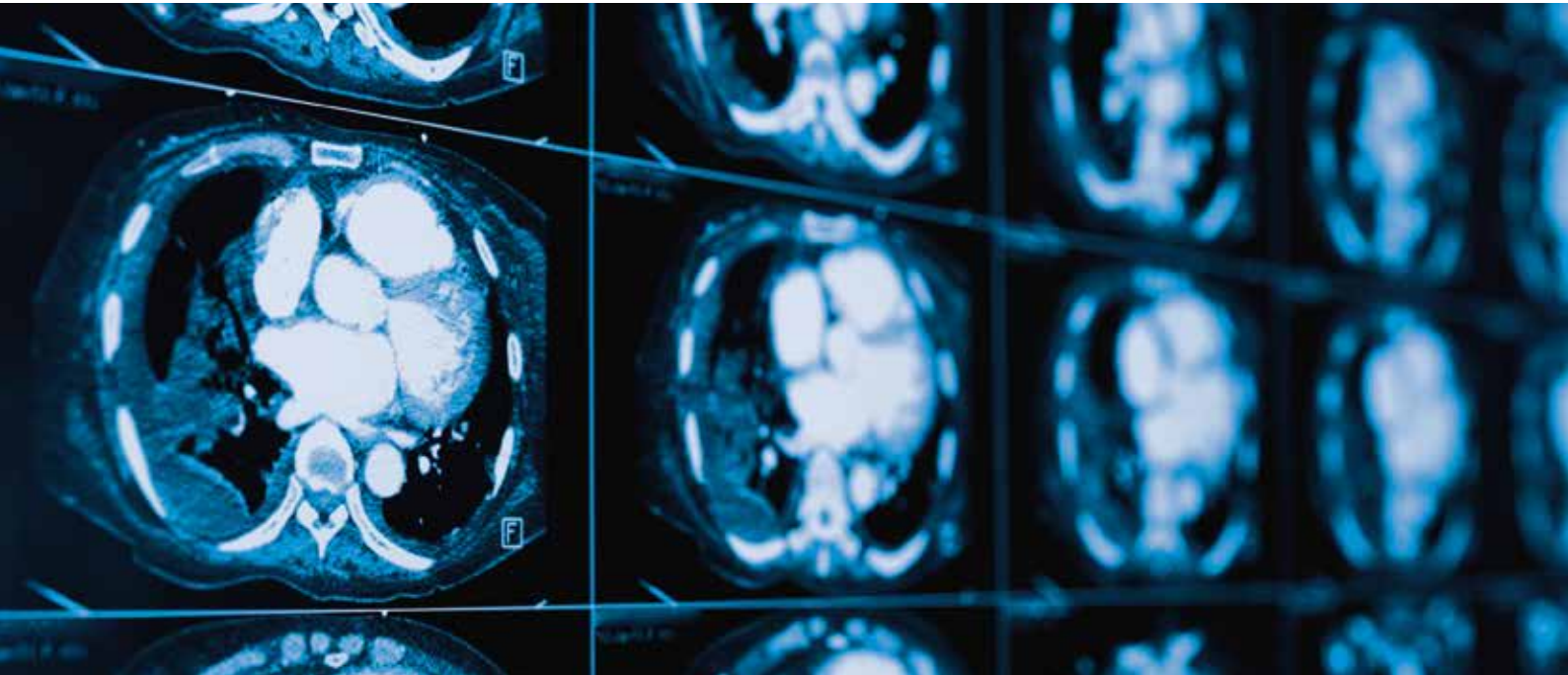


trombose en antistolling



47^E JAARGANG • NUMMER 2 • 2019



Voorwoord

Nu de zomervakanties voor de meesten van ons achter de rug zijn neemt de bedrijvigheid in alle organisaties weer toe. En hoewel het aantal VKA-patiënten terugloopt is het nog altijd van groot belang gezamenlijk te blijven werken aan de optimalisering van de kwaliteit van de antistollingsbehandeling. De redactie hoopt dat de inhoud van deze editie van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling daaraan bijdraagt.

Nienke van Rein presenteert u de resultaten van een nationale Deense studie over majeure bloedingen in patiënten met atriumfibrilleren die mono-, dubbel- en triple antitrombotische therapie gebruiken.

Yvonne Ende-Verhaar neemt u mee naar de resultaten van de InShape III studie. Haar bijdrage behandelt de kenmerken van chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie zichtbaar op CT pulmonalisangiografie verricht voor de initiële acute longembolie diagnose.

Momenteel zijn nog weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van idarucizumab in de praktijk. Sake van der Wall beschrijft in zijn bijdrage een onderzoek naar het gebruik, de

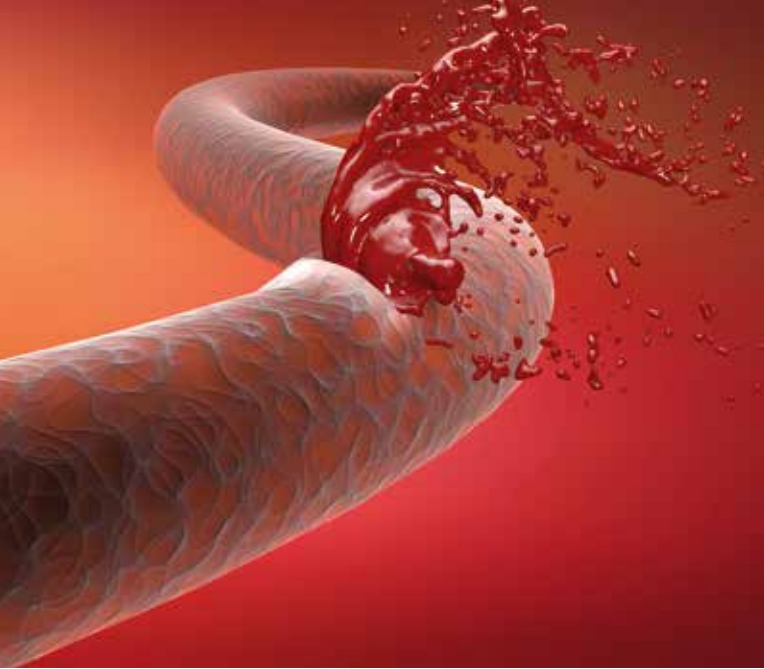
effectiviteit en de klinische uitkomsten van idarucizumab als antidotum van dabigatran in de praktijk.

In het proefschrift van Luuk Scheres staan drie thema's centraal: 1) het onderzoeken van sekse specifieke verschillen om de kennis over de onderliggende mechanismen in trombose te vergroten 2) het verbeteren van modellen voor risicoschattingen in trombose door vrouwspecifieke voorspellers te identificeren en door reeds bestaande modellen ontwikkeld voor vrouwen te inventariseren 3) het verder bevorderen van strategieën voor vrouwspecifiek behandelmanagement van trombose en trombofilie. In zijn bijdrage in deze editie gaat hij op deze drie thema's in.

Namens de Commissie Interacterende medicatie cumarines heeft Felix van der Meer een bijdrage geschreven over paracetamol en de invloed op de INR.

De redactie hoopt dat u deze editie met plezier en interesse zult lezen. **Uiteraard is het mogelijk zelf een bijdrage te leveren aan een volgende editie van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling. U kunt de auteursinstructies opvragen via fnt@fnt.nl.**

inhoud



01 Voorwoord

02 Majeure bloedingen in patiënten met atriumfibrilleren die mono-, dubbel- en triple antitrombotische therapie gebruiken: resultaten van een nationale Deense studie

07 Kenmerken van chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie zichtbaar op CT pulmonalisangiografie verricht voor de initiële acute longembolie diagnose: de resultaten van de InShape III studie

10 Idarucizumab als antidotum van dabigatran in de praktijk

18 Sex, Hormones & Clots: sex-specific mechanisms and women-specific models for risk assessment & management in thrombosis

22 Paracetamol - invloed op de INR

Majeure bloedingen in patiënten met atriumfibrilleren die mono-, dubbel- en triple antitrombotische therapie gebruiken: resultaten van een nationale Deense studie

Nienke van Rein PharmD PhD, Thrombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederland & Klinische Epidemiologie, Aarhus Universiteits-ziekenhuis, Aarhus, Denemarken

Oorspronkelijk artikel:

Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy, gepubliceerd in Circulation

Introductie

Patiënten met atriumfibrilleren hebben vaak langdurige therapie met orale antistolling nodig, zoals vitamine K-antagonisten (VKA's) of direct orale anticoagulantia (DOAC's)¹. Deze patiënten hebben daarnaast vaak cardio-vasculaire co-morbiditeiten, waarvoor ook therapie met trombocytenuitremmers (TAR's) nodig is (zoals clopidogrel, acetylsalicylzuur of dipyridamol)^{1,2}. Literatuur laat zien dat het combineren van een VKA met een TAR het risico op bloedingen twee tot drie maal verhoogt³. Wanneer een VKA wordt gecombineerd met twee TAR's, is het risico op bloedingen bijna viermaal zo hoog als in patiënten met alleen een VKA³.

De relatieve risico's zijn hoog, maar zonder kennis over het 'absolute basisrisico' in bepaalde subgroepen (jonge patiënten, oude patiënten, mannen, vrouwen) kan moeilijk worden ingeschat hoe hoog het risico op majeure bloedingen werkelijk is: viermaal gecombineerd met een

erg laag risico blijft erg laag, terwijl viermaal een redelijk risico hoog kan worden⁴. Naast deze informatie is tot nu toe onbekend wat het bloedingsrisico van combinaties van DOAC's met TAR's zijn. Om deze twee redenen hebben we een landelijke studie uitgevoerd onder de gehele populatie met atriumfibrilleren in Denemarken.

Methode

De data uit deze studie werd uit landelijke registraties (bijvoorbeeld de overlijdensregistratie en de registratie van ziekenhuisbezoeken) van 'Statistics Denmark' gehaald. Deze overheidsinstantie heeft gecodeerde informatie van alle Deense inwoners, waaronder persoonsgegevens (geslacht, geboortjaar, overlijdensgegevens), aflevergegevens van openbare apotheken, poli- en opname-indicaties van ziekenhuizen. Uit deze registratie hebben we alle Deense patiënten geïdentificeerd van 50 jaar en ouder die een eerste diagnose atriumfibrilleren hadden tussen 1995 en 2015. Vervolgens is van al deze patiënten bekeken welke medicatie

door hen werd gebruikt gebaseerd op aflevergegevens van de openbare apotheek. Wanneer een patiënt 30 stuks acetylsalicylzuur (eenmaal daags in gebruik) ophaalde, werd er vanuit gegaan dat de patiënt op de afleverdag startte met deze medicatie tot 30 dagen na die tijd. Aan deze 30 dagen werd nog 14 dagen toegevoegd om te corrigeren voor het te vroeg ophalen van medicatie en de werkingsduur van het geneesmiddel nadat de laatste pil is ingenomen. Aan de hand van de aflevergegevens werden 10 'medicatiegroepen' gemaakt: geen antitrombotische behandeling, VKA monotherapie, DOAC monotherapie, acetylsalicylzuur monotherapie, TAR monotherapie, VKA + TAR dubbeltherapie, DOAC + TAR dubbeltherapie, dubbeltherapie met twee TAR's en triple therapie met een VKA + twee TAR's en triple therapie met een DOAC + twee TAR's.

Van alle patiënten werd gekeken of majeure bloedingen plaats vonden tijdens de behandeling. Deze werden gedefinieerd als alle bloedingen die leidden tot een ziekenhuisopname of het overlijden van patiënten.

Statistiek

Patiënten werden gevolgd vanaf de datum van de diagnose atriumfibrilleren totdat een majeure bloeding optrad, de patiënt overleed, emigreerde of tot het einde van de studie (31 december 2015). Per patiënt, per behandeling werden behandeljaren berekend. Het aantal majeure bloedingen tijdens deze behandeling werd gedeeld door het aantal behandeljaren en vermenigvuldigd met 100, dit resulteerde in incidentiecijfers per 100 persoonsjaren. Patiënten werden verdeeld in verschillende leeftijdscategorieën, op geslacht, of

een geschiedenis van ischemische hartziekte, majeure bloeding, een beroerte of een hartinfarct. Naast deze incidentiecijfers, werden relatieve risico's (hazard ratios [HRs]) op bloedingen geschat met behulp van een 'tijdsafhankelijk Cox regressiemodel' en gecorrigeerd voor confounding, waarbij VKA monotherapie als de referentiegroep werd gekozen. Alle analyses zijn uitgevoerd met het statistische programma R versie 2.15.2.

