



Dutch
Thrombosis
Network



Diagnostiek en behandeling van diepe veneuze trombose en longembolie bij de huisarts

Menno Huisman
Afdeling Trombose en Hemostase
LUMC Leiden
m.v.huisman@lumc.nl

Relaties MV Huisman

- Grants, speaker fees, consultation fees van ZONMW, Hartstichting, Boehringer-Ingelheim, Bayer Health Care, BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo, Aspen

Toetsvragen -1

- Hoeveel patienten met verdenking van een diepe veneuze trombose ziet u per jaar?
- - 1) 0-5
 - 2) 6-10
 - 3) 10-15
 - 4) Meer dan 15
-
- Hoeveel patienten met verdenking van een longembolie ziet u per jaar?
- - 1) 0-5
 - 2) 6-10
 - 3) 10-15
 - 4) Meer dan 15
-

Toetsvragen- 2

- Volgt u een vast algoritme voor de diagnostiek van diepe veneuze trombose?

1) Ja

2) Neen

-

- Volgt u een vast algoritme voor de diagnostiek van longembolie?

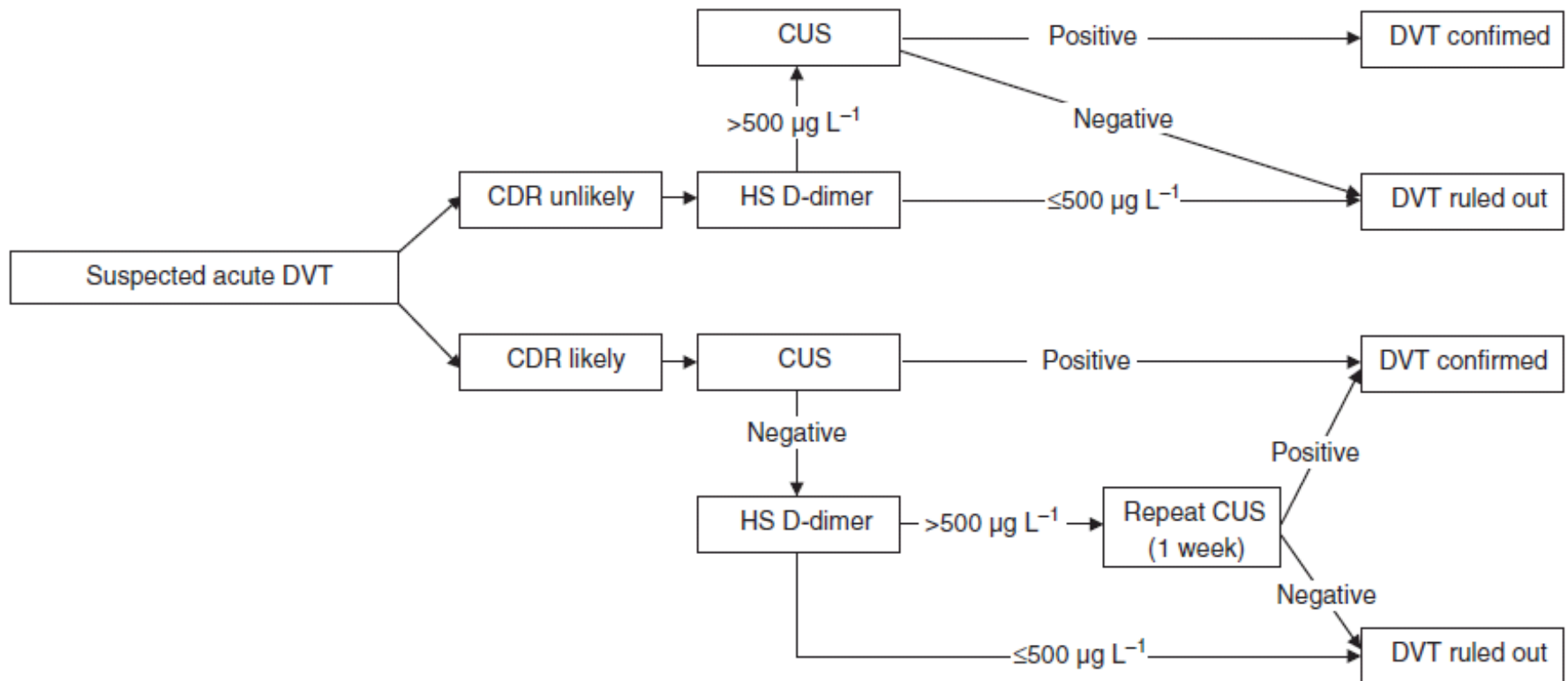
1) Ja

2) Neen

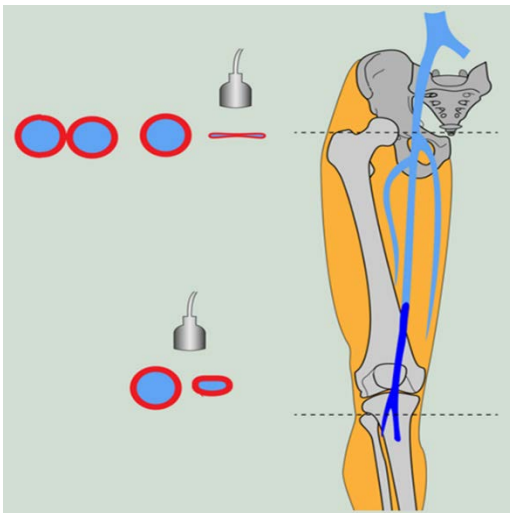
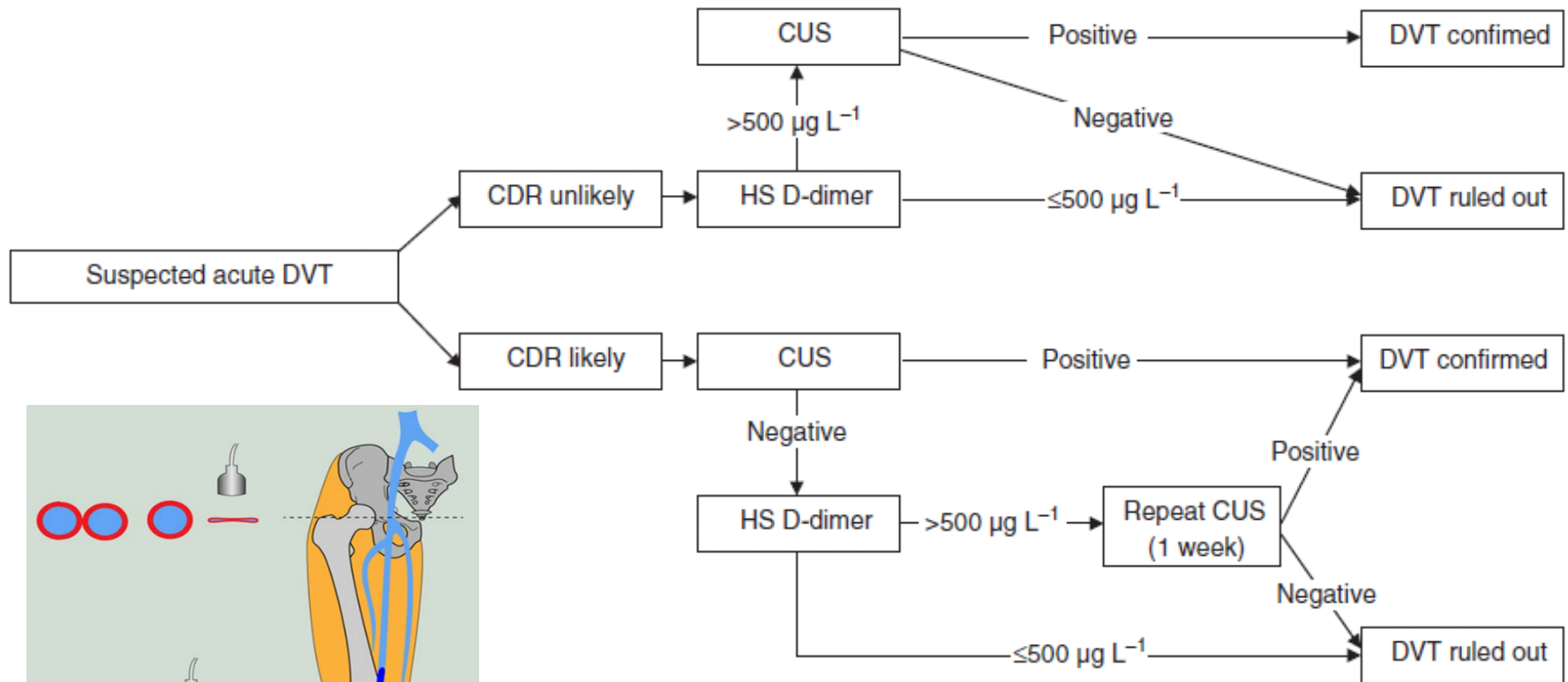
Toetsvragen -3

- Hebt u de beschikking over een point of care D-dimeer apparaat?
 - 1) Ja
 - 2) Neen
-
- Krijgt u van het lab dezelfde dag een D-dimeer uitslag retour?
 - 1) Ja
 - 2) Neen
-
- Hebt u met uw naburige ziekenhuis een afspraak voor verwijzing van patienten voor compressie-echografie?
 - 1) Ja
 - 2) Neen

1e episode verdenking DVT: CUS is accuraat



1^e verdenking DVT: CUS is accuraat

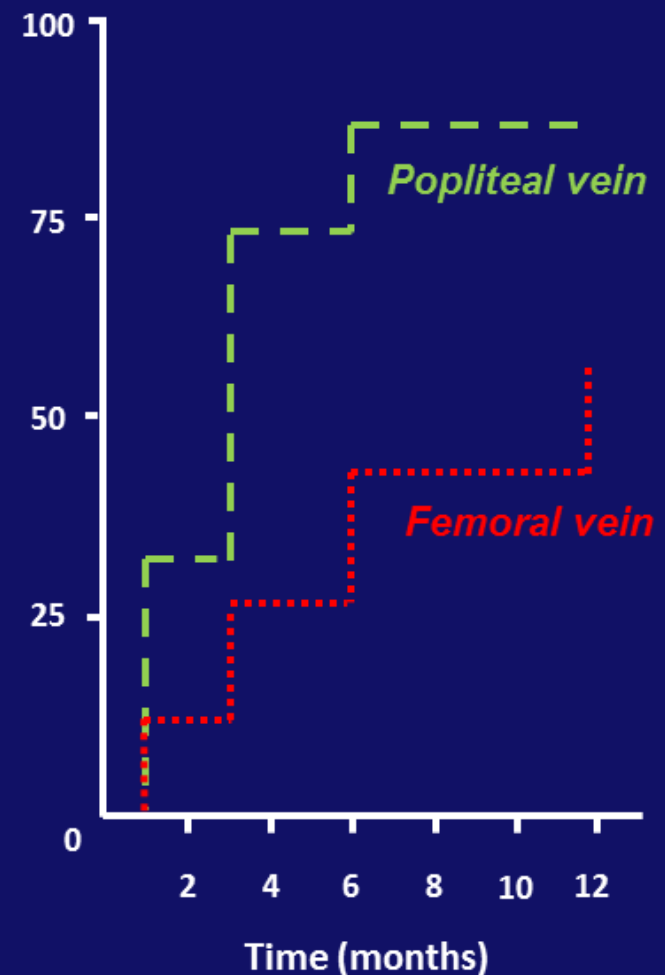
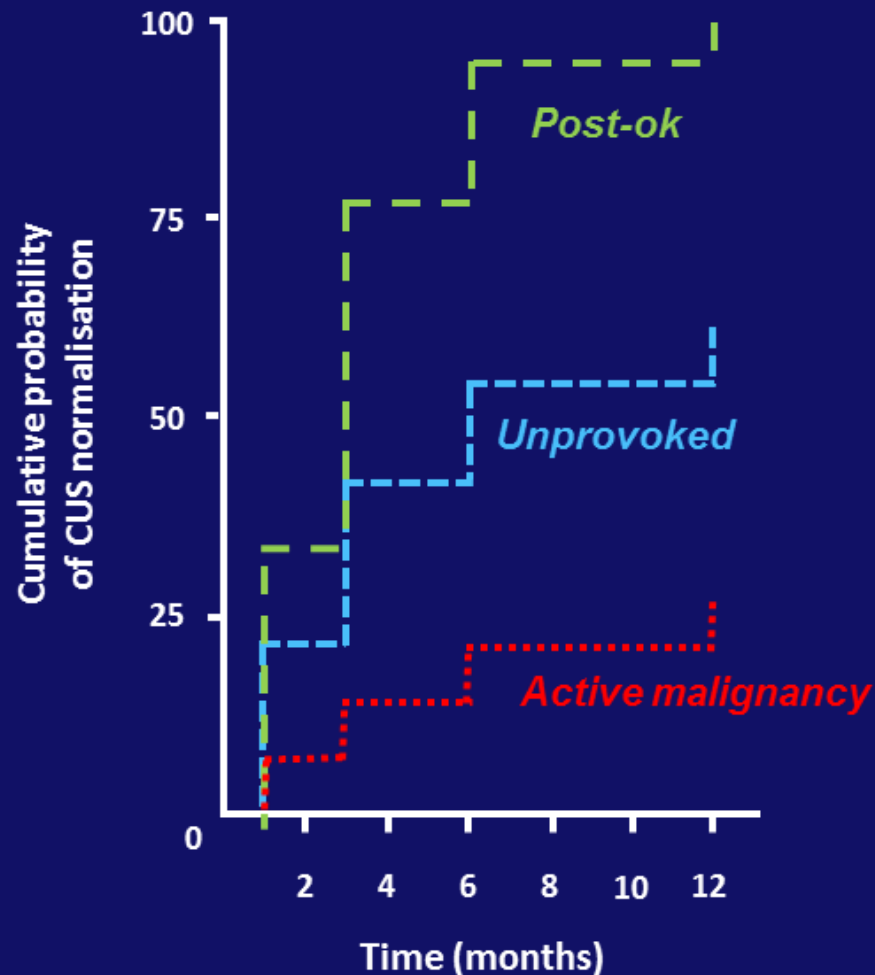


Casus

- Patient C, 82 year old presents to outpatient with spontaneous pain and swelling of the right leg
- History: 2016 DVT right leg, breast cancer mastectomy, hypertension, TIA, diabetes mellitus
- Exam: pitting edema li>re, pain at deep palpation, left calf circumference 4cm > right calf

Accuracy compression ultrasound

Resolution rate after DVT



Compressie US in recidief DVT

High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis

M. TAN,* S. I. VELTHUIS,* R. E. WESTERBEEK,† C. J. VAN ROODEN,‡ F. J. M. VAN DER MEER§ and M. V. HUISMAN*

**Section of Vascular Medicine, Department of General Internal Medicine-Endocrinology, Leiden University Medical Centre, Leiden; †Department of Radiology, Deventer Hospital, Deventer; ‡Department of Radiology, Haga Teaching Hospital, The Hague; and §Department of Thrombosis and Haemostasis, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands*

To cite this article: Tan M, Velthuis SI, Westerbeek RE, van Rooden CJ, van der meer FJM, Huisman MV. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 848–50.

