartfrequentie >100 slagen per minuut; klinische conditie waarbij opname op de intensive care geïndiceerd is.

** Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 14 dagen, recent herseninfarct (<4 weken geleden), recente operatie (<2 weken geleden), stollingsstoornis of trombocytopenie (trombocyten <75 x 10⁹/l), ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >180 mm Hg of diastolische bloeddruk >110 mm Hg).

*** Berekenende creatinineklaring volgens de Cockcroft-Gault formule.

**** Volgens het oordeel van de arts.

Tot op heden hebben drie gerandomiseerde studies aangetoond dat patiënten met PE veilig kunnen worden geselecteerd voor poliklinische behandeling op basis van klinische criteria alleen, met gebruik van de PESI-score of de Hestia-klinische beslissingsregel.^{2,7,12} Daarentegen raden de richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) uit 2019 aan om een objectieve beoordeling van rechter ventrikel (RV)-dysfunctie te combineren met klinische risicobeoordeling om patiënten te selecteren die geschikt zijn voor thuisbehandeling.⁶

Er is voortdurende discussie over de relevantie van het meten van RV-dysfunctie bij normotensieve PE-patiënten als hulpmiddel om laagrisicopatiënten te identificeren die in aanmerking komen voor thuisbehandeling. Verschillende methoden om RV-dysfunctie te bepalen op computertomografische pulmonale angiografie (CTPA) zijn voorgesteld. Volgens de meest recente richtlijn van de ESC is de verhouding van de rechterventrikel tot linkerventrikel (LV) diameter >1,0 de meest geschikte. Deze meting is reproduceerbaar, zelfs voor niet-radiologen.^{6,13}

Gezien het bovenstaande blijft het uitdagend voor klinici om te bepalen welke patiënten met een longembolie in aanmerking kunnen komen voor ambulante behandeling.

Resultaten

In dit proefschrift hebben we gekeken naar de toegevoegde prognostische waarde van een cardiale biomarker, troponine-T, additioneel aan de Hestia-criteria in een cohort van 347 thuis behandelde longembolie patiënten. Het troponine-T was verhoogd bij 58 patiënten (17%). Ongewenste uitkomsten binnen een periode van 30 dagen, gedefinieerd als cumulatieve incidentie van hemodynamische instabiliteit, IC opname en overlijden als gevolg van een longembolie of een ernstige bloeding, traden op bij één van de 58 (1,7%) longembolie patiënten met een verhoogde troponine-T waarde versus twee van de 289 (0,70%) patiënten met normale waarden.¹⁴ (Tabel 3) Deze incidenties waren niet verschillend, hoewel de betrouwbaarheidsintervallen breed waren door het beperkte aantal patiënten. Hoewel de toegevoegde prognostische waarde van het troponine -T niet kon worden aangetoond, bevestigde dit resultaat wel de kracht van de klinische beslisregel om de juiste longembolie patiënten met een laag risico te selecteren voor thuisbehandeling.

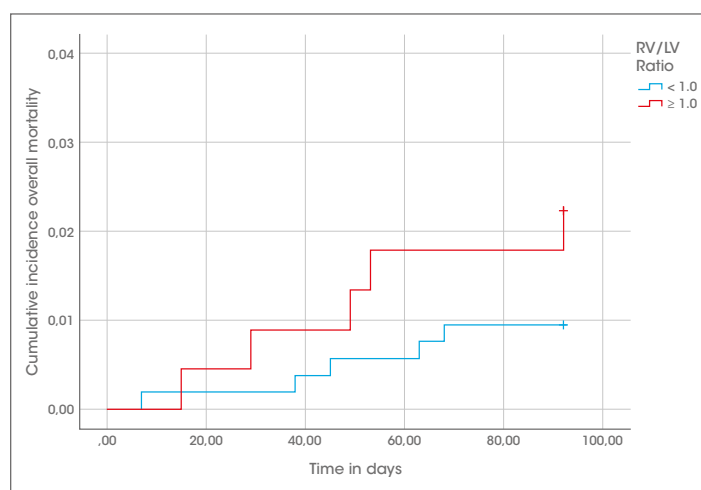
In aanvulling op de combinatie van een cardiale biomarker met een klinische beslisregel, kan beeldvormend onderzoek ook worden gebruikt voor de identificatie van laagrisico patiënten. De incidentie van CT-gemeten RV-overbelasting werd in een grote post-hoc analyse onderzocht. Tevens werd de impact hiervan op klinische uitkomsten van thuisbehandelde longembolie patiënten op basis van afwezigheid van de Hestia-criteria

Tabel 3. Uitkomsten gestratificeerd volgens post-hoc hsTnT waardes.