Resultaten

Patiënt karakteristieken

272.315 Patiënten met een diagnose atriumfibrilleren werden geïdentificeerd in Denemarken (**Tabel 1**). De gemiddelde leeftijd ten tijde van de diagnose was 75 jaar (interkwartielrange 67-83 jaar), 128.825 (47%) waren vrouwen en 19.458 (7%) van de patiënten waren boven de 90 jaar. De mediaan van de CHA₂DS₂-VASc score was 3 (interkwartielrange 2-4). De meest gebruikte behandelingen waren VKA monotherapie (59.141 patiënten, 22%), acetylsalicylzuur monotherapie (60.827 patiënten, 22%) en dubbeltherapie met een VKA en TAR (31.539 patiënten, 12%).

Majeure bloedingen

Tijdens de follow-up vonden 31.459 majeure bloedingen plaats, waarvan 995 fataal waren. Majeure bloedingen kwamen het meeste voor gedurende de eerste maand na het vaststellen van de diagnose atriumfibrilleren (**Figuur 1**). De incidentiecijfers van majeure bloedingen waren het laagst in patiënten zonder antitrombotische behandeling en nam toe met het aantal antitrombotische middelen (incidentiecijfers 1,4-10,4% per behandeljaar, **Tabel 2**).

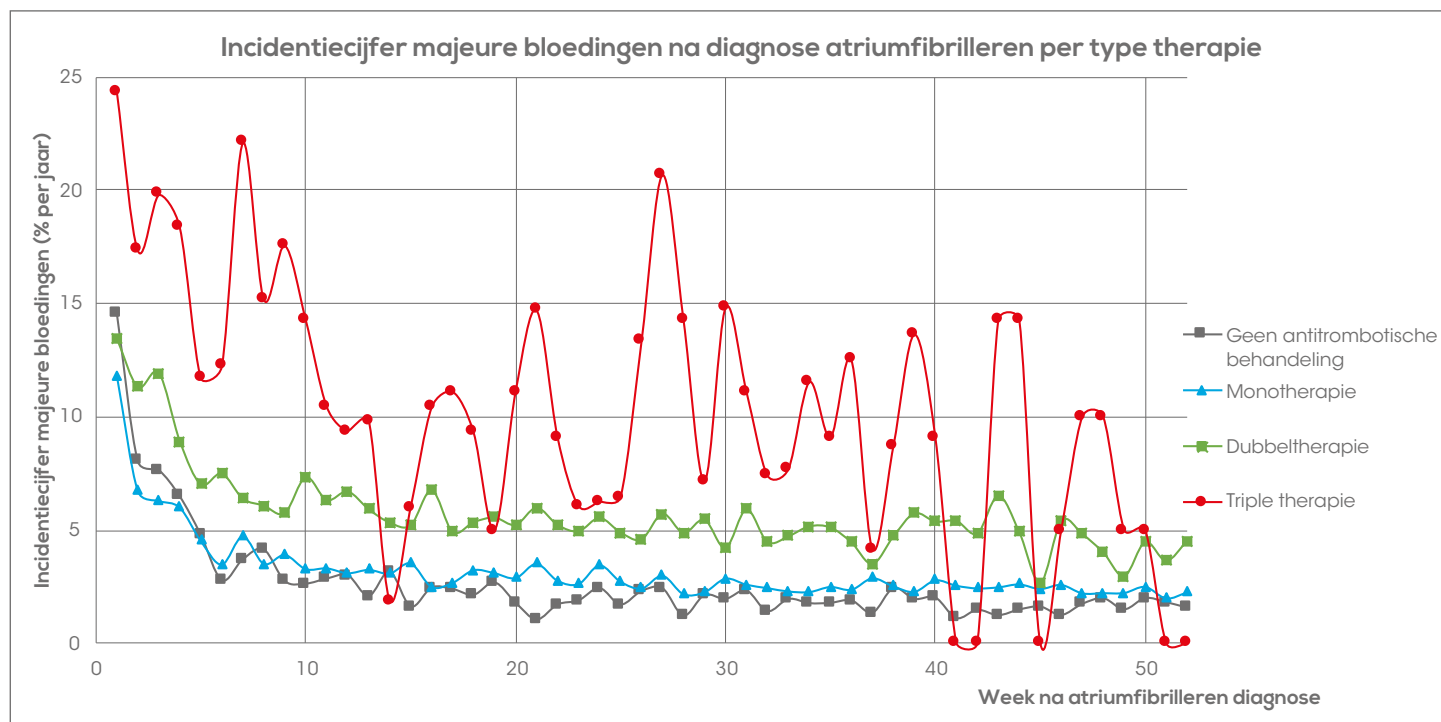
Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

	Alle patiënten	Geen antitromb. behandeling	Monotherapie				Dubbeltherapie			Tripletherapie	
			VKA	DOAC	Acetyl-salicylzuur	Andere TAR's	Dubbel TAR	VKA + TAR	DOAC + TAR	VKA	DOAC
Algemeen											
Patiënten	272.315	79.194	59.141	14.201	60.827	4.227	10.687	31.539	5.966	4.069	886
Leeftijd	75 (67-83)	74 (64-83)	72 (65-79)	73 (67-81)	79 (70-86)	79 (71-86)	80 (71-86)	75 (68-81)	77 (70-84)	75 (68-81)	77 (70-83)
Vrouwen	128.825 (47)	40.883 (52)	24.240 (41)	6.657 (47)	32.125 (53)	2.140 (51)	5.067 (47)	12.536 (40)	2.701 (45)	1.427 (35)	375 (42)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (2-4)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)
Voorgeschiedenis											
Isch. hartziekte	81.025 (30)	16.182 (20)	10.522 (18)	2.144 (15)	24.306 (40)	1.821 (43)	6.154 (58)	13.717 (43)	2.547 (43)	2.480 (61)	491 (55)
Beroerte	43.200 (16)	8.033 (10)	6.080 (10)	1.779 (13)	8.758 (14)	2.546 (60)	5.746 (54)	5.664 (18)	1.492 (25)	2.089 (51)	475 (54)
Hartinfarct	47.194 (17)	9.269 (12)	5.722 (10)	754 (5)	14.055 (23)	1.080 (26)	4.609 (43)	7.883 (25)	1.223 (20)	1.820 (45)	335 (38)
Maj. bloeding	40.425 (15)	12.059 (15)	6.861 (12)	1.999 (14)	9.672 (16)	1.116 (26)	2.140 (20)	4.333 (14)	1.101 (18)	682 (17)	153 (17)

Continue variabelen genoteerd als mediaan (interkwartielrange), categorische variabelen als aantal (%)

DOAC: directe orale anticoagulantia; TAR: trombocytenaggregatieremmer; VKA: vitamine K-antagonist

Figuur 1: Incidentiecijfers van majeure bloedingen per 100 persoonsjaren opgedeeld in type therapie en tijd na atriumfibrilleren diagnose.



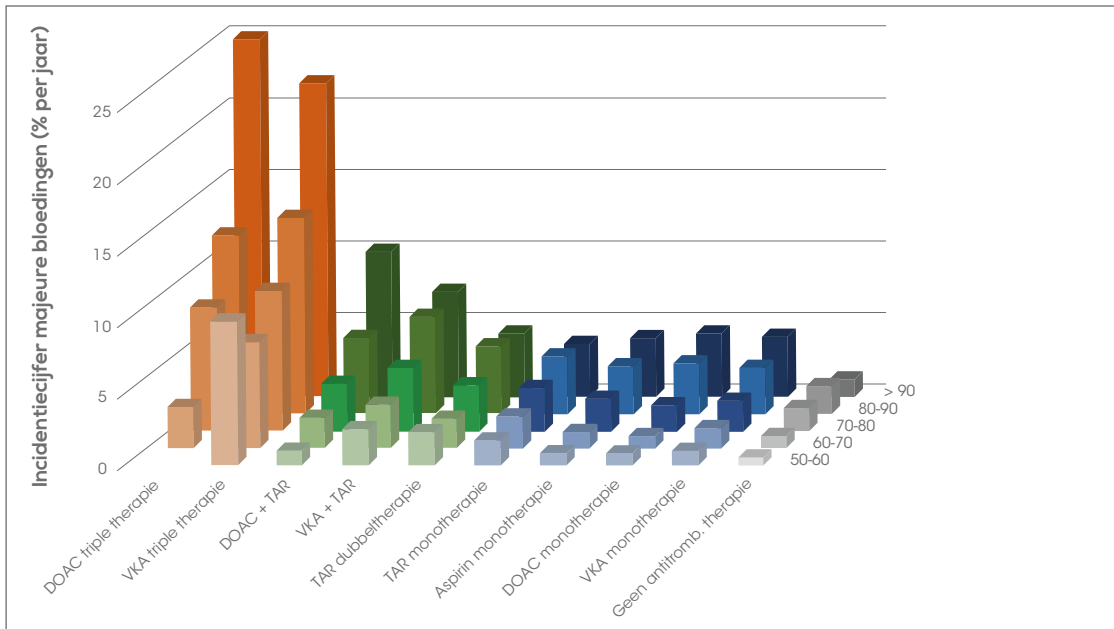
Tabel 2. Incidentie cijfers en hazard ratio's van majeure bloedingen

	Bloedingen (no.)	Blootstelling tijd (pj)	per 100 pj (95% BI)	Hazard ratio (95% BI)	Hazard ratio* (95% BI)
Geen antitrombotische therapie	6.830	495.735	1,4 (1,3-1,4)	0,60 (0,58-0,62)	0,55 (0,53-0,57)
VKA monotherapie	7.768	337.273	2,3 (2,3-2,4)	referentie	referentie
DOAC monotherapie	1.077	49.075	2,2 (2,1-2,3)	0,89 (0,83-0,94)	0,84 (0,79-0,90)
Acetylsalicylzuur monotherapie	8.049	316.186	2,5 (2,5-2,6)	1,09 (1,05-1,12)	0,98 (0,95-1,01)
TAR monotherapie	720	21.278	3,4 (3,1-3,6)	1,44 (1,34-1,56)	1,03 (0,95-1,11)
TAR dubbeltherapie	1.505	39.824	3,8 (3,6-4,0)	1,58 (1,49-1,67)	1,13 (1,06-1,19)
VKA + TAR	4.769	100.259	4,8 (4,6-4,9)	1,98 (1,91-2,05)	1,82 (1,76-1,89)
DOAC + TAR	272	6.843	4,0 (3,5-4,5)	1,47 (1,30-1,66)	1,28 (1,13-1,44)
VKA triple therapie	429	4.130	10,4 (9,4-11,4)	3,73 (3,39-4,12)	3,13 (2,84-3,45)
DOAC triple therapie	40	454	8,8 (6,4-11,9)	2,79 (2,04-3,81)	2,28 (1,67-3,12)

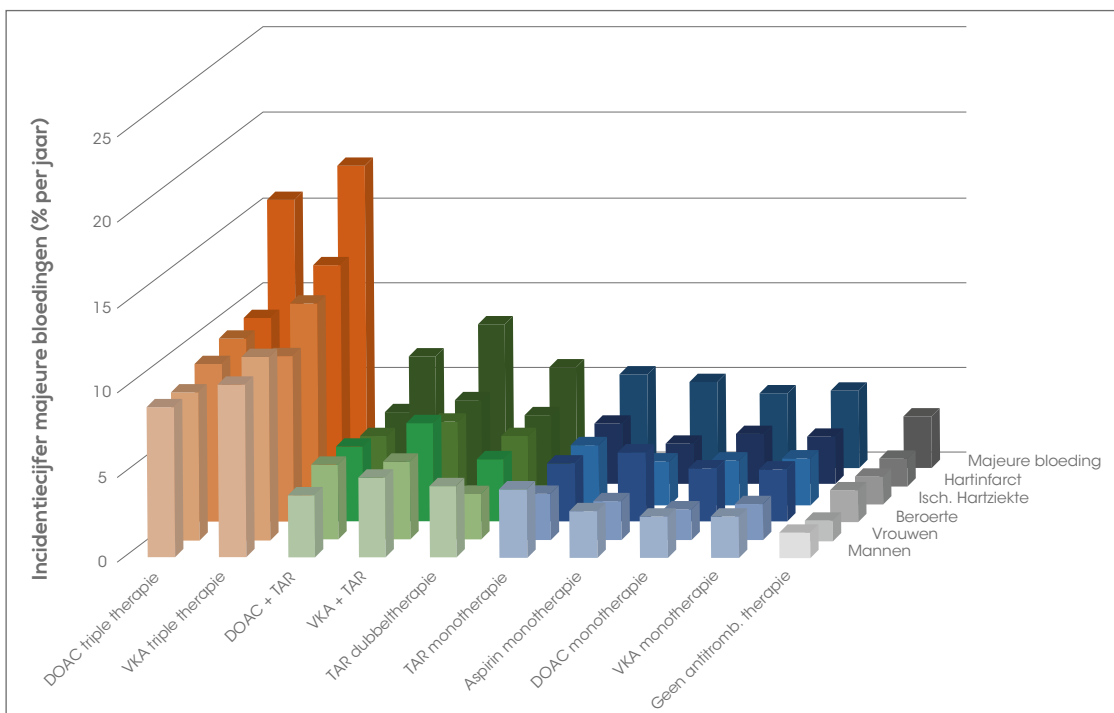
* Gecorrigeerd voor confounding: geslacht, ischemische hartziekte, hartklepziekte, diabetes, hypertensie, leverziekte, nierfalen en kanker
 BI: betrouwbaarheidsinterval; no: aantal; pj: persoonsjaren

Onder de risicogroepen, hadden patiënten met een leeftijd van 50-60 jaar het laagste bleedingsrisico (**Figuur 2**). De patiënten met het hoogste bleedingsrisico gebruikten triple therapie, waarbij incidentiecijfers van majeure bloedingen opliepen tot 21,9% per behandeljaar onder patiënten van 90 jaar met VKA triple therapie en 25,1% onder patiënten van 90 jaar en ouder

met DOAC triple therapie (**Figuur 2**). Vrouwen hadden hogere bleedingsrisico's dan mannen en patiënten met een geschiedenis van een beroerte of majeure bloeding hadden een hoger bleedingsrisico dan patiënten met een voorgeschiedenis met ischemische hartziekten of een hartinfarct (**Figuur 3**).



