



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Venous and arterial thrombotic complications. Solutions in clinical practice**

Wall, S.J. van der

### **Citation**

Wall, S. J. van der. (2019, April 18). *Venous and arterial thrombotic complications. Solutions in clinical practice*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/71377>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/71377>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/71377>

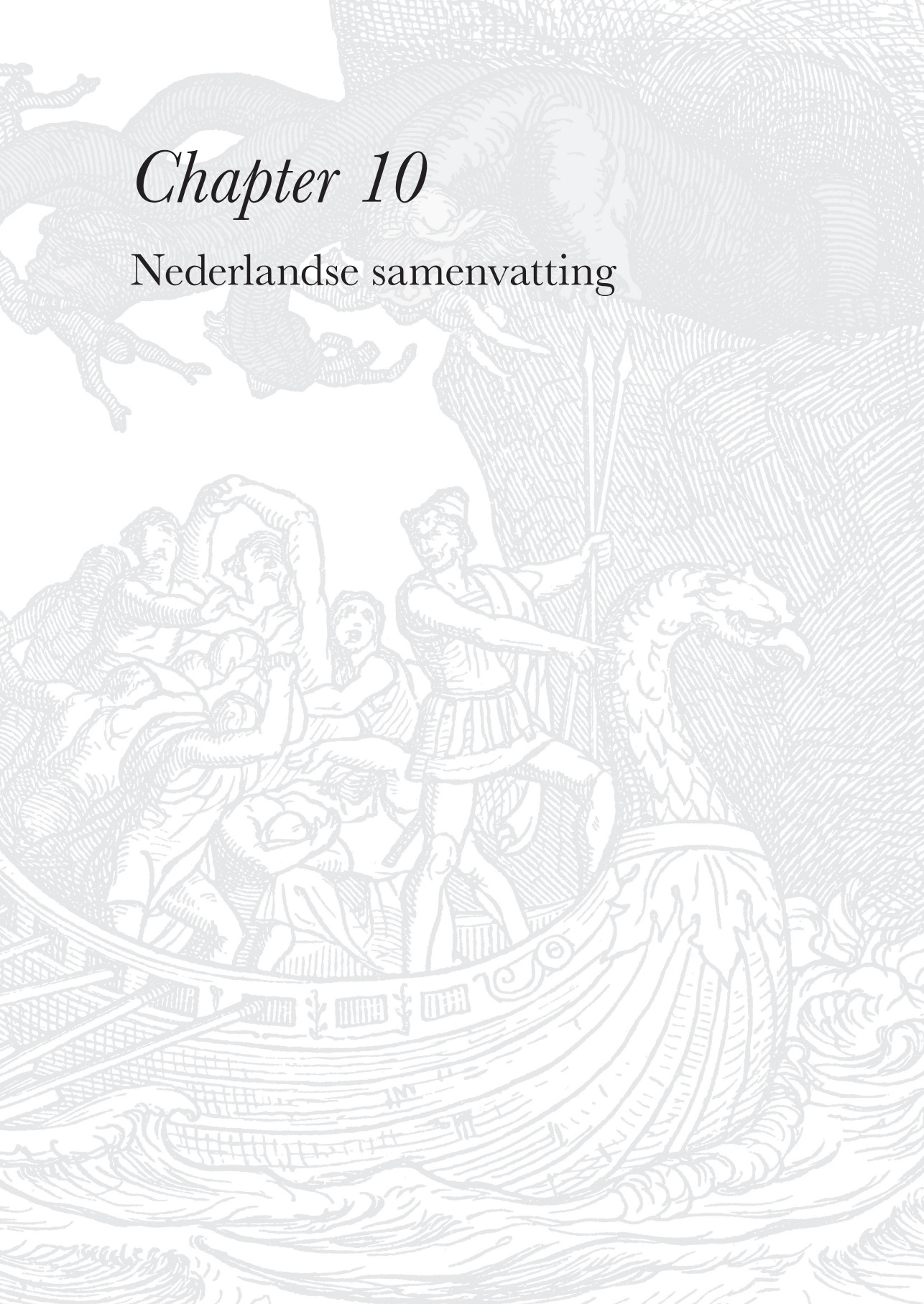
**Author:** Wall, S.J. van der

**Title:** Venous and arterial thrombotic complications. Solutions in clinical practice

**Issue Date:** 2019-04-18

# *Chapter 10*

## Nederlandse samenvatting





Dit proefschrift is gericht op het evalueren en verbeteren van antitrombotische behandelstrategieën in patiënten die zich presenteren met een veneuze trombo-embolie (VTE) en die een hartklepoperatie moeten ondergaan om arteriële trombose te voorkomen. Daarnaast bespreekt dit proefschrift zich over de behandeling van dabigatran-gerelateerde majeure bloeding met idarucizumab. **Hoofdstuk 1** is een algemene introductie en overzicht van de beschreven studies in dit proefschrift.

