



**umcg**



# (Anti)stolling in 2017

Karina Meijer  
Afd Hematologie, UMCG

Jaarsymposium Hematologie  
5 april 2018

# Disclosures K. Meijer

(potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bayer, Pfizer, Sanquin</li><li>• Sprekersvergoedingen: Aspen, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Sanquin<ul style="list-style-type: none"><li>• Consulting fees: Uniqure</li></ul></li><li>• Samenwerking met Trombosedienst Groningen</li></ul>

# Jaargang 2017, met disclaimer

- MIJN top 13
- Academisch-hematologisch getint
- In vogelvlucht
- Veel gewone dingen
- Met consequenties voor eigen protocollen!



# In grote lijnen

- Trombose
  - Voorkómen van posttrombotisch syndroom, alternatief voor Wells
- Nieuwe toepassingen DOACs
  - Langdurige behandeling, maligniteit en tromboflebitis
- Hemofilie
  - Gentherapie voor B én A, behandeling buiten factor VIII en IX om



# ATTRACT trial

ORIGINAL ARTICLE

## Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis

S. Vedantham, S.Z. Goldhaber, J.A. Julian, S.R. Kahn, M.R. Jaff, D.J. Cohen, E. Magnuson, M.K. Razavi, A.J. Comerota, H.L. Gornik, T.P. Murphy, L. Lewis, J.R. Duncan, P. Nieters, M.C. Derfler, M. Fillion, C.-S. Gu, S. Kee, J. Schneider, N. Saad, M. Blinder, S. Moll, D. Sacks, J. Lin, J. Rundback, M. Garcia, R. Razdan, E. VanderWoude, V. Marques, and C. Kearon, for the ATTRACT Trial Investigators\*

N Engl J Med 2017;377:2240-52.

- Lokale trombolyse, met aspiratie/maceratie
- In acute proximale ( $\geq$  femoralis) DVT



# ATTRACT: uitkomsten

	Farmaco- mechanische trombolysie	Controle
PTS (Villalta $\geq$ 5)	47%	48%
Majeure bloeding	1.7%	0.3%
Matig tot ernstige PTS	18%	24%
Recidief DVT	12%	8%

Geen reden dus om af te wijken van

*‘Geef geen katheter geleide trombolysie als standaardtherapie aan patiënten met een acute DVT van het been.’*

*‘Overweeg om in geselecteerde patiënten, zoals jonge patiënten met zeer uitgebreide iliofemorale trombose met een bedreiging van het been, secundair aan de veneuze obstructie, katheter-geleide trombolysie uit te voeren.’*

Richtlijn Antitrombotisch Beleid

# Octavia studie

One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial

G C Mol,<sup>1,2,3</sup> M A van de Ree,<sup>1</sup> F A Klok,<sup>4</sup> M J A M Tegelberg,<sup>5</sup> F B M Sanders,<sup>6</sup> S Koppen,<sup>7</sup> O de Weerd,<sup>8</sup> T Koster,<sup>9</sup> M M C Hovens,<sup>10</sup> H A H Kaasjager,<sup>2</sup> R E Brouwer,<sup>11</sup> E Kragten,<sup>11</sup> C G Schaar,<sup>12</sup> W Spiering,<sup>3</sup> W P Arnold,<sup>13</sup> D H Biesma,<sup>8</sup> M V Huisman<sup>4</sup>

thebmj | *BMJ* 2016;353:i2691 | doi:10.1136/bmj.i2691

- 518 patiënten, kousen gedurende 1 jr na DVT
- Gerandomiseerd tussen stop en nog een jaar door: 19.9 vs 13.0% PTS
- Conclusie: niet non-inferieur

# IDEAL studie

Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial

*Arina J ten Cate-Hoek, Elham E Amin, Annemieke C Bouman, Karina Meijer, Lidwine W Tick, Saskia Middeldorp, Guy J M Mostard, Marije ten Wolde, Simone M van den Heiligenberg, Sanne van Wissen, Marlène HW van de Poel, Sabina Villalta, Erik H Serné, Hans-Martin Otten, Edith H Klappe, Ingrid M Bistervels, Mandy N Lauw, Margriet Piersma-Wichers, Paolo Prandoni, Manuela A Joore, Martin H Prins, Hugo ten Cate, for the IDEAL DVT investigators\**

*Lancet Haematol 2018;  
5: e25-33*

- 865 patienten, recente DVT
- Gerandomiseerd tussen 6-24 mnd (ogv PTS) of 24 mnd kousen
- PTS in 29 vs 28%; 66% kon stop < 24 mnd





# Hoe is dat met elkaar te rijmen?

- Achtergrond: oude studies toonden 50% reductie PTS met kousen; SOX trial helemaal geen verschil (bij heel slechte therapietrouw)
- OCTAVIA includeerde compliante patiënten, IDEAL kousen-naïeve patiënten (met in beide studies goede therapietrouw)
- Geen verschil in interventie (klasse III totaan de knie) en uitkomst (Villalta  $\geq 5$ )