Figuur 2: Incidentiecijfers van majeure bloedingen per 100 persoonsjaren opgedeeld in type therapie en leeftijd.



Figuur 3: Incidentiecijfers van majeure bloedingen per 100 persoonsjaren opgedeeld in type therapie en geslacht of medische voor-geschiedenis.

Discussie

Deze studie laat zien dat de incidentiecijfers van majeure bloedingen toenemen met het aantal anti-trombotica die worden gebruikt. Daarnaast hadden vrijwel alle groepen patiënten met triple therapie hoge incidentiecijfers van majeure bloedingen, tot wel 25% per behandeljaar in de oudste leeftijdscategorie. Het relatieve risico van triple therapie ten opzichte van VKA monotherapie komt overeen met de literatuur³. Daarnaast laat

deze studie zien dat patiënten met DOAC triple therapie overeenkomstige bloedingsrisico's hadden als patiënten met VKA triple therapie. Echter, de klinische implicaties van de studie hangen samen met het aantal majeure bloedingen per behandeljaar (de incidentiecijfers). Voordat de studie begon, hadden we verwacht dat relatief jonge patiënten (bijvoorbeeld 50-60 jaar) een laag bloedingsrisico zouden hebben op triple therapie vanwege het lage 'basisrisico' op majeure bloedingen



in deze groep. Dit bleek niet het geval, want de bloedingsrisico's waren in deze groep 5,1% per behandeljaar. Een verklaring hiervoor kan zijn dat triple therapie bloedingen veroorzaakt, maar ook dat patiënten die triple therapie nodig hebben van zichzelf een hoog bloedingsrisico hebben. Alle andere subgroepen hadden erg hoge bloedingsrisico's tijdens triple therapie.

De bevinding dat bloedingsrisico's toenemen met leeftijd komt overeen met de literatuur⁵. Dat vrouwen een hoger bloedingsrisico hebben dan mannen komt niet overeen met de literatuur⁵, waardoor methodologische verklaringen zoals confounding dit wellicht verklaren. Een geschiedenis met een majeure bloeding of beroerte lijkt in deze studie een risicofactor te zijn voor het krijgen van majeure bloedingen. Dit is in de literatuur niet gerapporteerd over een hartinfarct of ischemische hartziekte⁵, wat overeen komt met onze bevindingen.

Klinische implicaties

Het hoge risico op majeure bloedingen onder patiënten die triple therapie ontvangen maakt het discutabel of deze combinatie van middelen te adviseren is. Echter, risicofactoren van trombose en majeure bloedingen overlappen⁶, waardoor het moeilijk is om patiënten met een hoog risico voor majeure bloedingen te onderscheiden van patiënten met een hoog risico op trombose. Daarnaast kon in deze studie niet worden onderzocht wat voor triple therapie de winst is met betrekking tot effectiviteit ten opzichte van dubbel therapie door de niet gerandomiseerde studieopzet. Wat deze studie wel benadrukt is dat triple therapie niet langer moet worden gegeven dan nodig. Daarnaast laat het zien dat patiënten van 90 jaar of ouder erg hoge incidentiecijfers van majeure bloedingen hadden (22-25% per behandeljaar). Een recente studie suggereerde dat patiënten van 85 jaar en ouder het hoogste 'absolute voordeel' hebben van orale antistolling⁷, maar dit lijkt niet het geval voor triple therapie. Daarnaast waren incidentiecijfers van patiënten met een majeure bloeding in de voorgeschiedenis ook erg hoog. Deze hoge cijfers benadrukken dat goed moet overwogen wat de voor- en nadelen zijn van meerdere antitrombotica.

Sterktes en zwaktes

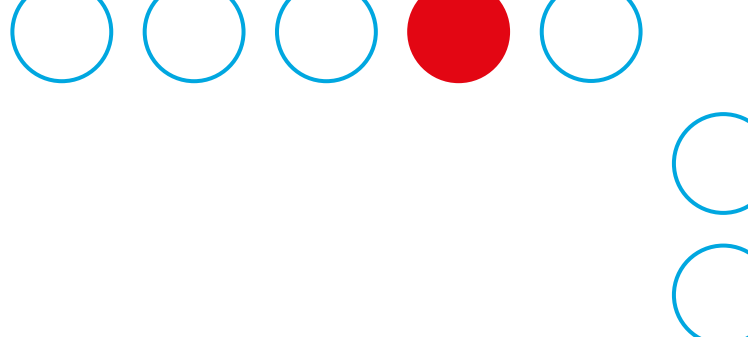
Een sterk punt van deze studie is dat het een nationale studie is met grote aantallen patiënten, waardoor geen selectie plaats heeft gevonden en het mogelijk was om subgroepen te bekijken. Het grootste nadeel van de studie is de niet gerandomiseerde studieopzet, waardoor we wel majeure bloedingen goed konden bestuderen, maar het effect van de verschillende behandelingen op trombose niet. Hierdoor kunnen we niet concluderen of één behandeling beter is dan de andere.

Conclusie

Deze studie laat zien dat patiënten met atriumfibrilleren met VKA of DOAC triple therapie hoge incidentiecijfers van majeure bloedingen hebben. Enkele subgroepen, zoals patiënten van 90 jaar en ouder of met een voorgeschiedenis van majeure bloedingen, hadden erg hoge bloedingsrisico's, wat benadrukt dat triple therapie in deze patiënten zorgvuldig moet worden overwogen en niet langer moet worden gecontinueerd dan nodig. ●

Referenties

1. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e601S-636S.
2. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010;121:2067-70.
3. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-41.
4. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126:287S-310S.
5. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:257S-298S.
6. Lip GY, Lane DA, Buller H et al. Development of a novel composite stroke and bleeding risk score in patients with atrial fibrillation: the AMADEUS Study. *Chest*. 2013;144:1839-47.
7. Patti G, Lucerna M, Pecun L et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: a sub-analysis from the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005657.



Kenmerken van chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie zichtbaar op CT pulmonalisangiografie verricht voor de initiële acute longembolie diagnose: de resultaten van de InShape III studie

Yvonne M. Ende-Verhaar, Lilian J. Meijboom, Lucia J.M. Kroft, Ludo F.M. Beenen, Gudula J.A.M. Boon, Saskia Middeldorp, Esther J. Nossent, Petr Symersky, Menno V. Huisman, Harm Jan Bogaard, Anton Vonk Noordegraaf, Frederikus A. Klok

Voor de volledige tekst, zie [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(19\)31424-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(19)31424-X/fulltext)

Achtergrond

Chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is de meest ernstige, maar behandelbare lange termijn complicatie van een acute longembolie. Ongeveer 3,2% van de patiënten die een acute longembolie diagnose overleven ontwikkeld CTEPH^(1, 2). Voor de meest optimale behandeling en prognose is een vroegtijdige CTEPH diagnose relevant^(1, 3). Uit het internationale CTEPH register blijkt vroegtijdige diagnose een klinische uitdaging te zijn⁽⁴⁾.

In een eerdere retrospectieve studie is aangetoond dat bij alle 7 van de 146 patiënten met een acute longembolie diagnose bij wie later CTEPH werd vastgesteld er al kenmerken van CTEPH aanwezig waren op de CT pulmonalisangiografie (CTPA) scan waarop de diagnose acute longembolie was gesteld⁽⁵⁾. Typische kenmerken voor pulmonale hypertensie zoals een diameter ratio van de rechterventrikel ten opzichte van de linkerventrikel (RV/LV) van $\geq 1,0$ zijn echter vaak zichtbaar bij patiënten met een acute longembolie⁽⁶⁾. Meer specifieke aanwijzingen voor CTEPH zijn de aanwezigheid van webs⁽⁶⁾, bandjes en een wandstandig trombus^(7, 8).

Het doel van deze studie was te beoordelen of er op de CTPA scan, verricht in de setting van een verdenking op een acute longembolie, al kenmerken van CTEPH aanwezig zijn en daarnaast welke van deze radiologische kenmerken het meest voorspellend zijn voor CTEPH diagnose.

Methoden

In de InShape III studie werden 50 patiënten met een longembolie diagnose geïnccludeerd bij wie later de diagnose CTEPH werd gesteld. Deze patiënten (de cases) waren alleen verwezen naar het Amsterdam UMC locatie VUmc voor behandeling van CTEPH. Daarnaast werden er 50 patiënten (de controle patiënten) geïnccludeerd met een longembolie diagnose en tekenen van rechterventrikel overbelasting op de CTPA scan (RV/LV diameter ratio >1), die geen CTEPH ontwikkelden tijdens

een follow-up duur van 2 jaar gebaseerd op de uitslag van een echocardiografie. De 50 controle patiënten waren afkomstig uit eerdere studies verricht in het LUMC, Leiden^(6, 9, 10).

De CTPA scans van beide cohorten werden volledig geanonimiseerd en alleen de originele axiale beeldvorming werd voor de studie gebruikt. Drie ervaren thorax radiologen hebben vervolgens onafhankelijk van elkaar de 100 CTPA scans volgens tevoren opgestelde criteria beoordeeld op kenmerken van chronisch trombotische rest afwijkingen en tekenen van pulmonale hypertensie. Daarnaast werd de patiënt door elk van de radiologen geclassificeerd als het hebben van CTEPH of niet.

De primaire vraagstelling van de studie was of middels uitgebreide beoordeling van de CTPA scan verricht in het kader van een verdenking op een acute longembolie onderscheid gemaakt kan worden tussen patiënten met een acute longembolie die wel/geen CTEPH ontwikkelen in de toekomst. Daarnaast vroegen wij ons af welke radiologische parameter de sterkste voorspeller was voor CTEPH.

Resultaten

Op het moment van de longembolie diagnose was de gemiddelde leeftijd van de cases 61 ± 15 jaar en van de controle patiënten 56 ± 15 jaar. Van de cases hadden 43 (86%) patiënten een niet uitgelokte longembolie en 20 patiënten (40%) een recidief trombo-embolisch event, in het controle cohort waren dit respectievelijk 29 (58%) en 10 (20%) patiënten met een odds ratio (OR) van respectievelijk 5,2; (95%BI 2,0-14) en 2,7 (95%CI 1,1-6,5) (zie **tabel 1**).

De resultaten van het scoren van de CTPA scans door de radiologen staan vermeld in **tabel 2**. Van de 50 cases werden bij 44 (88%) patiënten tekenen van chronische trombotische afwijkingen gezien vergeleken met 11 (22%) controle patiënten. In 43 (86%) cases werd beoordeeld dat er tekenen van pulmonale hypertensie aanwezig waren vergeleken met

Tabel 1. Patiënten karakteristieken

Variabele	Cases (n=50)	Controle patiënten (n=50)	Vershil
Leeftijd op het moment van longembolie diagnose (gemiddelde, SD)	61 (15)	56 (15)	0,04#
Mannelijk geslacht (n, %)	23 (46)	17 (34)	1,7 (0,74-3,7)^
Niet uitgelokte longembolie (n, %)	43 (86)	27 (54)	5,2 (2,0-14)^
Recidief trombo-embolisch event	20 (40)	10 (20)	2,7 (1,1-6,5)^
Moment van eerste symptomen > 2 weken voor longembolie diagnose	43 (86)*	6 (12)	45 (14-145)^
Comorbiditeit ten tijde van longembolie diagnose			
COPD (n, %)	10 (20)	4 (8)	2,9 (0,84-9,9)^
Chronisch linkszijdig hartfalen (n, %)	4 (8)	3 (6)	1,4 (0,29-6,4)^
Maligniteit (n, %)	7 (14)	14 (28)	0,42 (0,15-1,1)^

Noot: CTEPH: Chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie; SD: standaard deviatie; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. *Vershil berekend met behulp van: #students T test; ^OR with corresponding 95% confidence interval.*

*data mist in 3 patiënten

Tabel 2. resultaten van het scoren van de CTPA scans door de 3 thorax radiologen gescoord volgens meerderheidsregel

	tekenen van chronische trombotische rest afwijkingen (n, %)	Tekenen van acute longembolie	Tekenen van acute longembolie en tekenen van chronische trombotische rest afwijkingen (n, %)	tekenen van pulmonale hypertensie (n, %)	Aanwezigheid van CTEPH ja/nee (n, %)
Cases: (n=50)	44 (88)	37 (74)	31 (62)	43 (86)	36 (72)
Controle patiënten	tekenen van pulmonale hypertensie (n, %)	Aanwezigheid van CTEPH ja/nee	1,7 (0,74-3,7)^		

Noot: CTEPH: Chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie; CTPA: CT pulmonalisangiografie

9 patiënten uit het controle cohort. Zesendertig cases (72%) werden gescoord als 'hoog risico op' CTEPH ten tijde van de longembolie diagnose. CTEPH werd correct uitgesloten bij 47 van de 50 controle patiënten.