	Alle patiënten (n=347)	hsTnT <14 pg/ml (n=289)	hsTnT ≥14 pg/ml (n=58)	OR	95% BI
30-dagen ongewenste uitkomsten	N=3 (0,9%)	N=2 (0,7%)	N=1 (1,7%)	2,5	(0,22-28)
-PE-gerelateerde mortaliteit	N=1 (0,29%)	N=1 (0,3%)	N=1 (1,7%)		
-IC opname	N=2 (0,58%)	N=1 (0,3%)	N=1 (1,7%)		
Overlijden binnen 3 maanden	N=6 (1,7%)	N=5 (1,7%)	N=1 (1,7%)	1,0	(0,11-8,7)
Recidief VTE 3 maanden	N=4 (1,2%)	N=3 (1,0%)	N=1 (1,7%)	1,7	(0,17-16)
- DVT	N=2 (0,58%)	N=1 (0,3%)	N=1 (1,7%)		
- PE	N=2 (0,58%)	N=2 (0,7%)	N=1 (1,7%)		
Ernstige bloeding binnen 3 maanden	N=3 (0,9%)	N=1 (0,3%)	N=2 (3,4%)	10,3	(0,91-115)

Afkortingen: hsTnT, high sensitive troponin T; OR, Odds Ratio; BI betrouwbaarheidsinterval; PE, longembolie; IC, intensive care; VTE, veneuze tromboembolie;

bekeken.¹⁵ De gecombineerde databases van de prospectieve Hestia en Vesta studies omvatte in totaal 1474 patiënten, waarvan 752 thuis werden behandeld. Hiervan hadden 225 patiënten (30%) een rechter ventrikel /linker ventrikel (RV/LV)-diameterverhouding boven de 1,0, passende bij RV-overbelasting. De incidentie van ongewenste uitkomsten, oftewel terugkerende VTE en mortaliteit, was 2,7% bij degenen met een RV/LV-diameterverhouding van boven de 1,0 die thuis werden behandeld, vergeleken met 2,3% bij patiënten met een normale RV/LV-ratio, resulterend in een Odds Ratio van 1,2 (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,44-3,2). (Tabel 4) Uit de groep thuis behandelde patiënten met een ongewenste uitkomst stierven vijf (2,2%) patiënten met een RV/LV-diameterverhouding > 1,0, vergeleken met vijf patiënten (0,9%) zonder tekenen van RV-dilatatie. Bij nadere beschouwing van de overlijdens bij de thuis behandelde patiënten met tekenen van RV dilatatie, hadden vier van de vijf patiënten een uitgezaaide maligniteit en vonden alle sterfgevallen plaats na de eerste 14 dagen na de diagnose. (Figuur 1) In deze studie was een RV/LV-diameterverhouding >1,0 niet geassocieerd met een minder gunstige uitkomst bij patiënten geselecteerd voor poliklinische behandeling volgens de Hestia-criteria. Deze bevindingen tonen impliciet aan dat een standaard beoordeling van de RV-functie niet verplicht zou moeten zijn in de behandelstrategie van alle patiënten met een laag risico op longembolie.