- Diagnosis could not be established in 32% (95%CI 23–43%); all patients treated

Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging

- MRI technique without venous contrast
 - Visualization of product of hemoglobin oxidation to methemoglobin
 - ✓ Causes shortening of T1 relaxation time
 - ✓ Direct visualization of blood clots
 - ✓ 'High signal' within 3 hours after thrombus formation

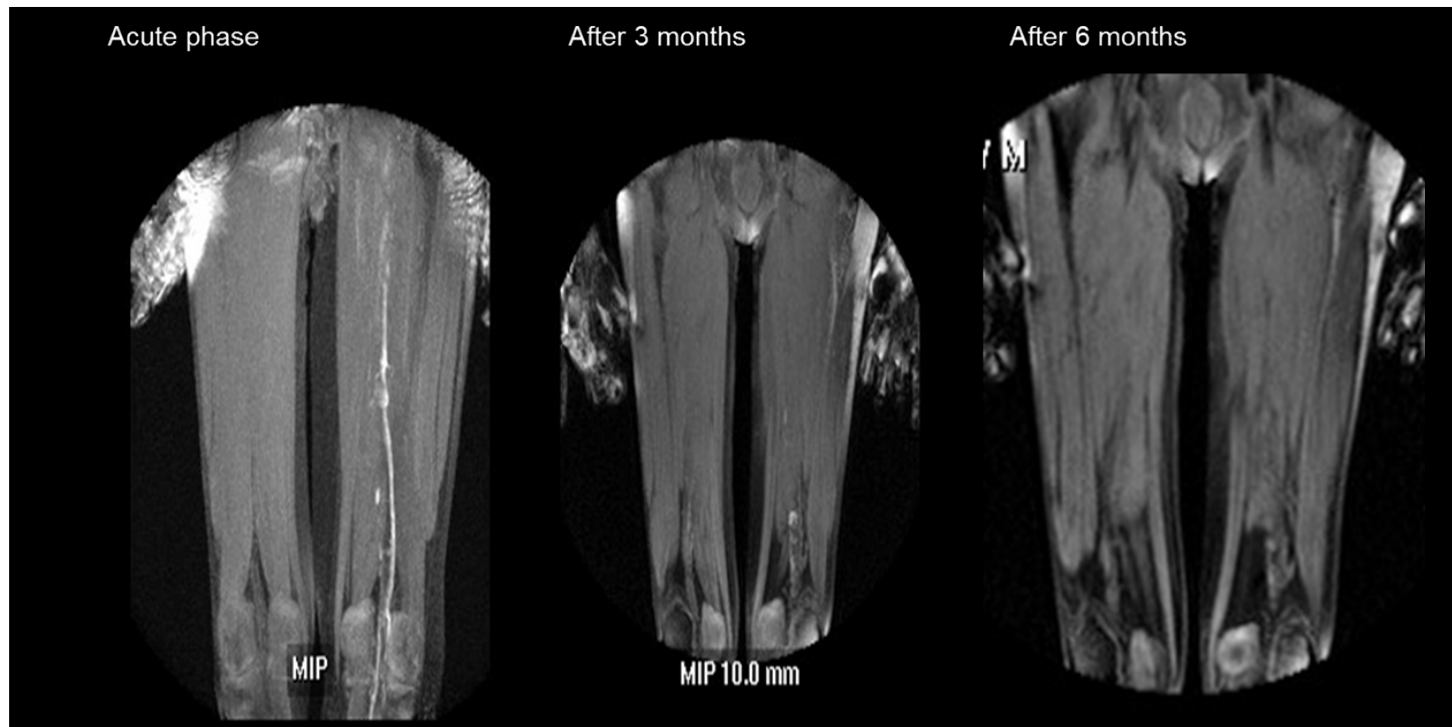
➤ First DVT of the legs:

Accurate diagnosis in DVT of the legs

- Sensitivity 97%
- Specificity 100%

Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging

- Signaal verdwijnt na 6 maanden
- MRDTI differentieert acute DVT van chronische thrombi
 - Sensitivity 95%, specificity 100%, kappa 0.98



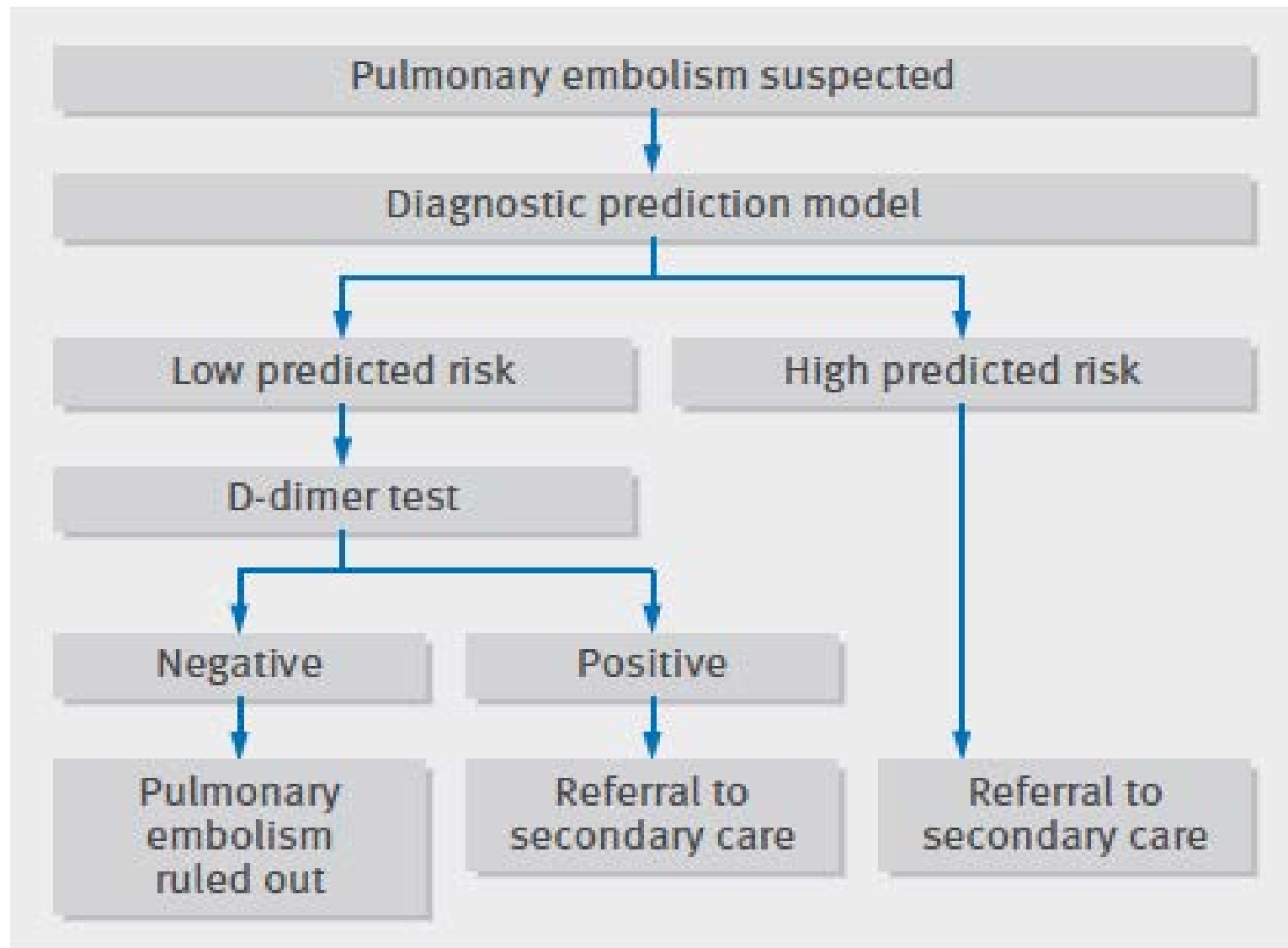
Diagnostiek acute longembolie

- Patient, 56 jaar, meldt zich bij u met sinds twee dagen bestaande plotseling opgekomen dyspnoe:
 - Met name bij inspanning
 - “Ongemakkelijk gevoel bij ademhaling”
 - Nooit eerder DVT of PE gehad
 - Geen recent trauma/breuk/chirurgie/immobiliteit/lange vliegreis

Wat zou U als eerste doen?

- 1) D-dimeer bepalen
- 2) Echografie benen doen
- 3) Insturen voor nader onderzoek
- 4) Anders,

Clinical Decision Strategy



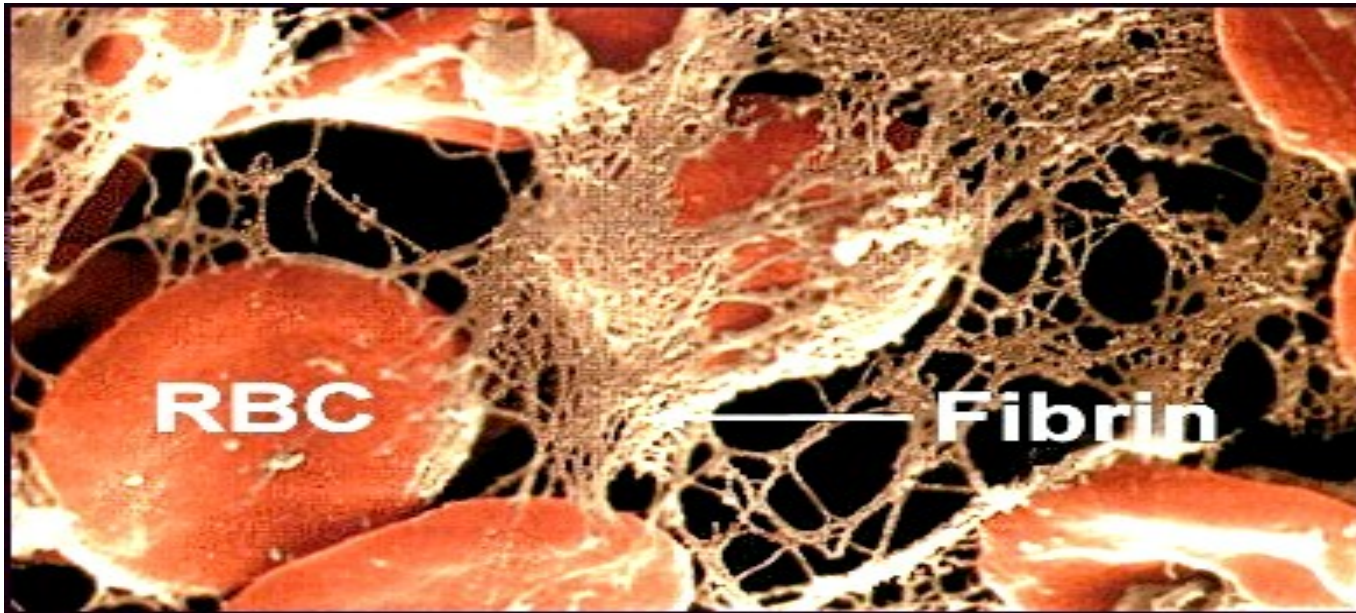
Wells rule

Variable	Points
Signs of DVT	3.0
PE most likely	3.0
Heart rate > 100	1.5
Immobilization	1.5
Previous PE or DVT	1.5
Hemoptysis	1.0
Cancer	1.0