# YEARS studie

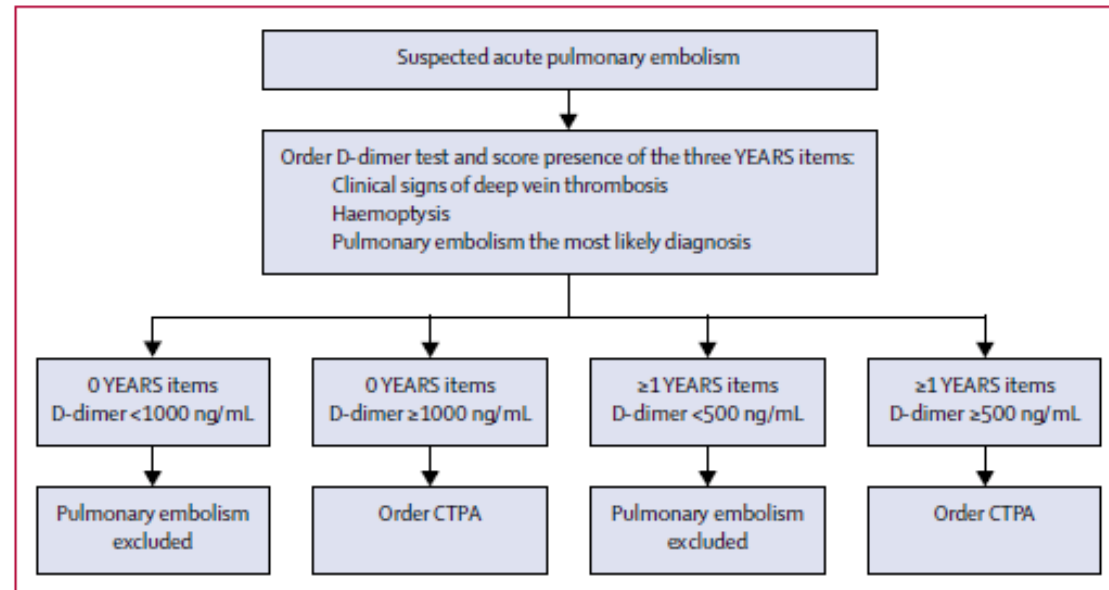
Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study

Tom van der Hulle, Whitney Y Cheung, Stephanie Kooij, Ludo F M Beenen, Thomas van Bommel, Josien van Es, Laura M Faber, Germa M Hazelaar, Christian Heringhaus, Herman Hofstee, Marcel M C Hovens, Karin A H Kaasjager, Rick C J van Klink, Marieke J H A Kruij, Rinske F Loeffen, Albert T A Mairuhu, Saskia Middeldorp, Mathilde Nijkeuter, Liselotte M van der Pol, Suzanne Schol-Gelok, Marije ten Wolde, Frederikus A Klok, Menno V Huisman, for the YEARS study group\*