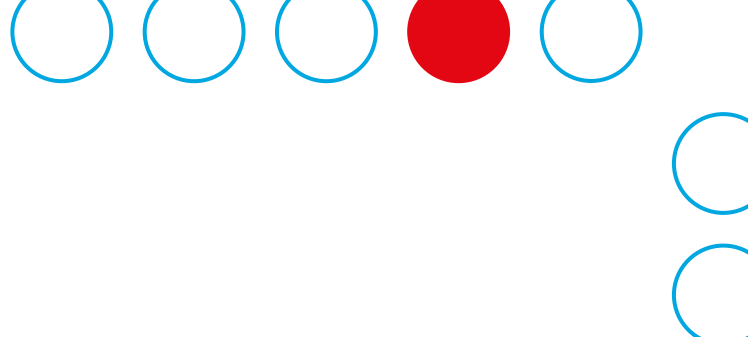
Figuur 1 Cumulatieve incidentie van de totale mortaliteit in tijd bij thuisbehandelde PE patiënten gestratificeerd volgens RV/LV ratio

Van alle Hestia-items is er één subjectief: "medische of sociale reden voor behandeling in het ziekenhuis gedurende meer dan 24 uur", waardoor de behandelend arts alle patiënt specifieke omstandigheden kan meewegen in de uiteindelijke beslissing. In dit proefschrift hebben we de redenen voor de toepassing van het subjectieve Hestia-criterium verder onderzocht. Van de

Tabel 4. Adverse events in patiënten met een acute longembolie behandeld met thuisbehandeling gestratificeerd volgens RV/LV ratio

	RV/LV ratio > 1.0 (n=224)	RV/LV ratio ≤ 1.0 (n=527)	OR	95% BI
1. Totale mortaliteit binnen drie maanden	5 (2,2%)	5 (0,9%)	2,4	(0,7-8,3)
2. Ernstige bloeding binnen drie maanden	1 (0,45%)	3 (0,6%)	0,78	(0,1-7,6)
3. Recidief VTE binnen drie maanden	1 (0,45%)	7 (1,3%)	0,33	(0,0-2,7)
4. Totale adverse events	7 (3,1%)	15 (3,0%)	1,1	(0,4-2,7)

Afkortingen: RV, rechter ventrikel; LV, linker ventrikel; OR, Odds ratio; VTE, veneuze tromboembolie; BI betrouwbaarheidsinterval



600 opgenomen patiënten uit de Vesta en Hestia databases was de meest voorkomende reden voor ziekenhuisopname de noodzaak tot zuurstoftoediening (45%), terwijl 38% uitsluitend werd opgenomen op basis van het subjectieve Hestia-criterium.¹⁶ Bij de nadere analyse van deze groep werd bij 22% de longembolie als te ernstig beoordeeld om thuisbehandeling te overwegen: die 22% had een aanzienlijk hogere RV/LV-ratio (gemiddelde verschil +0,30, 95% BI 0,19-0,41) evenals een hogere hartslag ten opzichte van de thuis behandelde patiënten met RV-dilatatie. Deze observatie suggereert dat het hemodynamisch profiel van een patiënt, d.w.z. de ernst van RV-dilatatie en de resulterende hemodynamische respons in plaats van alleen een abnormale RV/LV-ratio, intrinsiek wordt meegenomen in de beslissing om patiënten in het ziekenhuis of thuis te behandelen bij het toepassen van de Hestia-criteria.

Discussie

In de richtlijn van de ESC uit 2019 wordt de selectie van longembolie patiënten met een laag risico, die in aanmerking komen voor thuisbehandeling, gebaseerd op de PESI-score of de vereenvoudigde versie ervan (sPESI), in combinatie met de verplichte afwezigheid van rechterventrikeldysfunctie bij transthoracale echocardiografie of CTPA.⁶ Als er geen andere reden voor ziekenhuisopname aanwezig is, komen patiënten in aanmerking voor vroegtijdig ontslag of thuisbehandeling. Deze overweging is grotendeels gebaseerd op een systematische review van de literatuur, waarin een hogere vroegtijdige algehele mortaliteit werd aangetoond bij laagrisico PE-patiënten met tekenen van RV-dysfunctie in vergelijking met degenen met normale RV-functie.¹⁷ Deze resultaten geven inderdaad aan dat de beoordeling van RV-dysfunctie door beeldvormende methoden moet worden overwogen, zelfs in aanwezigheid van een lage (s)PESI-score. Het is echter belangrijk op te merken dat de meeste studies geselecteerd voor deze meta-analyse observationele studies waren, dat wil zeggen dat er geen vooraf gedefinieerd algoritme werd toegepast om patiënten te selecteren voor thuisbehandeling. Hierdoor kunnen ze mogelijk niet representatief zijn voor de Nederlandse klinische setting waar beslissingen over de behandeling worden genomen op basis van één of meerdere prognostische tests. Bovendien werd in de grootste thuisbehandel studie enkel getrieerd volgens een klinische beslisregel zonder expliciete beoordeling van RV-dysfunctie, waarbij een lage incidentie van complicaties werd gezien bij thuisbehandelde patiënten. De gerandomiseerde HOME-PE-studie onderzocht bij 1975 patiënten met een acute longembolie of triage op basis van de Hestia-criteria minstens zo veilig en efficiënt is als triage op basis van sPESI-score. De Hestia-strategie bleek non-inferieur aan de sPESI-strategie: het primaire eindpunt, een samenstelling van recidief VTE, ernstige bloedingen en overlijden binnen 30 dagen, kwam voor bij 3,8% van de patiënten in de Hestia-groep en 3,6% van de patiënten in de sPESI-groep.¹⁸