Score ≤ 4
defines
low risk

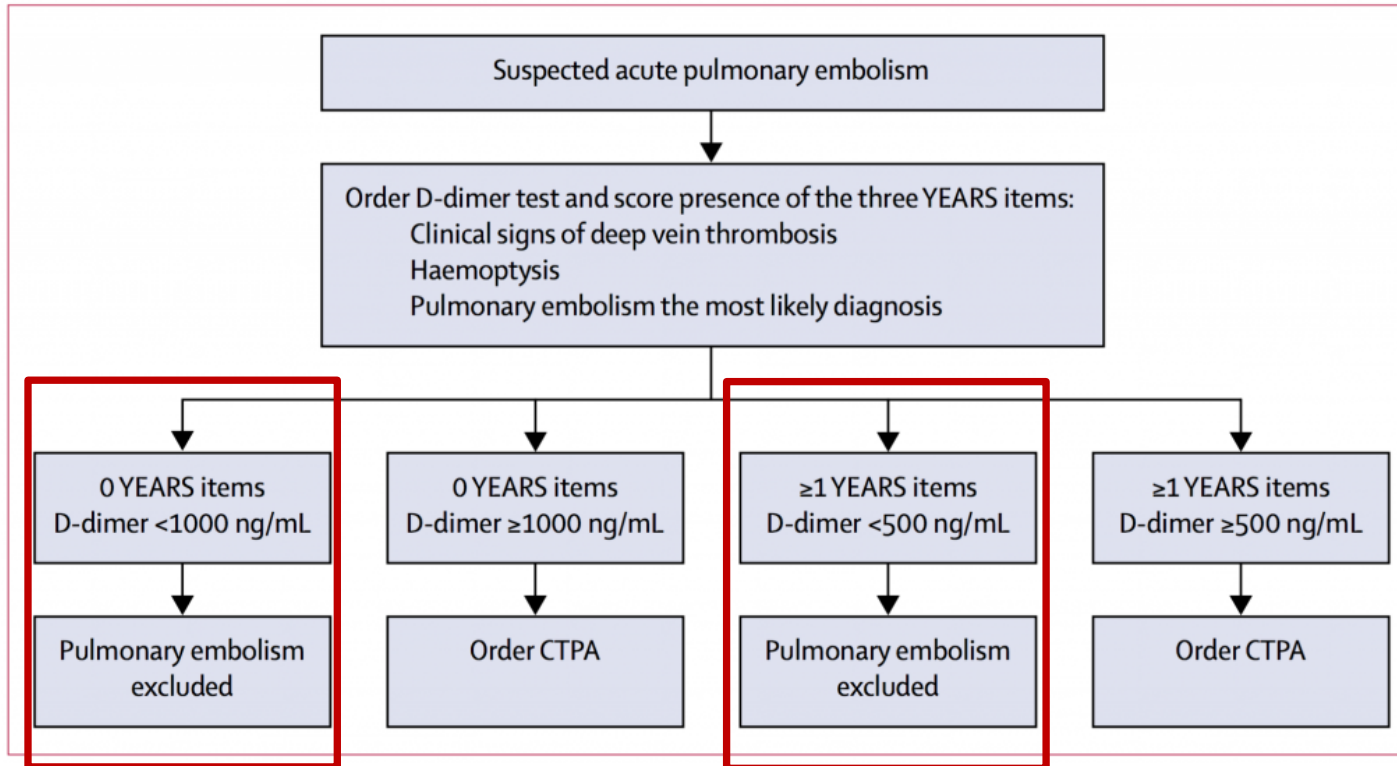
Score >4
defines
high risk

Voeg D-dimer toe



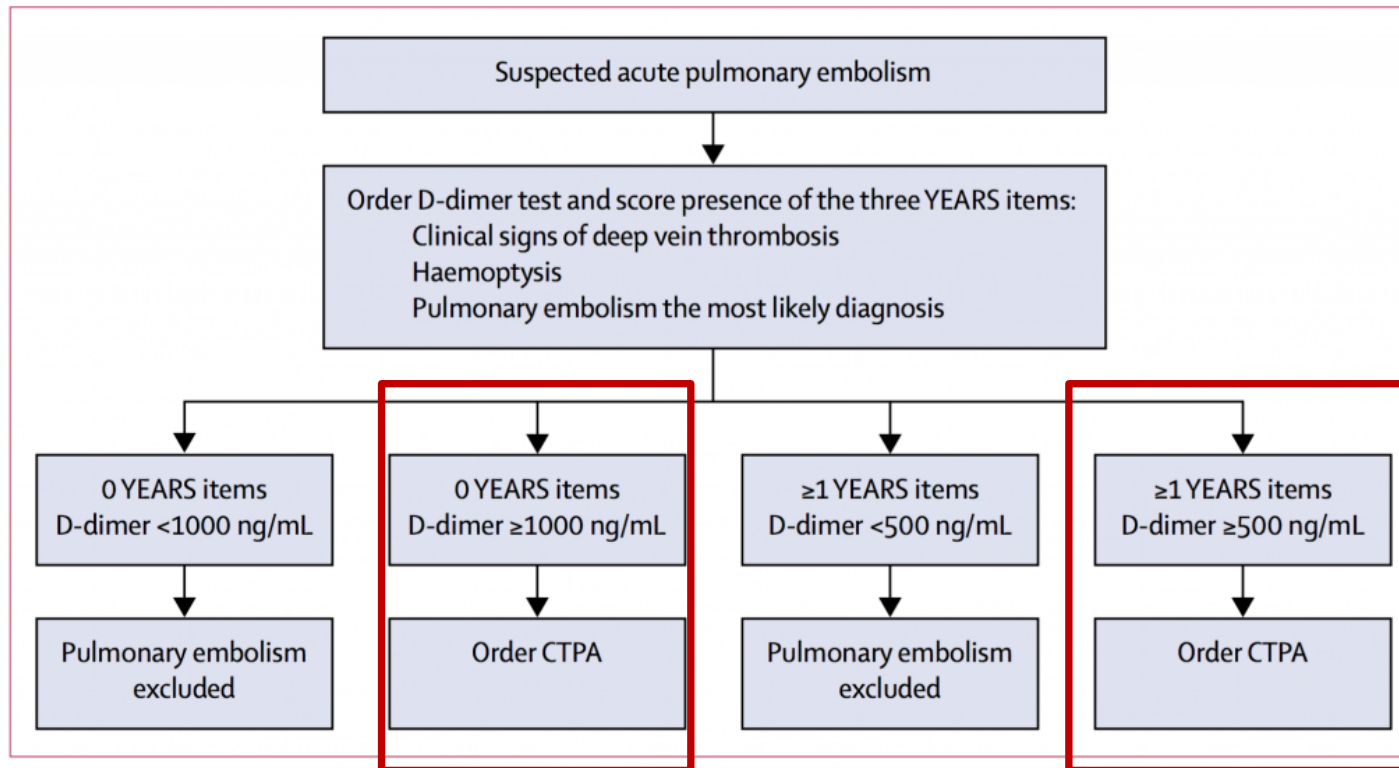
Goed for 'rule-out'
Niet goed voor 'rule-in'

YEARS algorithm



- van der Hulle T et al. Lancet 2017; 390: 289-297

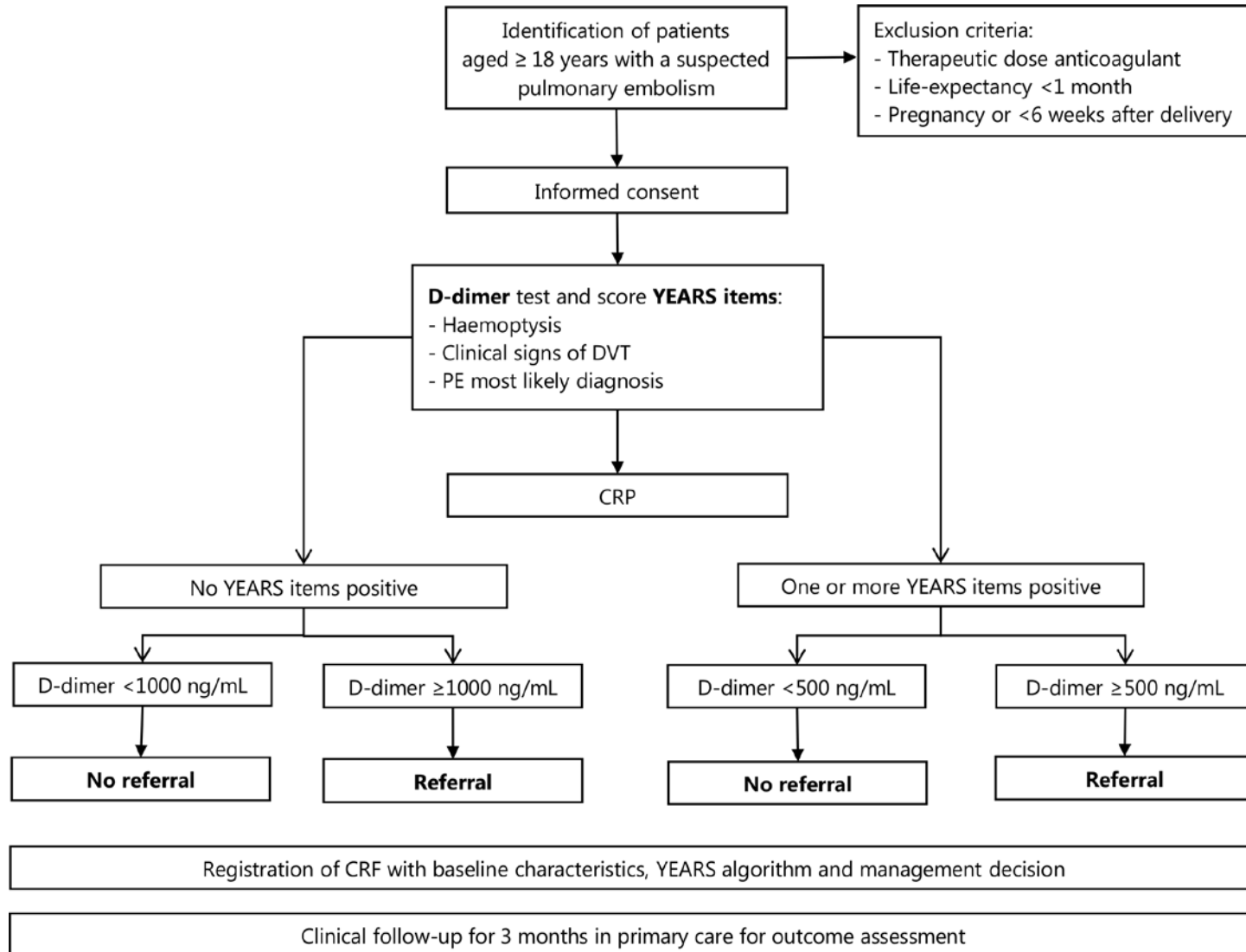
YEARS algorithm



**14% less
CTPA**

- van der Hulle T et al. Lancet 2017; 390: 289-297

PECAN study – BMJ OPEN 2019



Efficientie en veiligheid

van Maanen R, *et al. BMJ Open* 2019;9:e031639.

Table 2 Description of the different prospectively validated clinical decision rules for pulmonary embolism^{9 13 17}

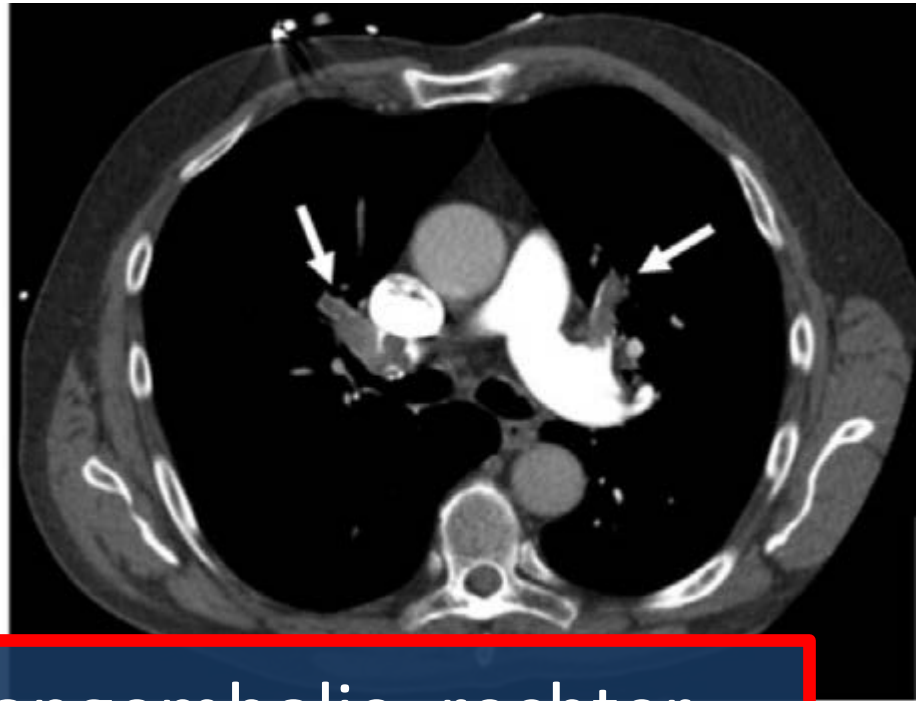
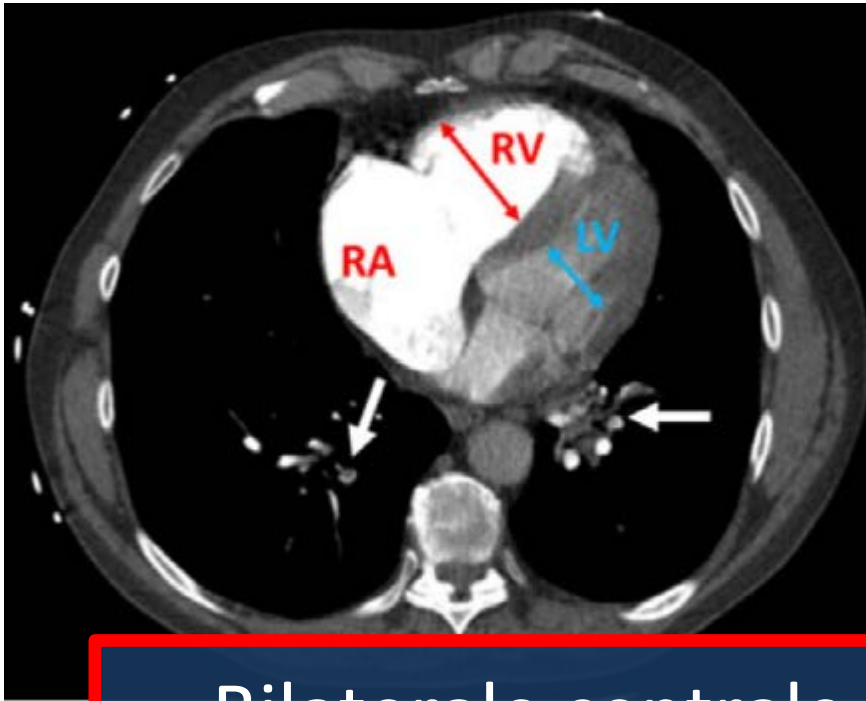
Study characteristics			Results		Diagnostic accuracy	
Year	Clinical decision rule	Population	Sample size	Prevalence PE (%)	Safety (%)*	Efficiency (%)†
2012	Wells rule	Primary care	598	12.2	1.5	45.5
2014	Age-adjusted D-dimer threshold	Secondary care	3346	19.0	0.2	34.7
2017	YEARS algorithm	Secondary care	3465	13.2	0.4	47.7

*Proportion of false-negatives among patients not referred at baseline.

