



Geen langdurige orale anticoagulatetherapie bij vrouwen met een gering recidiefrisico van idiopathische veneuze trombose?

Referentie

Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017;356:j1065. DOI: 10.1136/bmj.j1065

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet en Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Het probleem van langdurige anticoagulatie kwam al herhaaldelijk aan bod in Minerva. Voor patiënten met een eerste episode van idiopathische veneuze trombo-embolie (met bekende en omkeerbare risicofactoren) is een anticoagulatetherapie van 3 maanden aanbevolen (1). Voor patiënten met een recidiefrisico van idiopathische veneuze trombo-embolie na de stopzetting van 3 maanden anticoagulatie is een langere anticoagulatetherapie aanbevolen (1). Een netwerk meta-analyse bevestigde het nut van vitamine K-antagonisten, directe orale anticoagulantia en in mindere mate aspirine als secundaire preventie na een veneuze trombo-embolie (2,3). De resultaten van een RCT toonden aan dat na een initiële anticoagulatiebehandeling van 6 maanden, een voortgezette behandeling van 18 maanden met een vitamine K-antagonist een gunstig effect heeft in secundaire preventie bij patiënten die een eerste episode van een spontaan longembolus doormaakten (4,5). Uit een prospectief observationeel onderzoek bleek dat patiënten met een idiopathische veneuze trombo-embolie en een abnormaal D-dimeergehalte tijdens de 30 dagen na stopzetting van een anticoagulerende orale behandeling met een vitamine K-antagonist van minstens 3 maanden, een significant verhoogd recidiefrisico hebben (6,7). Minerva gaf in 2009 kort commentaar op een observationeel onderzoek over het recidiefrisico na de stopzetting van een anticoagulatetherapie voor een eerste episode van veneuze trombo-embolie (8,9). Voor mannen liet geen enkele associatie van klinische voorspellende factoren toe om een subgroep met laag risico te identificeren. Voor vrouwen kon men verschillende risicofactoren vastleggen: hyperpigmentatie, oedeem of roodheid op beide benen, D-dimeergehalte ≥ 250 $\mu\text{g/L}$ tijdens behandeling met een vitamine K-antagonist, BMI ≥ 30 kg/m^2 of leeftijd ≥ 65 jaar. Vrouwen zonder 1 van deze tekenen hadden een recidiefrisico per jaar van 1,6% versus 14,1% bij vrouwen met 2 of meer van de tekenen.

Om het recidiefrisico te bepalen kan men gebruik maken van de HERDOO2-regel (10): **H**yperpigmentatie, **O**edeem, **R**ood been (samen hoogstens 1 punt); **D**-dimeer ≥ 250 $\mu\text{g/L}$, **O**besitas (BMI ≥ 30) of **O**uder dan 65 jaar (1 punt voor elk criterium). Rodger et al. publiceerden in 2017 een prospectieve, multicenter (44 tweede- en derdelijnscentra), internationale (7 landen) validatiestudie van deze beslisregel (6). De primaire doelstelling van de studie was om na te gaan of bij patiënten met een laag recidiefrisico (vrouwen met HERDOO2-score van 0 of 1) de recidiefkans 1 jaar na stopzetting van de anticoagulatetherapie lager was dan de drempel gesuggereerd door de International Society on Thrombosis and Haemostasis ($<5\%$). De auteurs volgden een cohorte van 2 785 patiënten onder anticoagulatie voor een eerste episode van veneuze trombo-embolie. Bij patiënten die na 5 tot 12 maanden anticoagulatetherapie een HERDOO2-score hadden van 0 of 1 zetten ze de anticoagulatie stop. Ze excludeerden patiënten met een cardiale aandoening die anticoagulatie vereiste, met een voorgeschiedenis van maligniteit of met gedocumenteerde trombofilie.