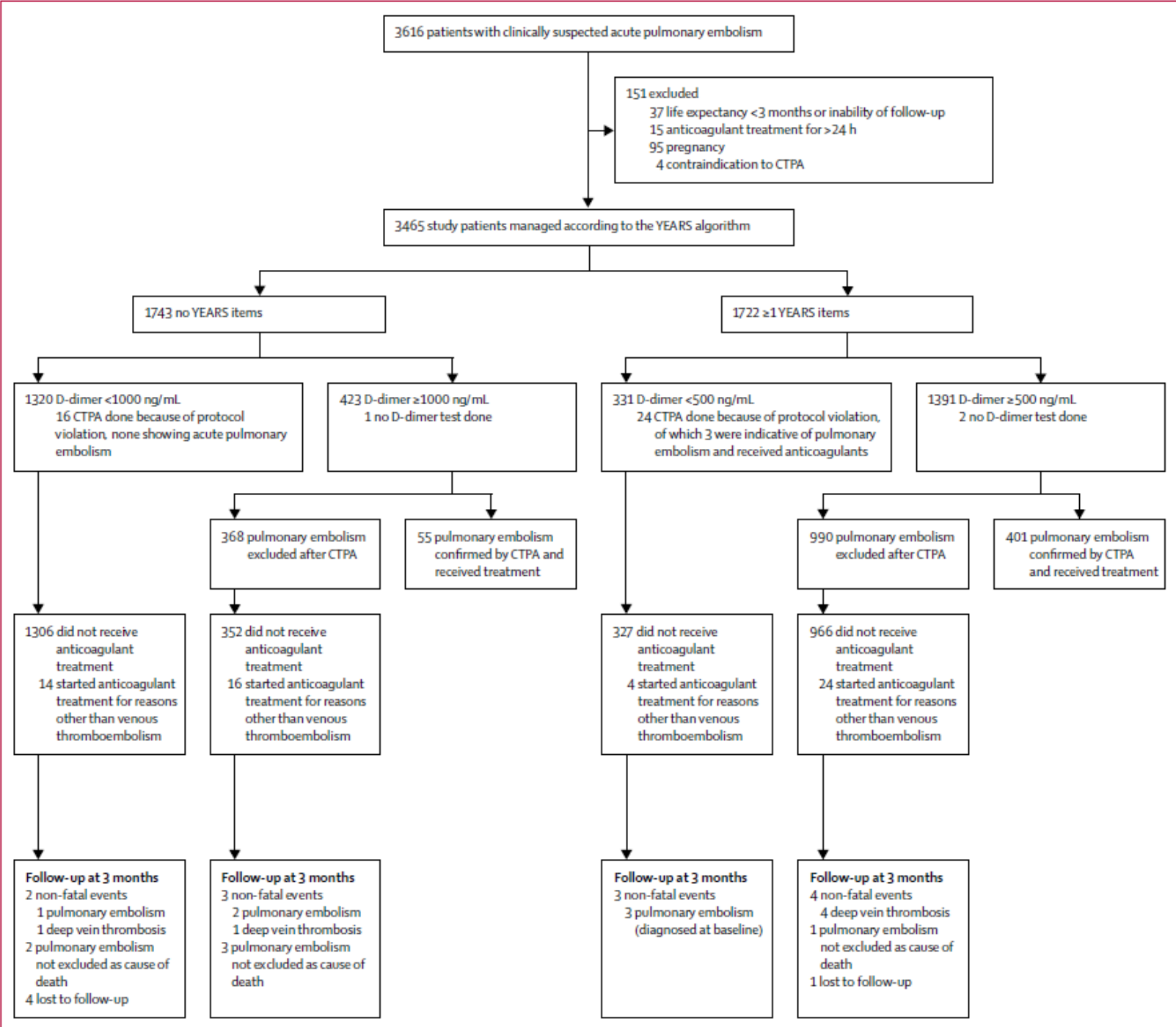
Lancet 2017; 390: 289-97

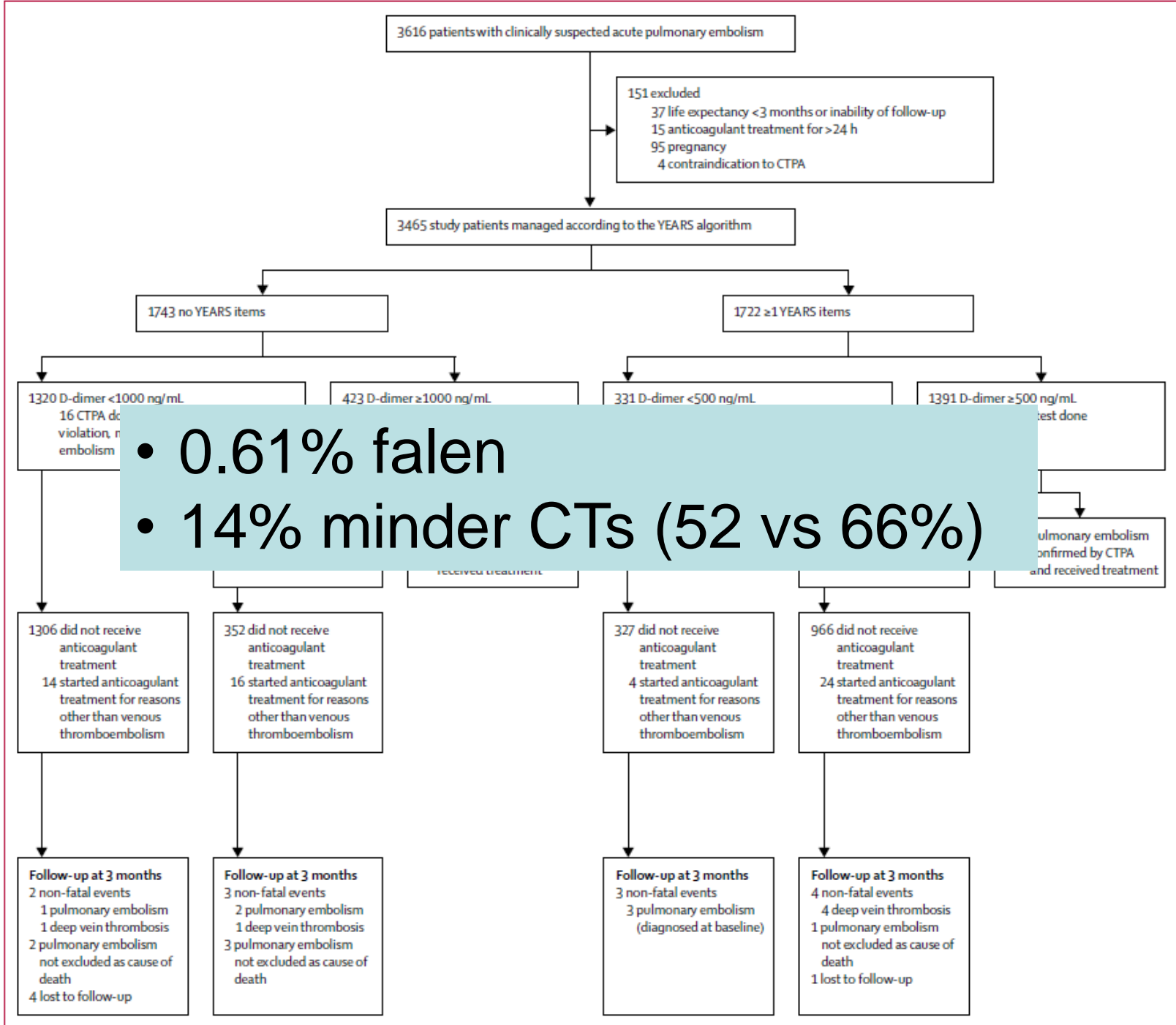
## Achtergrond:

- Wells algoritme is ingewikkeld
- Aantal negatieve CT scans is groot



Ac





Ac

- 
-

# Rivaroxaban voor tromboflebitis

Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial

Jan Beyer-Westendorf, Sebastian M Schellong, Horst Gerlach, Eberhard Rabe, Jeffrey I Weitz, Katja Jersemann, Kurtulus Sahin, Rupert Bauersachs, for the SURPRISE investigators

Lancet Haematol 2017;  
4: e105-13

- Rivaroxaban 10 mg vs fondaparinux 2.5 mg
- In tromboflebitis met risicofactoren

*'Behandel patiënten met een spontane oppervlakkige tromboflebitis (echografisch tenminste 5 cm) van het been bij voorkeur met Fondaparinux 1 dd 2,5 mg gedurende 45 dagen. Als alternatief kan een LMWH worden toegediend in een hoog profylactische dosering gedurende 30-45 dagen.*

# Rivaroxaban voor tromboflebitis

	Rivaroxaban	Fondaparinux
VTE/recidief/mortaliteit	7/236 (3%; 1,6-6.7)	4/236 (2%; 0.7-4.5%)
Majeure bloeding	0	0
Klinisch relevante non-majeure bloeding	6 (3%)	2 (1%)

Klinisch herstel niet meegenomen als eindpunt  
Non inferioriteit altijd lastig te beoordelen (marge 4.5%, *wat vind je zelf?*)

‘Lijkt redelijk alternatief’



# Idarucizumab - 1

- Multicenter, prospectief, open-label, *single arm cohort*
- Primair eindpunt: lab
  - Secundair: hemostase, safety
- 301 ernstige bloedingen, 202 spoedingreep
  - Med 78 jaar, 95% AF, 43% klaring <50
- Tijd tussen laatste inname en toediening idarucizumab mediaan 14,6/18,0h

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D., Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