†Proportion of patients not referred at baseline among all included patients.

PE, pulmonary embolism.

Casus



Bilaterale centrale longembolie, rechter ventrikel overbelasting

LUMC in Leiden..... altijd welkom



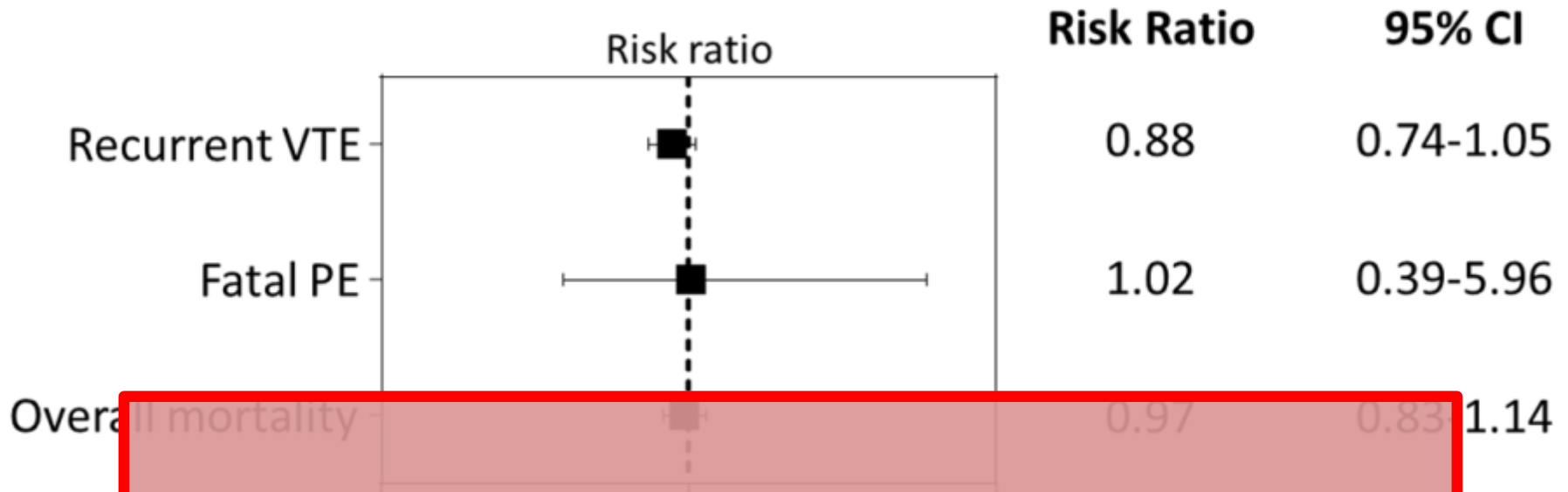
Casus

- Hoe zou u behandelen?
 - 1) DOAC meteen
 - 2) LMWH gevolgd door een DOAC
 - 3) LMWH gevolgd door VKA
 - 4) Trombolyse

Traditional treatment VTE

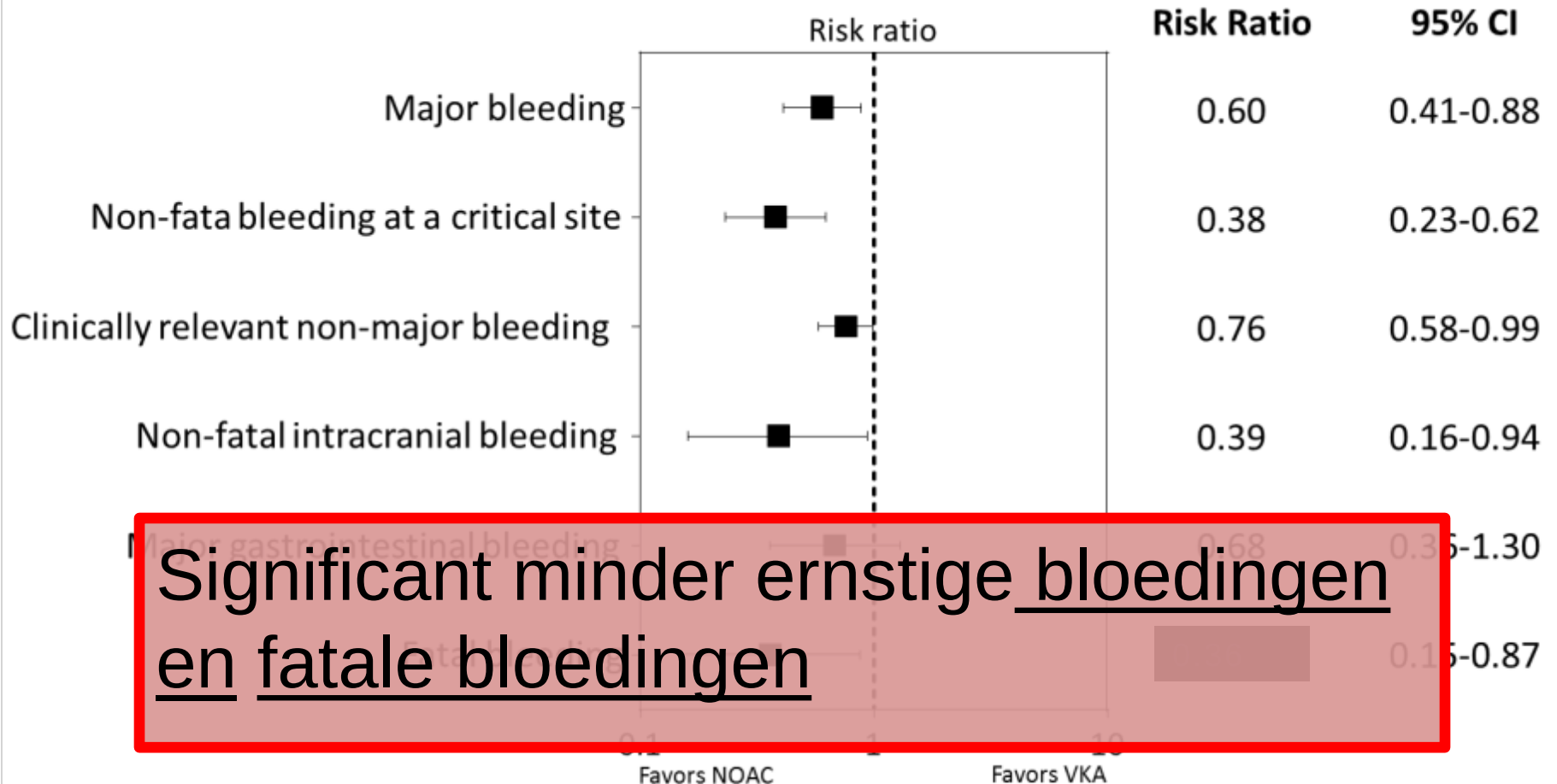


Meta-analyse DOAC effectiviteit in VTE



Niet minder in effectiviteit

Meta-analyse DOAC veiligheid in VTE



Patient selectie in fase 3 DOAC studies

- Exclusie criteria
 - Hemodynamisch instabiele longembolie of reperfusie therapie
 - Bloeding of hoog risico van bloeding
 - Andere indicatie voor orale antistolling
 - MDRD < 30 ml/min, leverziekte, kanker
 - Zwangerschap, borstvoeding

Nationale richtlijn- Aanvang behandeling VTE

- Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie **bij voorkeur** met een **DOAC** met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van de bijsluiter
- Behandel patiënten met een diepe veneuze trombose of longembolie met een maligniteit met LMWH

Casus

- Hoe zou u behandelen?

1) LWMH

2) LMWH + DOAC

3) DOAC

~~4) Trombolyse~~



Casus

- Er wordt gekozen voor opname, behandeling met apixaban 2dd 10 mg gedurende een week – erna 2dd 5 mg

Casus

- Wat doet u na 3 - 6 maanden behandeling?
 - 1) stoppen
 - 2) doorzetten behandeling tot 1 jaar
 - 3) doorzetten behandeling onbepaalde tijd
 - 4) veranderen behandeling

Duur antistolling

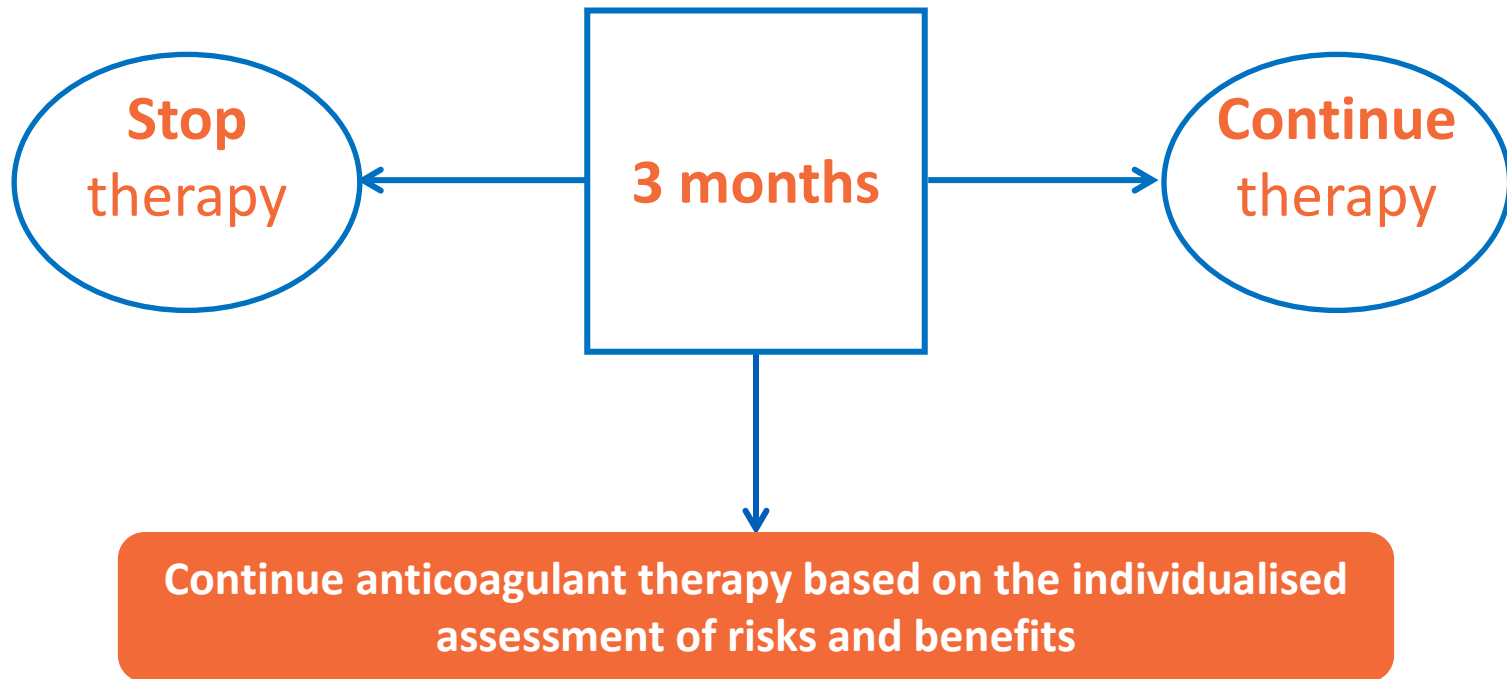
- Dit deden we vroeger:
- Eerste VTE:
 - Uitgelokt (na operatie) – 3 maanden
 - Idiopathisch – 6 maanden

Recidief VTE:

idiopathisch – onbepaalde tijd

uitgelokt – 1 jaar (tot onbepaalde tijd)

Duur antistolling VTE



Voortzetten behandeling bij VTE

- Behandel patiënten met een eerste episode van **idiopathische** VTE gedurende tenminste drie maanden met antistollingstherapie
- Maak na drie maanden behandeling een individuele afweging tussen **bloedingsrisico** en het **verlagen van het recidief tromboserisico** van een verlengde behandeling en herhaal jaarlijks deze afweging
- Bij deze afweging dient de patient nadrukkelijk betrokken te worden

Huisartsenrichtlijn

- Eerste niet-uitgelokte (primaire, idiopathische) DVT/longembolie: **6 maanden**
- Eerste uitgelokte DVT/longembolie (bijv. na buikoperatie): **3 maanden**