De aanwezigheid van 3 of meer van de volgende 6 radiologische kenmerken was sterk voorspellend voor de diagnose CTEPH met een OR van 56 (95%CI 12-261): intravasculaire webs, arteriële intrekkingen, verwijding van de bronchiaal arteriën, verwijding van de hoofdstam van de longarterie, hypertrofie van de rechter ventrikel en afplatting van het septum tussen de ventrikels (figuur 1 en 2) met een sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 96% (C-statistic 0,92).

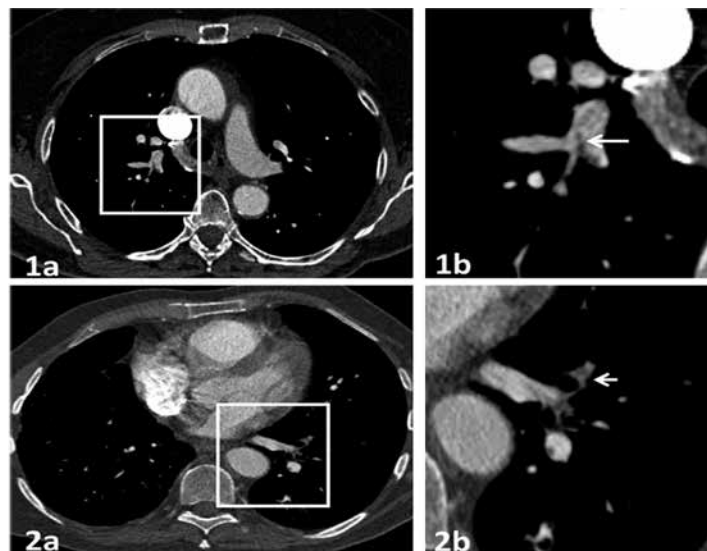
Conclusie

Met de resultaten van deze studie hebben we aangetoond dat met uitgebreide beoordeling van de CTPA scan verricht in de setting van de verdenking op een acute longembolie door ervaren thorax radiologen, patiënten geïdentificeerd kunnen worden die in de loop van het ziektebeeld CTEPH ontwikkelen. De aanwezigheid van 3 of meer van de 6 genoemde radiologische kenmerken is geassocieerd met een 56 keer verhoogde incidentie van CTEPH. Onze bevindingen ondersteunen de hypothese dat uitgebreide beoordeling van de CTPA scan van patiënten met een acute longembolie op radiologische kenmerken van chronisch trombotische restafwijkingen en pulmonale hypertensie bij kan dragen aan het eerder vaststellen van CTEPH. ●

Figuur 1. radiologische kenmerken sterk voorspellend voor CTEPH diagnose

1a + 1b Intravasculaire webs in de arterie naar de rechter bovenkwab
2a + 2b Arteriële intrekkingen in het anterobasale segment in de arterie naar de linker onderkwab

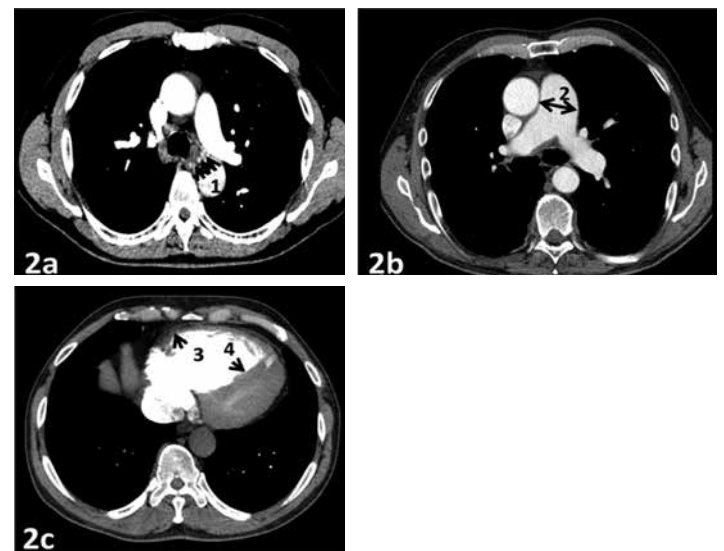
Noot; CTEPH: Chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie



Figuur 2. radiologische kenmerken sterk voorspellend voor CTEPH diagnose (vervolg)

2a: 1 Verwijding van de bronchiaal arteriën
2b: 2 Verwijding van de hoofdstam van de long arterie
2c: 3 Hypertrofie van de rechter ventrikel
2c: 4 Afplating van het septum tussen de ventrikels

Noot; CTEPH: Chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie



Referenties

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-75.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49: 1601792.
- Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:508-18.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
- Guerin L, Couturaud F, Parent F et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost* 2014;112:598-605.
- van der Bijl N, Klok FA, Huisman MV et al. Measurement of right and left ventricular function by ECG-synchronized CT scanning in patients with acute pulmonary embolism: usefulness for predicting short-term outcome. *Chest* 2011;140:1008-15.
- Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2009;29:31-50; discussion -3.
- Wijesuriya S, Chandratreya L, Medford AR. Chronic pulmonary emboli and radiologic mimics on CT pulmonary angiography: a diagnostic challenge. *Chest* 2013;143:1460-71.
- Klok FA, Van Der Bijl N, Eikenboom HC, et al. Comparison of CT assessed right ventricular size and cardiac biomarkers for predicting short-term clinical outcome in normotensive patients suspected of having acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8:853-6.
- Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP et al. Prospective cardio-pulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.

Idarucizumab als antidotum van dabigatran in de praktijk

SJ van der Wall¹; N van Rein²; B van den Bemt³; MJHA Kruijff⁴; K Meijer⁵; LCJ te Boome⁶; TA Simmers⁷; AMW Alings⁸; R Tieleman⁹; PE Westerweel¹⁰, FA Klok¹; MV Huisman¹

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

² Afdeling Klinische Farmacologie en Toxicologie, Leids Universitair Medische Centrum, Leiden

³ Afdeling Farmacologie, Sint Maartens-kliniek en Radboud Universiteit, Nijmegen

⁴ Afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

⁵ Afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

⁶ Afdeling Hematologie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

⁷ Afdeling Cardiologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

⁸ Afdeling Cardiologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

⁹ Afdeling Cardiologie, Martini Ziekenhuis, Groningen

¹⁰ Afdeling Cardiologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

Corresponderende auteur: Sake Johannes van der Wall, Afdeling Trombose en Hemostase

Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden, e-mail: s.j.van_der_wall@lumc.nl

Oorspronkelijk artikel: Van der Wall, SJ et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace*. 2019 Mar 1;21(3):414-420

Samenvatting

Doel: Momenteel zijn nog weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van idarucizumab in de praktijk. Daarom hebben wij het gebruik, effectiviteit en klinische uitkomsten van idarucizumab onderzocht in een dagelijkse klinische setting.

Methodes: Deze observationele cohortstudie betreft patiënten die achtereenvolgend met idarucizumab werden behandeld tussen 2016 en 2018. Op juiste gronden toegepast gebruik werd bepaald door vooraf vastgestelde criteria. De effectiviteit werd gemeten volgens ISTH-aanbevelingen. Patiënten werden gedurende 90 dagen gevolgd voor het optreden van trombo-embolische events, bloedingscomplicaties en mortaliteit.

Resultaten: Idarucizumab was toegediend in 88 patiënten; 53 patiënten (60%) met ernstige bloedingen (20 gastro-intestinale en 18 intracranieële) en 35 patiënten (40%) die een spoedoperatie moesten ondergaan. Het gebruik van idarucizumab werd bij 25 patiënten (28%) als onterecht beschouwd. In 32 van de 48 patiënten (67%) met ernstige bloedingen was

er sprake van effectieve hemostase. Zeven van de 16 patiënten zonder effectieve hemostase (waarvan vijf intracranieële bloedingen) overleden, in vergelijking met twee van de 32 patiënten waarbij effectieve hemostase wel werd bereikt (Relatieve Risico: 7,0, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,6-30). Bij vier patiënten (4,2%) trad een trombo-embolie op (twee (2,1%) binnen 30 dagen) en bij vier patiënten (4,2%) een bloedingscomplicatie (allemaal binnen 10 dagen). Zeventien patiënten (19%) overleden, waarvan 10 (11%) binnen vijf dagen.

Conclusie: Het gebruik van idarucizumab werd in 72% van patiënten als terecht toegepast beschouwd. Effectieve hemostase werd bereikt in twee-derde van de patiënten met een bloeding en was geassocieerd met een lagere mortaliteit. Het aantal klinische uitkomsten was vergelijkbaar met het aantal dat in de RE-VERSE AD studie werd gezien, waarin zowel trombo-embolieën als bloedingen optraden en er sprake was van een hoge mortaliteit.

Inleiding

Vanwege het gunstige risicoprofiel ten opzichte van vitamine K-antagonisten (VKA) wordt dabigatran (Pradaxa[®]) inmiddels veel gebruikt ter preventie van beroertes in patiënten met boezemfibrilleren (zonder hartklepgebreken) en bij de behandeling van veneuze trombo-embolieën.¹⁻³ Bloedingen blijven echter een belangrijke bijwerking van alle anticoagulantia. Daarom was het ontbreken van een antidotum tot voorkort een

drempel om directe orale anticoagulantia (DOACs) voor te schrijven in veel patiënten.⁴

Het specifieke antidotum idarucizumab (Praxbind[®]) is een monoclonaal antilichaam dat dabigatran bindt met hoge affiniteit en is recentelijk goedgekeurd door de U.S. Food and Drug Administration en European Medicines Agency voor het antagoneren van de antistollingseffecten van dabigatran.⁵⁻⁷ Deze goedkeuring

volgde na de resultaten van de RE-VERSE AD trial die een snelle en complete neutralisatie van dabigatran activiteit liet zien in patiënten met een ongecontroleerde bloeding of spoedoperatie.^{8,9} Andere inzichten over het gebruik van idarucizumab zijn alleen beschreven in case reports en in een retrospectieve studie waarbij werd geconcludeerd dat idarucizumab veilig en effectief kon worden gebruikt in patiënten met een intracranieële bloeding of beroerte, voorafgaand aan trombolysie.¹⁰⁻¹² Ondanks het gebrek aan literatuur bevelen internationale richtlijnen idarucizumab aan voor het antagoneeren van dabigatran in patiënten die zich presenteren met een levensbedreigende bloeding of een spoedoperatie met een hoog bloedingsrisico.^{13,14} Echter, het adequaat toedienen van idarucizumab is nog steeds afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts.

Aangezien er momenteel nog weinig gegevens beschikbaar zijn omtrent het gebruik van idarucizumab in de praktijk, hebben wij deze observationele studie verricht om terecht gebruik, de effectiviteit en klinische uitkomsten van idarucizumab te onderzoeken in een klinische setting.

Methode

Studieopzet en patiëntenpopulatie

Dit was een observationele, multicenter cohortstudie waar patiënten achtereenvolgend werden geïncludeerd die met idarucizumab werden behandeld tussen 2016 en 2018. Een vertegenwoordiger van Boehringer Ingelheim heeft een lijst verstrekt met 20 apotheken die idarucizumab hadden uitgereikt. Deze apotheken werden allemaal benaderd voor deelname aan

de studie. Vijf van deze 20 apotheken antwoordden dat zij het middel niet hadden uitgereikt, drie gaven geen reactie en de overige 12 verstrekten alle benodigde informatie. Vervolgens werden gegevens nauwkeurig uit medische dossiers gehaald, inclusief notities, laboratorium uitslagen, radiologie resultaten en andere relevante zaken. Er waren geen exclusiecriteria. De METC van het LUMC heeft de studie goedgekeurd waarbij werd afgezien van informed consent vanwege de observationele studieopzet.

