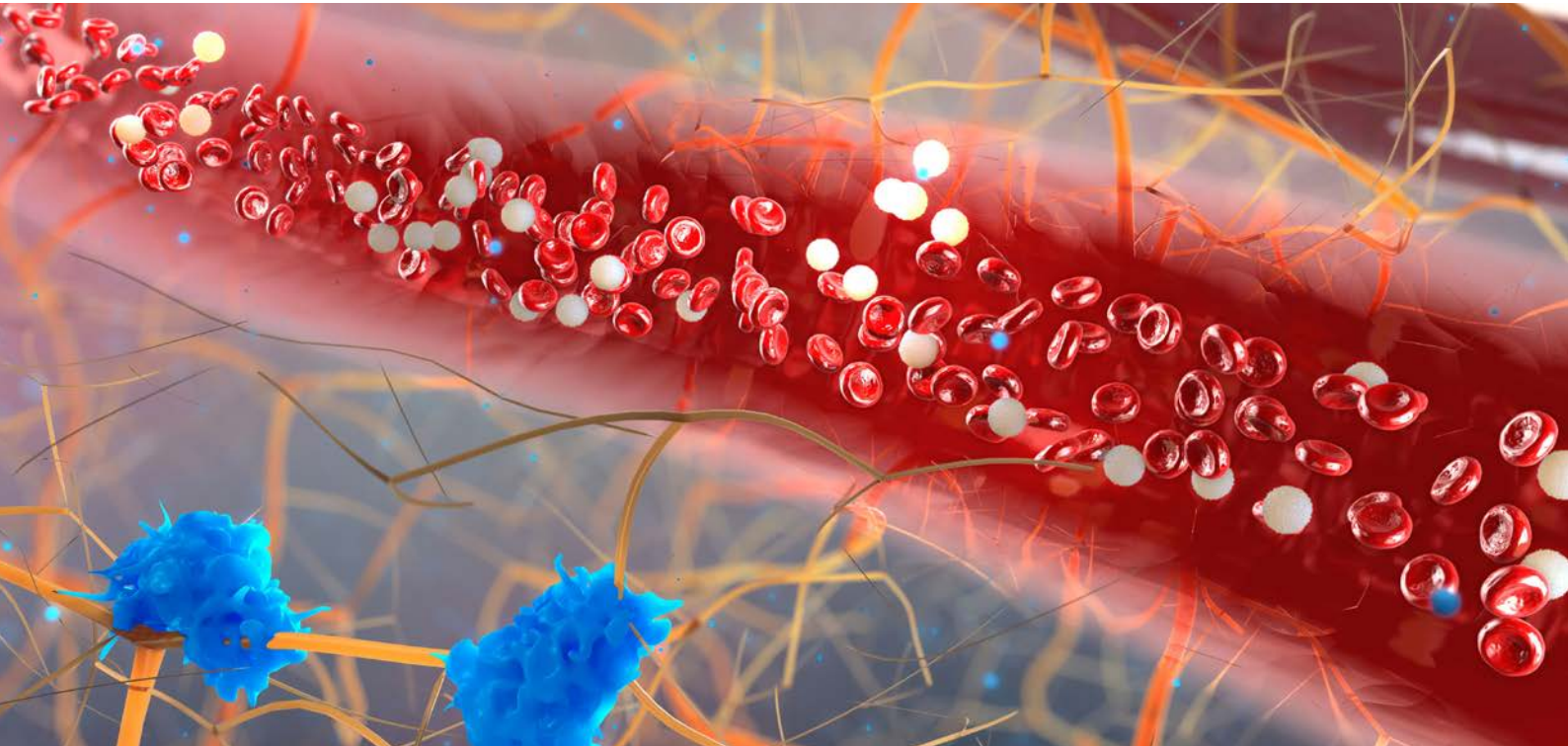


tijdschrift voor

trombose en antistolling



45^E JAARGANG • NUMMER 3 • 2017



Voorwoord

Voor u ligt het derde en laatste nummer van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling van 2017.

We beginnen deze editie met het artikel 'Vaatwandschade is geassocieerd met een verhoogde kans op ernstige bloedingen in patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten'. Nienke van Rein van de afdeling Trombose en Hemostase van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft dit onderwerp uitgebreider beschreven in haar proefschrift waarop zij op 6 september 2017 is gepromoveerd.

Nina Hilkens van het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Utrecht beschrijft de S₂TOP-BLEED score. In haar artikel wordt deze score gebruikt voor het voorspellen van ernstige bloedingen bij gebruik van plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct.

In deze beide artikelen worden de termen predictiemodel, C-statistiek en Receiver Operating Characteristics Curve (ROC)

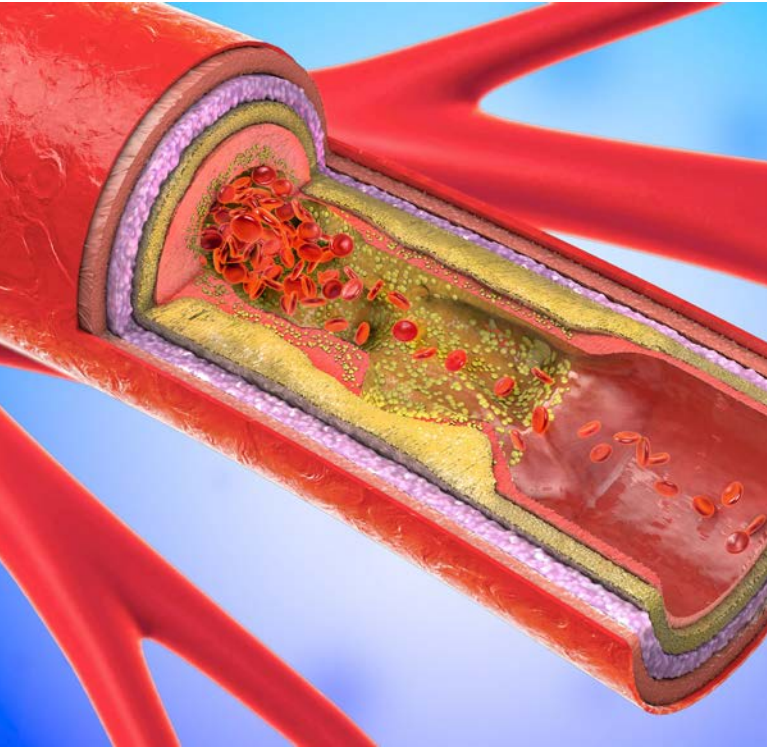
gebruikt. Redactielid Jossi Biedermann licht deze begrippen kort toe in een apart kader dat bij deze artikelen is geplaatst.

Van Saartje Bloemen en Suzanne Zwaveling ontvingen we het artikel: 'Voorspellen van het bloedingsrisico in patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken met behulp van trombinegeneratietesten'. Beiden zijn werkzaam in het Cardiovascular Research Institute Maastricht van het Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Rahat Abdoellakhan van de afdeling Hematologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen neemt u in zijn bijdrage mee naar de vraag: Vitamine K-antagonist-gerelateerde intracranieële hematomen: een vaste dosis of een variabele dosis protrombinecomplex concentraat?

De redactie hoopt dat u deze artikelen rond de komende feestdagen met plezier en interesse zult lezen. Wij wensen u langs deze weg alvast heel fijne feestdagen en een heel mooi begin van 2018!

inhoud



- 01 Voorwoord
- 02 Vaatwandschade is geassocieerd met een verhoogde kans op ernstige bloedingen in patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten
- 05 Voorspellen van ernstige bloedingen bij gebruik van plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct: de S₂TOP-BLEED score
- 10 Voorspellen van het bleedingsrisico in patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken met behulp van trombinegeneratietesten
- 16 Vitamine K-antagonist-gerelateerde intracraniale hematomen: een vaste dosis of een variabele dosis protrombinecomplex concentraat?

Vaatwandschade is geassocieerd met een verhoogde kans op ernstige bloedingen in patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten

N. van Rein^{1,2}, P.H. Reitsma^{1,2}, W.M. Lijfering^{1,3}, F.J.M. van der Meer¹, M.H.A. Bos^{1,2}

¹ Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum

² Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

³ Afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Introductie

Vitamine K-antagonisten (VKAs) worden gebruikt om trombose en longembolieën te voorkomen. De behandeling wordt regelmatig gecontroleerd door de trombosedienst, waarbij de international normalized ratio (INR) wordt gemeten. Aan de hand van de INR wordt bepaald wat de dosis van de VKA voor de daaropvolgende periode moet zijn. Ondanks dit intensieve controlesysteem zijn bloedingen de meest voorkomende bijwerkingen. Bloedingen worden onderverdeeld in ernstige en niet ernstige bloedingen, waarbij ernstige bloedingen in 1-3% van de patiënten per jaar voorkomt.

Ernstige bloedingen kunnen ten dele worden voorkomen door de therapie aan te passen in patiënten met een hoog bleedingsrisico. Een bleedingsrisico kan worden ingeschat

door middel van bleedingscores. Deze bleedingscores maken op het moment nog geen goed onderscheid tussen patiënten met een laag en hoog bleedingsrisico. Een manier om het voorspellen van ernstige bloedingen te verbeteren is door nieuwe risicofactoren voor bloedingen te identificeren.

Het doel van deze studie was het identificeren van risicofactoren voor ernstige bloedingen tijdens de behandeling met VKAs. Om dit doel te bereiken is een grote studie uitgevoerd bij drie trombosediensten, waarbij 16.570 patiënten die VKAs gebruikten zijn geïnccludeerd en waarvan onder andere plasma is verzameld. In dit artikel concentreren we ons op risicofactoren die te maken hebben met schade aan de cellen die de binnenkant van een vaatwand bekleden, de zogenaamde endotheelcellen. De twee risicofactoren

die hiervoor zijn onderzocht zijn de eiwitten oplosbaar trombo-moduline (sTM) en Von Willebrandfactor propeptide (VWFpp).

Methodie

Het cohort heet de "Biomarkers in the Leiden Etiology and Epidemiology of bleeding in vitamin K antagonists Drug users Study" (BLEEDS), voorheen ook wel QUA-VKA studie. In het kort zijn alle patiënten van 18 jaar en ouder geïncludeerd die tussen januari 2012 en december 2014 zijn gestart met een VKA bij de trombosediensdienst Leiden, Den Haag en Hoofddorp.