Risico recidief VTE na stoppen behandeling

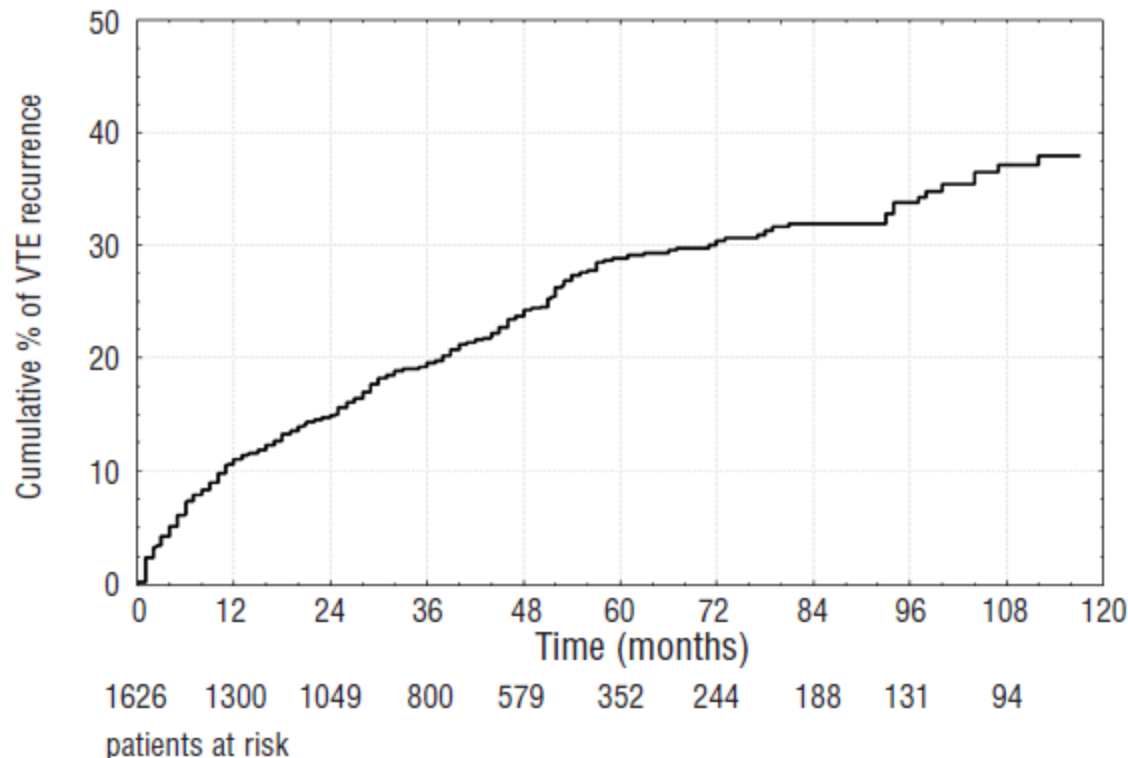
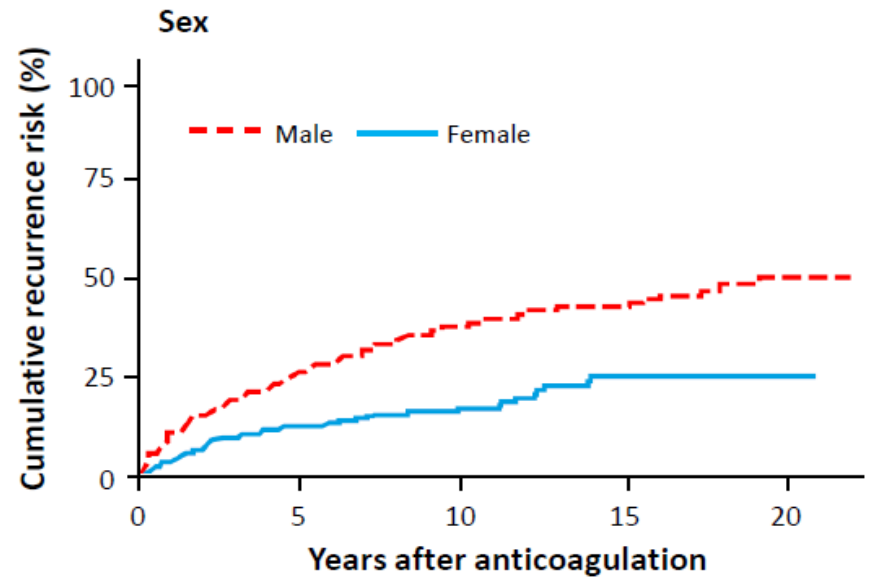
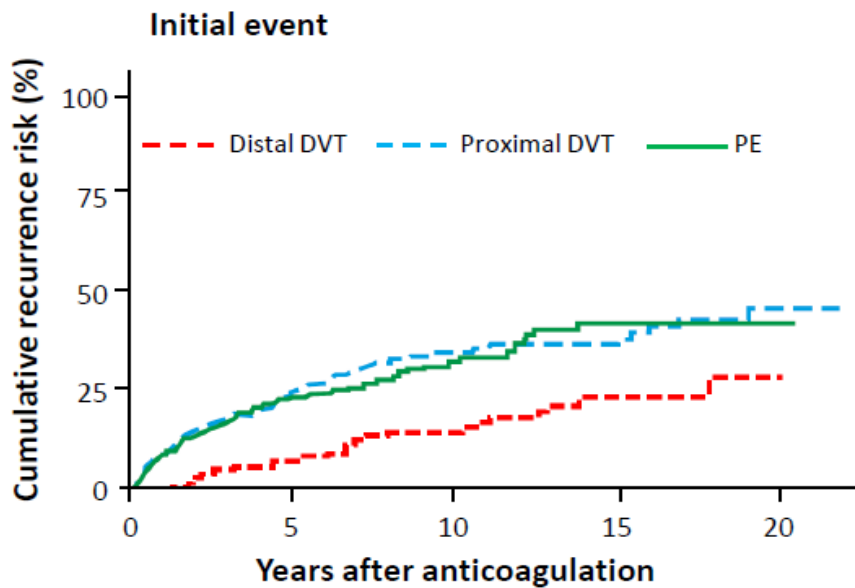


Figure 2. Cumulative incidence of recurrent thromboembolism in the study patients.

Risico van recidief VTE bij idiopathische VTE

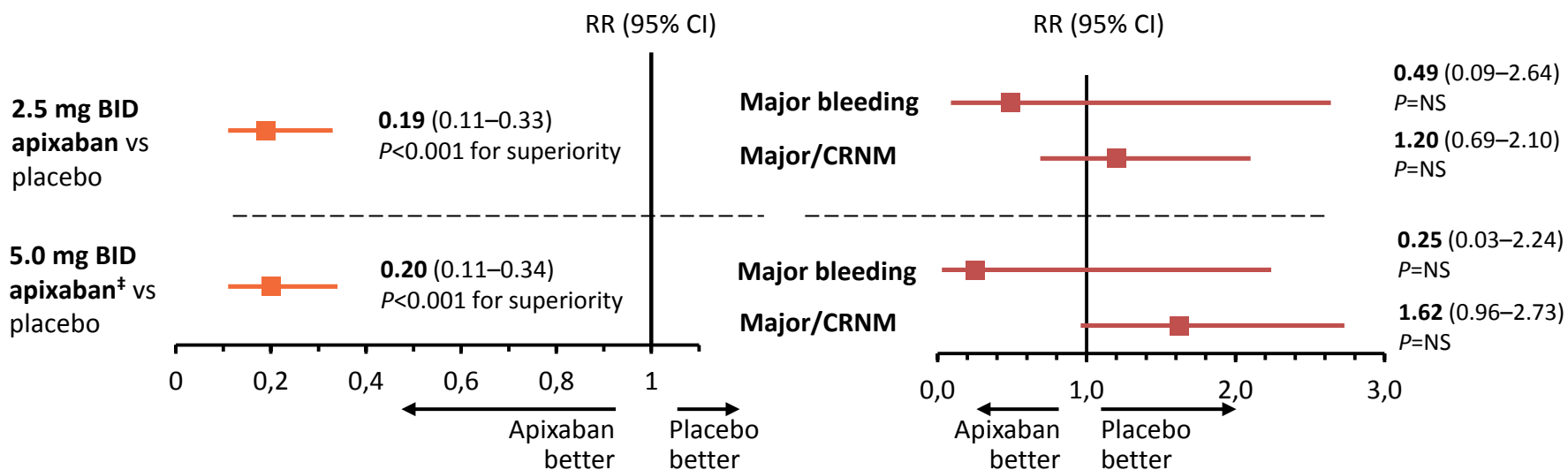


De balans van stollen en bloeden

- Recidief VTE en uitkomst tegenover bloeding en uitkomst
- Bij VKA valt dit uit in klein voordeel van doorgaan
- Bij DOACs is dit gunstiger door lager bloedingsrisico

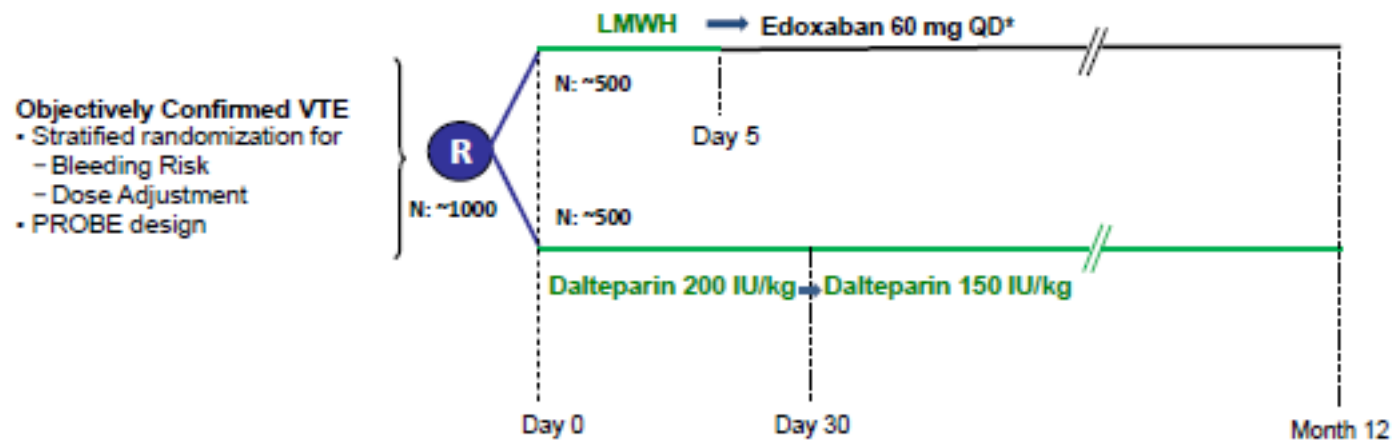
AMPLIFY-EXT: Apixaban demonstrated superior efficacy, and similar major/CRNM bleeding risk vs placebo¹

Recurrent VTE/VTE-related death* Major[†] and major/CRNM bleeding

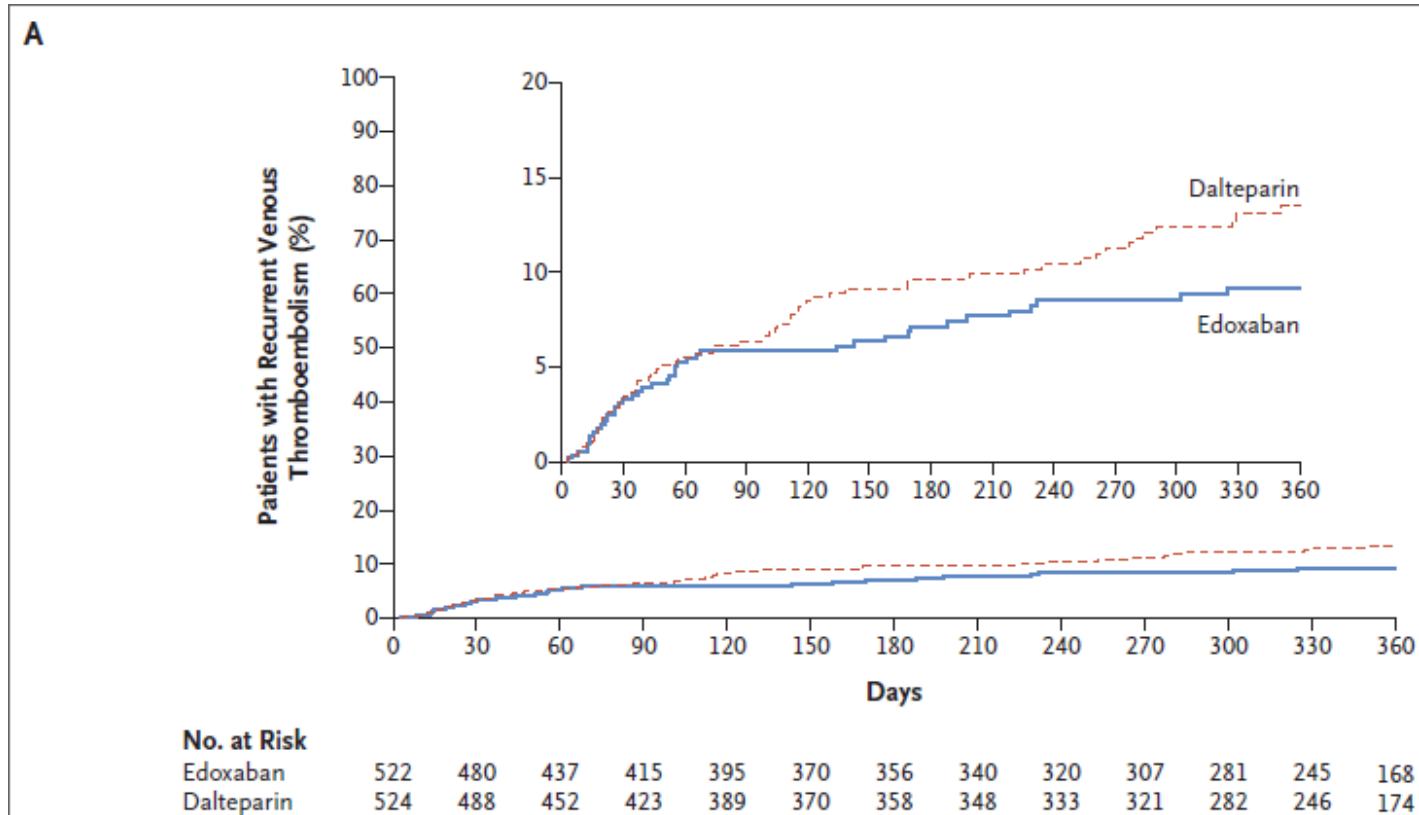


*Primary efficacy outcome; [†]Primary safety outcome; [‡]Only apixaban 2.5 mg BID is licensed for prevention of recurrent DVT/PE.² NS: not significant.