631 (51,3%) van de 1 213 geïncludeerde vrouwen had een gering recidiefrisico en bij 591 van deze vrouwen met een laag risico werd de anticoagulatetherapie stopgezet. Er trad een recidiverende veneuze trombo-embolie op bij 17 van de 591 vrouwen (3% per patiëntjaar; 95% BI van 1,8% tot 4,8%). Bij de groep van 323 vrouwen met hoog risico en bij mannen die de anticoagulatie stopgezet hadden, stelde men 25 recidieven van veneuze trombo-embolie vast (8,1% per patiëntjaar; 95% BI van 5,2% tot 11,9%). Het aantal recidieven bij de 1 802 hoogrisicopatiënten met voortgezette anticoagulatie kwam op 28 (1,6% per patiëntjaar; 95% BI van 1,1% tot 2,3%). Het aantal majeure bloedingen bedroeg 22 bij de patiënten met voortgezette anticoagulatie (1,2% majeure bloedingen per patiëntjaar; 95% BI van 0,8% tot 1,9%) versus 3 bij de patiënten die de anticoagulantia stopzetten (0,3% majeure bloedingen per patiëntjaar; 95% BI van 0,1% tot 1,0%).

Bij de beoordeling van het niveau van bewijskracht moeten we rekening houden met het feit dat het hier om een niet-gecontroleerde cohortstudie gaat met de bekende risico's van bias. Alleen een gerandomiseerde studie van goede methodologische kwaliteit geeft betrouwbare resultaten. De HERDOO2-regel dient ook nog gevalideerd te worden in de eerste lijn.

Besluit

Deze goed opgezette niet-gecontroleerde cohortstudie bevestigt de vroegere vaststellingen dat men na 5 tot 12 maanden orale anticoagulatie voor een idiopathische veneuze trombo-embolie, deze behandeling kan stopzetten bij vrouwen met een lage HERDOO2-score (0 of 1), behalve als er sprake is van specifieke aandoeningen (kanker, trombofilie, enzovoort). Het recidiefrisico wordt bij deze vrouwen met een lage HERDOO2-score volgens de actuele normen beschouwd als aanvaardbaar.

Voor de praktijk

Voor patiënten met een eerste episode van idiopathische veneuze trombo-embolie (met bekende en omkeerbare risicofactoren) is een anticoagulatetherapie van 3 maanden aanbevolen (1). Voor patiënten met een recidiefrisico van idiopathische veneuze trombo-embolie na de stopzetting van 3 maanden anticoagulatie is een langere anticoagulatetherapie aanbevolen (1). De hier besproken niet-gecontroleerde cohortstudie is een prospectieve, multicenter, internationale validatiestudie van de HERDOO2-score in tweede- en derdelijnscentra. Bij vrouwen met een eerste episode van idiopathische veneuze trombo-embolie en een lage HERDOO2-score (0 of 1) kan de orale anticoagulatetherapie beëindigd worden na 5 tot 12 maanden zonder het recidiefrisico op een onaanvaardbare manier te verhogen.

Referenties

1. Kearon C, AkL EA, Comerota AJ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-494S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
2. Chevalier P. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: welke antitrombotische behandeling? *Minerva* 2014;13(5):56-7.
3. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133. DOI: 10.1136/bmj.f5133
4. Chevalier P. Secundaire preventie na een spontaan longembolus: langer dan zes maanden orale anticoagulatie? *Minerva* bondig 15/04/2016.
5. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism. The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40. DOI: 10.1001/jama.2015.7046
6. De Jonghe M. De duur van een anticoagulerende behandeling bepalen met D-dimeren ? *Minerva* 2008;7(1):8-9.
7. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9. DOI: 10.1056/NEJMoa054444
8. De Jonghe M. Anticoagulantia: duur van de behandeling. *Minerva* 2009;8(4):54.
9. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417-26. DOI: 10.1503/cmaj.080493
10. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017;356:j1065. DOI: 10.1136/bmj.j1065