Uitkomsten

De primaire uitkomst was terecht gebruik van idarucizumab. Elke toediening werd onafhankelijk beoordeeld door twee experts (F.K. en M.H.) waarbij gebruik werd gemaakt van vooraf vastgestelde criteria (**Tabel 1**). Deze criteria waren gebaseerd op een eerdere richtlijn van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) over het gebruik van antidota bij DOACs.¹⁵ Volgens deze richtlijn zijn indicaties voor het gebruik van antidota levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen, een bloeding in een kritisch orgaan of gesloten ruimte, een langdurige bloeding ondanks lokale hemostatische maatregelen, een hoog risico op een recidief bloeding door een overdosis of vertraagde klaring van dabigatran en een spoedoperatie met een hoog risico op bloedingscomplicaties.

Een bloeding werd als ongecontroleerd beschouwd als aan een of meer van de volgende criteria werd voldaan: symptomatische intracranieële bloeding, een daling van ten minste > 3.1 mmol/L in hemoglobine, transfusie van ten minste vier packed cells, het toedienen van inotropica of waarbij een chirurgische interventie

Tabel 1. Criteria voor terecht gebruik van idarucizumab.

*Als de uitslag van de test bekend is voor de toediening

Reden voor idarucizumab gebruik	categorie	
	Terecht gebruik	Onterecht gebruik
Spoedoperaties	1) Correcte indicatie volgens ISTH <ul style="list-style-type: none"> - Een spoedoperatie die niet uitgesteld kan worden tot volledige klaring van dabigatran (<8 uur) - Spoedoperatie met hoog bloedingsrisico 2) Indicatoren voor circulerend dabigatran <ul style="list-style-type: none"> - Dabigatran inname <72 uur - Verlengde aPTT, ECT of dTT* 	1) Incorrecte indicatie volgens ISTH richtlijn <ul style="list-style-type: none"> - Een spoedoperatie die uitgesteld kan worden tot dabigatran volledig geklaard is - Electieve ingrepen 2) Afwezige indicatoren voor circulerend dabigatran
Bloedingen	1) Correcte indicatie volgens ISTH <ul style="list-style-type: none"> - Ongecontroleerde bloeding - Gesloten ruimte of kritiek orgaan - Langdurig bloeding of een recidief bloeding door verminderde klaring van dabigatran 2) Indicatoren voor circulerend dabigatran <ul style="list-style-type: none"> - Dabigatran inname <72 uur - Verlengde aPTT, ECT of dTT* 	1) Incorrecte indicatie volgens ISTH <ul style="list-style-type: none"> - Majeure gastro-intestinale bloeding die ook op andere ondersteunende maatregelen reageert 2) Afwezige indicatoren voor circulerend dabigatran

ISTH=International Society on Thrombosis and Haemostasis, aPTT=activated Partial Thromboplastin Time, dTT=diluted Thrombin Time, ECT=ecarin clotting time

noodzakelijk was. Deze definities waren in overeenstemming met de RE-VERSE AD studie.⁸ Een spoedoperatie werd gedefinieerd als een operatie die binnen 8 uur plaats moest vinden. Wij hebben hierbij dabigatran plasmaconcentraties toegevoegd als indicator voor terecht gebruik. Dit betrof verhoogde sensitieve activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), diluted Thrombin Time (dTT) of ecarin clotting time (ECT) laboratorium testen en/of de laatste dabigatran inname. Wanneer de beoordeling van terecht gebruik niet overeen kwam, werd een derde partij benaderd die bestond uit een gespecialiseerde expert die ad hoc werd geselecteerd.

Secundaire uitkomsten waren 1) de hemostatische effectiviteit bij patiënten met een bloeding en 2) de incidentie van trombo-embolische events, bloedingscomplicaties en mortaliteit gedu-

rende een follow-up van 90 dagen. De hemostatische effectiviteit werd beoordeeld aan de hand van gestandaardiseerde definities van de ISTH.¹⁶ Hiervoor werden aanvullende gegevens verzameld over het beloop van de bloeding, het toedienen van bloedproducten, interventies en, in het geval van intracraniale bloedingen, resultaten van CT-scans en veranderingen in neurologische staat. Trombo-embolische events omhelsden geobjectiverde arteriële (i.e. beroerte, TIA en myocardinfarct) en veneuze trombo-embolieën (i.e. diep veneuze trombose en longembolie). Bloedingscomplicaties werden geclassificeerd volgens de ISTH-criteria voor majeure bloedingen.¹⁷ De doodsoorzaak werd vastgesteld aan de hand van het autopsieverslag. Indien er geen autopsie was verricht werd de mogelijke doodsoorzaak bepaald door de behandelend arts.

Tabel 2. Baseline eigenschappen van 88 patiënten die werden behandeld met idarucizumab. Patiënt gebruikte *75mg dabigatran BID en †rivaroxaban.

Eigenschap		Spoedoperatie (n=35)	Bloeding (n=53)	Totaal (n=88)
Leeftijd, gemiddelde ± SD		74 ± 9	78 ± 9	76 ± 9
Man, no. (%)		19 (54)	32 (60)	51 (58)
eGFR (ml/min), no. (%)	>90	5 (14)	5 (9,4)	10 (11)
	61-90	16 (46)	23 (43)	39 (44)
	30-60	7 (20)	20 (38)	27 (31)
	<30	5 (14)	3 (5,7)	8 (9,1)
	Onbekend	2 (5,7)	2 (3,8)	4 (4,5)
Dabigatran dosering BID, no. (%)	150mg	18 (52)	18 (34)	36 (41)
	110mg	16 (46)	34 (64)	50 (57)
	Ander	1 (2,9)*	1 (1,9) †	2 (2,3)
Dabigatran indicatie, no. (%)	AF	32 (91)	52 (98)	84 (96)
	VTE	2 (5,7)	1 (1,9)	3 (3,4)
	Onbekend	1 (2,9)	0	1 (1,1)
Laatste inname van dabigatran tot toediening (u), no. (%)	<24	32 (91)	44 (83)	76 (86)
	24-47	3 (8,6)	4 (7,5)	7 (8,0)
	48-71	0	2 (3,8)	2 (2,3)
	>72	0	2 (3,8)	2 (2,3)
	Onbekend	0	1 (1,9)	1 (1,1)
Stollingstesten om aanwezigheid van dabigatran aan te tonen				
aPTT (s)	No (%)	8 (22)	30 (57)	38 (43)
	Boven de normaal waarde, no (%)	8 (22)	24 (53)	32 (36)
Dabigatran (ECT/dTT) (s)	No (%)	8 (23)	8 (15)	16 (18)
	> 30 ng/ml	7 (20)	8 (100)	15 (17)
	> 50 ng/ml	5 (14)	7 (13)	12 (14)

No.= aantal, s=seconden, eGFR=estimated Glomerular Filtration Rate, BID=tweemaal per dag, AF=atriumfibrilleren, VTE=Veneuze trombo-embolie, aPTT=activated Partial Thromboplastin Time, TT=Thrombin Time, dTT=diluted Thrombin Time, ECT=ecarin clotting time

Statistiek

Het gemiddelde (standaarddeviatie (SD)) en mediaan (kwartiel-interval (IQR)) werden gebruikt om continue variabelen te rapporteren en werden geanalyseerd met de t-test voor normale en de Mann-Whitney test voor ongelijk verdeelde variabelen. Categorische variabelen werden beschreven met proporties (n) en percentages (%), en werden vergeleken door middel van relatieve risico's met de bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Data werd geanalyseerd met SPSS versie 23 (SPSS, Chicago, IL, USA). Een p-waarde lager dan 0,05 werd als significant beschouwd.

Resultaten

Studiepopulatie

Demografische en klinische eigenschappen van alle 88 patiënten die met idarucizumab werden behandeld zijn beschreven in **Tabel 2**. Het aantal toedieningen gedurende de tweejarige studieperiode varieerde van een tot 14 onder de 12 ziekenhuizen. 53 (60%) patiënten hadden een bloeding en 35 (40%) ondergingen een spoedoperatie. De gemiddelde leeftijd was 76 (SD ± 9) jaar en 51 patiënten (58%) waren van het mannelijke geslacht. Bijna alle patiënten (96%) hadden atriumfibrilleren als primaire indicatie voor dabigatran gebruik. De laatste inname van dabigatran was >24 uur in 11 patiënten (13%). Het toedienen van idarucizumab vond plaats op de afdeling (49%), de eerste hulp (34%), de operatiekamer (9,1%) of intensive care (6,8%). De aPTT werd bepaald in 38 patiënten (43%) en was verlengd in 32 patiënten (36%). De specifieke dabigatrantesten (ECT of dTT) waren beschikbaar in 10 van de 12 ziekenhuizen (83%) maar werden maar in 16 patiënten gebruikt (18%). De meeste bloedingen waren van gastro-intestinale (38%) of intracranieële (34%) origine (**Tabel 3**). De meeste spoedoperaties werden uitgevoerd in de buik regio (39%). De tijd tussen het toedienen van idarucizumab en de spoedoperaties liep erg uiteen (**Figuur 1**). Elke patiënt ontving de aanbevolen dosis van idarucizumab.

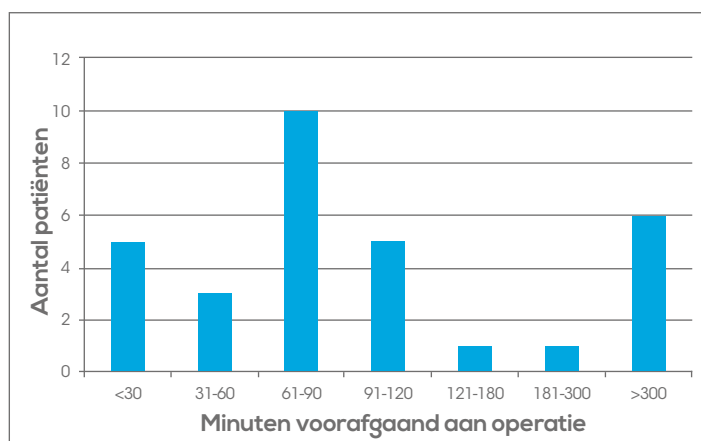
Tabel 3. Type bloedingen en spoedoperaties van 88 patiënten die werden behandeld met idarucizumab. Alle data is gerapporteerd als n (%).

Spoedoperatie (n=35)		Bloeding (n=53)	
Abdominaal	14 (40)	Gastro-intestinaal	20 (38)
Cardiovasculair	8 (23)	Intracranieel	18 (34)
Fracturen	5 (14)	Pericardiaal	7 (13)
Zenuwstelsel	3 (8,6)	Long	2 (3,8)
Huid	2 (5,7)	Anders	6 (11)
Long	1 (2,9)		
Oog	1 (2,9)		
Hepatobiliair	1 (2,9)	Traumatisch	9 (17)

Terecht gebruik van idarucizumab

Het gebruik van idarucizumab werd in 63 patiënten (72%) terecht en in 25 patiënten (28%) als onterecht beschouwd; 14 van de 35 patiënten (40%) met een spoedoperatie en 11 van de 53 patiënten (21%) met een bloeding. Alle 14 interventies konden langer dan acht uur worden uitgesteld en acht van de 11 bloedingen waren niet ongecontroleerd. In drie patiënten met een bloeding (5,7%) was dabigatran niet aantoonbaar; twee hiervan hadden dabigatran >72 uur geleden ingenomen evenals een normale aPTT waarde, en een patiënt gebruikte rivaroxaban in plaats van dabigatran. Bijna alle bloedingen waarbij idarucizumab onterecht werd gebruikt waren van gastro-intestinale origine (73%).

Figuur 1. Duur tussen de toediening van idarucizumab en het begin van de spoedoperatie in 31 patiënten.



Hemostatische effectiviteit

De toediening van idarucizumab werd in 32 van 48 (67%) patiënten met een bloeding beschouwd als effectief (**Tabel 4**). Er werd geen significant verschil gezien in effectiviteit tussen intracranieële en extracranieële bloedingen (RR: 1,2; 95%BI 0,53-2,7), evenals traumatische en niet-traumatische bloedingen (RR: 1,5; 95%BI 0,40-6,1). Zeven van de 16 patiënten (44%) met een bloeding die geen effectieve hemostase bereikten overleden, vergeleken met twee van de 31 patiënten (6,5%) waarbij wel effectieve hemostase werd behaald (RR 7,0; 95%BI 1,6-30). Het percentage effectieve terrechte toedieningen verschilde niet van het totaal aantal effectieve toedieningen (28 van 38 patiënten (74%)).

Klinische uitkomsten

Trombo-embolische en bloedingscomplicaties

Gedurende 90 dagen traden er vier trombo-embolieën en vier bloedingscomplicaties op, allen in patiënten die zich initieel presenteerden met een bloeding (**Tabel 5**). De trombotische events behelsden twee ischemische beroertes die op dag 1

Tabel 4. Hemostatische effectiviteit van 53 patiënten met bloedingen.