Hokusai VTE cancer study – edoxaban vs dalteparine



Recidief veneuze tromboembolie: minder bij edoxaban dan bij dalteparin

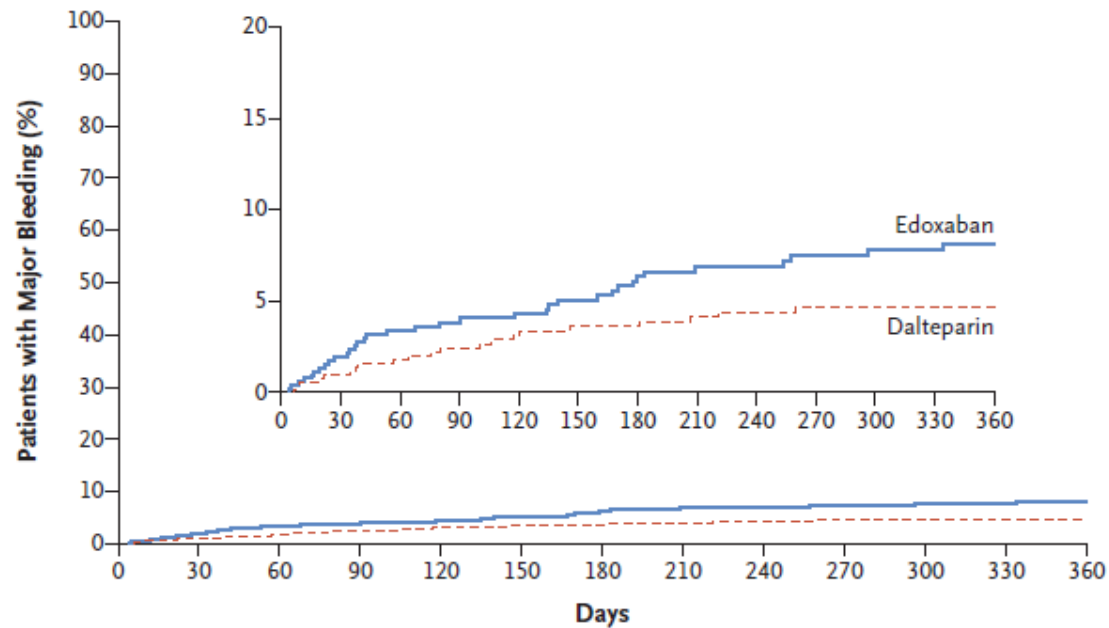


Currently no indication of any NOAC in active cancer, different studies ongoing

Raskob G et al New Engl J Med **2018**; 378: 615-624

Ernstige bloeding: meer GI en UG bloeding in de edoxaban groep

B



No. at Risk

Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

Currently no indication of any NOAC in active cancer, different studies ongoing

Raskob G et al New Engl J Med **2018**; 378: 615-624

Nationale richtlijn- Aanvang behandeling VTE

- Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie **bij voorkeur** met een **DOAC** met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van de bijsluiter
- Behandel patiënten met een diepe veneuze trombose of longembolie met een maligniteit met LMWH of met edoxaban of rivaroxaban

Trombose of longembolie: mogelijkheden voor behandeling om een nieuwe trombose of longembolie te voorkomen



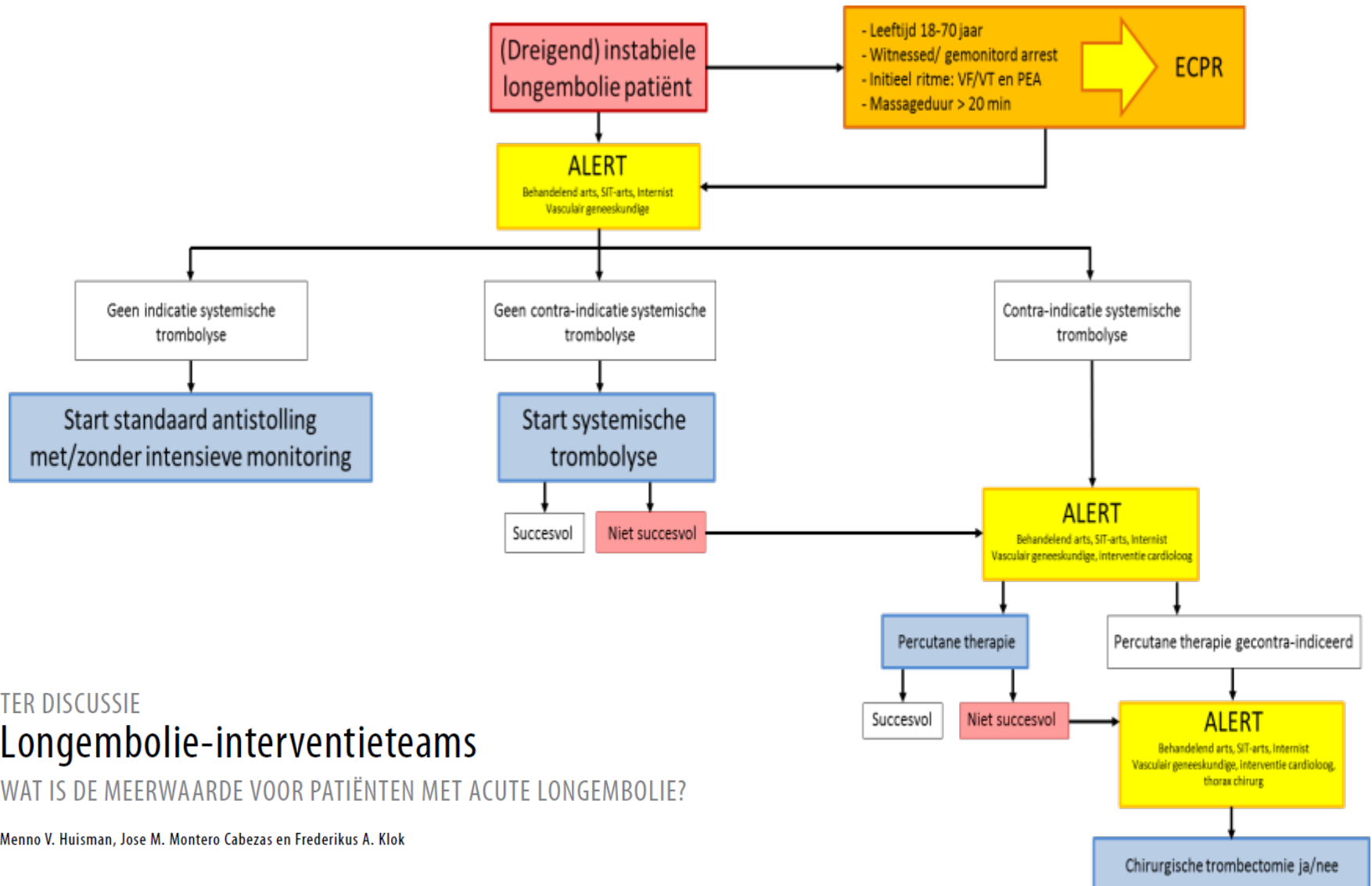
De Hart & Vaatgroep

U heeft drie tot zes maanden geleden een trombose (trombosebeen, trombosearm of andere veneuze trombose) of longembolie gehad. Daarom gebruikt u medicijnen die ervoor zorgen dat uw bloed minder goed stolt. Nu gaat u met uw arts bespreken of u moet doorgaan met deze medicijnen of niet. Is de kans groot dat u opnieuw een trombose of longembolie krijgt? Dan moet u de medicijnen waarschijnlijk blijven gebruiken. U kunt ook wisselen van medicijn. Deze Consultkaart kan u en uw arts helpen wanneer u overlegt welke behandeling het beste voor u is.

Veel gestelde vragen ↓	Stoppen met uw medicijnen	VKA gebruiken VKA staat voor Vitamine K Antagonisten, zoals Acenocoumarol en Fenprocoumon.	DOAC gebruiken DOAC (of NOAC) staat voor Directwerkende Orale Anti Coagulantia, zoals Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban en Apixaban.
Wat houdt deze behandeling in?	U stopt met de medicijnen die ervoor zorgen dat uw bloed minder goed stolt.	– U neemt een keer per dag een of meer tabletten. – U laat u minimaal een keer per maand het bloed controleren bij de trombosedienst. Of u moet de waarde van uw stolling zelf controleren. – U kunt ook wisselen naar NOAC.	– U neemt een of twee keer per dag een tablet. – U hoeft niet voor controle naar de trombosedienst. U let zelf goed op dat u uw tabletten op tijd neemt. – U kunt ook wisselen naar VKA.
Wat is de kans dat ik met deze behandeling opnieuw een trombose of longembolie krijg?	– Vijf tot tien van de 100 mensen (5 tot 10%) krijgt opnieuw een trombose of longembolie binnen één jaar. – Binnen vijf jaar geldt dit voor ongeveer 30 van de 100 mensen (30%). – Is de oorzaak van de trombose of longembolie bekend? Dan is de kans dit opnieuw gebeurt kleiner.	Per jaar krijgen minder dan drie van de 100 mensen (3%) opnieuw een trombose of longembolie.	Per jaar krijgen minder dan drie van de 100 mensen (3%) opnieuw een trombose of longembolie.
Wat zijn de risico's en bijwerkingen van deze behandeling?	– U heeft een grotere kans dat u opnieuw een trombose of longembolie krijgt. – De kans op bloedingen is niet verhoogd.	– Per jaar ontstaat er bij één tot twee van de 100 mensen (1 tot 2%) een ernstige bloeding. Bijvoorbeeld een maag-/darmbloeding of een hersenbloeding. – Dit komt waarschijnlijk vaker voor bij mensen die VKA gebruiken dan bij mensen die DOAC gebruiken. – Door VKA kunt u last krijgen van bijwerkingen. Kijk hiervoor in de bijsluiter of vraag het uw arts.	– Per jaar ontstaat er bij één van de 100 mensen (1%) een ernstige bloeding. Bijvoorbeeld een maag-/darmbloeding of een hersenbloeding. – Door DOAC kunt u last krijgen van bijwerkingen. Kijk hiervoor in de bijsluiter of vraag het uw arts.
Stel, ik krijg een bloeding. Kan het bloeden dan gestopt worden?	U gebruikt geen medicijnen die ervoor zorgen dat uw bloed minder goed stolt. Uw lichaam zorgt er waarschijnlijk zelf voor dat het bloeden weer stopt.	Ja, er bestaan medicijnen die ervoor zorgen dat het bloeden stopt.	– Gebruikt u Dabigatran? Dan bestaat er een medicijn dat ervoor zorgt dat het bloeden stopt. – Gebruikt u een andere DOAC? Dan bestaat er ook een medicijn. Maar hoe goed dit medicijn werkt, weten wij niet.
Kan ik dit medicijn tegelijk gebruiken met andere medicijnen?	Niet van toepassing.	– Door sommige medicijnen kan het effect van VKA veranderen. – Bespreek altijd met uw arts of de trombosedienst welke medicijnen u gebruikt.	– Door sommige medicijnen kan het effect van DOAC veranderen. – Bespreek altijd met uw arts welke medicijnen u gebruikt.
Wat is het effect op lange termijn?	Niet van toepassing.	Deze middelen worden al sinds lange tijd gebruikt door mensen die dat jarenlang dagelijks doen. Er zijn geen gevolgen bekend die pas later optreden.	Dit weten wij niet. DOAC worden in Nederland nog niet langer dan een paar jaar dagelijks gebruikt.

Juli 2016. Voor meer informatie over de totstandkoming en het gebruik van deze consultkaart, kijk op www.consultkaart.nl

Acute pulmonary embolism response team in LUMC



TER DISCUSSIE

Longembolie-interventieteams

WAT IS DE MEERWAARDE VOOR PATIËNTEN MET ACUTE LONGEMBOLIE?