N ENGL J MED 377:5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2017



**umcg**

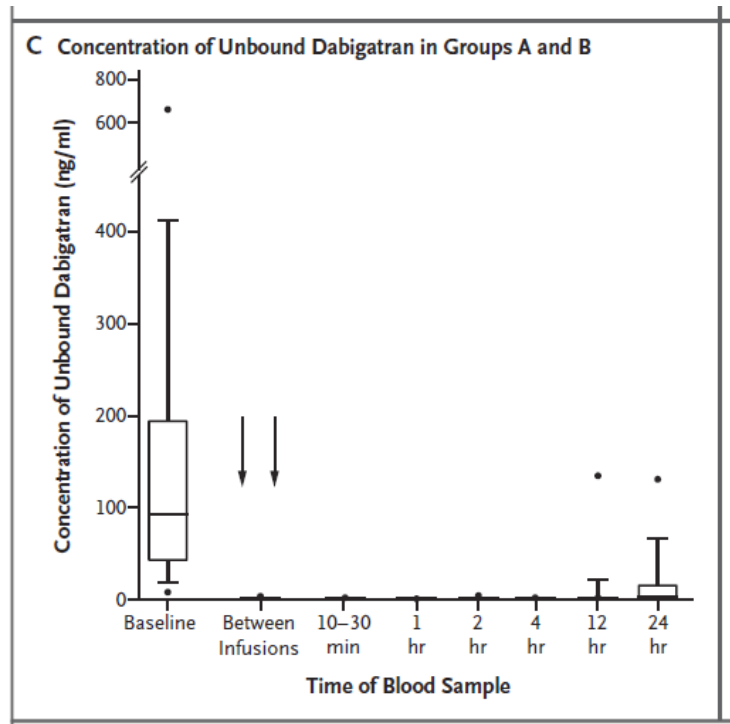
# Idarucizumab - 2

- 100% correctie van lab
- Kliniek niet beoordeelbaar geacht in ICH; non-ICH 67,7% respons binnen 24h
- Ingreep met normale hemostase in 184/197 (93,4%)
- 30 d sterfte 13,5/12,6%; trombose 4,8%

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D., Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

N ENGL J MED 377:5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2017





# Idarucizumab - 2

- 100% correctie van lab
- Kliniek niet beoogd
- In IC resp
- Ingevoerd onder dabigatran idarucizumab hemostatische therapie '5 gram te geven' (93,4%)
- 30 d sterfte 13,5/12,6%; trombose 4,8%

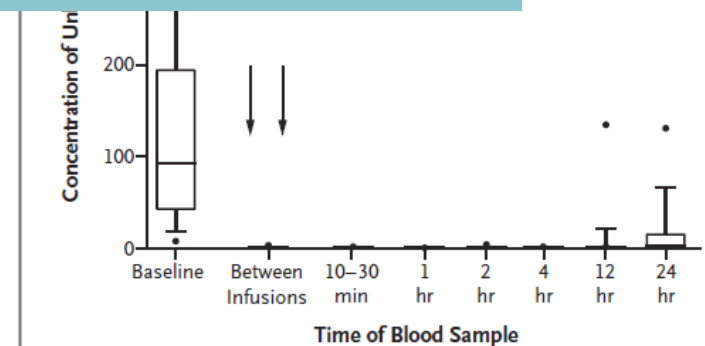
Overweeg om bij een levensbedreigende bloeding

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D., Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

AUGUST 3, 2017

A and B



# HOKUSAI- maligniteit

This article was published on December 12, 2017, at NEJM.org.

N Engl J Med 2018;378:615-24.

ORIGINAL ARTICLE

## Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D., Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D., Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D., for the Hokusai VTE Cancer Investigators\*

	Edoxaban (n=522)	Dalteparine, Clot regime (n=524)	HR
1. Recidief VTE	7.9%	11.3%	0.71 (0.48-1.06)
2. Majeure bloeding	6.9%	4.0%	1.77 (1.03-3.04)
1. of 2.	12.8%	13.5%	0.97 (0.70-1.36; p noninf 0.006 voor marge 1.5
CRNMB	14.6%	11.1%	
Behandeldagen	211	184	

# Edoxaban voor maligniteit

- Ter overweging:
  - Geen inclusie van hoog-risico patienten
  - Bloedingen mn in GE maligniteiten
  - Verschillen passen bij verschil in behandelduur (= acceptabiliteit van therapie)
- Mijn conclusie:
  - Goed alternatief voor LMWH bij niet-hoog bloedingsrisico
  - Voorkeur boven VKA bij noodzaak orale therapie



# Verlengde behandeling VTE met rivaroxaban

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 30, 2017

VOL. 376 NO. 13

### Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, R. Bauersachs, J. Beyer-Westendorf, H. Bounameaux, T.A. Brighton, A.T. Cohen, B.L. Davidson, H. Decousus, M.C.S. Freitas, G. Holberg, A.K. Kakkar, L. Haskell, B. van Bellen, A.F. Pap, S.D. Berkowitz, P. Verhamme, P.S. Wells, and P. Prandoni, for the EINSTEIN CHOICE Investigators\*

- VTE, na 6-12 maanden antistolling
- 'in equipoise' voor doorgaan
  - inclusie 2014-2016

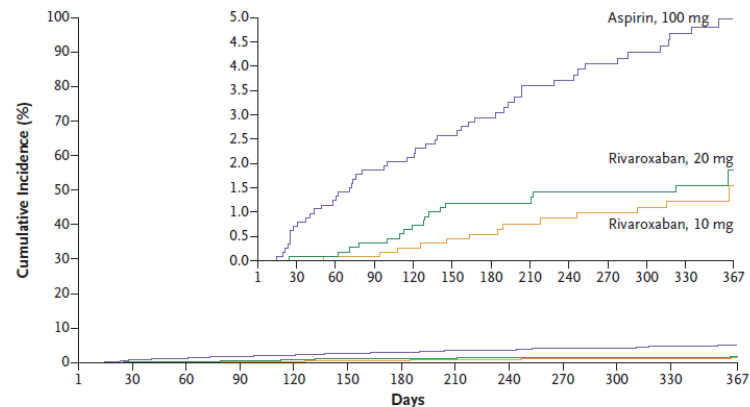


umcg

# Verlengde behandeling VTE met rivaroxaban

	Riva 10 mg	Riva 20 mg	Aspirine 100 mg
Recidief VTE	1.5%	1.2	4.4
Majeure bloeding	0.5	0.4	0.3
CRNMB	2.7	2.0	1.8
'Minor' bloeding	14.5	11.8	10.8