*Andere bloedingen waren: long, retroperitoneaal, huid of bij een fractuur.

		Effectief	Niet effectief	Onduidelijk
Type bloeding, n (%)	GI bloeding	15 (75)	5 (25)	0
	ICH	10 (56)	6 (33)	2 (11)
	Pericardiaal	4 (57)	1 (14)	2 (29)
	Anders*	3 (38)	4 (50)	1 (13)
	Traumatisch	3 (33)	4 (44)	2 (22)
	Niet-traumatisch	12 (29)	27 (64)	3 (7,1)
Mortaliteit, n (%)		2 (6,3)	7 (44)	3 (60)
Bijkomende procedures, n (%)		9 (75)	2 (17)	1 (8,3)
Dagen opgenomen in het ziekenhuis, mediaan (IQR)		9 (4-13)	10 (3-11)	6 (3-11)
Totaal, n (%)		32 (60)	16 (30)	5 (9,4)

GI=Gastro-intestinaal, ICH=Intracranieële bloeding, IQR=kwartielinterval

Tabel 5. Karakteristieken van patiënten die een trombo-embolie of bloeding doormaakten.

*Therapeutische dosering.

Event	Duur na toediening (dagen)	Duur voor herstart antistolling (dagen)		Leeftijd (j)	Dabigatran dosering BID (mg)	Type bloeding bij initiële presentatie
		Parenteraal*	Dabigatran			
Trombo-embolie						
Ischemische beroerte	1	2	Onbekend	65	150	Pericardiaal
Fatale longembolie	5	-	-	92	110	ICH
Ischemische beroerte	21	-	4	73	150	ICH
Longembolie	41	-	1	79	110	GI
Recidief bloeding						
GI (mineur)	3	-	-	73	150	GI
Long (mineur)	6	-	6	85	110	Long
Pericardiaal (majeur)	6	2	-	65	150	Pericardiaal
Fatale pericardiaal (majeur)	9	-	-	82	110	Pericardiaal

ICH=Intracranieële bloeding, GI=Gastro-intestinaal

(alvorens herstarten van antistolling) en dag 41 (na herstarten van antistolling) optraden, en twee longembolieën (een fataal) die zich op dag 5 (alvorens herstarten van antistolling) en dag 21 (na herstarten van dabigatran) manifesteerden. Een 65-jarige man die op de eerste dag na de toediening een ischemische beroerte ontwikkelde, kreeg eveneens een pericardiale bloeding op dag 6, na het herstarten van antistolling. Andere recidiverende bloedingscomplicaties bestonden uit een fatale pericardiale bloeding (na herstarten van dabigatran) en twee mineure bloedingen (alvorens herstarten van antistolling). Alle recidiverende bloedingen hadden dezelfde anatomische locatie als de initiële origine.

Mortaliteit

Zeventien patiënten (19%) overleden gedurende 90 dagen, waarvan 10 (11%) binnen vijf dagen. Van deze 17 patiënten hadden 12 patiënten een bloeding (zes intracranieel) en moesten er vijf een spoedoperatie ondergaan. De doodsoorzaak van patiënten die binnen vijf dagen overleden waren sepsis (drie patiënten), postoperatieve shock (drie patiënten, waarvan een mogelijk gerelateerd aan een bloeding), intracranieële bloeding (twee patiënten), pericardiale bloeding (een patiënt) en een longbloeding (een patiënt). Andere doodsoorzaken na vijf dagen waren sepsis (drie patiënten), onbekend (twee patiënten), intracranieële bloeding (een patiënt), pericardiale bloeding (een patiënt) en een longembolie (een patiënt).

Herstart van antistolling

Een antistollingsbehandeling werd herstart in 60 van de 88 patiënten (68%); in 31 van 35 patiënten (89%) die een spoedoperatie ondergingen na een mediane duur van drie dagen (IQR 1-5), en in 30 van de 53 patiënten (57%) met een bloeding na een mediane duur van zes dagen (IQR 3-11). In 51 patiënten (58%) werd dabigatran herstart en in negen patiënten werd dabigatran omgezet naar een ander antistollings-geneesmiddel; vijf naar VKA, drie naar laag-molecuulgewicht heparine (een in profylactische en twee therapeutische doseringen) en een naar apixaban.

Discussie

De belangrijkste bevinding van deze klinische studie was dat 28% van het gebruik van idarucizumab als onterecht werd beschouwd. Het merendeel van deze onterechte toedieningen betrof spoedoperaties die uitgesteld konden worden en gastro-intestinale bloedingen die mogelijk ook met andere lokale ondersteunende maatregelen behandeld hadden kunnen worden. Bij twee-derde van de patiënten die zich presenteerden met een bloeding was er sprake van effectieve hemostase wat geassocieerd was met een lagere mortaliteit. In overeenstemming met de grote RE-VERSE AD studie was het risico op trombo-embolische en bloedingscomplicaties 4,2%, en de sterfte 19% gedurende 90 dagen follow-up.⁸

De vooraf vastgestelde criteria voor het terechte toedienen van idarucizumab waren gebaseerd op een recente ISTH richtlijn voor DOAC antidota die overeenkomt met internationale aanbevelingen van de European Society of Cardiology (2016) en de American Heart Association (2017).¹³⁻¹⁵ Na bestudering bleek dat 40% van de spoedoperaties langer dan acht uur uitgesteld kon worden en dat bij 15% van de gastro-intestinale bloedingen andere ondersteunende maatregelen, zoals bloedtransfusies en endoscopieën, waarschijnlijk voldoende effectief waren geweest. Onterecht gebruik is mogelijk het gevolg van een acute kritieke setting waarin direct een besluit moet worden genomen om idarucizumab toe te dienen. Een goed voorbeeld hiervan is de patiënt die rivaroxaban gebruikte in plaats van dabigatran. De logistiek van een ziekenhuis heeft mogelijk ook een belangrijke rol gespeeld bij de timing van spoedoperaties. Het is niet altijd mogelijk om een operatie uit te stellen totdat dabigatran volledig geklaard is. Bovendien is de klaring lastig te voorspellen in patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie. Om onterechte toedieningen te voorkomen zullen artsen zorgvuldig de urgentie van een operatie en de ernst van de bloeding in moeten schatten wanneer het toedienen van idarucizumab wordt overwogen.

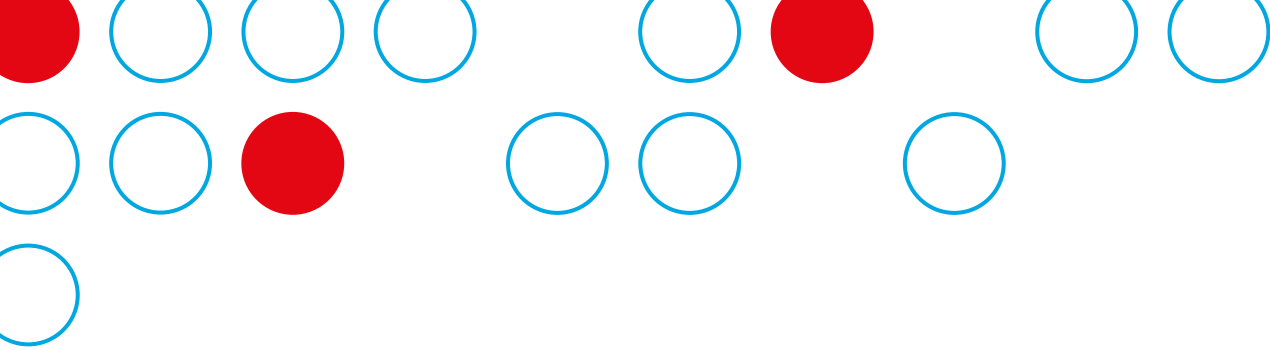
De resultaten van de stollingstesten kunnen helpen bij het besluit om idarucizumab toe te dienen, tenzij er sprake is van een levensbedreigende situatie. In deze studie werd weinig gebruik



gemaakt van specifieke dabigatran testen (i.e. dTT en ECT) om een accurate schatting te maken van dabigatran plasmaconcentraties, ondanks het feit dat deze in het merendeel van de ziekenhuizen beschikbaar waren. Waarschijnlijk was dit het gevolg van de wachttijd van de test. Deze is namelijk langer dan die van de aPTT die vaker werd gebruikt om de dabigatran in het plasma aan te tonen.

Onterecht gebruik heeft een aantal belangrijke nadelen. Hoewel idarucizumab eerder geen pro-trombotisch effect heeft laten zien, is het exacte toegevoegde trombotische risico nog steeds onbekend.^{7,18} Tevens heeft het mogelijk een negatieve impact op de kosten van de gezondheidszorg. Een individuele toediening van twee idarucizumab 2,5g/50 ml flacons bedraagt ongeveer €2600. Bovendien is er weinig bekend over de hypersensitiviteit en interacties met andere medicijnen.¹⁹ Fructose intolerantie kan bijvoorbeeld een ernstige ongewenste reactie teweeg brengen door de sorbitol bestanddelen die verwerkt zijn in idarucizumab.⁵ Kortom, onterecht gebruik heeft zowel invloed op de gezondheid van de patiënt als de gezondheidskosten.

Het aantal patiënten waarbij effectieve hemostase werd bereikt komt overeen met het aantal dat is beschreven in de Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors (ANNEXA-4) en Sarode et al. (2013) studies die het gebruik van protrombinecomplex stollingsfactoren (PCC's) als antidotum van VKAs hebben onderzocht.^{20,21} In de huidige studie was er geen associatie tussen de locatie van de



bloeding en de effectiviteit. Echter, zoals werd verwacht hadden patiënten waarbij geen effectieve hemostase optrad een verhoogd risico op overlijden. Dit betrof voornamelijk patiënten met een intracraniele bloeding die in het algemeen een hoger risico hebben op slechtere uitkomsten.²²

De incidentie van trombo-embolische events (4,2%), bloedingscomplicaties (4,2%) en mortaliteit (19%) waren vergelijkbaar met het aantal dat beschreven is in de RE-VERSE AD studie.⁸ De eigenschappen van beide studiepogingen komen sterk overeen. Het hoge aantal patiënten dat overleed binnen vijf dagen (11%) geeft aan dat het patiënten betreft met een slechte prognose die reeds behandeld moesten worden voor een ongecontroleerde bloeding of een spoedoperatie moesten ondergaan. Echter, de meest voorkomende doodsoorzaak lijkt geen verband te hebben met een bloeding of trombo-embolie, maar lijkt eerder geassocieerd te zijn met de onderliggende ziekte. De 2,1% incidentie van trombo-embolische events binnen 30 dagen na toediening van idarucizumab is lager dan in eerdere studies is gerapporteerd waarin protrombine complex concentraten werden onderzocht als antidotum voor VKA of Xa-remmers.^{20,23,24} In deze studies werd de incidentie tussen 4% en 8% geschat. Het verschil wordt mogelijk verklaard door het includeren van patiënten die een spoedoperatie moesten ondergaan, waarbij de antistollingstherapie sneller en vaker hervat kan worden. In voorgaande studies betrof het enkel patiënten met een bloeding, waarbij het hervatten van de antistollingstherapie beduidend lastiger is. Een recente ESC-consensus raadt aan om antistolling bij majeure bloedingen te hervatten zodra het trombotische risico zwaarder weegt dan het risico op bloedingen, meestal binnen een week.²⁵ Hoewel dit overeenkomt met de mediane herstart van zes dagen in onze studie traden toch alle trombo-embolieën en bloedingscomplicaties op in patiënten die zich initieel presenteerden met een bloeding.

Tot op heden is dit het grootste cohort van patiënten die met idarucizumab is behandeld in een klinische setting. Er waren geen exclusiecriteria wat de resultaten generaliseerbaar maakt. Tevens werden gestandaardiseerde ISTH-criteria gebruikt voor de beoordeling van onterecht gebruik. Elke toediening werd onafhankelijk bestudeerd. Onze studie verstrekt aanvullende informatie over de invloed van idarucizumab in de praktijk en in welke situaties het middel momenteel wordt gebruikt.

De belangrijkste beperking van deze studie was de retrospectieve studieopzet waardoor de klinische beweegreden om idarucizumab toe te dienen mogelijk niet exact kon worden achterhaald. Tevens kon de hemostatische effectiviteit in 10% van de patiënten niet worden beoordeeld omdat de benodigde ISTH criteria niet volledig waren gerapporteerd in het medische dossier.