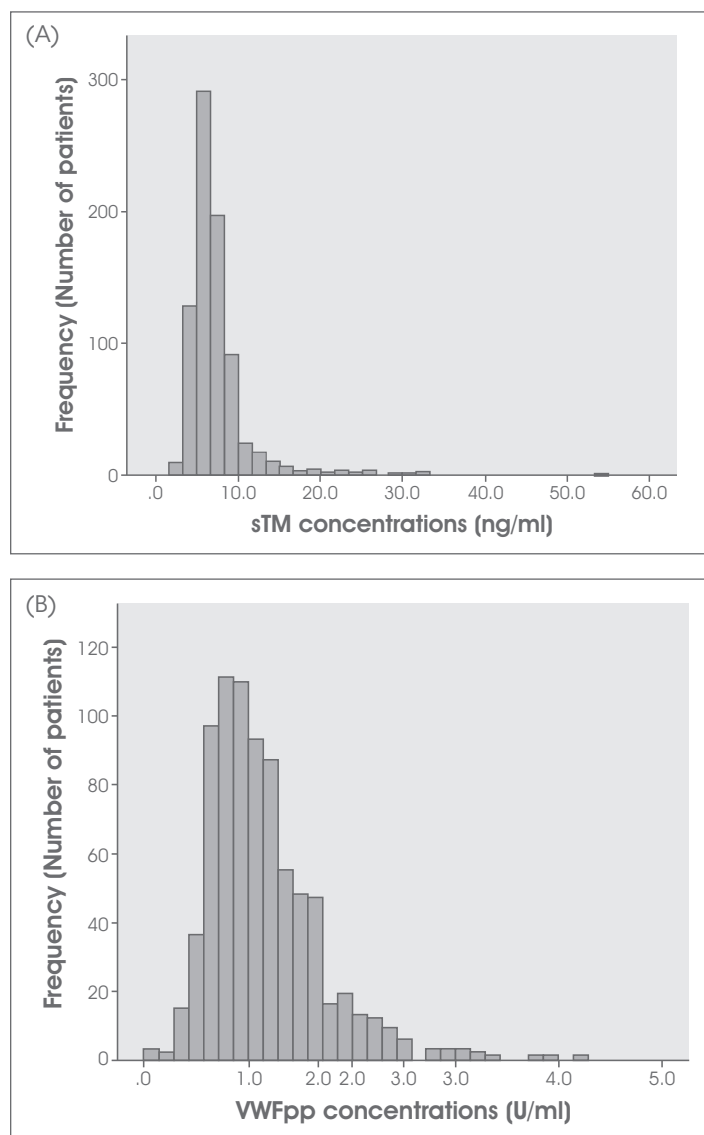
Vanaf de derde week van de VKA-behandeling werd restant plasma dat anders zou worden weggegooid verzameld, geco-deerd en opgeslagen bij -80°C . Daarnaast werden patiënten gevolgd tot zij stopten met de VKA-behandeling, verhuisden, overleden, een ernstige bloeding kregen of bij beëindiging van de studieperiode. Om risicofactoren voor de ernstige bloedingen te vinden is het plasma van de patiënten met een ernstige bloeding vergeleken met het plasma van de patiënten zonder ernstige bloeding. Hiervoor zijn de concentraties van sTM en VWFpp met behulp van een labbepaling gemeten.

Een case-cohort studie werd opgezet, waarbij de patiënten met een ernstige bloeding werden vergeleken met de patiën-ten zonder een ernstige bloeding. Dit werd gedaan door de concentraties van sTM en VWFpp te verdelen in vijf groepen en relatieve risico's te schatten voor het verkrijgen van een ernstige bloeding. Bij deze analyse werd gecorrigeerd voor mo-gelijk versturende factoren in de analyse, ook wel confounding genoemd door middel van Cox regressie. Ook hebben we onderzocht of sTM en VWFpp op korte termijn (zes en twaalf maanden) beter voorspellen of patiënten een ernstige bloe-ding krijgen dan op lange termijn (de hele studieperiode). Dit hebben we gedaan door alleen de patiënten in de analyse mee te nemen die een ernstige bloeding kregen binnen zes en twaalf maanden na het starten van de VKA-behandeling.

Resultaten en discussie

263 Patiënten met een ernstige bloeding en 538 patiënten zonder ernstige bloeding zijn met elkaar vergeleken. Plasma-concentraties van sTM varieerden van 5 ng/ml tot 54 ng/ml en van VWFpp van 0,4 U/mL tot 4,3 U/ml (**figuur 1**). Plasmacon-centraties van sTM $\geq 8,9$ ng/ml waren geassocieerd met een 1,8-voudig verhoogd risico op ernstige bloedingen in vergelij-king met een sTM concentratie van $< 5,3$ ng/ml (**tabel 1**). De resultaten voor de eerste zes en twaalf maanden van de studie waren vergelijkbaar met de resultaten over de hele studie-periode (**tabel 1**). Deze resultaten geven aan dat sTM op zowel korte als lange termijn voorspelt wie een verhoogd risico heeft op ernstige bloedingen. Een mogelijke verklaring voor dit resul-taat is dat sTM concentraties ook met een verslechterde nier-functie en diabetes mellitus samenhangen, wat ook risicofac-

Figuur 1: Concentraties van soluble thrombomoduline (sTM) (A) en Von Willebrandfactor propeptide (VWFpp) (B)



toren zijn voor het krijgen van bloedingen. Deze resultaten komen overeen met resultaten gevonden in voorgaande studies uit Nederland en Zweden.

VWFpp concentraties $\geq 1,6$ U/ml in vergelijking met concentraties $< 0,7$ U/ml waren niet geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige bloedingen. Dezelfde resultaten waren te zien in de analyses waarin de eerste zes en twaalf maanden van de studie alleen werden meegenomen.

Het verschil tussen de associatie van sTM met ernstige bloedingen en geen associatie tussen VWFpp en ernstige bloedingen kan mogelijk worden verklaard doordat beide eiwitten samenhangen

Tabel 1: Plasma concentratie van sTM and VWFpp geassocieerd met ernstige bloedingen tijdens VKA-behandeling

	Bloedingen n (%)	HR ^a (95% BI)	HR ^a (95% BI)	HR ^a (95% BI)
Totaal	263 (100)		< 12 maanden	< 6 maanden
sTM				
< 25 (<5,3 ng/ml)	57 (22)	referentie	referentie	referentie
25-50 (≥5,3 en <6,3 ng/ml)	63 (24)	1,3 (0,8-2,1)	1,3 (0,8-2,2)	0,9 (0,5-1,7)
50-70 (≥6,3 en <7,5 ng/ml)	46 (17)	1,3 (0,8-2,1)	1,4 (0,8-2,3)	1,0 (0,6-1,8)
70-85 (≥7,5 en <8,9 ng/ml)	44 (17)	1,6 (0,9-2,8)	1,7 (1,0-2,9)	1,3 (0,7-2,4)
> 85 (≥8,9 ng/ml)	53 (20)	1,8 (1,1- 3,0)	1,9 (1,1-3,2)	1,6 (0,9-2,8)
VWFpp				
< 25 (<0,7 U/ml)	53 (20)	referentie	referentie	referentie
25-50 (≥0,7 en <1,0 U/ml)	55 (21)	1,0 (0,7-1,7)	1,2 (0,7-1,9)	1,1 (0,6-2,0)
50-70 (≥1,0 en <1,3 U/ml)	61 (23)	1,1 (0,6-1,7)	1,1 (0,7-1,9)	1,3 (0,7-2,4)
70-85 (≥1,3 en <1,6 U/ml)	47 (18)	1,2 (0,7-2,0)	1,3 (0,8-2,3)	1,3 (0,7-2,5)
> 85 (≥1,6 U/ml)	46 (18)	1,2 (0,7-2,0)	1,3 (0,7-2,3)	1,4 (0,8-2,7)

^aGecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, diabetes en hypertensie

BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio; sTM: soluble thrombomoduline; VKA: vitamine K-antagonist; VWFpp: Von Willebrandfactor propeptide

met andere vaatwandschade. Zo kan sTM bijvoorbeeld een marker zijn voor chronische vaatwandschade, terwijl VWFpp wellicht een marker is voor acute vaatwandschade. Deze marker kan nog niet direct worden vertaald naar de kliniek, maar kan in de toekomst nieuwe handvatten geven voor het identificeren van andere voorspellende factoren voor het krijgen van ernstige bloedingen tijdens de behandeling met VKAs.

Conclusie

sTM concentraties zijn geassocieerd met ernstige bloedingen tijdens de behandeling met VKAs, terwijl VWFpp concentraties

niet zijn geassocieerd met deze ernstige bloedingen. Dit suggereert dat chronische vaatwandschade een voorspeller is voor het krijgen van ernstige bloedingen.

Dankwoord

Graag wil ik alle medewerkers van de deelnemende trombose-diensten bedanken die zo bereidwillig alle buisjes bloed voor deze studie hebben verzameld. In het bijzonder wil ik de analisten van de deelnemende trombosediensten bedanken: jullie hebben erg veel werk voor me verzet en zonder jullie was deze studie nooit gelukt. ●

Wat is een predictiemodel?

J. Biedermann, namens de redactie van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling

Klinische predictiemodellen maken gebruik van verschillende patiëntengegevens om de kans te voorspellen dat een ziekte aanwezig is (diagnose) of dat een bepaalde ziekte zich zal voordoen (prognose). De voorspelde kans op deze diagnostische of prognostische uitkomst kan helpen bij het maken van een therapiekeuze voor een individuele patiënt. Het discriminerende vermogen van een predictiemodel, dus de mate waarin een model kan voorspellen of onderscheid kan maken tussen het krijgen of hebben van een aandoening, wordt uitgedrukt middels de C-statistiek. De waarde van de C-statistiek ligt tussen de 0,5 (geen discriminerend vermogen) en 1,0 (perfect predictiemodel). Over het algemeen wordt een waarde van 0,7 of hoger gezien als een predictiemodel met goed onderscheidend vermogen. Waarden boven de 0,5 suggereren in elk geval enige mate van voorspellende waarde van het model. De C-statistiek komt bij een binaire uitkomst (aan- of afwezigheid van een ziekte) overeen met de zogenoemde "area under the curve" van een Receiver Operating Characteristics Curve (ROC), hetgeen een grafiek is van de gevoeligheid (sensitiviteit) in functie van de aspecificiteit (1-specificiteit). ●

Voorspellen van ernstige bloedingen bij gebruik van plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct: de S₂TOP-BLEED score

Nina Hilkens, MD¹ Ale Algra, MD, PhD^{1,2} Jacoba Greving, PhD¹ namens de CAT onderzoekers

¹ Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Afdeling Neurologie en Neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Samenvatting

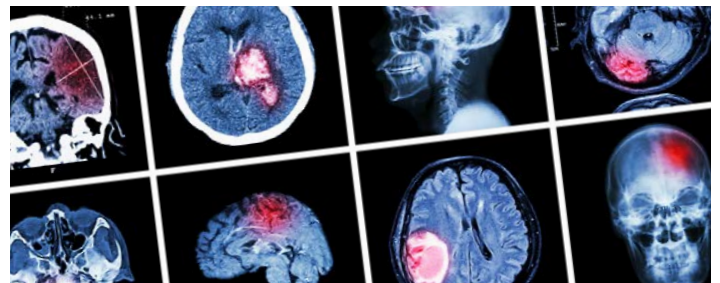
Behandeling met plaatjesaggregatieremmers is essentieel bij secundaire preventie na een TIA of herseninfarct, maar gaat gepaard met een verhoogd risico op bloedingen. Het doel van dit onderzoek was een model te ontwikkelen, waarmee het risico op een ernstige bloeding na een TIA of herseninfarct voorspeld kan worden voor een individuele patiënt.

