



Executive committee

Prof. dr. C.J.M. Klijn
Drs. K.M. van Nieuwenhuizen
Drs. F.H.B.M. Schreuder
Dr. H.B. van der Worp

Deelnemende centra

UMC Utrecht
Radboudumc
Rijnstate
OLVG West
Universitair Medisch Centrum
Groningen
Medisch Spectrum Twente
Albert Schweitzer Ziekenhuis
Academisch Medisch Centrum
Gelre Ziekenhuizen
Amphia Ziekenhuis
Academisch Ziekenhuis
Maastricht
Erasmus MC
Leids Universitair Medisch
Centrum
Elisabeth-
Tweesteden Ziekenhuis
Zuyderland

Beste collega,

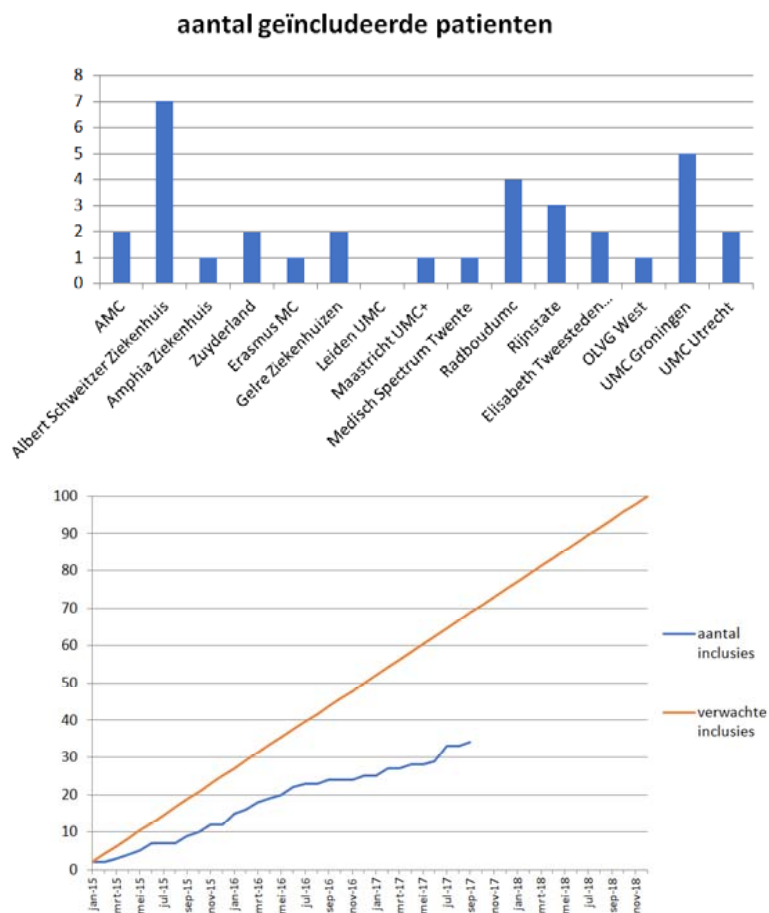
Voor je ligt de achtste APACHE-AF nieuwsbrief.

Sinds de voorgaande nieuwsbrief van juli zijn er drie nieuwe patiënten geïnccludeerd. **We hebben inmiddels meer dan een derde van de benodigde patiënten.** Vincent Kwa heeft de eerste patiënt in het OLVG geïnccludeerd, van harte gefeliciteerd! Henk Kerkhoff includeerde de zevende patiënt uit Dordrecht en blijft koploper, terwijl Gert-Jan Luijckx de vijfde patiënt uit Groningen bereid heeft gevonden om deel te nemen. Heel erg bedankt voor jullie inspanningen!

Opnieuw roepen wij jullie op om alert te blijven op potentiële deelnemers. Wij blijven **elke patiënt hard nodig hebben** om vóór 31 december 2018 de beoogde inclusie van 100 patiënten te halen. Dit betekent dat elk centrum ongeveer elke vier maanden een patiënt zou moeten includeren. Probeer geen patiënten te missen; bij twijfel zijn wij altijd beschikbaar voor overleg (via email op apache-af@umcutrecht.nl of telefonisch op 024-3610245).

Huidige stand van zaken

Wij hebben nu 34 van de 100 patiënten geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is 77 jaar en 13 (38%) deelnemers zijn vrouw. Bij 17 (50%) van de 34 deelnemers is er geloot voor apixaban.