Concluderend werd in 28% van de patiënten het gebruik van idarucizumab als onterecht beschouwd. Het merendeel van deze onterechte toedieningen betrof spoedoperaties die uitgesteld konden worden en gastro-intestinale bloedingen die mogelijk ook met andere ondersteunende maatregelen behandeld hadden kunnen worden. Bij twee-derde van de patiënten die zich presenteerden met een bloeding was er sprake van effectieve hemostase wat geassocieerd was met een lagere mortaliteit. De klinische uitkomsten waren vergelijkbaar de RE-VERSE AD studie waarin zowel trombo-embolische en bloedingscomplicaties optraden, en een hoge mortaliteit werd gevonden.⁸ ●

Referenties

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:956-62.
3. 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;12:320-328.
4. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1056-65.
5. Boehringer Ingelheim Inc. Praxbind (idarucizumab) prescribing information: Food and Drug Administration (FDA); 2015. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Praxbind/Praxbind.pdf>. Accessed July 16, 2015.
6. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
7. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554-62.
8. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
9. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.

- 
10. Vosko MR, Bocksrucker C, Drwila R et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:306-17.
 11. Vornicu O, Larock AS, Dincq A et al. Idarucizumab for the treatment of hemorrhage and dabigatran reversal in patients requiring urgent surgery or procedures. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:1275-96.
 12. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke* 2017;12:383-91.
 13. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e604-e633.
 14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
 15. Levy JH, Ageno W, Chan NC et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:623-7.
 16. Khorsand N, Majeed A, Sarode R et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:211-4.
 17. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anti-coagulation of the S, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
 18. Glund S, Moschetti V, Norris S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;113:943-51.
 19. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015;113:931-42.
 20. Sarode R, Milling TJ, Jr, Refaai MA et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-43.
 21. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
 22. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
 23. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018;118:842-51.
 24. Majeed A, Agren A, Holmstrom M et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-12.
 25. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B et al. Management of anti-thrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38:1455-62.

Sex, Hormones & Clots: sex-specific mechanisms and women-specific models for risk assessment & management in thrombosis

Promovendus: Luuk J.J. Scheres

Promotores: Prof. dr. Saskia Middeldorp, Amsterdam UMC, locatie AMC, afdeling vasculaire geneeskunde & Prof. dr. Suzanne C. Cannegieter, afdeling klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Copromotor: Dr. Willem Lijfering, afdeling klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Corresponderende auteur: Luuk J.J. Scheres, afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum.
Email: l.j.j.scheres@lumc.nl

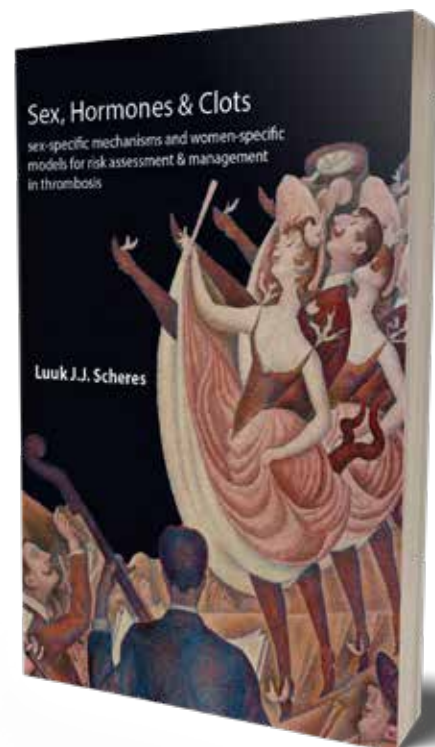
De volledige inhoud van dit proefschrift is beschikbaar op de website van UvA-DARE.¹

In dit proefschrift staan drie thema's centraal: 1) het onderzoeken van sekse specifieke verschillen om de kennis over de onderliggende mechanismen in trombose te vergroten, 2) het verbeteren van modellen voor risicoschattingen in trombose door vrouwspecifieke voorspellers te identificeren en door reeds bestaande modellen ontwikkeld voor vrouwen te inventariseren 3) het verder bevorderen van strategieën voor vrouwspecifiek behandelmanagement van trombose en trombofilie.

Sekse specifieke mechanismen

Incidentie van eerste veneuze trombo-embolie

Allereerst werden sekse verschillen in de klinische karakteristieken van veneuze trombo-embolie (VTE) onderzocht om meer kennis te verzamelen over de onderliggende mechanismen in VTE en zo mogelijk bij te kunnen dragen aan de ontwikkeling van betere (sekse specifieke) behandelstrategieën. Aan de hand van een grote populatiebrede cohortstudie (n~1,5 miljoen personen) schatten we de incidentie van een eerste VTE bij vrouwen en mannen in verschillende leeftijdsgroepen in Nederland.² In de leeftijdscategorie 15-55 jaar was de incidentie van een eerste VTE 1,4 keer hoger voor vrouwen dan voor mannen, wat grotendeels toegeschreven kon worden aan het gebruik van orale anticonceptiva. In de leeftijdsgroep 55-70 jaar was de incidentie 0,7 keer lager voor vrouwen dan voor mannen. Echter na de leeftijd van 70 jaar was de incidentie weer 1,1 keer hoger voor vrouwen dan voor mannen. Een dergelijk "inhaal" fenomeen is bij arteriële hart- en vaatziekten ook beschreven. Tijdens de reproductieve levensfase hebben vrouwen een lager risico op arteriële ziekte, echter in de postmenopauzale fase neemt het risico toe en nadert uiteindelijk het risiconiveau van mannen van dezelfde leeftijd. Een mogelijke verklaring zou gezocht kunnen worden in veranderingen in de prevalentie of het type risicofactoren in de populatie van vrouwen van 70 jaar en ouder.



Figuur 1. Cover proefschrift

Het risico van VTE zou dan kunnen toenemen door de aanwezigheid van risicofactoren (bijvoorbeeld comorbiditeit) die meer op de voorgrond komen door biologische redenen. Een andere verklaring voor dit verschil zou "overleving" kunnen zijn: dit houdt in dat mannen, in de populatie die wij onderzochten, eerder stierven dan vrouwen. De mannen die daardoor overbleven in de populatie (boven 70 jaar) waren over het algemeen gezonder (en hadden daardoor een kleinere kans op VTE) dan de overgebleven vrouwen.

Sekse specifieke verschillen in locatie van presentatie van VTE

Vervolgens voerden we een tweetal studies uit om sekse specifieke verschillen in de locatie van presentatie van VTE te onderzoeken. Als eerste stap gebruikten we gegevens van de MEGA case-controle studie (n=4.953), de Hokusai-VTE gerandomiseerde trial (n=6.720) en het prospectieve RIETE register (n=40.028), waarbij het totale aantal patiënten 51.701 betrof.³ Bij vrouwen met een VTE, was een longembolie 5,0% (95%BI [betrouwbaarheids interval] 4,7-6,6) tot 10,0% (95%BI 7,8-12,2) vaker de locatie van presentatie dan bij mannen, afhankelijk van de bestudeerde populatie. Bij mannen was de locatie van presentatie vaker diep veneuze trombose. De observatie van deze grotere proportie van longembolie als locatie van presentatie was aanwezig bij alle leeftijdsgroepen en stond het meest op de voorgrond bij niet uitgelokte VTE.

In een vervolgstudie zoomden we verder in op potentiële verschillen in locatie van presentatie door patiënten met geïsoleerde acute diep veneuze trombose te bestuderen.⁴ We onderzochten de literatuur op systematische wijze en analyseerden gegevens van een cohort patiënten uit een centrum in meer detail. In totaal identificeerden we zeven studies met een totaal aantal van 20.534 patiënten met een diep veneuze trombose zonder symptomatische longembolie. Het gewogen gepoolde verschil in de proportie van distale diep veneuze trombose tussen vrouwen en mannen was 5,4% (95%BI: 0,7-9,5).

Samen genomen, benadrukken deze twee studies de sekse specifieke verschillen in VTE. Hoewel de volledige onderliggende mechanismen nog onbekend zijn en tot vervolg onderzoek oproepen, zijn de resultaten van deze studies van klinisch belang omdat longembolieën als locatie van presentatie geassocieerd zijn met een hogere mortaliteit dan diep veneuze trombose.

Invloed van sekse specifieke hormonen op de bloedstolling en het risico op VTE

In een tweetal onderzoeken in verschillende populaties was het doel om meer kennis te verkrijgen over de rol van sekse specifieke hormonen in relatie tot de bloedstolling en het risico op het ontwikkelen van VTE. In de MEGA case-controle studie werden waarden van endogene hormonen, korte tijd na het optreden van het VTE, gemeten in een grote groep jonge vrouwen van 45 jaar of jonger.⁵ Endogene waarden van het totaal testosteron en het follikel stimulerend hormoon waren niet geassocieerd met het risico op een VTE. Het estradiol en sex-hormone-binding globuline (SHBG) en de vrije androgeen index waren wel geassocieerd met het risico op een VTE. Met waarden in het eerste kwartiel als referentie, hadden vrouwen met waarden in het vierde kwartiel een hoger VTE risico: odds ratio (OR) 1,6 (95%BI 1,0-2,5) voor estradiol en 2,0 (95%BI 1,2-3,3) voor het SHBG. Voor een vrije androgeen index >4,5 (vs. ≤4,5) was het

verhoogde risico op VTE: OR 3,3 (95%BI 0,9-11,8). De bevindingen ondersteunen de hypothese dat endogene geslachtshormonen een rol spelen in de pathofysiologie van VTE. Daarnaast zijn het estradiol en SHBG en hyperandrogenisme (op basis van een vrije androgeen index >4,5) veelbelovende indicatoren van VTE risico bij jonge vrouwen.

Aanvullend onderzochten we de effecten van het gebruik van gender overeenstemmende hormoontherapie gedurende twaalf maanden op verschillende parameters van de bloedstolling bij transvrouwen (mannelijke geslacht toegewezen bij de geboorte, vrouwelijke genderidentiteit) en transmannen (vrouwelijk geslacht toegewezen bij de geboorte, mannelijke genderidentiteit). Bij transvrouwen die estrogeen en antiandrogenen gebruikten, werden procoagulante veranderingen geobserveerd met een substantiële toename in waarden van Factor IX (9,6 IU/dL, 95%BI 3,1 tot 16,0) en Factor XI (13,5 IU/dL, 95%BI 9,5 tot 17,5), en een gemiddelde afname in waarden van het proteïne C (-7,7 IU/dL, 95%BI -10,1 tot -5,2). Deze veranderingen waren het meest evident in transvrouwen die orale preparaten gebruikten, vergeleken met diegenen die transdermale preparaten gebruikten.

Bij transmannen die testosteron gebruikten waren er geen duidelijke procoagulante veranderingen. In zowel transvrouwen als transmannen nam het gemiddelde SHBG niveau af na het starten van de gender overeenstemmende hormoontherapie. Bij transvrouwen was een toename in het SHBG na twaalf maanden geassocieerd met een lagere geactiveerde proteïne C resistentie (i.e. duidend op een meer procoagulant profiel) na twaalf maanden dan aan de aanvang van de studie.

Deze twee onderzoeken wijzen op de rol van het geslachtshormoon in de pathogenese van VTE. Exogeen estrogeen gebruik, vooral in combinatie met antiandrogenen, lijkt een procoagulant effect te hebben zowel bij vrouwen als bij transvrouwen. Dit effect lijkt niet beperkt tot exogeen gebruik. Bij jonge vrouwen waren hogere endogene waarden van estrogeen ook geassocieerd met het risico op VTE. Endogene waarden van testosteron waren niet geassocieerd met het risico op VTE voor jonge vrouwen. Het gebruik van exogeen testosteron door transmannen werd evenmin geassocieerd met evidente procoagulante veranderingen. Anderzijds, was een hoge androgeen status bij jonge vrouwen (op basis van een vrije androgeen index van >4,5 vergeleken met ≤4,5) geassocieerd met een hoger VTE risico. Onder vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom zijn VTE risicofactoren zoals gebruik van estrogeen en toegenomen BMI frequent geclusterd. In deze populatie zou de vrije androgeen index een belangrijke marker van VTE risico kunnen blijken.

Vrouwspecifieke predictiemodellen

Om risicoschattingen van zowel veneuze als arteriële trombose te verbeteren was het doel om vrouwspecifieke voorspellers te identificeren en reeds bestaande modellen ontwikkeld voor vrouwen te inventariseren en kritisch te evalueren.

Hypertensieve zwangerschapscomplicaties en het risico op VTE

Om vast te stellen of het optreden van hypertensieve complicaties gedurende de zwangerschap geassocieerd zijn met het optreden van een VTE, ook na meerdere jaren, werden gegevens van de Nederlandse perinatale registratie (Perined) gekoppeld met gegevens van bijna alle trombosediensten in Nederland. Dit resulteerde in een cohortstudie met gegevens van meer dan 1,9 miljoen vrouwen met ten minste één zwangerschap die gevolgd werden over een mediane periode van dertien jaar. Vrouwen met hypertensie tijdens de zwangerschap en vrouwen met pre-eclampsie hadden een hoger risico op een eerste VTE vergeleken met vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap (controlegroep). Het verhoogde risico was aanwezig zowel tijdens de eerste zwangerschap en postpartum periode als in de jaren na de zwangerschap. Tijdens de eerste zwangerschap in de studie, was de hazard ratio (HR) 2,0 (95%BI 1,7-2,4) voor vrouwen met hypertensie tijdens de zwangerschap en het risico was het hoogste bij vrouwen met pre-eclampsie: HR 7,8 (95%BI 5,1-11,3). Op de lange termijn, inclusief de periode buiten volgende zwangerschappen, was het risico op een eerste VTE hoger bij vrouwen met hypertensie tijdens de zwangerschap en vrouwen met pre-eclampsie vergeleken met vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hadden: respectievelijk HR 1,5 (95%BI 1,4-1,6) en 2,1 (95%BI 1,8-2,4). Deze observaties ondersteunen de hypothese dat hypertensieve complicaties tijdens de zwangerschap een onderliggende predispositie voor hart en vaatziekten, inclusief VTE, reflecteren.