We combineerden individuele patiënt gegevens uit zes grote gerandomiseerde onderzoeken, die de effectiviteit en veiligheid van plaatjesaggregatieremmers onderzochten bij patiënten met een TIA of herseninfarct. In totaal waren gegevens van 43.112 patiënten beschikbaar, van wie 1.530 een ernstige bloeding doormaakten. Het 3-jaarsrisico op een ernstige bloeding was 4,6% (95% BI 4,4-4,9%).

Onafhankelijke voorspellers voor een ernstige bloeding werden geïdentificeerd met behulp van Cox regressie analyse. Voorspellers waren oudere leeftijd, mannelijk geslacht, Aziatische ethniciteit, lage BMI, roken, hypertensie, diabetes, een eerder herseninfarct, mate van invaliditeit na het herseninfarct, en het type plaatjesaggregatieremmer dat werd gebruikt.

Deze predictoren werden samengevoegd in een risicoscore 'S₂TOP-BLEED' (male Sex, Smoking, Type of antiplatelet, Outcome on modified Rankin Scale, Prior stroke, high Blood pressure, Low BMI, Elderly, Asian Ethnicity, Diabetes). De S₂TOP-BLEED score had een c-index van 0,63 (0,60-0,64) en toonde goede overeenkomst tussen de voorspelde en geobserveerde kansen op een ernstige bloeding. Het voorspelde 3-jaarsbloedingsrisico varieerde van 2% bij patiënten van 45-54 jaar zonder aanvullende risicofactoren, tot meer dan 10% bij patiënten van 75-84 jaar met meerdere risicofactoren. De robuustheid van het model werd onderzocht in een extern validatie onderzoek met 18.417 patiënten, waarin het model een c-index had van 0,61 (0,59-0,63).

Met de S₂TOP-BLEED score kan het 3-jaars risico op een ernstige bloeding worden voorspeld bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en plaatjesaggregatieremmers gebruiken. De discriminerende waarde van het model kan mogelijk worden verbeterd door sterkere voorspellers voor ernstige bloedingen te identificeren.



Inleiding

Antitrombotica zijn essentieel bij secundaire preventie na een TIA of herseninfarct, hetzij met orale anticoagulantia bij een herseninfarct van cardiale oorsprong, dan wel met plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct van arteriële oorsprong.¹

Plaatjesaggregatieremmers reduceren het risico op een vasculaire uitkomst (recidief herseninfarct, myocard infarct of overlijden ten gevolge van een vasculaire aandoening) met 20-25%.² Het gebruik van plaatjesaggregatieremmers is echter geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen: gemiddeld is het risico op een bloeding verdubbeld bij het gebruik van aspirine in vergelijking met placebo.³ Sterkere plaatjesremming, bijvoorbeeld met duale therapie, leidt tot een verdere verhoging van dit risico.⁴ Het doormaken van een bloeding heeft een negatieve invloed op de prognose.^{5,6}

Verschillende factoren zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op bloedingen, waaronder hogere leeftijd, hypertensie en ethniciteit.⁶⁻⁸ Als we beter in staat zijn om het risico op bloedingen voor een individuele patiënt te voorspellen, kan dit helpen om de risico's en baten van plaatjesaggregatieremmers af te wegen. Daarnaast kan dit helpen om keuzes te maken voor andere preventieve maatregelen, zoals het voorschrijven van maagbeschermers.

Het doel van dit onderzoek was om een model te ontwikkelen waarmee we het risico op een ernstige bloeding kunnen voorspellen voor een individuele patiënt die een TIA of herseninfarct heeft doorgemaakt en plaatjesaggregatieremmers gebruikt.

Tabel 1: Kenmerken van de 43.112 patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt

	Geen ernstige bloeding (n=41.582)	Ernstige bloeding (n=1.530)
Leeftijd, gemiddeld (SD), jaren	65,4 (9,7)	68,8 (9,7)
Mannelijk geslacht,	26.375 (63)	1.028 (67)
Etniciteit		
<i>Kaukasisch</i>	31.616 (76)	1.140 (75)
<i>Negroïde</i>	1.398 (3)	44 (3)
<i>Aziatisch</i>	7.298 (18)	305 (20)
<i>Overig</i>	1.270 (3)	41 (3)
BMI, gemiddeld (SD), kg/m²	26,9 (4,8)	26,2 (4,7)
Type index gebeurtenis		
<i>Herseninfarct</i>	37.399 (90)	1.418 (93)
<i>TIA</i>	4.183 (10)	112 (7)
Ernst van index gebeurtenis		
<i>mRS 0-2</i>	32.842 (79)	1.113 (73)
<i>mRS 3-5</i>	8.740 (21)	417 (27)
Lacunair subtype	20.136 (48)	747 (49)
Roken	9.233 (22)	345 (23)
Overmatig alcohol gebruik	3.454 (8)	123 (8)
Hypertensie	31.564 (76)	1.197 (78)
Hypercholesterolemie	22.439 (54)	780 (51)
Diabetes	13.835 (33)	538 (35)
Eerder herseninfarct	7.099 (17)	320 (21)
Eerdere TIA	5.204 (13)	213 (14)
Cardiovasculaire aandoening	8.486 (20)	330 (22)
Harfalen	1.529 (4)	48 (3)
Type plaatjesaggregatieremmer		
<i>aspirine</i>	7.850 (19)	277 (18)
<i>clopidogrel</i>	16.014 (39)	505 (33)
<i>aspirine + dipyridamole</i>	12.210 (29)	502 (33)
<i>aspirine + clopidogrel</i>	5.508 (13)	246 (16)

mRS: modified Rankin Scale, SD: standaard deviatie, BMI: body mass index

Methode

Voor een uitgebreidere beschrijving van de methode verwijzen we naar de originele publicatie.⁹

Onderzoekspopulatie

We maakten gebruik van individuele patiënt gegevens die verzameld zijn in zes grote klinische trials (CAPRIE, ESPS-2, MATCH, CHARISMA, ESPRIT en PRoFESS).¹⁰⁻¹⁵ Deze studies onderzochten de effectiviteit en veiligheid van verschillende plaatjesaggregatieremmers bij patiënten die een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt. In totaal werden 48.023 patiënten met een TIA of herseninfarct tussen 1989 en 2006 geïnccludeerd.

We hanteerden de definities van ernstige bloedingen zoals die vastgesteld waren in de oorspronkelijke onderzoeken. Ernstige

bloedingen omvatten bloedingen die fataal of intracranieel waren, waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was of die leidden tot invaliditeit.

We voerden een literatuur onderzoek uit om mogelijke voorspellers voor ernstige bloedingen te identificeren. Predictoren die onderzocht konden worden, waren patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, Aziatische etniciteit, BMI, roken en alcohol gebruik), kenmerken van het herseninfarct (modified Rankin Scale [een schaal voor de mate van invaliditeit na een infarct] en lacunair infarct), medische voorgeschiedenis (hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes, eerder herseninfarct of TIA, cardiovasculaire ziekten en hartfalen) en het type plaatjesaggregatieremmer.

Statistische analyse

We gebruikten Cox regressie-analyse om onafhankelijke voorspellers voor ernstige bloedingen te identificeren. Een model met alle mogelijke predictoren werd via 'backward selection' gereduceerd om een zo eenvoudig mogelijk model over te houden. De voorspellende waarde van het model werd onderzocht met discriminatie en calibratie. Discriminatie beschrijft de mate waarin het model onderscheid kan maken tussen iemand met en zonder de uitkomst en werd beoordeeld met de c-index. De waarde van de c-index ligt tussen 0,5 (geen onderscheidend vermogen) en 1,0 (een perfect model). Calibratie beschrijft de overeenstemming tussen de voorspelde en geobserveerde kansen en wordt onderzocht met een calibratieplot. Het Cox-regressiemodel werd vertaald naar een scorekaart voor toepassing in de klinische praktijk. Patiënten werden ingedeeld in laag, middel en hoog risico groepen op basis van hun score. Het 3-jaarsrisico op een bloeding en recidief vasculaire uitkomst werd vergeleken tussen de risicogroepen.

Externe validatie

Om de robuustheid van het ontwikkelde model te testen werd het model extern gevalideerd in een cohort van 18.417 patiënten met een TIA of herseninfarct die deelnamen aan de PERFORM trial.¹⁶ De voorspellende waarde van het model werd opnieuw onderzocht met de c-index en een calibratieplot.

Resultaten

Patiënten met een mogelijke cardiale embolie bron werden geëxcludeerd (n=1.829), evenals patiënten die behandeld werden met dipyridamol alleen of placebo (n=3.082). In totaal werden 43.112 patiënten meegenomen in de analyse, patiëntkenmerken zijn weergegeven in **Tabel 1**. Tijdens 94.833 persoonsjaren maakten 1.530 patiënten een ernstige bloeding door. Van deze bloedingen waren er 155 fataal (10%) en 273 intracranieel (niet fataal) (18%). Het 1-jaars risico op een ernstige bloeding was 1,9% (95% BI 1,7-2,0%), het 3-jaarsrisico 4,6% (4,4-4,9%).

Onafhankelijke voorspellers voor ernstige bloedingen waren: hogere leeftijd, mannelijk geslacht, Aziatische afkomst, roken, hypertensie, diabetes, een eerder herseninfarct, uitkomst op de modified Rankin Scale, lagere BMI en type plaatjesaggregatieremmer. Deze variabelen werden gecombineerd in een risicoscore genaamd **S₂TOP-BLEED**: male **S**ex, **S**moking, **T**ype of antiplatelet agent, **O**utcome on mRS, **P**rior stroke, high **B**lood pressure, **L**ower BMI, **E**lderly, **A**sian **E**thnicity and **D**ialetes (**Tabel 2**).