## **Deel 1: Veneuze trombo-embolie**

**Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van een systematische review en meta-analyse waarin het sterfterisico van een recidief VTE na het stoppen van antistollingsbehandeling is onderzocht in patiënten die zich initieel presenteerden met een spontane VTE. In totaal werden 8914 patiënten geïncludeerd in 24 studies van hoge kwaliteit. We observeerden een totaal sterfterisico van 0.13 (95%CI 0.036-0.25) per 100 persoonsjaren dat overeenkwam met een letaliteit van 2.0% (95%CI 0.69-3.8). Deze meta-analyse liet echter belangrijke heterogeniteit tussen de studies zien. Deze bevindingen verstrekken belangrijk informatie over het wel of niet verlengen van antistollingsbehandeling in patiënten met een spontane VTE. Huidige aanbevelingen van richtlijnen over het verlengen van de antistollingsbehandeling bij een spontane VTE worden ondersteund als toekomstige observationele studies aantonen dat langdurige antistollingsbehandeling met direct orale anticoagulantia (DOACs) geassocieerd zijn met een lager fataal bleedingsrisico dan 0.25% per jaar. Dit is de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het jaarlijkse sterfterisico aan een recidief VTE.

De twee daaropvolgende hoofdstukken hebben betrekking op het stoppen van dagelijkse subcutane injecties met laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) in patiënten met een kanker-geassocieerde VTE. In **hoofdstuk 3** werd het stoppen van LMWH therapie geëvalueerd in een periode van 180 dagen in 372 patiënten met een kanker-geassocieerde VTE. Deze studie toonde aan dat een op de vijf patiënten was gestopt, meestal door ondragelijke pijn bij de injectieplek. Bovendien hebben verschillende LMWH samenstellingen mogelijk invloed op het risico om te stoppen. **Hoofdstuk 4** liet zien dat de behandeling met enoxaparine geassocieerd is met een hoger risico om te stoppen dan de behandeling met nadroparine (hazard ratio 2.8, 95%CI 1.06-7.2). Deze bevindingen zijn relevant voor de keuze tussen verschillende LMWHs bij de behandeling van kanker-geassocieerde VTE. De orale inname van DOACs blijft echter een aantrekkelijk alternatief als deze inderdaad non-inferieur blijken te zijn aan LMWH.

## **Deel 2: Arteriële trombotische complicaties na hartklepoperaties**

Na een hartklepoperatie hebben patiënten een verhoogd risico op het ontwikkelen van arteriële trombo-embolieën. Hoewel alle patiënten met mechanische kunstkleppen levenslange antistollingsbehandeling nodig hebben, is dit na een biologisch

aortaklepvervangende en mitralisklepreparatie nog steeds omstreden. In **hoofdstuk 5**, beschrijven wij het risico op trombo-embolische en bloedingscomplicaties in patiënten die gedurende een jaar werden behandeld met ofwel acenocoumarol of aspirine na een biologische aortaklepvervangende. In deze retrospectieve studie van 402 patiënten in drie Nederlandse ziekenhuizen was acenocoumarol geassocieerd met meer bloedingscomplicaties (risk ratio: 8.41, 95%CI 3.58–19.79) en een gelijk aantal trombo-embolieën (risk ratio: 1.2, 95%CI 0.47–3.02) als aspirine. Deze studie geeft aan dat aspirine wellicht de voorkeur zou moeten krijgen boven acenocoumarol voor deze indicatie. **Hoofdstuk 6** gaat ook over het vergelijken van de trombo-embolische en bloedingscomplicaties tussen een behandeling met vitamine K antagonisten (VKA) en aspirine, maar in dit geval na een mitralisklepreparatie. In 469 patiënten werd geen verschil gevonden in de cumulatieve incidentie van een gecombineerd eindpunt van trombo-embolische en bloedingscomplicaties na 3 maanden (hazard ratio: 1.6, 95%CI 0.83–3.1). Bovendien waren het trombo-embolisch risico (hazard ratio: 0.82, 95%CI 0.16–4.2) en het bloedingsrisico (hazard ratio: 1.89, 95%CI 0.90–3.9) gelijk in beide behandelgroepen. Deze bevindingen suggereren dat de antitrombotische behandeling na een mitralisklepreparatie geïndividualiseerd moet worden op basis van patiënt-specifieke eigenschappen, zoals (risicofactoren voor) atriumfibrilleren, therapietrouw en kwetsbaarheid.