Predictiemodellen voor arteriële trombose bij vrouwen in de algehele populatie

Door een systematische evaluatie van de literatuur uit te voeren, brachten we de reeds ontwikkelde predictiemodellen voor arteriële hart- en vaatziekten voor vrouwen in de algemene populatie in kaart.⁶ Ook was het doel om te inventariseren of belangrijke vrouwspecifieke voorspellers, zoals bijvoorbeeld het gebruik van hormonen of een geschiedenis van zwangerschapscomplicaties toegevoegd zijn aan dergelijke modellen. Er bleek dat er een overvloed ($n=285$) van deze predictiemodellen voor vrouwen in de algemene populatie voorhanden is. De vrouwspecifieke modellen (modellen die specifiek ontwikkeld zijn in een dataset met vrouwen) en modellen die geslacht als voorspeller hadden (modellen die ontwikkeld zijn in een dataset met zowel vrouwen als mannen) leken voor een groot gedeelte gelijke voorspellers te bevatten en even goed te presteren. Vrouwspecifieke voorspellers waren zelden in het

model verwerkt: in maar 2 van de 160 vrouwspecifieke modellen. Deze bevindingen vragen om meer onderzoek naar de toegevoegde waarde van vrouwspecifieke voorspellers aan predictiemodellen voor hart- en vaatziekten bij vrouwen.

Vrouwspecifiek management

Anticoagulantia en abnormaal vaginaal bloedverlies

In het laatste deel van het proefschrift werd de nadruk gelegd op het vrouwspecifieke management van trombose en trombofilie. Aan de hand van een post-hoc analyse van de Amplify trial onderzochten we het voorkomen, de klinische karakteristieken en het klinisch verloop van abnormaal vaginaal bloedverlies bij vrouwen die apixaban gebruikten in vergelijking met vrouwen die een vitamine K-antagonist (VKA) gebruikten voor de behandeling van acute VTE.⁷ Abnormaal vaginaal bloedverlies was gelijk in frequentie bij vrouwen die apixaban gebruikten en vrouwen die een VKA gebruikten. Echter, van alle klinisch relevante niet-majeure (KRNМ) bloedingen, was het aandeel dat van vaginale origine was, groter bij vrouwen die apixaban gebruikten dan bij vrouwen die een VKA gebruikten. Daarnaast werden abnormaal vaginale bloedingen in premenopauzale vrouwen die apixaban gebruikten vaker gekarakteriseerd door een verlengde duur van de menses dan bij vrouwen die VKA ontvingen. De ernst van de klinische presentatie en het beloop was mild in de meerderheid van de gevallen, en was gelijk in de groepen. Deze bevindingen waren volledig in lijn met vervolgonderzoek in een post-hoc analyse van de Hokusai-VTEE trial.⁸ In dit onderzoek bestudeerden we het voorkomen en het klinisch verloop en karakteristieken van abnormaal vaginale bloedingen bij vrouwen die gerandomiseerd waren naar (na initiële behandeling met heparine) edoxaban of VKA voor de behandeling van acute VTE. Abnormaal vaginaal bloedverlies kwam frequent voor in beide studie armen (9-15 per 100 persoonsjaren), en vaker bij vrouwen in de reproductieve levensfase die edoxaban kregen, in vergelijking met de vrouwen die VKA ontvingen. Alle majeure abnormale vaginale bloedingen werden gekarakteriseerd door hevige menstrueel bloedverlies en in de meeste gevallen was een behandeling of interventie nodig om de bloeding onder controle te brengen. Deze bloedingen leidden vaak tot een aanpassing van het antistollingsmiddel, dosering of interval bij deze vrouwen. De ernst van de klinische presentatie en het beloop van de majeure abnormale vaginale bloedingen was mild bij de meeste patiëntes en er waren geen fatale gevallen. Hysterectomieën, daarentegen, kwamen voor in beide studie armen: bij 25% van de vrouwen met een majeure abnormaal vaginale bloeding in de edoxaban groep en bij 67% van de vrouwen in de VKA groep. Dit onderstreept de potentiële serieuze consequentie van dergelijke bloedingen. Bij de KRNМ bloedingen werden diagnostische testen en interventies in een klein geval nodig geacht en modificatie van de antistollingsbehandeling kwam zelden voor. De ernst van de klinische presentatie en het

beloop verschilde niet tussen de behandelarmen in de studie en was mild in meer dan de helft van de gevallen.

De bevindingen uit deze twee studies illustreren dat abnormaal vaginaal bloedverlies een veel voorkomende complicatie van antistollingstherapie is bij jonge vrouwen met VTE. In deze studies werd deze complicatie frequenter geobserveerd tijdens behandeling met de factor Xa remmers apixaban en edoxaban, vergeleken met vrouwen die behandeld werden met VKA. Deze hoofdstukken beklemtonen de noodzaak tot het vroeg herkennen van deze complicatie en de urgentie voor verder onderzoek naar optimale preventie en management strategieën van deze complicatie.

Acetylsalicylzuur en heparine en zwangerschapscomplicaties bij vrouwen met persisterende antifosfolipide antistoffen

Tot slot evalueerden we het effect van acetylsalicylzuur en/of heparine bij vrouwen met persisterende antifosfolipide antistoffen en herhaaldelijk verlies van zwangerschap.⁹ In een systematisch literatuuronderzoek werden twaalf bruikbare studies geïdentificeerd waarin 1.852 vrouwen, bij elkaar opgeteld, deelnamen. De combinatie van heparine (laag-molecuulgewicht heparine [LMWH] of ongefractioneerde heparine [UFH]) met laag gedoseerde acetylsalicylzuur tijdens de zwangerschap was geassocieerd met een hogere kans op een levend geboren kind dan bij het gebruik van alleen laag gedoseerde acetylsalicylzuur: de gepoolde (vijf studies, n=1.295 vrouwen) risk ratio (RR) voor een levend geboren kind was 1,27 (95%BI:1,09-1,49). Daarbij moet worden vermeld dat het geobserveerde voordelige effect voor een groot gedeelte gedreven werd door één grote studie waarin LMWH met acetylsalicylzuur werd vergeleken met alleen acetylsalicylzuur. Daarnaast waren er enkele belangrijke methodologische uitdagingen: de klinische karakteristieken varieerden sterk in de meegenomen studies en bijwerkingen werden frequent niet of niet uniform gerapporteerd. Kortom, het is op dit moment nog niet met zekerheid te stellen of heparines van toegevoegde waarde zijn in de onderzochte populatie. Een (gerandomiseerde en gecontroleerde) evaluatie van de risico's en voordelen van deze behandeling zou idealiter gedaan worden in homogene subgroepen van patiënten met antifosfolipide antistoffen en herhaaldelijk verlies van zwangerschap. ●

Referenties

1. Scheres LJJ. Sex, hormones & clots. [cited 2019 Jul 28]; Available from: <https://dare.uva.nl/search?identifier=8f74ead6-725b-4eac-9860-4f2c2ecfd1c9>
2. Scheres LJJ, Lijfering WM, Cannegieter SC. Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:199-208.

3. Scheres LJJ, Brekelmans MPA, Beenen LFM, et al. Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH* 2017;15:1344-50.
4. Trincherio A, Scheres LJJ, Prochaska JH, et al. Sex-specific differences in the distal versus proximal presenting location of acute deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2018;172:74-9.
5. Scheres LJJ, van Hylckama Vlieg A, Ballieux BEPB et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in young women. *J Thromb Haemost* 2019; 17:1297-1304.
6. Baart SJ, Dam V, Scheres LJJ et al. Cardiovascular risk prediction models for women in the general population: A systematic review. *Plos One* 2019;14:e0210329.
7. Brekelmans MPA, Scheres LJJ, Bleker SM et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin. *Thromb Haemost* 2017; 117:809-15.
8. Scheres LJJ, Brekelmans MPA, Ageno W, et al. Abnormal vaginal bleeding in women of reproductive age treated with edoxaban or warfarin for venous thromboembolism: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2018; 125:1581-9.
9. Scheres LJJ, Marijnen M, Middeldorp S. Protocol - Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Library* 2017;11:CD012852.

Paracetamol – invloed op de INR

F.J.M. van der Meer, medisch directeur Trombosedienst Leiden e.o.



Paracetamol is een zeer veel gebruikte pijnstillers en koortsverlagend middel. Voor mensen die de vitamine K-antagonisten (VKA) acenocoumarol en fenprocoumon gebruiken is paracetamol veruit de eerste keus. Andere pijnstillers zijn minder geschikt voor VKA gebruikers. NSAID's kunnen soms leiden tot een ontregeling van de antistolling en kunnen het risico van bloedingen verhogen doordat de functie van de trombocyten (bloedplaatjes) wordt geremd. Opioiden zoals tramadol, codeïne en oxycodon zijn sterke pijnstillers met veel bijwerkingen zoals obstipatie, misselijkheid en sedatie. Daarnaast bestaat ook een risico van verslaving bij deze middelen.

Er werd algemeen aangenomen dat paracetamol geen invloed heeft op de instelling met VKA, dus dat paracetamol geen invloed heeft op de INR. Toch zijn er al langere tijd aanwijzingen dat paracetamol wel degelijk kan leiden tot een geringe verhoging van de INR. De kans op een verhoging van de INR wordt groter bij hoge doseringen paracetamol, bijvoorbeeld 4 gram per dag of meer.

In 2015 is een artikel¹ gepubliceerd met een overzicht van de beschikbare literatuur. Ook werden de resultaten samengevoegd in een nieuwe analyse (meta-analyse) om zo beter te kunnen schatten wat de invloed van paracetamolgebruik op de INR is. Hierbij bleek dat bij paracetamol gebruik in vergelijking met

placebo een gemiddelde stijging van de INR van 0,62 werd gezien. Met een andere berekening bleek dat per gram paracetamol de INR gemiddeld 0,17 verhoogd werd. Dit zijn gemiddelden en het is mogelijk dat bij een individuele patiënt een grotere stijging van de INR wordt gezien, zeker als er sprake is van ziekte of koorts.

Wat betekent dit voor de praktijk van de trombosediensten? Mag paracetamol niet meer gebruikt worden of moeten we bij paracetamolgebruik de INR gaan controleren?

Paracetamol wordt al vele jaren gebruikt zonder dat er grote problemen zijn opgetreden. Paracetamol wordt vrijwel altijd door mensen zelf ingenomen buiten de (huis)arts en apotheek om. Structureel monitoren op het gebruik van paracetamol is niet nodig vanwege het geringe effect. Daarnaast zou dit in de praktijk niet haalbaar zijn en zou het tot veel onnodige onrust bij patiënten kunnen leiden. Er is dan ook geen reden om de doseringen van paracetamol na te vragen en bij hoge doseringen wel controles af te spreken.

Het is wél goed om te weten dat paracetamol een rol kan spelen bij een ontregeling van de INR, zeker als een patiënt ziek is en koorts heeft. Dus als er sprake is van een verhoogde INR zonder dat een goede andere verklaring gevonden wordt dan moet er ook naar paracetamolgebruik gekeken worden als mogelijke verklaring. De commissie "Interacterende medicatie VKA's" heeft paracetamol op de attentielijst gezet om iedereen bewust te maken van het mogelijke effect op de INR. Als er een ontregeling van de INR wordt gezien kan deze via Lareb worden gemeld. De melding wordt dan door Lareb doorgestuurd naar de commissie.

Dus:

- Paracetamolgebruik kan een geringe stijging van de INR geven
- Er is geen reden voor actieve bewaking of monitoring
- Het is wel belangrijk te weten dat paracetamol een rol kan spelen bij een verder niet verklaarde verhoogde INR
- Ontregeling van de INR door paracetamol kan bij Lareb worden gemeld. ●

Referentie

1. Caldeira D, Costa J, Barra M et al. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonist? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015;135:58-61.





FEDERATIE VAN NEDERLANDSE
TROMBOSEDIENTEN

Colofon

Redactie: Mw. drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer
Dr. J.S. Biedermann, AIOS interne geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 3-2019 is vrijdag 8 november 2019 ● ISSN: 2666-4178