De c-index van het model was 0,63 (95% CI 0,61-0,64) en de calibratieplot liet goede overeenkomst tussen voorspelde en waargenomen kansen zien.

Tabel 2. De S₂TOP-BLEED score

Factor		Punten
Sex (Geslacht)	Man	2
	Vrouw	0
Smoking (Roken)		1
Type of antiplatelet (Type plaatjesaggregatieremmer)	Aspirine (+/- Dipyridamol)	1
	Aspirine + Clopidogrel	5
Outcome on mRS (Uitkomst op mRS)	>2	2
Prior stroke (Eerder herseninfarct)		1
High Bloodpressure (Hoge bloeddruk, hypertensie)		1
Low BMI (Lage BMI)	<20	2
	20-25	1
Elderly (Oudere leeftijd)	45-54	2
	55-64	4
	65-74	6
	75-84	9
	85+	12
Asian Ethnicity (Aziatische etniciteit)		1
Diabetes (Diabetes)		1

mRS: modified Rankin Scale, SD: standaard deviatie, BMI: body mass index

De S₂TOP-BLEED scorekaart kan gebruikt worden in combinatie met **Figuur 1**, waarin de voorspelde kans op een ernstige bloeding kan worden afgelezen. Het voorspelde 3-jaarsrisico op een ernstige bloeding varieert van 2% voor patiënten van 45-54 jaar zonder aanvullende risicofactoren, tot meer dan 10% bij patiënten van 75-84 jaar met meerdere risicofactoren.

In totaal werden 23.678 patiënten geclassificeerd als 'laag risico' (0-10 punten, 55%), 16.621 patiënten hadden een middelhoog risico (11-15 punten, 38,5%) en 2.813 patiënten een hoog risico (>=16 punten; 6,5%). Het geobserveerde risico op een ernstige bloeding nam toe naarmate de S₂TOP-BLEED score hoger was. Dit gold ook voor het risico op een recidief vasculaire uitkomst (**Figuur 2**).

Externe validatie

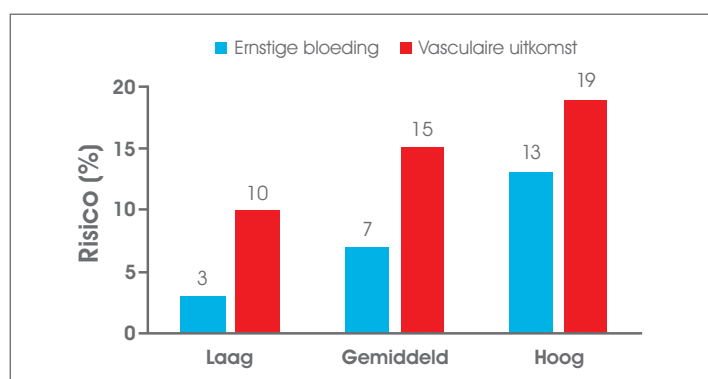
Het 3-jaarsrisico op een ernstige bloeding was iets hoger in het externe validatiecohort: 5,5% versus 4,6%. De S₂TOP-BLEED score liet een c-index van 0,61 (0,59-0,63) zien in het validatiecohort en onderschatte het risico op een ernstige bloeding iets.

Figuur 1. Voorspeld 3-jaars risico (%) op een ernstige bloeding op basis van de S₂TOP-BLEED score

Punten	Leeftijdsgroep				
	45-54	55-64	65-74	75-84	≥85
0	2	2	2	4	.
1	2	2	3	4	6
2	2	2	3	5	7
3	2	3	4	6	8
4	2	3	4	6	10
5	3	4	5	7	11
6	3	4	6	8	13
7	4	5	6	10	14
8	4	6	7	11	17
9	5	6	8	13	18
10	6	7	10	14	>20
11	6	8	11	17	>20
12	7	10	13	18	>20
13	8	11	14	>20	.

Punten: aantal punten op de S₂TOP-BLEED score, zonder de punten voor leeftijd. De voorspelde kans per leeftijdsgroep kan worden afgelezen uit de bijbehorende kolom. Cellen met minder dan 5 patiënten zijn weggelaten.

Figuur 2. 3-jaarsrisico op bloedingen en recidief vasculaire uitkomsten per risicogroep van de S₂TOP-BLEED score



Discussie

De S₂TOP-BLEED score is ontwikkeld om het risico op een ernstige bloeding na een TIA of herseninfarct te voorspellen voor een individuele patiënt op basis van direct beschikbare patiëntkenmerken. Leeftijd was de belangrijkste voorspeller. Het model liet goede calibratie zien in de dataset waarin het ontwikkeld was, maar onderschatte het risico bij externe validatie. De discriminatie van het model kan mogelijk verbeterd worden door sterkere predictoren voor bloedingen te identificeren.

Het risico op een ernstige bloeding neemt sterk toe met de leeftijd. Dit is een belangrijke bevinding in het licht van het

toenemende aantal ouderen met een TIA of herseninfarct; grofweg 30% van de beroertes treedt op bij patiënten ouder dan 80 jaar.¹⁷

Uit de relatief lage c-index van het model blijkt dat het lastig is om op basis van patiëntkenmerken onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder een bloeding. Vergelijkbare resultaten werden ook gevonden in andere voorspelmodellen voor bloedingen, zoals de HAS-BLED en HEMORR₂HAGES scores voor patiënten met atriumfibrilleren.^{18,19} Een mogelijke verklaring voor de matige voorspelkracht is dat ernstige bloedingen een verzameling zijn van verschillende type bloedingen, zoals gastro-intestinale en intracranieële bloedingen. Mogelijk hebben deze bloedingen elk hun eigen voorspellers en kan er niet één model gemaakt worden dat alle type bloedingen voorspelt. Een alternatieve verklaring is dat bloedingen vooral spontaan optreden, zonder duidelijke voorlopers.

Hoewel de S₂TOP-BLEED score kan worden gebruikt om patiënten met een hoog risico op bloedingen te identificeren, dient het model niet gebruikt te worden om keuzes te maken voor het type plaatjesaggregatiemmer, omdat het risico op een bloeding altijd afgewogen moet worden tegen het risico op een recidief herseninfarct, myocardinfarct of overlijden ten gevolge van een vasculaire uitkomst. Ons onderzoek laat zien dat er substantiële overlap bestaat tussen de risicofactoren voor bloedingen en vasculaire uitkomsten. De associatie tussen deze twee risico's suggereert dat het lastig is om behandelbeslissingen te individualiseren op basis van deze balans. Uitgebreidere beslisanalyses zijn nodig om te onderzoeken of het risico op bloedingen groter is dan het risico op een vasculaire uitkomst in een specifieke subgroep.

Sterke punten van ons onderzoek zijn de grote onderzoeks populatie en de hoge kwaliteit van de gegevens, met nauwkeurige follow-up en weinig missende waarden. Daarnaast werden patiënten van verschillende continenten en met verschillende etnische achtergrond geïnccludeerd, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten vergroot. Tot slot hebben we het model extern gevalideerd en zagen we dezelfde voorspellende waarde.

Het onderzoek heeft ook een aantal beperkingen. Ten eerste is het model ontwikkeld bij patiënten die deelnamen aan klinische trials. Vaak hanteren deze onderzoeken strikte in- en exclusie criteria en is de onderzoekspopulatie om die reden niet representatief voor de algehele populatie patiënten met een TIA of herseninfarct. Het risico op een bloeding wordt daardoor mogelijk onderschat. Externe validatie van het model in een observationeel cohort zou verder inzicht kunnen geven in de generaliseerbaarheid naar oudere en kwetsbare patiënten. Ten tweede konden we niet alle mogelijke voorspellers onder-

zoeken, omdat deze niet in alle onderzoeken waren gemeten. Tot slot was er enige variatie in de definitie van ernstige bloedingen tussen de onderzoeken en konden we geen gewicht toekennen aan de verschillende type bloedingen, terwijl de ernst en gevolgen van de diverse soorten bloedingen verschilt.

Concluderend, wij ontwikkelden en valideerden de S₂TOP-BLEED score om het individuele risico op een ernstige bloeding na een TIA of herseninfarct te voorspellen. Beslisanalyses zijn nodig om te onderzoeken of het model ook gebruikt kan worden om behandelbeslissingen voor plaatjesaggregatieremmers te beïnvloeden.

Sponsoring

Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door de Nederlandse Hartstichting (2013 T128) en de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw) (916.11.129)

Dankbetuiging

De auteurs bedanken Sanofi-Aventis en Bristol Myers Squibb voor toegang tot de databases van CAPRIE, MATCH en CHARISMA; de ESPRIT stuurgroep voor toegang tot de ESPRIT data; en Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. voor toegang tot de databases van ESPS2 en PRoFESS. We bedanken de onderzoekers van de PERFORM trial voor toegang tot de data van PERFORM en het uitvoeren van de externe validatie.

Disclaimer

Wolters Kluwer Health and its affiliates take no responsibility for the accuracy of any translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur. ●

Referenties

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
3. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119:624-638.
4. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: A prospective, multi-center, observational study. *Stroke*. 2008;39:1740-1745.
5. Berger JS, Bhatt DL, Steg PG et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: Results from the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2011;162:98-105.e1.
6. Alberts MJ, Bhatt DL, Smith SC, Jr et al. Risk factors and outcomes for patients with vascular disease and serious bleeding events. *Heart*. 2011;97:1507-1512.
7. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31:1257-1265.
8. Mak KH, Bhatt DL, Shao M et al. Ethnic variation in adverse cardiovascular outcomes and bleeding complications in the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) study. *Am Heart J*. 2009;157:658-665.
9. Hilkens NA, Algra A, Diener HC et al. Predicting major bleeding in patients with noncardioembolic stroke on antiplatelets: S2TOP-BLEED. *Neurology*. 2017;89:1-8.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European stroke prevention study. 2. dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
12. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337.
13. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
14. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
15. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-1251.
16. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377:2013-2022.
17. Marini C, Baldassarre M, Russo T et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: Evidence from a population-based study. *Neurology*. 2004;62:77-81.
18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
19. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the national registry of atrial fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-719.