### **Deel 3: Idarucizumab als antidotum van dabigatran**

Sinds enige tijd is het specifieke antidotum idarucizumab beschikbaar voor het acut couperen van dabigatran in patiënten met een onbedwingbare of levensbedreigende bloeding, of in patiënten die een spoedinterventie moeten ondergaan. In **hoofdstuk 7** onderzochten wij adequaat gebruik van idarucizumab. In deze observationele multicenter studie includeerden wij 88 patiënten in 12 Nederlands ziekenhuizen: 53 patiënten die zich presenteerden met een bloeding en 35 patiënten die een spoedinterventie ondergingen. Wij observeerden onrechtmatig gebruik van idarucizumab in 28% van de patiënten. Ondanks het feit dat idarucizumab de prognose van patiënten in een acute setting kan verbeteren is er weinig bekend over hypersensitiviteit en interacties met andere medicijnen. Tevens heeft het mogelijk een negatieve impact op de kosten van de gezondheidszorg. In de groep patiënten met een bloeding bereikte twee-derde een effectieve hemostase na toediening van idarucizumab. Deze proportie is gelijk aan voorgaande studies die de effectiviteit van andere antidota hebben geëvalueerd. In overeenstemming met de grote RE-VERSE AD studie was het risico op trombo-embolische en bloedingscomplicaties 4.2%, en de sterfte 19% gedurende de 90 dagen dat patiënten gevolgd werden. Deze hoge mortaliteit onderstreept de slechte prognose van patiënten die antistolling gebruiken maar een bloeding krijgen of een spoedinterventie moeten ondergaan, zelfs als het antistollingseffect snel ongedaan kan worden gemaakt. **Hoofdstuk 8** was gericht om inzicht te geven in de effectiviteit en veiligheid van idarucizumab

in patiënten met majeure gastro-intestinale bloedingen tijdens behandeling met dabigatran. Dit betrof een sub-analyse van 137 van de 301 patiënten die geïnccludeerd waren in de bloedingsgroep van de originele RE-VERSE AD studie. Daarmee was dit de meest voorkomende bloedingslocatie. Idarucizumab toonde snelle en complete neutralisatie van dabigatran activiteit in 98% van de patiënten die bij binnenkomst in het ziekenhuis een verhoogde verdunde trombine tijd (dTT) hadden als teken van dabigatran activiteit, ongeacht de gastro-intestinale bloedingslocatie. Deze studie bevestigde dat idarucizumab effectief is in het neutraliseren van dabigatran in patiënten die zich presenteren met een majeure gastro-intestinale bloeding.

### **Toekomstperspectief**

In de nabije toekomst zullen directe orale anticoagulantia (DOACs) mogelijk niet alleen een belangrijke rol spelen bij veneuze trombose, maar ook in het voorkomen van arteriële trombose in patiënten met stabiel cardiovasculair vaatlijden. Momenteel wordt plaatjesaggregatieremming ingezet als secundaire cardiovasculaire preventie omdat antistolling met vitamine K antagonisten (VKAs) – alleen of in combinatie met plaatjesaggregatieremming – geassocieerd was met een hoger risico op bloedingen, inclusief intracranieële bloedingen. Een recente studie die de effectiviteit en veiligheid van DOACs heeft onderzocht in patiënten met cardiovasculair vaatlijden toonde een lager risico op arteriële trombotische complicaties bij een behandelcombinatie van een zeer lage dosis rivaroxaban en aspirine dan bij een behandeling met alleen aspirine (1). Echter, meer onderzoek is vereist om de waarde van deze behandeltherapie goed in te kunnen schatten. Andere plaatjesaggregatieremmers – vooral dubbele plaatjesaggregatieremming – hadden bij de studie betrokken moeten worden omdat ook deze effectief zijn in het voorkomen van trombotische complicaties. Het zou daarom zeer relevant zijn om de combinatie van rivaroxaban en aspirine te vergelijken met een P2Y<sub>12</sub> remmer (bijvoorbeeld ticagrelor) en de combinatie van een P2Y<sub>12</sub> remmer en aspirine. Een dergelijke studie zal de veelbelovende resultaten van DOACs in het voorkomen van arteriële trombose mogelijk afzwakken.