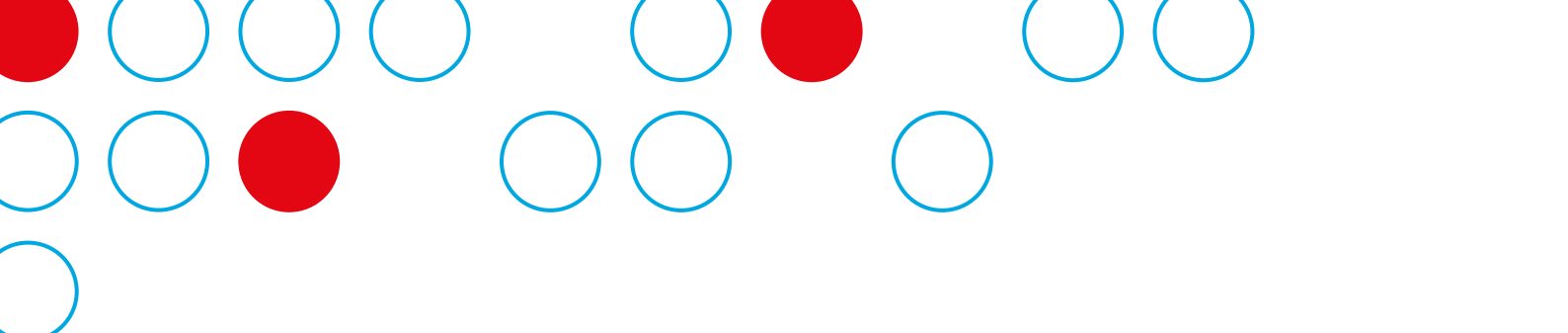
In de analyses uit dit proefschrift, waarbij de Hestia-criteria als klinische beslissingsregel werden gebruikt voor de selectie van thuisbehandeling, hebben we geen hogere algehele mortaliteit of incidentie van ongunstige gebeurtenissen waargenomen bij patiënten met een RV/LV-diameterverhouding $>1,0$ op CTPA. Het toevoegen van de cardiale biomarker troponine-T als prognostische waarde bovenop de Hestia-criteria voor het selecteren van longembolie patiënten die geschikt zijn voor thuisbehandeling kon eveneens niet worden vastgesteld.

In het algemeen zal de toevoeging van biomarkers en/of de beoordeling van RV-dysfunctie aan klinische criteria waarschijnlijk de gevoeligheid van risicostratificatie bij acute PE verhogen ten koste van de specificiteit, dat wil zeggen dat meer patiënten moeten worden opgenomen in het ziekenhuis. De belangrijkste vraag die moet worden beantwoord, is welke incidentie en welk type ongunstige gebeurtenissen als acceptabel worden beschouwd om de thuisbehandeling van PE als 'veilig' te beschouwen. Belangrijk is dat de beslissing om PE-patiënten thuis te behandelen niet alleen afhankelijk is van PE-specifieke omstandigheden of de aanwezigheid van comorbiditeiten, maar ook van het gezondheidszorgsysteem en de infrastructuur in een gegeven land, evenals de lokale cultuur en de voorkeuren van de patiënt. Internationale richtlijnen kunnen daarom niet voorschrijven dat patiënten met bepaalde kenmerken thuis moeten worden behandeld, maar alleen aangeven welke patiëntcategorieën thuis kunnen worden behandeld met een bepaald risico. Hoewel is vastgesteld dat het meten van cardiale biomarkers en de beoordeling van rechterventrikelfunctie de risicostratificatie bij patiënten met een sPESI-score van 0 punten verbeteren, lijken onze gegevens niet dezelfde conclusie te ondersteunen voor de Hestia-criteria, wat goed het resultaat kan zijn van de sterke voorselectie van PE-patiënten met een laag risico door toepassing van de Hestia-criteria.