Voorspellen van het bleedingsrisico in patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken met behulp van trombinegeneratietesten



Saartje Bloemen^{1,2*}, Suzanne Zwaveling^{1,2*}, Hugo ten Cate³, Arina ten Cate-Hoek³, Bas de Laat^{1,2}

¹ Synapse Research Institute, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastrichts Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Afdeling Biochemie, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastrichts Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Laboratorium voor Klinische Trombose en Hemostase, Afdeling Interne Geneeskunde, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastrichts Universitair Medisch Centrum, Maastricht

* Deze auteurs hebben een gelijkwaardige bijdrage geleverd

Corresponderende auteur:

Saartje Bloemen, Synapse Research Institute, Oxfordlaan 70, 6229EV Maastricht, s.bloemen@thrombin.com, Tel: +31 43388 5877, Fax: +31 43 388 4570

Samenvatting

Achtergrond: Tot voor kort waren vitamine K-antagonisten (VKA) de basis van de orale antistollingsbehandeling, met bloedingen als meest voorkomende complicatie. Eén tot vier procent van de patiënten ervaart ernstige bloedingen. Klinisch relevante bloedingen komen voor in ongeveer 20% van de gevallen. Momenteel zijn er geen laboratoriumtesten beschikbaar die patiënten met een verhoogd bleedingsrisico kunnen opsporen. Met deze studie wilden we onderzoeken of door het toepassen van trombinegeneratietesten patiënten met een verhoogd risico op bloedingen tijdens de behandeling met VKA kunnen worden geïdentificeerd.

Methoden: Deze prospectieve cohortstudie omvatte 129 patiënten die VKA namen gedurende meer dan drie maanden. Een gecalibreerde trombinegeneratietest werd uitgevoerd in volbloed, plaatjesrijk en plaatjesarm plasma. Hematocriet, hemoglobinegehalten, stoffactorconcentraties en de internationale genormaliseerde ratio (INR) werden bepaald.

Resultaten en discussie: Veertig klinisch relevante bloedingen werden geregistreerd in 26 patiënten tijdens de follow-up. Er werden geen verschillen gevonden in de parameters van trombinegeneratie uitgevoerd in plasma of in INR waarden. Bloedingen waren niet geassocieerd met leeftijd, geslacht, hematocriet, hemoglobine- of stoffactorconcentraties. In volbloed trombinegeneratie, echter, werd een significant lagere endogene trombine potentiaal (ETP) en piekhoogte gevonden in patiënten die bloedingen zouden krijgen (mediaan ETP: 182,5 versus 256,2 nM.min, $p = 0,002$; piek: 23,9 versus 39,1 nM, $p = 0,029$). De oppervlakte onder de receiver operating curve (AUC ROC) van de volbloed trombinegeneratie parameters wees eveneens op een significante associatie met bloedingen (ETP: 0,700, $p = 0,002$; piek: 0,642, $p = 0,029$). Daarnaast waren de HAS-BLED scores van patiënten met bloedingen significant hoger dan patiënten zonder bloedingen (3 versus 2, $p = 0,003$), met een AUC ROC van 0,682 ($p = 0,004$).

Conclusie: Een bleedingsrisico in patiënten behandeld met VKA is geassocieerd met een lagere volbloed ETP en piekhoogte en met een verhoogde HAS-BLED score.

Achtergrond

Tijdens behandeling met anticoagulantia zijn bloedingen een van de meest voorkomende bijwerkingen. Vooral ernstige bloedingen worden gevreesd wegens hun associatie met hogere morbiditeit en mortaliteit.

Jaarlijks krijgen ongeveer 1-4% van de patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten (VKAs) een ernstige bloeding. Ongeveer 20% van de patiënten krijgt een bloeding die klinisch relevant is.^{1,2} Het bloedingsrisico neemt toe met de leeftijd; patiënten ouder dan 75 jaar krijgen vaker ernstige bloedingen dan jongere patiënten: 5,1% versus 1% per jaar.³ Het bloedingsrisico stijgt nog meer wanneer VKAs gecombineerd worden met plaatjesremmers.

In het verleden werden meerdere pogingen ondernomen om het bloedingsrisico van patiënten die VKAs gebruiken, op een accurate manier in te schatten. Eén van de meest gebruikte klinische methodes om een bloedingsrisico in te schatten bij patiënten met atriumfibrilleren (AF), is de HAS-BLED score.⁴ De HAS-BLED score is een klinische beslissingsscore, gebaseerd op verschillende risicofactoren: hypertensie, abnormale nier- of leverfunctie, beroerte, een bloeding in de voorgeschiedenis, instabiele internationale genormaliseerde ratio (INR), ouderdom (leeftijd \geq 65 jaar) en drugs- of alcoholgebruik / -misbruik. Hoewel de HAS-BLED score is ontwikkeld en gevalideerd in patiënten met AF, zou men kunnen aannemen dat de score ook toepasbaar is in patiënten met een andere indicatie voor VKA, aangezien de risicofactoren voor bloedingen vergelijkbaar zijn. Daarnaast heeft de HAS-BLED score de hoogste voorspellende waarde in vergelijking met andere klinische, voorspellende scores.⁵ Momenteel zijn er geen laboratoriumtesten die vooraf kunnen voorspellen welke patiënten het meeste risico lopen op bloedingen. Wat betreft de INR is er een hoger risico op bloedingen bij hogere INR waarden, maar het merendeel van de bloedingen vindt plaats in patiënten die zich in hun therapeutische range bevinden.

Trombinegeneratie is een methode die de enzymactiviteit van trombine meet met de mogelijkheid zowel protrombotische als bloedings-gerelateerde fenotypes te detecteren.⁶ Daarnaast kan de trombinegeneratietest de aanwezigheid van alle anticoagulantia, waaronder VKA en directe orale anticoagulantia (DOACs), aantonen. Tot voor kort was deze methode alleen toepasbaar in plasma, maar recent is de methode ook voor volbloed ontwikkeld.

Methoden

Studiepopulatie

Patiënten behandeld met VKA werden op gerandomiseerde wijze geïnccludeerd in deze studie. Patiënten konden deelnemen aan de studie wanneer ze behandeld werden met VKA gedu-

rende meer dan drie maanden en een venapunctie ondergingen om hun INR waarde te bepalen bij de trombosedienst te Maastricht. Patiënten jonger dan 18 jaar werden geëxcludeerd.

Bloedmonsters

Wanneer patiënten een routinecontrole ondergingen voor de VKA behandeling werden ze benaderd voor deelname aan de studie. Bloed werd afgenomen voor de routine INR bepaling en de testen die nodig waren voor deze studie. Plaatjesrijk plasma (PRP) werd bereid door het bloed te centrifugeren bij 250g voor 15 min; plaatjesarm plasma (platelet poor plasma, PPP) werd bereid d.m.v. dubbele centrifugatie bij 2.000g gedurende 10 min.

Follow-up

Bloedingen werden opgevolgd en bijgehouden tijdens de follow-up periode (minimaal 4 maanden met een gemiddelde tijd van 15,5 maanden) bij de trombosedienst in Maastricht volgens de definities en criteria van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Deze definities en criteria zijn gebaseerd op de richtlijnen van Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.⁷ De leeftijd, geslacht, type VKA, time in therapeutic range (TTR) en indicatie voor VKA behandeling werden bijgehouden. Het gebruik van co-medicatie werd eveneens genoteerd om te bekijken of dit een invloed had op de trombinegeneratietesten.

Trombinegeneratie

De gecalibreerde trombinegeneratietest (CAT) werd uitgevoerd in plasma zoals eerder beschreven.⁸ De volbloed CAT-test werd uitgevoerd volgens eerder gepubliceerde specificaties van ons instituut.⁹ Metingen werden in drievoud uitgevoerd en fluorescente signalen werden omgezet naar trombineconcentraties zoals beschreven door Hemker et al.¹⁰ De geanalyseerde parameters waren: lag time, i.e. de tijd tot de eerste sporen van trombine gevormd worden; endogene trombinepotential (ETP), de oppervlakte onder de trombinegeneratiecurve (wat neerkomt op de hoeveelheid trombine die gevormd kan worden over een bepaalde tijd), piekhoogte van de trombinevorming (maximale hoeveelheid trombine) en de time-to-peak of de tijd tot de trombinepiek bereikt wordt.

Aanvullende analyses

Hematocriet en hemoglobine concentratie bepalingen werden uitgevoerd in bloed afgenomen op citraat. Stofactorbepalingen werden uitgevoerd in plasma (factor II, V, VII, VIII, IX, X, fibrinogeen, antitrombine, proteïne C en proteïne S). De INR werd bepaald bij de trombosedienst en de HAS-BLED werd berekend aan de hand van de medische dossiers door een arts die geen toegang had tot de data die verzameld werden in de studie.¹¹

Statistische analyses

Patiënten werden verdeeld over twee groepen (met en zonder

bloedingen tijdens follow-up). Verschillen tussen deze groepen werden geanalyseerd aan de hand van de Mann Whitney U test en data werden voorgesteld als mediaan met interkwartielranges (IQR). Receiver operating curves (ROC) werden gebruikt om de voorspellende waarde van de volbloed CAT en de HAS-BLED score te toetsen op het onderscheiden van patiënten met en zonder bloeding. Verschillen tussen andere groepen dan bloeding versus geen bloeding, werden eveneens geanalyseerd aan de hand van de Mann Whitney U test. Een tweezijdige p-waarde $\leq 0,05$ werd aanvaard als statistisch significant.

Resultaten

Patiëntkenmerken

Honderdvijftig patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie en hiervan moesten 21 patiënten alsnog geëxcludeerd worden om verschillende redenen (o.a. omdat ze niet aan alle inclusiecriteria voldeden of omdat er technische problemen waren tijdens de metingen). De kenmerken van de patiënten zijn terug te vinden in **Tabel 1**. De gemiddelde duur van VKA-behandeling tot het moment van inclusie was vijf jaar. De therapeutische ranges voor de INR ten tijde van het onderzoek lagen tussen 2,0-3,5 (n = 103) of tussen 2,5-4,0 (n = 26), afhankelijk van de indicatie.