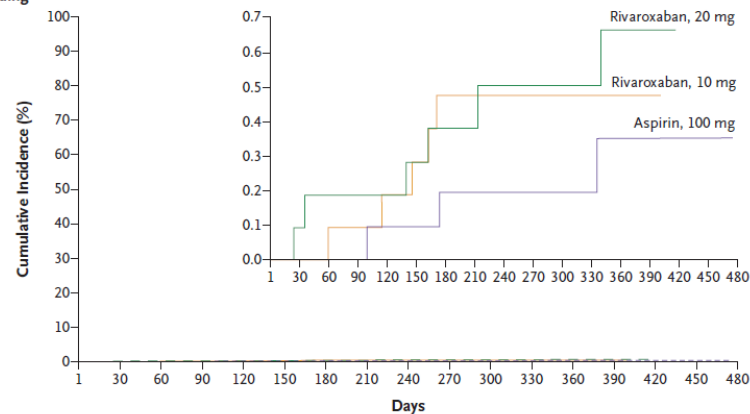
**A Fatal or Nonfatal Venous Thromboembolism**



**No. at Risk**

Rivaroxaban, 20 mg	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban, 10 mg	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
Aspirin, 100 mg	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

**B Major Bleeding**



**No. at Risk**

Rivaroxaban, 20 mg	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449	10	0	0	0
Rivaroxaban, 10 mg	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469	8	0	0	0
Aspirin, 100 mg	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445	5	2	2	0



# Verlengde behandeling VTE met rivaroxaban

- Ter overweging:
  - Absolute getallen fraai in laagrisico populatie, relatieve getallen plausibel
  - Geen patiënten geïnccludeerd die in vorige richtlijn al indicatie hadden voor langdurige antistol
- Mijn conclusie:
  - Voorkeursbehandeling > 6mnd, als gekozen voor rivaroxaban én pat cf studiepopulatie

# Hemofilie: voorbij factor VIII en IX -1/2-

## Plenary Paper

### CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

#### A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII bispecific antibody, in healthy subjects

Naoki Uchida,<sup>1,2</sup> Takehiko Sambe,<sup>1,2</sup> Koichiro Yoneyama,<sup>3</sup> Naoki Fukazawa,<sup>3</sup> Takehiko Kawanishi,<sup>3</sup> and Midori Shima<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Showa University Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Pharma Medicine, Showa University, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Translational Clinical Research Division, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Nara Medical University, Nara, Japan

BLOOD, 31 MARCH 2016 • VOLUME

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

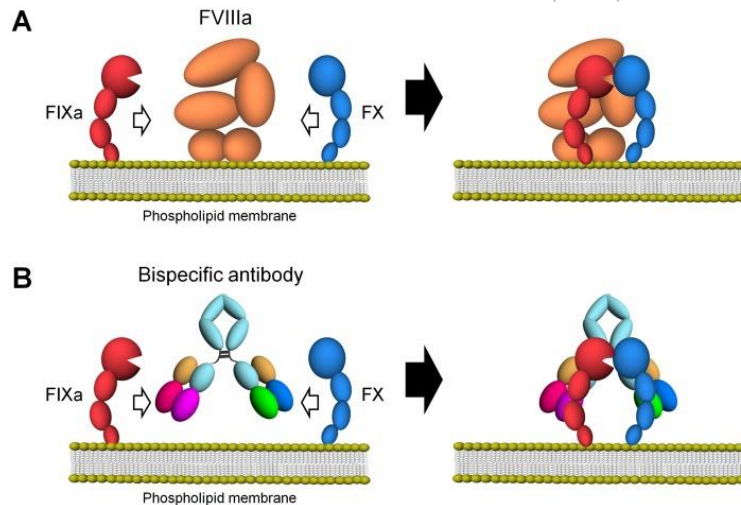
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 31, 2017