Tot slot is de economische impact van thuisbehandeling in dit proefschrift beoordeeld. Kostenreductie is een vaak genoemd argument voor thuisbehandeling, maar een nauwkeurige schatting van een eventuele kostenbesparing per patiënt ontbreekt momenteel nog in de literatuur. In onze analyse, met behulp van gedetailleerde patiëntgegevens van de YEARS-studie, werd een reductie van € 1.483 geschat per acute normotensieve patiënt met een longembolie indien thuisbehandeling werd geïnitieerd in plaats van een ziekenhuisopname.^{19,20} De daling van de totale kosten werd voornamelijk gedreven door lagere kosten voor ziekenhuisopname.

Conclusie

Risicostratificatie dient altijd plaats te vinden bij een PE patiënt die in aanmerking komt voor thuisbehandeling. Een RV/LV diameter ratio > 1.0 voegt weinig toe aan de Hestia-criteria om



een slechte uitkomst te voorspellen bij patiënten die zijn geselecteerd voor thuisbehandeling. Dit in tegenstelling tot het advies van de ESC richtlijn die een standaard beoordeling van de RV-functie adviseert in de behandelstrategie bij alle laag risico patiënten met een longembolie. ●

Literatuurlijst

1. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1235-41. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x.
2. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, et al. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(8):998-1006. DOI: 10.1164/rccm.201512-2494OC.
3. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126(1):e1-5. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.026.
4. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-352. (In eng). DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
5. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12(3):320-8. DOI: 10.1111/jth.12485.
6. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J* 2019;40(42):3453-3455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz726.
7. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1500-7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x.
8. Dalen JE, Dalen JE, Jr. Unnecessary Hospitalizations for Pulmonary Embolism: Impact on US Health Care Costs. *Am J Med* 2016;129(9):899-900. (In eng). DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.041.
9. Vanni S, Becattini C, Nazerian P, et al. Early discharge of patients with pulmonary embolism in daily clinical practice: A prospective observational study comparing clinical gestalt and clinical rules. *Thromb Res* 2018;167:37-43. (In eng). DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.008.
10. van der Wall SJ, Hendriks SV, Huisman MV, Klok FA. Home treatment of acute pulmonary embolism: state of the art in 2018. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24(5):425-431. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000512.
11. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041-6. DOI: 10.1164/rccm.200506-862OC.
12. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6.
13. Ende-Verhaar YM, Kroft LJM, Mos ICM, et al. Accuracy and reproducibility of CT right-to-left ventricular diameter measurement in patients with acute pulmonary embolism. *PLoS One* 2017;12(11):e0188862. DOI: 10.1371/journal.pone.0188862.
14. Hendriks SV, Lankeit M, den Exter PL, et al. Uncertain Value of High-sensitive Troponin T for Selecting Patients With Acute Pulmonary Embolism for Outpatient Treatment by Hestia Criteria. *Acad Emerg Med* 2020;27(10):1043-1046. DOI: 10.1111/acem.13943.
15. Hendriks SV, Klok FA, den Exter PL, et al. Right Ventricle-to-Left Ventricle Diameter Ratio Measurement Seems to Have No Role in Low-Risk Patients with Pulmonary Embolism Treated at Home Triaged by Hestia Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(1):138-141. DOI: 10.1164/rccm.202002-0267LE.
16. Hendriks SV, den Exter PL, Zondag W, et al. Reasons for Hospitalization of Patients with Acute Pulmonary Embolism Based on the Hestia Decision Rule. *Thrombosis and haemostasis* 2020;120(8):1217-1220. DOI: 10.1055/s-0040-1713170.
17. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40(11):902-910. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy873.
18. Roy P-M, Penalzoza A, Hugli O, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *European Heart Journal* 2021;42(33):3146-3157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab373.
19. Hendriks SV, van den Hout WB, van Bommel T, et al. Home Treatment Compared to Initial Hospitalization in Normotensive Patients with Acute Pulmonary Embolism in the Netherlands: A Cost Analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2022;122(3):427-433. DOI: 10.1055/a-1518-1847.
20. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390(10091):289-297. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30885-1.