Bloedingen

In onze studie waren 40 klinisch relevante bloedingen in 26 patiënten (20,2%) tijdens een gemiddelde follow-up van 15,5 maanden na inclusie. De gemiddelde tijd tussen inclusie en bloeding was 9,8 maanden. Het aantal bloedingen in mannen (n = 121) en vrouwen (n = 28) was vergelijkbaar (20% en 21%, respectievelijk). De TTR was significant verschillend tussen de groep met bloedingen en die zonder bloedingen (**Tabel 1**). Zeventien patiënten hadden één bloeding, zes patiënten hadden twee bloedingen, twee patiënten hadden drie bloedingen en één patiënt had vijf klinisch relevante bloedingen. Er werden verschillende bloedingen waargenomen: voornamelijk milde

Tabel 1: Patiëntkenmerken en klinische eigenschappen

Kenmerken	Kenmerken		
	Volledige populatie (n = 129)	Zonder bloeding (n = 103)	Met bloeding (n = 26)
Leeftijd (mediaan [IQR])	70 [62,5-76,0]	70 [60-80]	70 [60-80]
Vrouwen (%)	21,8	21	23
VKA acenocoumarol (%)	95	96,1	92,3
Patiënten met TTR<60% (%)	80	84,5*	61,5*
Indicaties (%)			
<i>atriumfibrilleren</i>	72,1	73,8	65,4
<i>kunstklep</i>	13,2	10,7	23,1
<i>longembolie</i>	3,9	3,9	3,8
<i>veneuze trombose</i>	3,1	3,9	0
<i>CABG</i>	1,6	1,9	0
<i>perifere atherosclerose</i>	1,6	1	3,8
<i>cardiomyopathie</i>	0,8	1	0
<i>cerebrovasculaire insufficiëntie</i>	0,8	1	0
<i>cerebrale embolie</i>	0,8	1	0
<i>arteriële embolie</i>	0,8	1	0
<i>andere zeldzame indicaties</i>	1,6	1	3,8

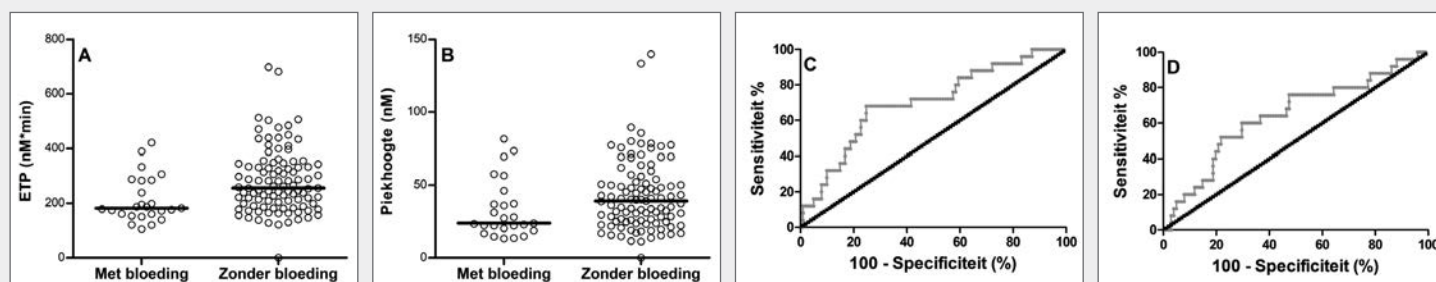
IQR, interkwartiel-range; VKA, vitamine K-antagonisten; TTR, time in therapeutic range; CABG, coronary artery bypass grafting

*Significant verschil in TTR tussen patiënten met en zonder bloeding ($p < 0,05$)

conjunctiva (oog-)bloedingen (12 maal), naast andere milde bloedingen. Vier ernstige bloedingen werden gedocumenteerd waarvan twee patiënten met een ernstige bloeding in het spijsverteringsstelsel en één patiënt met twee ernstige neusbloedingen.

Figuur 1: Volbloed CAT analyse van patiënten met en zonder bloedingen.

- (A) Het verschil tussen volbloed ETP in patiënten met en zonder bloedingen ($p = 0,002$).
 (B) Het verschil tussen volbloed piekhoogte in patiënten met en zonder bloedingen ($p = 0,029$).
 (C) Receiver operating curve (ROC) van de ETP in volbloed CAT (oppervlakte onder de curve (AUC) = 0,700, $p = 0,002$).
 (D) ROC van de piekhoogte in volbloed CAT (AUC = 0,642, $p = 0,029$)



Tabel 2: Medianen en interkwartiel ranges van trombinegeneratie parameters in plasma en volbloed

		Zonder bloedingen					Met bloedingen					p-waarde
		n	mediaan	IQR	min-max	CI	n	mediaan	IQR	min-max	CI	
Volbloed	ETP (nM.min)	101	256,2	194,9-344,2	0-698,0	258,5-304,5	25	182,5	157,2-284,7	106,0-420,5	178,1-247,3	0,002
	Piekhoogte (nM)	101	39,1	24,9-53,2	0-140,0	38,1-47,5	25	23,9	19,6-41,8	13,3-81,7	25,1-41,5	0,029
	Lag time (min)	101	6,5	5,4-7,6	0-14,7	6,2-7,1	25	7,1	5,2-8,0	3,5-12,6	6,0-7,9	0,545
	Time-to-peak (min)	101	12,2	9,8-14,9	0-222,3	10,4-18,7	25	12,2	9,6-17,5	6,7-23,3	11,7-15,5	0,427
PRP	ETP (nM.min)	101	323,0	208,8-406,5	0-817,0	294,8-361,4	23	291,5	226,0-374,5	0-532,5	247,4-357,9	0,510
	Piekhoogte (nM)	101	23,1	14,8-33,7	0-71,4	22,3-28,4	24	20,1	14,0-28,3	0-52,8	17,5-26,5	0,521
	Lag time (min)	101	18,0	12,7-24,1	0-102,5	17,9-23,4	24	18,4	13,3-37,3	7,3-62,1	18,6-31,7	0,273
	Time-to-peak (min)	101	30,0	22,8-39,7	0-107,3	30,0-36,0	24	29,1	23,8-53,3	18,3-81,9	31,2-47,6	0,236
PPP (5 pM TF)	ETP (nM.min)	102	437,5	343,9-540,9	139,5-1304,	427,3-510,9	26	367,3	298,4-501,4	116,5-1012	330,9-476,0	0,094
	Piekhoogte (nM)	103	86,6	62,9-114,3	26,4-253,4	86,1-102,6	26	76,2	59,0-98,9	23,8-202,5	67,9-98,1	0,181
	Lag time (min)	103	5,5	4,0-6,8	2,5-18,3	5,3-6,3	26	5,1	3,9-7,4	2,0-16,3	4,9-7,6	0,805
	Time-to-peak (min)	103	8,3	6,8-9,5	4,5-21,0	8,0-9,0	26	7,8	6,4-10,1	4,3-18,8	7,5-10,2	0,897
PPP (1 pM TF)	ETP (nM.min)	103	278,5	181,5-380,0	0-909,0	268,9-340,1	25	227,0	177,5-364,3	0-606,0	206,0-321,8	0,422
	Piekhoogte (nM)	103	52,7	29,9-76,3	0-200,0	50,4-66,2	26	42,2	27,7-69,2	0-111,7	35,2-58,1	0,245
	Lag time (min)	103	16,0	11,0-20,5	0-38,5	14,6-17,6	26	15,3	10,4-24,9	0-77,0	13,3-25,3	0,668
	Time-to-peak (min)	103	19,0	14,0-23,8	0-43,5	17,6-20,8	26	19,0	13,4-28,9	0-80,8	16,5-28,8	0,666

IQR, interkwartiel-range; CI, confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); ETP, endogene trombinepotentiaal; PRP, plaatjesrijk plasma; PPP, plaatjesarm plasma; TF, tissue factor (weefselfactor)

Trombinegeneratie

Wanneer monsters getest werden met behulp van de volbloed CAT werd er een significant lagere ETP en piekhoogte gevonden in de patiënten die een bloeding zouden krijgen ten opzichte van de patiënten die geen bloeding zouden krijgen (**Figuur 1 A en B** en **Tabel 2**). Lag time and time-to-peak vertoonden geen significante verschillen tussen patiënten met en zonder bloedingen. Een ROC werd gemaakt voor de ETP en piekhoogte in volbloed (**Figuur 1 C en D**). Evaluatie van de ROC toonde aan dat zowel de ETP als de piekhoogte significant geassocieerd waren met een bloedingsneiging (AUC ETP: 0,700, $p = 0,002$ ($n = 25$) en AUC piek: 0,642, $p = 0,029$ ($n = 102$), respectievelijk).

In plasma werden geen significante verschillen waargenomen voor de trombinegeneratieparameters tussen patiënten met en zonder bloedingen. Ook het gebruik van co-medicatie (waaronder plaatjesremmers) heeft de resultaten in volbloed niet beïnvloed.

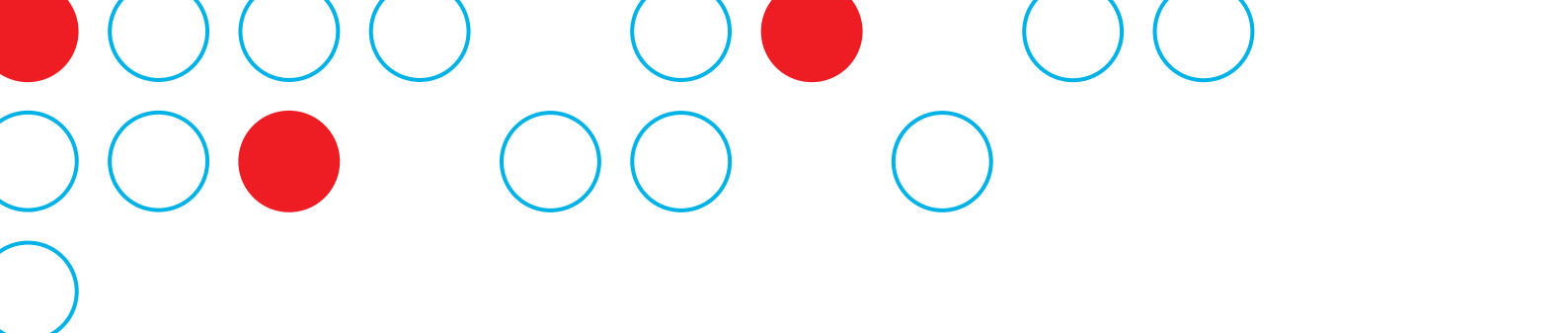
Aanvullende analyses en HAS-BLED score

Bloedingen waren niet geassocieerd met een verschil in leeftijd (mediaan [IQR]: 70 [60-80] voor beide groepen, $p = 0,4074$). De INR was niet significant verschillend tussen patiënten die een bloeding zouden krijgen en patiënten zonder bloeding. Dit gold ook voor het hematocriet, het hemoglobinegehalte en de stolfactorconcentraties.

De HAS-BLED scores in patiënten die zouden gaan bloeden waren significant hoger dan in patiënten zonder bloedingen (mediaan [IQR]: 3 [2-3,25] versus 2 [1-3], $p = 0,003$). Een ROC curve werd opgesteld met als resultaat een AUC van 0,682 ($p = 0,004$).