VOL. 377 NO. 9

## Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors

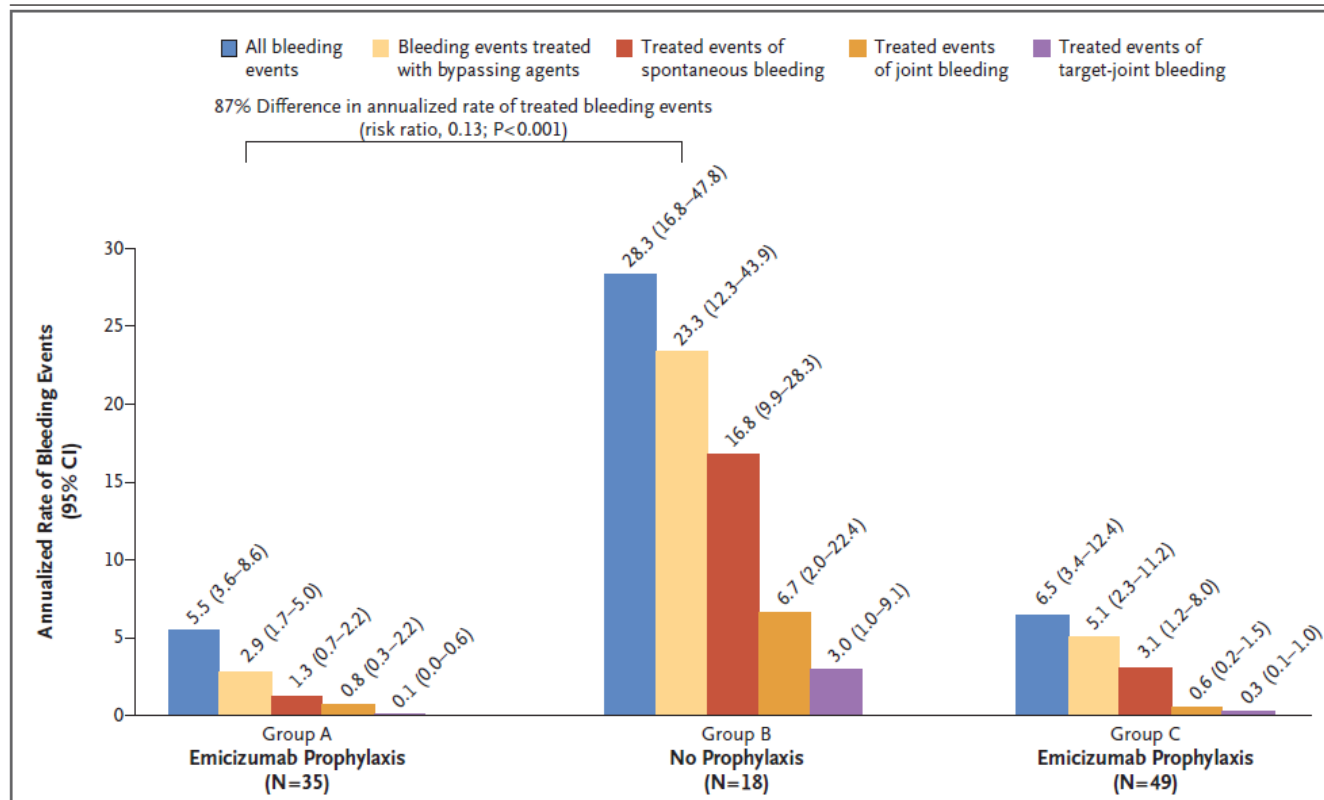
Johannes Oldenburg, M.D., Ph.D., Johnny N. Mahlangu, M.D., Benjamin Kim, M.D., Christophe Schmitt, Pharm.D., Michael U. Callaghan, M.D., Guy Young, M.D., Elena Santagostino, M.D., Ph.D., Rebecca Kruse-Jarres, M.D., M.P.H., Claude Negrier, M.D., Ph.D., Craig Kessler, M.D., Nancy Valente, M.D., Elina Asikanius, M.Sc., Gallia G. Levy, M.D., Ph.D., Jerzy Windyga, M.D., and Midori Shima, M.D., Ph.D.



umcg



# Emicizumab profylaxe



Enorme winst voor remmer patiënten  
Niet zonder risico's: TMA en trombose  
gezien bij combinatie met bypassing agents





# Hemofilie: voorbij factor VIII en IX -2/2-

LETTERS

nature  
medicine

ORIGINAL ARTICLE

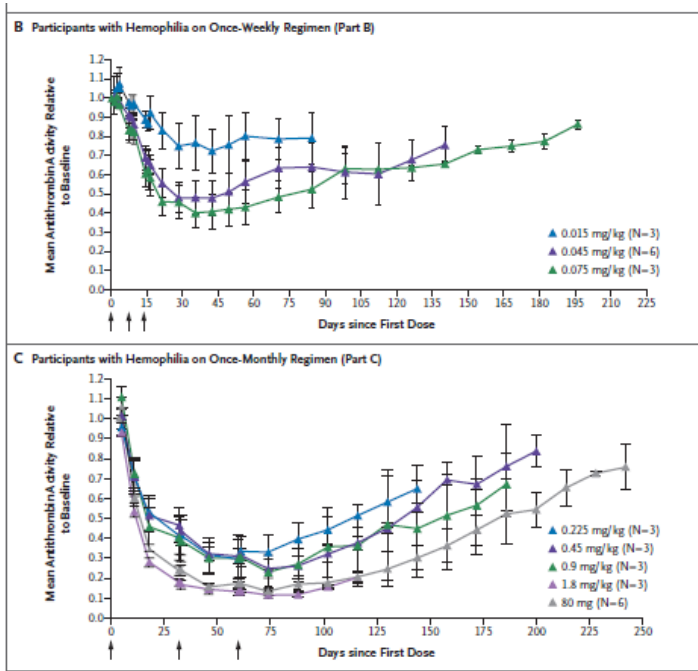
An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia

Alicia  
Mary  
Rent  
Lubo  
Muth  
Rodn

## Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy

(J. Pasi, S. Rangarajan, P. Georgiev, T. Mant, M.D. Creagh, T. Lissitchkov, D. Bevan, S. Austin, C.R. Hay, I. Hegemann, R. Kazmi, P. Chowdary, .. Gercheva-Kyuchukova, V. Mamonov, M. Timofeeva, C.-H. Soh, P. Garg, A. Vaishnav, A. Akinc, B. Sørensen, and M.V. Ragni

N Engl J Med 2017;377:819-28.



Geen safety-issues:

Klein aantal bloedingen gerapporteerd  
Behandeld met factor concentraat

(APC en proteïne S volgt)