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:

Novel strategies in antithrombotic therapy: targeting thrombosis while preserving hemostasis - PMC (nih.gov)

Waarom:

Een mooi overzicht omtrent de ontwikkeling en werkingsmechanismen van nieuwe antitrombotica en antistolling!

Maarten Beinema:

Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation
Jeff S. Healey, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Christopher B. Granger et al.

NEJM November 12, 2023
DOI: 10.1056/NEJMoa2310234

Waarom:

Uit de ARTESIA-studie bleek dat apixaban beroerte of systemische embolie verminderde bij patiënten met subklinisch atriumfibrilleren in vergelijking met aspirine. Apixaban verhoogde het risico op ernstige bloedingen, maar er was geen toename van intracraniele bloedingen of fatale bloedingen.

Marieke Kruip:

Association of Depression and Adherence to Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation.

Lapa ME, Swabe GM, Magnani JW. J Am Heart Assoc. 2023 Nov 20:e031281. doi: 10.1161/JAHA.123.031281.

Waarom:

Dit artikel laat weer eens zien dat juiste antistollingstherapie ook van factoren kan afhangen die niet meteen samenhangen met de indicatie voor de antistolling. In deze studie is de adherentie van antistolling (DOAC of VKA) onderzocht in patiënten met atriumfibrilleren met en zonder depressie. Er was een associatie tussen depressie en lagere adherentie bij patiënten die behandeld worden met DOAC, en niet bij de VKA patiënten.

René Niessen:

Intermediaire versus lage dosis laagmoleculairgewichtheparine bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (Highlow-studie). I.M. Bistervels et al. Uit Ned Tijdschr Hematol okt 2023 (p325-34)

Waarom:

Zwangerschapsgerelateerde VTE is de derde doodsoorzaak van maternale sterfte in Nederland. De meeste vrouwen met VTE in de voorgeschiedenis hebben een indicatie voor ante- en postpartum tromboprofylaxe dmv LMWH. Het is echter niet bekend welke dosis LMWH het meest effectief en veilig is. Deze Highlow-studie laat zien dat bij vrouwen met VTE in de voorgeschiedenis een intermediaire dosis LMWH tijdens de gehele duur van de zwangerschap en t/m zes weken postpartum niet statistisch significant effectiever is dan lage dosis LMWH voor de preventie van een zwangerschapsgerelateerd recidief VTE.

Norbert Groenewegen

Handboek Topsport (Charles van Commenee)

Waarom:

'Wetenschap is topsport', 'Ondernemen is topsport', 'Fuseren is topsport'. Allemaal kreten die je tegen kunt komen. Blijkbaar associëren mensen zich graag met topsport, wellicht om uit te drukken dat er een grote prestatie is geleverd of dat ze er veel tijd in gestoken hebben. Maar is het daarmee ook topsport?

In het 'Handboek Topsport' beschrijft internationaal topatletiek-coach en oud Chef de mission van het Nederlands Olympisch team Charles van Commenee wat er nodig is voor topsportsucces. In dit boek beschrijft hij wat in zijn visie een topsportcultuur inhoudt, wat de kenmerken zijn van topsport en wat de consequenties zijn van een keuze voor topsport.



LEESTIPS



WIJ
WENSEN U

»»————««
**FIJNE
FEESTDAGEN**

— een mooie jaarwisseling —

EN EEN GEZOND 2024!





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 ●
Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus MC, Rotterdam ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT
Wetenschappelijk eindredacteur: Dr. J.S. Biedermann, 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 1-2024 is vrijdag 12 april 2024 ● ISSN: 2666-4178