Discussie

Er werd reeds aangetoond dat trombinegeneratietesten in plasma een beter overzicht geven van de stolling, aangezien ze zowel de extrinsieke als intrinsieke route omvatten. Stoltijden (zoals de protrombinetijd en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd) geven elk maar één van de routes weer en meten



alleen de tijd tot fibrine wordt gevormd, dus maar ongeveer 5% van de trombinevorming.¹² Eerder werd ook al een beter verband aangetoond tussen een inschatting van de volledige trombinegeneratie en klinische uitkomsten in vergelijking met stoltijden.^{6, 11, 13-15}

Recent werd de volbloed CAT ontwikkeld, waardoor trombinegeneratie een stap dichterbij fysiologie komt en de deur wordt geopend naar point of care-trombinegeneratietesten. In deze studie is de eerste klinische validatie van de volbloed CAT verricht in patiënten die VKA gebruiken. Patiënten die tijdens de follow-up periode een klinisch relevante bloeding hebben ervaren, hadden een significant lagere ETP en piekhoogte in deze volbloedtest. Zoals verwacht, was de INR niet voorspellend voor bloedingen op de lange termijn. Dit komt met name doordat de behandeling aangepast wordt op de gemeten INR.

In een populatie van patiënten die VKA gebruiken, is de volbloed CAT de eerste laboratoriumtest die gerelateerd is aan bloedingen in een prospectieve set-up. De AUC ROC is een maat voor het discrimineren van een test/score tussen patiënten met en zonder aandoening. De ETP en piekhoogte van de volbloed CAT hebben AUC van de ROC van 0,700 en 0,642, respectievelijk en daarom kan voornamelijk de ETP gezien worden als een vrij goede inschatting van het bleedingsrisico. Hoewel de parameters geen volledig onderscheid maken tussen patiënten met en zonder bloedingen, is hun discriminerend vermogen in deze populatie op zijn minst vergelijkbaar met dat van de HAS-BLED score (0,682). De plasma CAT, daarentegen, was niet indicatief voor bloedingen in deze studie. Eerdere studies hadden aangetoond dat de plasma CAT indicatief is voor bloedingen in verschillende populaties^{11, 16, 17}, maar dit kon niet bevestigd worden in deze studie. De aanwezigheid van bloedplaatjes alleen (PRP) droeg niets bij aan het onderscheidende vermogen van de test. In tegenstelling tot de plasma CAT bevat de volbloed CAT erythrocyten en leukocyten die beiden kunnen bijdragen aan de stolling.¹⁸ Het exacte mechanisme dat ervoor zorgt dat de volbloed CAT een groter verschil kan aantonen tussen patiënten met en zonder bloedingen moet nog verder onderzocht worden.

De bloedingen die waargenomen werden tijdens de studie waren voornamelijk spontane, milde bloedingen. Hoewel hierdoor de kans op een gelijkaardige etiologie groter is, kunnen de bloedingen nog steeds ontstaan zijn door verschillende factoren: VKA-behandeling, co-medicatie, het stollingssysteem, leeftijd, geslacht en de TTR. In deze studie werd de volbloed CAT niet beïnvloed door co-medicatie. Deze bevindingen zijn in lijn met een eerdere publicatie die aantoont dat de aan- of afwezigheid van plaatjes, en bijgevolg agonisten en antagonist van bloedplaatjes, geen effect heeft op de volbloed CAT.⁹ Voor de andere factoren die eerder opgesomd werden (stolfactoren,

leeftijd, geslacht), werd ook geen significant effect op de volbloed CAT gevonden. De TTR was wel lager in patiënten met bloedingen t.o.v. de patiënten zonder bloedingen. De TTR is ook één van de factoren die deel uitmaken van de HAS-BLED score. Een significant hogere HAS-BLED score werd gevonden voor patiënten die een bloeding hadden. De AUC ROC was vergelijkbaar met die van de volbloed ETP en piekhoogte.

Aangezien bloedingen kunnen worden veroorzaakt door meerdere factoren, is het onwaarschijnlijk dat een enkele test ooit een goede voorspelling zal geven voor het bleedingsrisico. Daarom zou een combinatie van een laboratoriumtest met bestaande bleedingscores of een incorporatie van volbloed CAT parameters in een bleedingscore wellicht een betere voorspelling geven. Wanneer de INR in de HAS-BLED bijvoorbeeld zou worden vervangen door een volbloed CAT-parameter zou deze score ook gebruikt kunnen worden voor het evalueren van patiënten die behandeld worden met DOACs. ●

Referenties

1. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J et al. Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost* 2013;11:651-659.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
3. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:287S-310S.
4. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:312-318.
5. Apostolakis S, Lane DA, Buller H et al. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Thromb Haemost* 2013;110:1074-1079.
6. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:249-253.
7. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
8. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:4-15.

- 
9. Ninivaggi M, Apitz-Castro R, Dargaud Y et al. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. *Clin Chem* 2012;58:1252-1259.
 10. Hemker HC, Kremers R. Data management in thrombin generation. *Thromb Res* 2013;131:3-11.
 11. Bosch Y, Al Dieri R, ten Cate H et al. Preoperative thrombin generation is predictive for the risk of blood loss after cardiac surgery: a research article. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:154.
 12. Al Dieri R, de Laat B, Hemker HC. Thrombin generation: what have we learned? *Blood Rev* 2012;26:197-203.
 13. Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E et al. The thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding. *Thromb Haemost* 2002;88:576-582.
 14. Dargaud Y, Beguin S, Lienhart A et al. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb Haemost* 2005;93:475-480.
 15. van Hylckama Vlieg A, Christiansen SC, Luddington R et al. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. *Br J Haematol* 2007;138:769-774.
 16. Dargaud Y, Hoffman M, Lefrapper L et al. Bleeding risk in warfarinized patients with a therapeutic international normalized ratio: the effect of low factor IX levels. *J Thromb Haemost* 2013;11:1043-1052.
 17. Luna-Zaizar H, Gonzalez-Moncada AI, Padilla-Lopez EL et al. Thrombin generation and international normalized ratio in inherited thrombophilia patients receiving thromboprophylactic therapy. *Thromb Res* 2015;136:1291-1298.
 18. Whelihan MF, Mann KG. The role of the red cell membrane in thrombin generation. *Thromb Res* 2013;131:377-382.

Vitamine K-antagonist-gerelateerde intracraniële hematomen: een vaste dosis of een variabele dosis protrombinecomplex concentraat?

Rahat A. Abdoellakhan¹, Ishita P. Miah², Nakisa Khorsand³, Karina Meijer¹, Korné Jellema².

¹Afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

²Afdeling Neurologie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

³Ziekenhuisapotheek, OLVG, Amsterdam

Oorspronkelijke artikel:

Abdoellakhan RA, Miah IP, Khorsand N, Meijer K, Jellema K. Fixed Versus Variable Dosing of Prothrombin Complex Concentrate in Vitamin K Antagonist-Related Intracranial Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Neurocrit Care*. 2017;26:64-69.

Introductie

Vitamine K-antagonisten worden wereldwijd veel gebruikt. Een belangrijk risico bij het gebruik van VKA is het oplopen van een intracranieel hematoom (ICH), ofwel een hersenbloeding. Jaarlijks loopt 0,2-1,0% van de VKA-gebruikers een VKA-gerelateerde ICH op^{1,2}. Omgekeerd is circa 20% van alle hersenbloedingen gerelateerd aan antistollingsgebruik, en de daarbij behorende mortaliteitscijfers zijn met 40-60% hoog te noemen¹⁻³. In de behandeling van VKA-gerelateerde ICH is het cruciaal om zo snel mogelijk het anticoagulante effect van VKA te corrigeren⁴. Het is namelijk aangetoond dat dit verdere verergering van de bloeding beperkt⁵⁻⁷, hetgeen geassocieerd is met een betere klinische uitkomst^{8,9}.

Het anticoagulante effect van VKA kan snel gecorrigeerd worden met behulp van protrombinecomplex concentraat (PCC). PCC bevat de vitamine-K afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Hoewel de literatuur er over uit is dat PCC het voorkeursmiddel is bij VKA-gerelateerde bloedingen, bestaat er nog discussie over de juiste dosering en welke 'international normalized ratio' (INR) bij correctie nagestreefd dient te worden.

Er zijn zodoende verschillende doseerstrategieën in omloop. De conventionele manier, zoals beschreven door de fabrikanten van PCC, vereist berekening van de dosering op basis van lichaamsgewicht, INR bij binnenkomst en streef-INR. Een vaste dosis waarbij elke patiënt eenzelfde dosering krijgt, heeft als voordeel dat het geen dosiscalculatie of labwaarden vereist en zou dus sneller toegediend kunnen worden. Deze snelheidswinst zou uiteindelijk de klinische uitkomst, zoals eerder gesteld, ten goede moeten komen. Dit werd al gezien in preliminair onderzoek bij niet-hersenbloedingen, bij gebruik van een vaste dosis van 1.000 internationale eenheden factor IX (IE fIX) PCC¹⁰. Om deze redenen werd in een Nederlands topklinisch ziekenhuis een vaste PCC-dosis van 1.000 IE fIX, overeenkomend met

Corresponderende auteur:

Rahat A. Abdoellakhan, Afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ GRONINGEN, Tel: 070-3217 160, Email: r.a.abdoellakhan@umcg.nl

40 ml Cofact® (Sanquin, Amsterdam), voor VKA-gerelateerde bloedingen geïntroduceerd. Ter evaluatie van deze protocolwijziging is in deze studie retrospectief gekeken naar het succespercentage van de vaste dosis in het bereiken van de streef-INR ($\leq 1,5$) ten opzichte van de variabele dosis bij VKA-gerelateerde ICH. Omdat daarbij vooral de snelheid van INR-correctie cruciaal lijkt voor de klinische uitkomst is de tijd tot infusie en het bereiken van de streef-INR meegenomen als secundaire uitkomst.

Patiënten en methoden

Deze retrospectieve studie vond plaats in een topklinisch ziekenhuis met specifieke expertise op gebied van neurovasculaire en acute neurochirurgische zorg. In dit ziekenhuis veranderde men in november 2013 van PCC-doseerstrategie. Middels een voor-en-na opzet vergeleken we in deze studie vervolgens het effect van de twee verschillende PCC-doseerstrategieën. De opzet van de studie is vooraf getoetst door de lokale METC en niet-WMO plichtig bevonden (METC Zuid Holland West, 14-061).