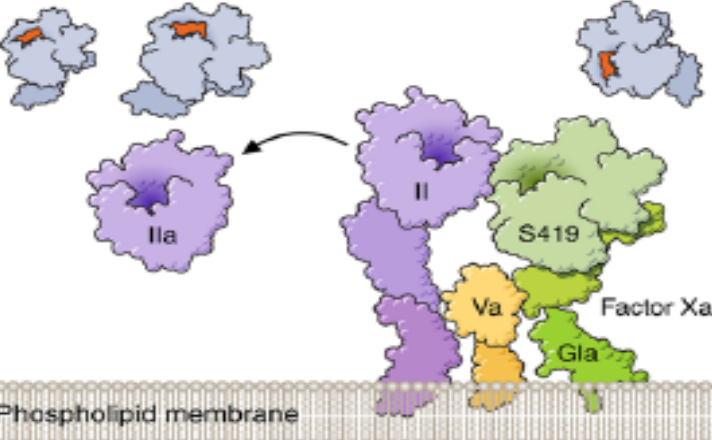
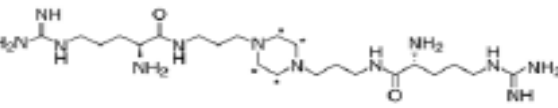
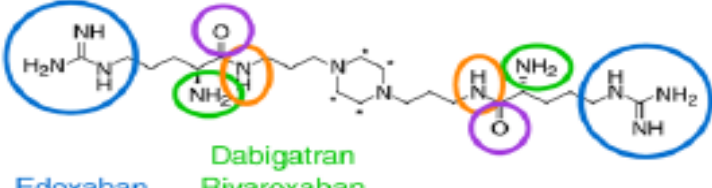
Menno V. Huisman, Jose M. Montero Cabezas en Frederikus A. Klok

Conclusies

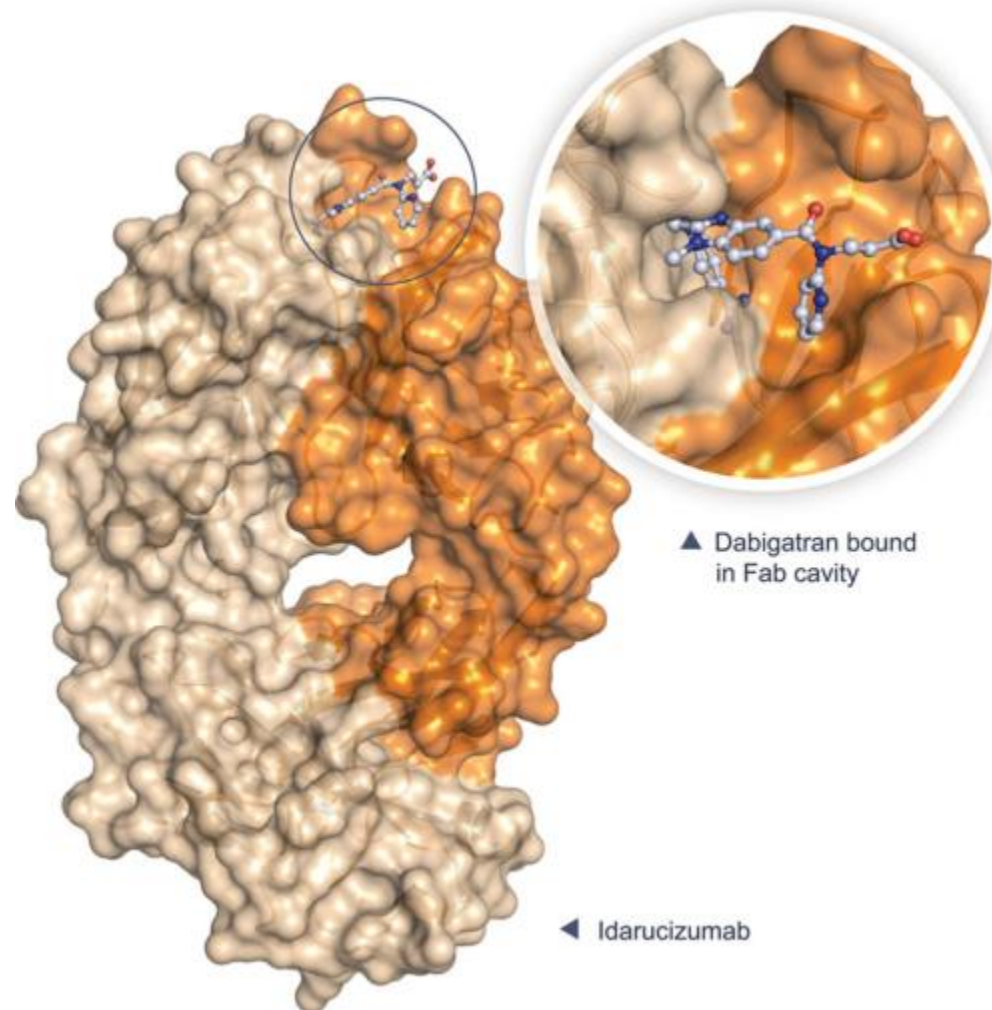
- Diagnostiek van longembolie is sterk vereenvoudigd met de YEARS regel
- Behandeling met DOACs is eenvoudig en veilig
- Doorzetten behandeling bij idiopathische VTE met DOACs indien laag bloedingsrisico
- Voor hoog risico longembolie ALERT team gevormd – 20 patienten per jaar

Antidota voor DOAC geassocieerde bloedingen

- Idarucizumab en andexanet beschikbaar voor antagoneren van dabigatran en anti-Xa activiteit
- Indicaties: ernstige bloedingen en acute operaties met hoog bloedingsrisico (alleen ida)
- Lab tests: nuttig voor indicatie, evaluatie en titratie van het antidotum

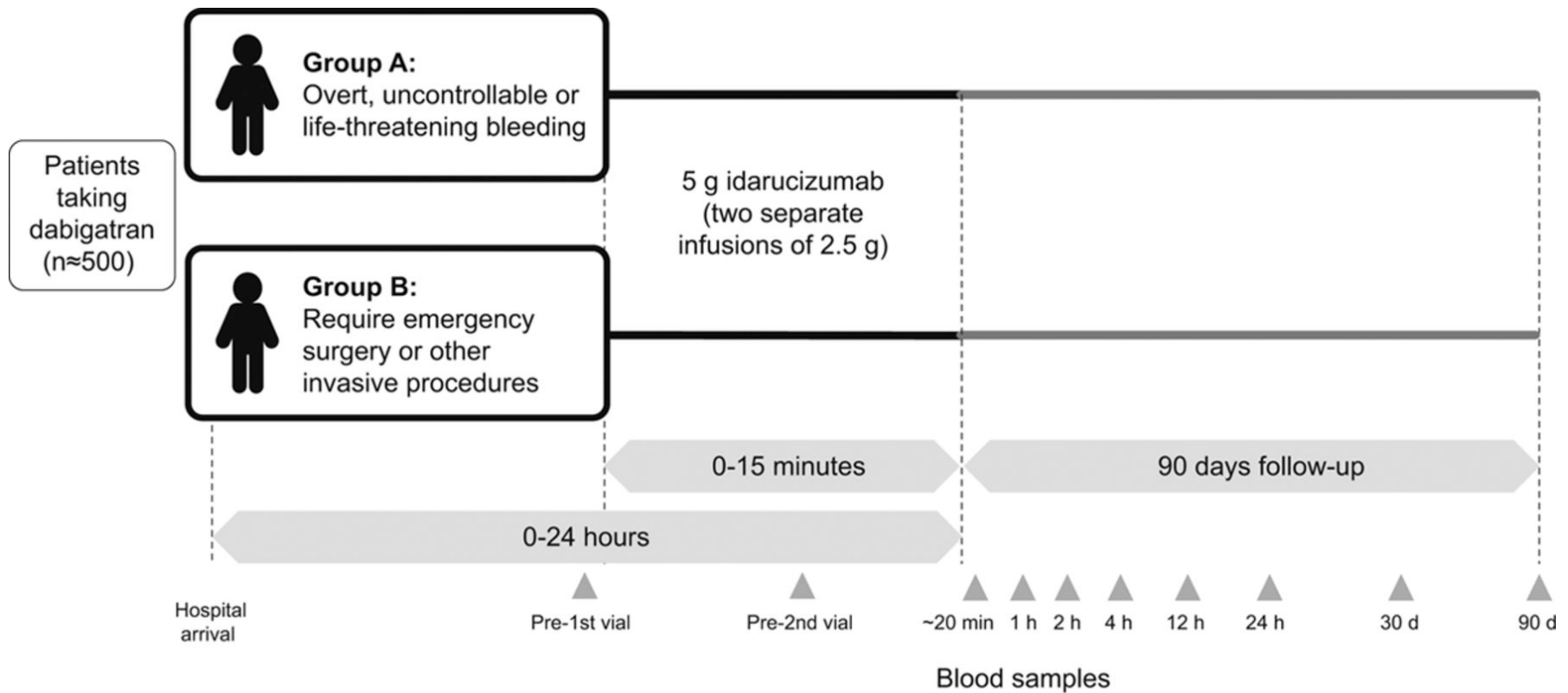
NOAC reversal agent	Target	Mechanism
 Idarucizumab	 Dabigatran	 Idarucizumab binds Dabigatran with high affinity
 A419 Andexanet alpha	 Factor Xa inhibitors II S419 Va Gla Factor Xa	 II S419 Va Gla Factor Xa Phospholipid membrane
 Ciraparantag (PER977)	Apixaban Argatroban Edoxaban Dabigatran Rivaroxaban UFH LMWH Fondaparinux	 Edoxaban Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Argatroban UFH/LMWH Fondaparinux Dabigatran Rivaroxaban UFH/LMWH Fondaparinux Edoxaban Apixaban Computer-aided energy minimization modeling predicts 8 non-covalent binding sites on ciraparantag for NOACs or heparins

X-ray crystallography surface representations of dabigatran (stick representation) bound to idarucizumab.



Design of the Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD) study.¹⁶

dTT indicates diluted thrombin time; and ECT, ecarin clotting time.

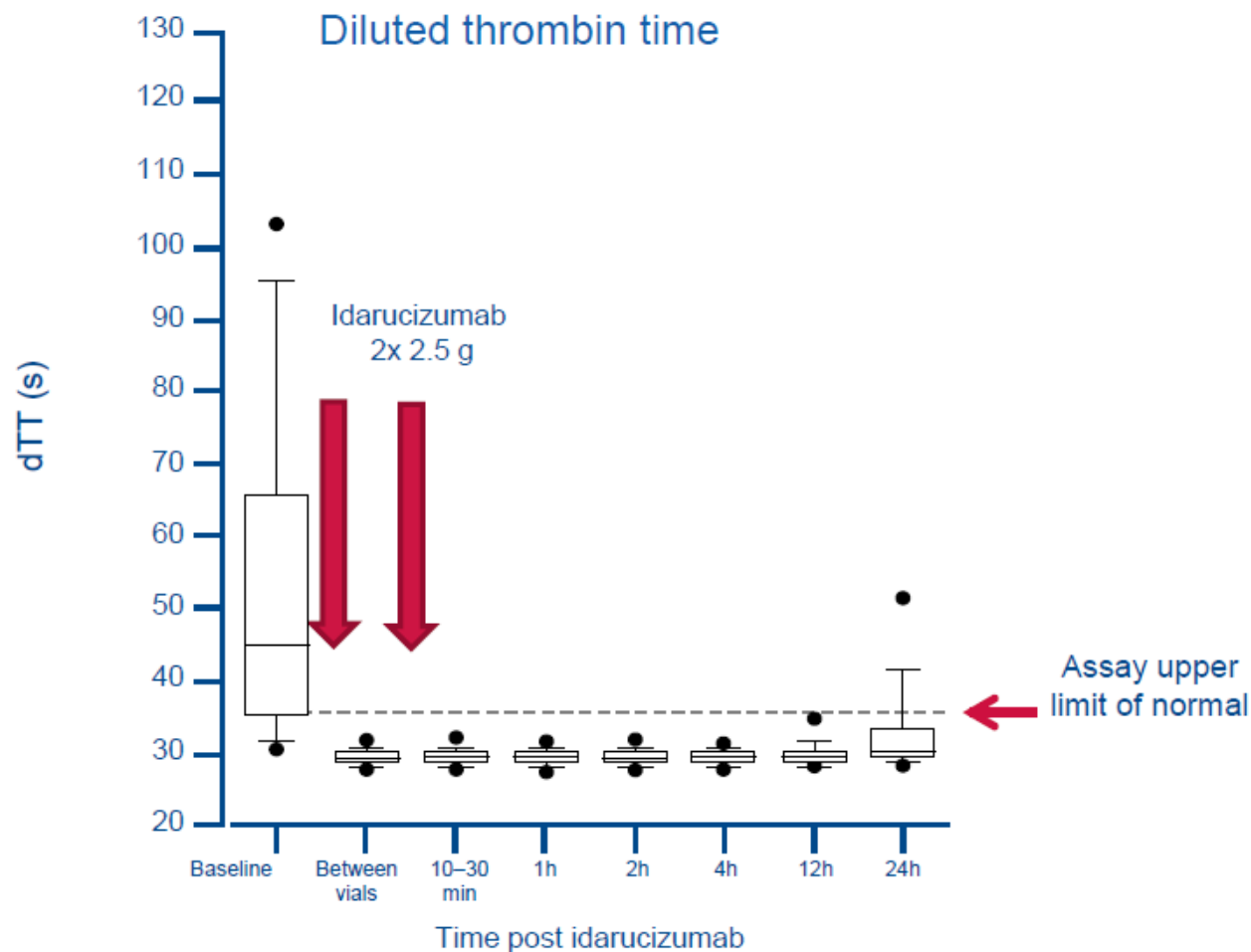


Primary Endpoint: Maximum % reversal of the anticoagulant effect of dabigatran within 4 hours, based on central laboratory determination of the dTT or ECT