Eindpunt beoordeling

In totaal hebben wij nu bijna 45 patiëntjaren follow-up. Hartelijk bedankt voor jullie hulp om alle gegevens van de eindpunten naar ons op te sturen. In november volgt de eerste interim analyse door de Data and Safety Monitoring Board (DMSB). Wij houden jullie hiervan op de hoogte.

Literatuur update

In de afgelopen maanden zijn drie systematische reviews met meta-analyses gepubliceerd over het herstarten van orale antistolling bij patiënten die een hersenbloeding hebben gehad.

De eerste systematische review (*Murthy e.a. Stroke 2017;48(6):1594-1600*) heeft 8 retrospectieve cohortstudies geanalyseerd met in totaal 5306 patiënten met een orale antistollingsgerelateerde intracranieële bloeding. In de helft van de studies kon de index bloeding ook een subarachnoidale of subdurale bloeding zijn. Het aandeel patiënten met

non-valvulair atriumfibrilleren als reden voor het gebruik van de antistolling lag tussen 35% en 78%. De gemiddelde of mediane follow-up duur varieerde van 12 tot 43 maanden. Bij 36% van de 5306 patiënten werd de orale antistolling hervat. Het relatieve risico op een recidief intracraniale bloeding was gedurende de 10.524 patiëntjaren follow-up niet significant verhoogd ten opzichte van patiënten die de orale antistolling niet hervatten (pooled RR 1,01; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,58-1,77). Gegevens over het risico op tromboembolische aandoeningen waren beschikbaar in zes studies met in totaal 2189 patiëntjaren follow-up. Het relatieve risico op tromboembolische aandoeningen tijdens de follow-up was significant lager bij patiënten die herstart waren met orale antistolling (pooled RR 0,34; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,25-0,45).

Korompoki e.a. (*Neurology* 2017;89:687-696) voerden een systematische review en meta-analyse uit naar het risico op herseninfarcten en recidief hersenbloedingen *in het eerste jaar* na een intracraniale bloeding bij patiënten die *atriumfibrilleren* hadden. Zij vonden 6 retrospectieve cohortstudies met in totaal 2437 patiënten, waarbij in twee studies de index bloeding ook een subarachnoïdale of subdurale bloeding kon zijn. Het relatieve risico op een herseninfarct was significant lager in patiënten die herstart waren met vitamine-K antagonistenvergeleken met patiënten die gestart waren met plaatjesaggregatieremmers of die geen bloedverduunners herstart waren (RR 0,46; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,29-0,72). Het risico op een recidief intracraniale bloeding verschilde niet significant tussen beide groepen (RR 1,23; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,80-1,87).

Beide systematische reviews wijzen op het nadeel van observationele studies, waarin confounding by indication kan optreden. Doordat klinisch goede patiënten herstarten met orale antistolling en dit bij patiënten in een matige conditie of met veel comorbiditeit wordt nagelaten, kan het positieve effect van herstarten van orale antistolling worden overschat. Om dit te ondervangen, voerden Perry e.a. (Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD012144) een Cochrane review uit waarbij zij alleen gerandomiseerde klinische studies bestudeerden die enige vorm van antistolling na een intracraniale bloeding onderzocht hadden. Zij vonden slechts 2 RCTs met in totaal 121 patiënten. Beide studies onderzochten de effectiviteit en veiligheid

van het gebruik van gebruik van ongefractioneerde of laag-moleculaire gewicht heparine ter preventie van diep-veneuze trombose bij patiënten met een intracaniële bloeding op de korte termijn (tot maximaal 3 weken). De auteurs hebben zeven nog lopende studies geïdentificeerd, waaronder de APACHE-AF.

Samengevat onderstrepen de twee systematische reviews met observationele data de mogelijk gunstige effecten van het herstarten van orale antistolling. Het ontbreken van data uit gerandomiseerde studies maakt het belang van het tijdig afronden van de APACHE-AF studie des te groter!

Ten slotte, ter herinnering:

SAE's

Vergeet niet om SAE's via een email aan apache-af@umcutrecht.nl te melden. Het rapporteren van een SAE alleen in OpenClinica is dus niet genoeg. SAE's moeten **binnen 24 uur nadat ze bekend zijn geworden bij de lokale hoofdonderzoeker** worden gemeld aan het studieteam.

Monitorrapporten

Zijn alle aanwijzingen in het toegestuurde monitorrapport opgevolgd?

Nogmaals dank voor alle hulp.

Met vriendelijke groet,

Karin Klijn

Koen van Nieuwenhuizen

Floris Schreuder

Bart van der Worp