De behandelstrategie van een kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie (VTE) zal de komende jaren veranderen. DOACs worden waarschijnlijk eerste keus behandeling gezien de huidige studies non-inferioriteit van DOACs ten opzichte van de standaardbehandeling met laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) suggereren, waarbij de orale inname van DOACs praktischer en patiëntvriendelijker is. Niet elke patiënt heeft echter baat bij een behandeling met een DOAC. DOACs zijn geassocieerd met een hoger risico op gastro-intestinale en abnormale uterine bloedingen dan VKAs. Dit suggereert dat DOACs mogelijk vermeden moeten worden in patiënten met mucosale tumoren. Hoewel een directe vergelijking ontbreekt, is apixaban mogelijk geassocieerd met minder majeure bloedingen dan andere DOACs. Of dit ook in de setting van kanker gerelateerde

trombose geldt moet worden afgewacht. Momenteel wordt de CARAVAGGIO studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03045406), uitgevoerd, waarbij apixaban wordt vergeleken met dalteparine bij de behandeling van kanker-gerelateerde VTE. Echter, een rechtstreeks vergelijkende studie zal uitgevoerd moeten worden om verschillen tussen DOACs aan te tonen. Het blijft de vraag of een dergelijke studie ooit zal worden uitgevoerd. Tevens is een behandeling met DOAC en LMWH niet geïndiceerd in patiënten met eindstadium nierfalen. In deze patiënten kunnen nieuwe anticoagulantia een goede uitkomst bieden. Momenteel wordt verondersteld dat specifieke remming van de intrinsieke stollingscascade een antitrombotisch voordeel zou kunnen opleveren met een lager een bloedingsrisico omdat andere onderdelen van de stollingscascade intact blijven voor het behouden van hemostase. Daarom wordt de werking van factor XI remmers onderzocht als veelbelovende nieuwe antistollingsmiddelen die mogelijk veiliger zijn dan VKAs of DOACs. Het potentieel van deze antistollingsstrategie luidt mogelijk een nieuw tijdperk in van nieuwe antistolling strategieën, ook bij de behandeling van een kankergerelateerde VTE.

Wat betreft de antitrombotische strategie na een biologische aortaklepvervangings- en een mitralisklepoperatie zullen grote gerandomiseerde trials duidelijkheid moeten verschaffen over de optimale behandeling om arteriële en veneuze trombose te voorkomen. Hoewel een groot aantal patiënten vereist is om goede conclusies te kunnen trekken, zullen na beide procedures idealiter drie behandelgroepen moeten worden vergeleken: aspirine, VKA en DOAC. In vergelijking met de VKA, resulteren aspirine en DOACs waarschijnlijk in een lager bloedings- en gelijk trombo-embolisch risico. Verder zal een predictiemodel ontwikkeld moeten worden dat patiënten selecteert die baat hebben bij één van beide behandelstrategieën. Een DOAC geniet mogelijk de voorkeur in patiënten met een hoogrisico op het ontwikkelen van atriumfibrilleren, waar aspirine adequaat is in patiënten zonder risicofactoren of in diegenen met een hoog bloedingsrisico. Bovendien is het mogelijk dat de minder invasieve transkatheter aortaklepvervangings (TAVI) en MitraClip procedures in de plaats komen van de chirurgische behandeling. Deze transkatheter procedures worden momenteel alleen nog maar verricht in hoogrisico patiëntengroep met ernstige klepziekten, maar zullen naar verwachting toenemen in andere patiëntcategorieën. Een TAVI vereist mogelijk een andere antitrombotische strategie dan een chirurgische biologische aortaklepvervangings wegens een hoger risico op kleptrombose, dat geassocieerd is met vroegtijdige klepdegeneratie. Derhalve zullen lopende studies, die de huidige standaardbehandeling met dubbele plaatjesaggregatieremming vergelijkt met een DOAC en enkele plaatjesaggregatieremming, mogelijk een voordeel aantonen van een behandeling met DOACs. Het optimale antitrombotische beleid na een MitraClip procedure zal moeten worden geëvalueerd volgens eenzelfde onderzoeksopzet als de lopende TAVI studies, waarin plaatjesaggregatieremming waarschijnlijk voldoende beschermt tegen het optreden van trombose.



## REFERENTIES

1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30.





# *Appendices*

List of publications

Dankwoord

Curriculum vitae