umcg

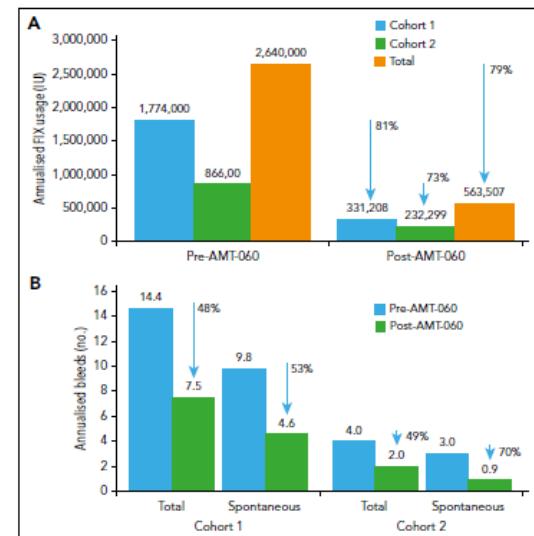
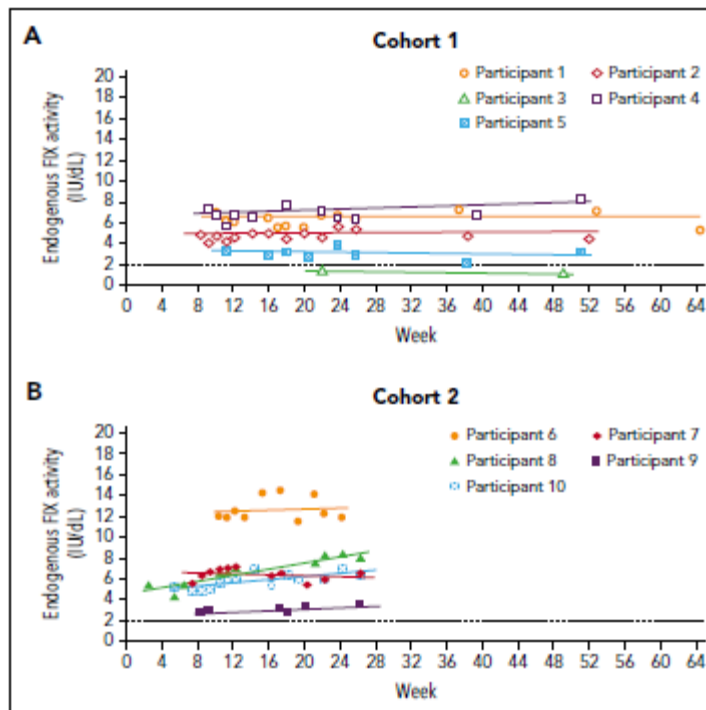
# Gentherapie!

## THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

### Gene therapy with adeno-associated virus vector 5–human factor IX in adults with hemophilia B

Wolfgang Miesbach,<sup>1</sup> Karina Meijer,<sup>2</sup> Michiel Coppens,<sup>3</sup> Peter Kampmann,<sup>4</sup> Robert Klamroth,<sup>5</sup> Roger Schutgens,<sup>6</sup> Marco Tangelder,<sup>7</sup> Giancarlo Castaman,<sup>8</sup> Joachim Schwäble,<sup>9</sup> Halvard Bonig,<sup>9,10</sup> Erhard Seifried,<sup>9</sup> Federica Cattaneo,<sup>11</sup> Christian Meyer,<sup>7</sup> and Frank W. G. Leebeek<sup>12</sup>

 blood® 1 MARCH 2018 | VOLUME 131, NUMBER 9



umcg

# Gentherapie: normale factor IX spiegels

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 7, 2017

VOL. 377 NO. 23

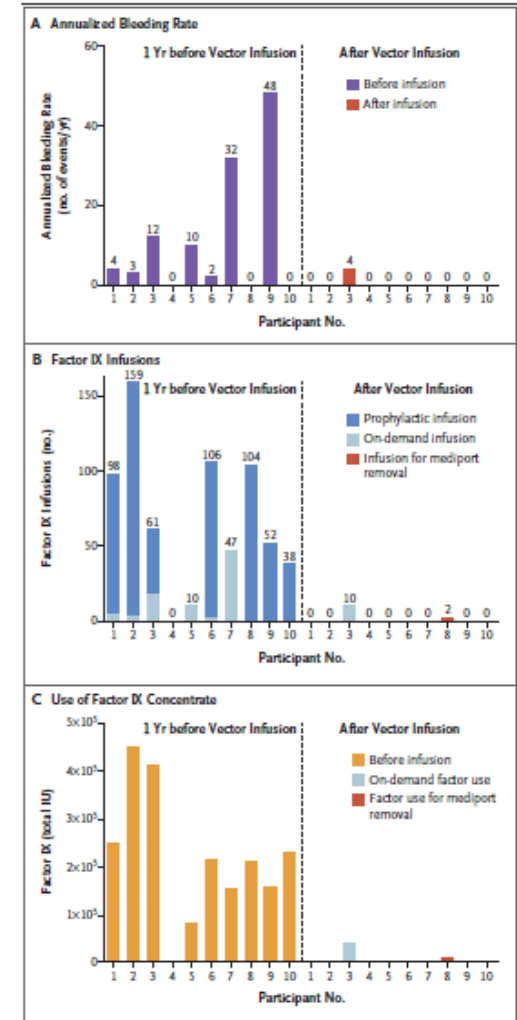
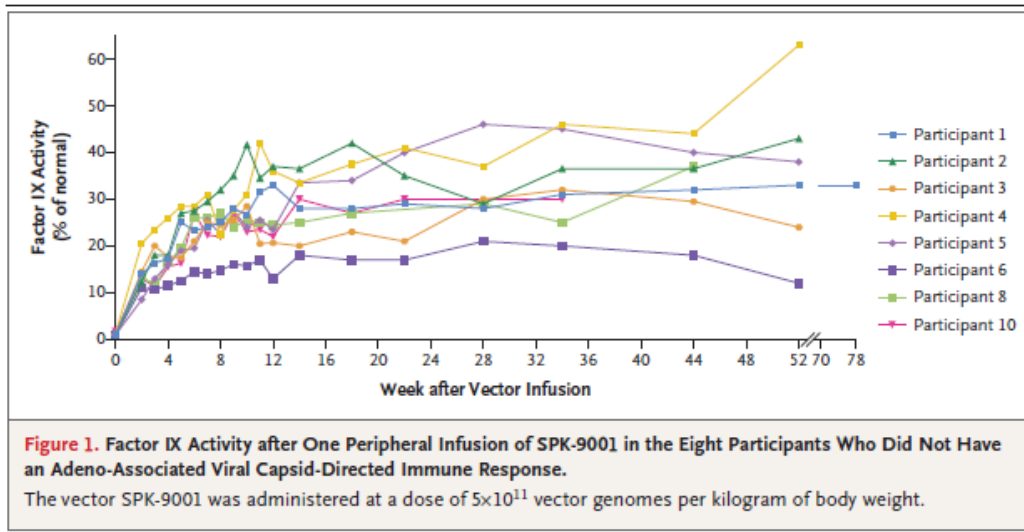
## Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant