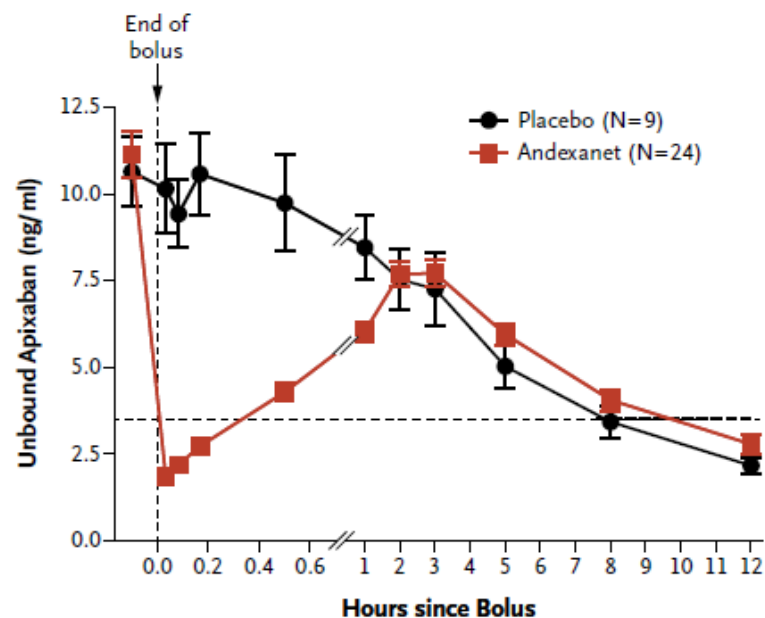
% reversal = [pre-dose test result (seconds) - minimum post-dose test results (seconds)] / [pre-dose test result (seconds) - upper limit of normal] x 100

RESULTS: Primary endpoint in Group A by dTT

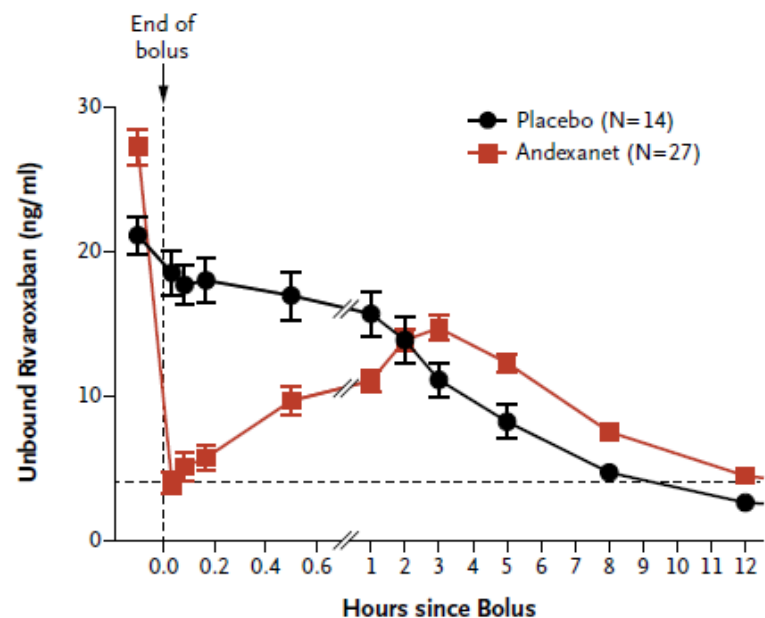
Reversal of dabigatran-anticoagulation with idarucizumab



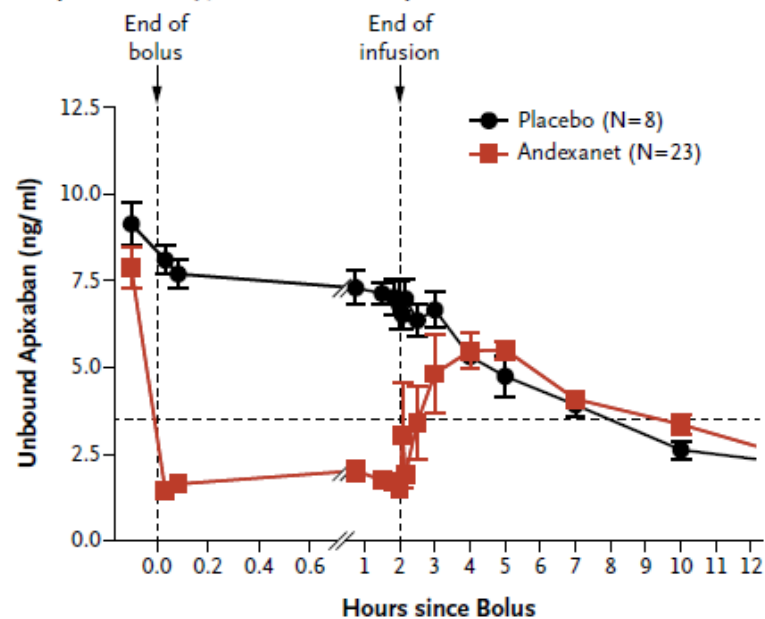
A Apixaban Study, Andexanet Bolus



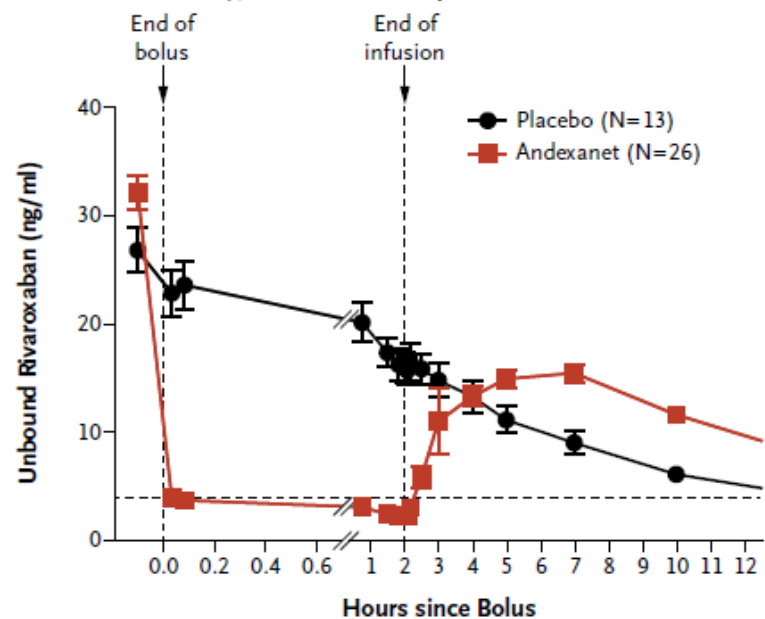
B Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus



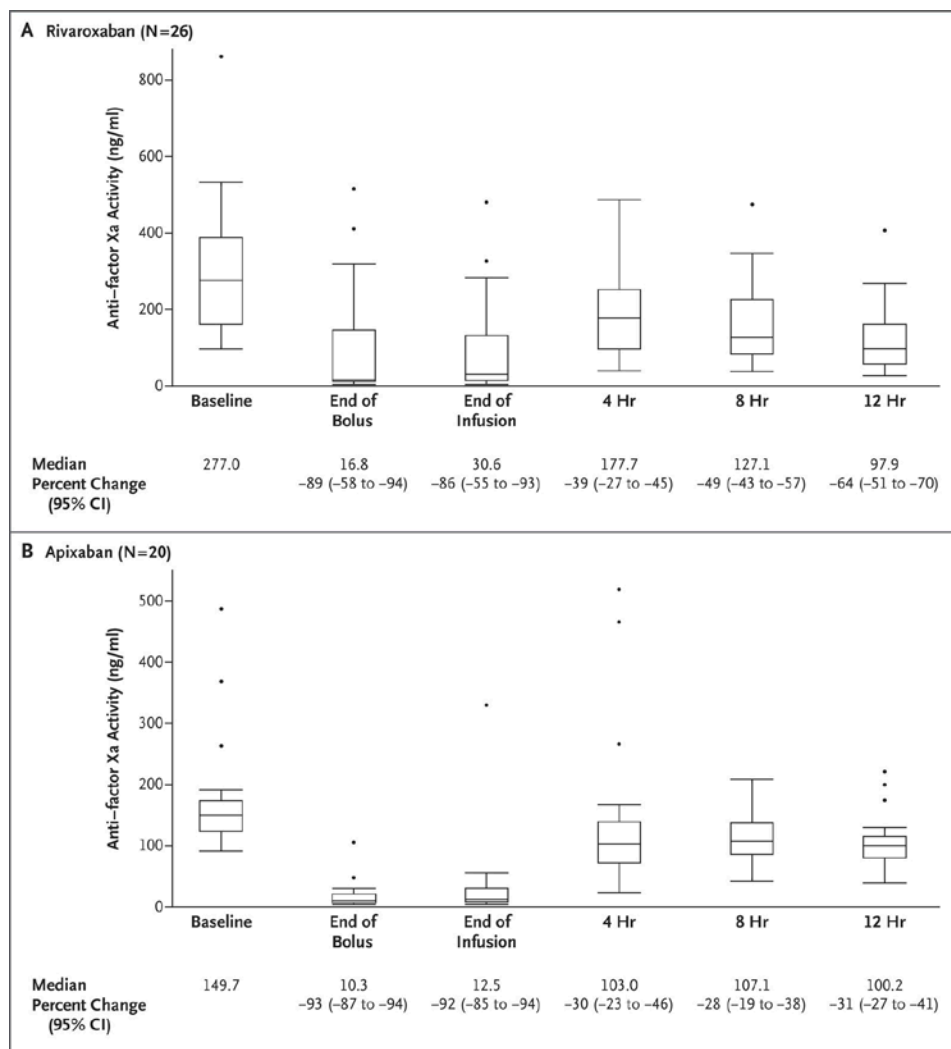
C Apixaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



D Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



Anti-Factor Xa Activity and Percent Change from Baseline in Patients Receiving Rivaroxaban and Apixaban (Efficacy Population).



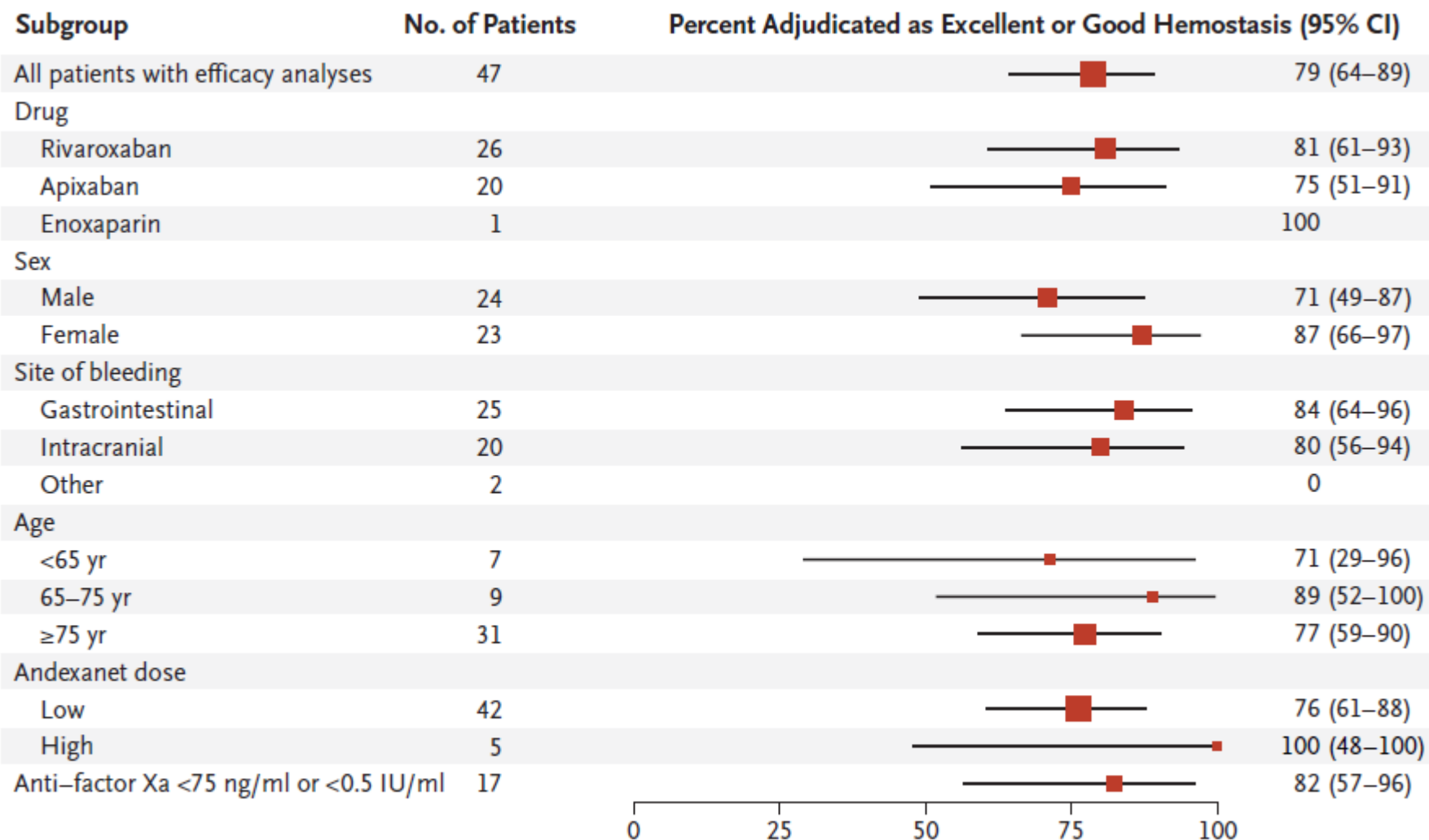


Figure 2. Subgroup Analysis of Hemostatic Efficacy.