L.A. George, S.K. Sullivan, A. Giermasz, J.E.J. Rasko, B.J. Samelson-Jones, J. Ducore, A. Cuker, L.M. Sullivan, S. Majumdar, J. Teitel, C.E. McGuinn, M.V. Ragni, A.Y. Luk, D. Hui, J.F. Wright, Y. Chen, Y. Liu, K. Wachtel, A. Winters, S. Tiefenbacher, V.R. Arruda, J.C.M. van der Loo, O. Zeleniaia, D. Takefman, M.E. Carr, L.B. Couto, X.M. Anguela, and K.A. High

- Factor IX Padua: natuurlijk voorkomende mutatie, 8-12x verhoogd actief



# Gentherapie: normale factor IX spiegels



# Gentherapie: ook voor hemofilie A

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 28, 2017

VOL. 377 NO. 26

## AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A

Savita Rangarajan, M.B., B.S., Liron Walsh, M.D., Will Lester, M.B., Ch.B., Ph.D., David Perry, M.D., Ph.D.,  
Bella Madan, M.D., Michael Laffan, D.M., Hua Yu, Ph.D., Christian Vettermann, Ph.D.,  
Glenn F. Pierce, M.D., Ph.D., Wing Y. Wong, M.D., and K. John Pasi, M.B., Ch.B., Ph.D.

Moeilijker dan hemofilie B:

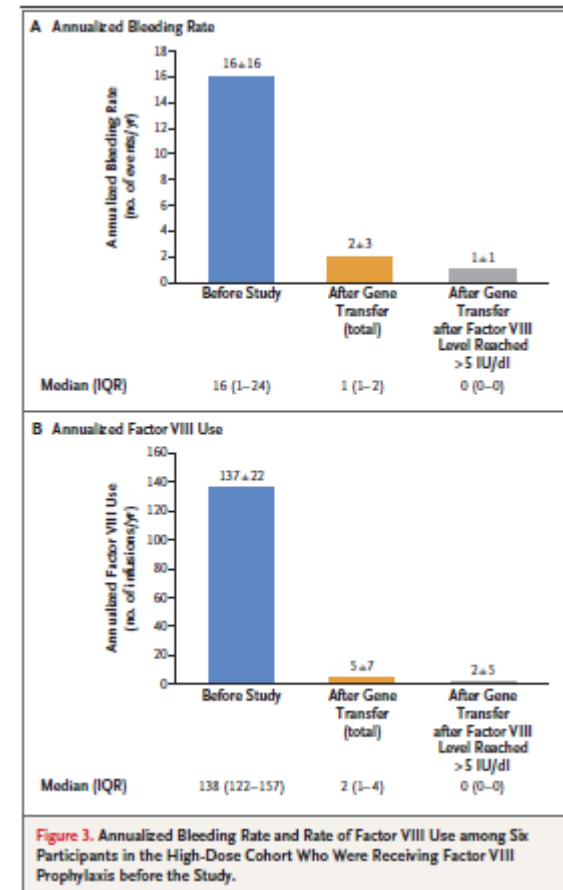
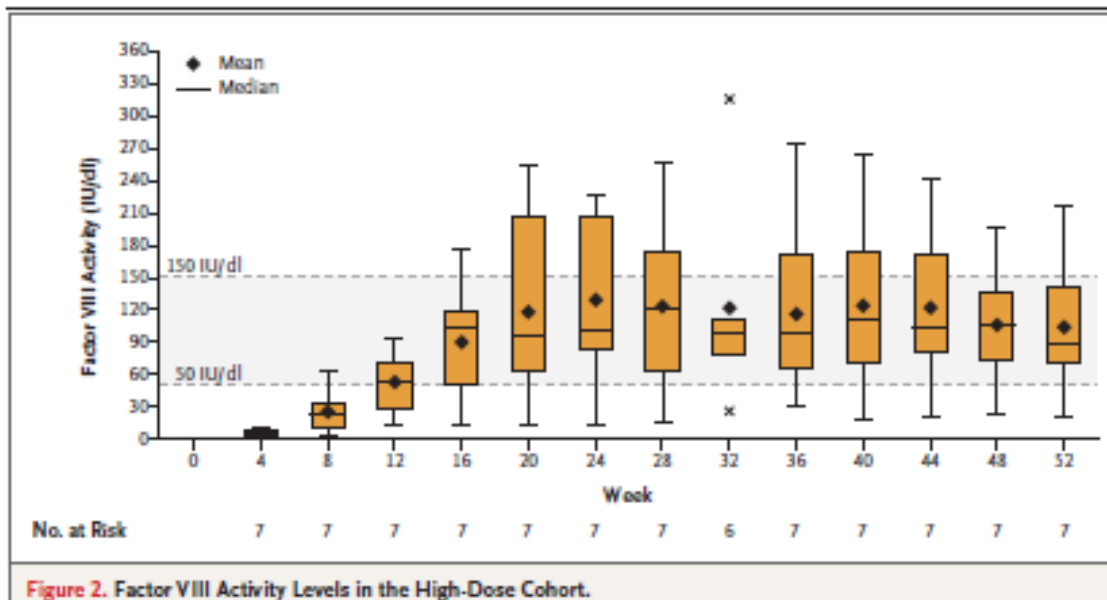
groter gen

normale productie niet in hepatocyten



umcg

# Gentherapie: ook voor hemofilie A



# Ofwel, na 2017

- Individualiseer ik kousen
  - Geef ik meestal DOAC bij maligniteit
  - Reduceer ik vaak apixa/riva na 6 mnd
  - Maken we een nieuwe transmurale afspraak over tromboflebitis
  - Gaan al mijn ernstige hemofilie B patiënten in een fase 3 studie met gentherapie
- Maar  
niet  
altijd!