Patiënten

Patiënten werden geïnccludeerd indien zij minimaal 18 jaar oud waren, VKA-gebruiker waren en een intracranieel hematoom hadden waarbij behandeling met PCC geboden werd. De geïnccludeerde periode was januari 2013 tot augustus 2014, met uitzondering van de overgangsmaand november 2013. Ook eerdere inclusie in de studie was een reden voor exclusie.

Behandeling

Tot november 2013 werden patiënten behandeld met een variabele PCC-dosis zoals aanbevolen door de fabrikant. Dit behelst het berekenen van de PCC-dosis op basis van het (geschatte) lichaamsgewicht van de patiënt, de INR bij binnenkomst en de gewenste streef-INR ($\leq 1,5$). Indien de streef-INR daarmee niet behaald werd, stond het de arts vrij om een aanvullende dosis PCC te geven. Na verandering van het behandelprotocol wer-

den patiënten behandeld met een vaste dosis PCC van 1.000 IE fIX, gevolgd door INR-meting. Indien de streef-INR niet bereikt was, kon men 500 IE fIX additioneel toedienen. Gedurende de gehele bestudeerde periode werd alleen gebruik gemaakt van het PCC product Cofact® (Sanquin BV, Amsterdam).

Eindpunten

Het primaire eindpunt van de studie was het succesvol bereiken van een INR $\leq 1,5$ na de initiële PCC-gift. Secundaire eindpunten waren de tijd tussen aankomst op de spoedeisende hulp en de start van PCC-infusie (deur-tot-naald tijd), het aantal patiënten dat een tweede PCC-gift nodig had, de mediane INR na de initiële PCC-gift, functionele status van de patiënt volgens de 'modified Rankin Scale' (mRS) bij ontslag, tijdsduur van verblijf op de SEH, aantal dagen verblijf op de Intensive Care of Stroke Care Unit, totale duur van de ziekenhuisopname, trombotische- of bloedingscomplicaties gedurende de opname en mortaliteit tijdens opname en 30 dagen na PCC-toediening.

Data verzameling

Zowel digitale als papieren medische dossiers zijn geraadpleegd voor dataverzameling. Data werden verzameld omtrent de baseline karakteristieken (leeftijd, geslacht, gewicht, INR bij binnenkomst, type VKA, type ICH), primaire uitkomst (vervolg-INR tot zes uur na toediening van de eerste gift) en secundaire uitkomsten. De mRS is door twee auteurs (RA en IM) onafhankelijk van elkaar en geblindeerd voor de uitkomst beoordeeld.

Statistische analyse

Statistische analyse is uitgevoerd met behulp van SPSS 22.0 (IBM Corporation, New York). De data is geanalyseerd volgens het 'intention-to-treat'-principe, waarna bevindingen geverifieerd zijn met een 'per-protocol'-analyse. Voor kwantitatieve data zijn Mann-Whitney U toetsen gebruikt en voor categorische data de Fisher's exact toets of de Chi-kwadraattoets.

Resultaten

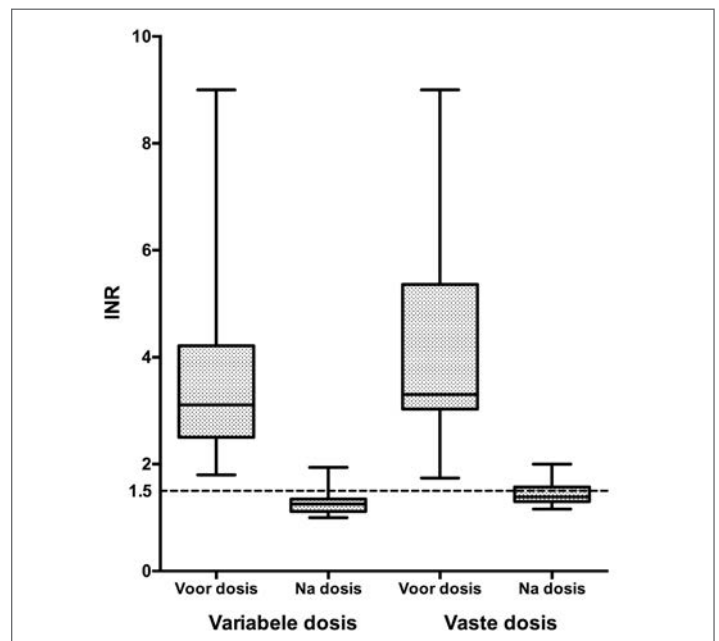
In totaal werden 72 patiënten met een VKA-gerelateerde ICH in de periode tussen januari 2013 en augustus 2014 behandeld met PCC. 19 patiënten voldeden niet aan alle inclusiecriteria, waaronder 6 patiënten die in de maand november 2013 behandeld waren. 25 patiënten konden uiteindelijk meegenomen worden in de variabele dosisgroep en 28 patiënten in de vaste dosisgroep. De baseline karakteristieken zijn te zien in **tabel 1**. De groepen waren onderling vergelijkbaar, ook qua mediane baseline-INR.

Het succesvol bereiken van een INR $\leq 1,5$ na een eerste dosis PCC werd gezien in 96% van de patiënten in de variabele dosisgroep, tegenover 68% in de vaste dosisgroep (**figuur 1**). De details zijn weergegeven in **tabel 2**. De mediane vervolgin- INR was significant hoger voor de vaste dosis. De mediane dosering daarbij

Tabel 1: baseline karakteristieken. Beide groepen zijn gelijk in karakteristieken. INR: 'international normalised ratio'; VKA: vitamine K-antagonist; ICH: intracranieel hematoom;

	Variabele dosis	Vaste dosis
	n=25	n=28
Geslacht (vrouw); n (%)	12 (48%)	14 (50%)
Leeftijd (jaren); mediaan (min-max)	77 (50-91)	77 (52-94)
Gewicht (kg); mediaan (min-max)	79 (61-139)	73 (45-176)
INR ; mediaan (min-max)	3,1 (1,8-9)	3,3 (1,7-9)
VKA Type		
Acenocoumarol; n (%)	6 (24%)	5 (18%)
Fenprocoumon; n (%)	19 (76%)	23 (82%)
Indicatie VKA (atriumfibrilleren); n (%)	18 (72%)	23 (82%)
Oorzaak ICH (traumatisch); n (%)	11 (39%)	10 (40%)
Type ICH		
Intraparenchymaal; n (%)	11 (44%)	16 (57%)
Subduraal; n (%)	8 (32%)	4 (14%)
Subarachnoïdaal; n (%)	4 (16%)	3 (11%)
Overig; n (%)	2 (8%)	5 (18%)

Figuur 1: INR voor en na de initiële PCC-gift in de variabele en vaste dosis groepen. De boxen vertegenwoordigen de interkwartielafstand met mediaan, minimum en maximum waarden aangegeven door horizontale lijnen. De stippellijnen geven het bereiken van de streef-INR $\leq 1,5$ weer.



lag voor de variabele dosis op 1.750 IE tegenover 1.000 IE in de vaste dosisgroep. Twee patiënten (8%) kregen na de variabele dosis een additionele gift PCC, alhoewel één patiënt daarvan al reeds op de streef-INR zat na de eerste gift. Na de vaste dosis kregen negen patiënten (32%) een additionele PCC-gift.

Tabel 2: resultaten primaire uitkomst in de variabele en vaste dosisgroepen.

De groepen verschilden significant van elkaar op alle parameters. PCC: protrombinecomplex concentraat.

	Variabele dosis	Vaste dosis	P-waarde
	(n=25)	(n=28)	
INR \leq 1,5 na initiële PCC gift; n (%)	24 (96%)	19 (68%)	0,013
Additionele dosis gegeven; n (%)	2 (8%)	9 (32%)	0,043
INR na initiële gift; mediaan (min-max)	1,3 (1- 1,9)	1,4 (1,2- 2)	0,001
Initiële PCC-dosis (IE); mediaan (min-max)	1750 (1000- 2500)	1000 (1000- 2500)	0,000
Totale PCC-dosis (IE); mediaan (min-max)	1750 (1000- 2500)	1000 (1000- 3000)	0,005

Tabel 3: resultaten secundaire uitkomstmaten. De deur-tot-naald tijd was onbekend voor drie patiënten in de variabele dosis groep en vijf patiënten in de vaste dosisgroep. PCC: protrombinecomplex concentraat.

	Variabele dosis	Vaste dosis	P-waarde
	(n=25)	(n=28)	
Deur-tot-naald tijd (minuten); mediaan (min-max)	81 (33-231)	60 (24-251)	0,420
Modified Rankin Score \leq 3 bij ontslag; n/totaal (%)	11/21 (52%)	10/23 (44%)	0,773
Mortaliteit			
<i>Bij ontslag; n (%)</i>	3 (12%)	6 (22%)	0,474
<i>30 dagen na PCC-behandeling; n (%)</i>	4 (16%)	7 (25%)	0,509
Opnameduur			
<i>Spoedeisende hulp (uren); mediaan (min-max)</i>	2,7 (0-4,8)	3 (0-7,4)	0,232
<i>Intensive/stroke care unit (dagen); mediaan (min-max)</i>	1,0 (0-17)	2,0 (0-14)	0,088
<i>Totaal verblijf (dagen); mediaan (min-max)</i>	8 (1-43)	11,5 (1-52)	0,643

Er was geen significant verschil waarneembaar met betrekking tot de deur-tot-naald tijd. Klinische uitkomstdata zoals mRS, mortaliteit en opnameduur zijn vermeld in **tabel 3**. Hoewel in beide groepen geen bloedingscomplicaties werden gezien, werden er wel trombotische complicaties gezien in twee patiënten in de variabele dosisgroep (8,3%).

Achteraf is er een subgroep analyse uitgevoerd onder de patiënten met een baseline-INR \leq 4,0. In de variabele dosisgroep bereikten 19 van de 19 patiënten (100%) de streef-INR na de eerste gift PCC, terwijl in de vaste dosisgroep 16 van de 18 patiënten (89%) deze bereikten na de eerste gift ($p=0,230$).

Discussie

Deze retrospectieve studie toont aan dat een initiële vaste dosis van 1.000 IE fix PCC VKA-gerelateerde ICH inferieur is in het behalen van de streef-INR van \leq 1,5 ten opzichte van de variabele dosis.

Een vaste dosis van 1.000 IE fix is daarvoor waarschijnlijk aan de lage kant, gezien deze slechts bij 68% van de patiënten de streef-INR bereikte. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg in onze populatie kan teruggerekend worden dat de mediane dosis 13 IE/kg was in de vaste dosis groep. Ter vergelijking,

andere studies die PCC voor VKA-gerelateerde ICH onderzochten rapporteerden hogere succespercentages bij hogere doses. Zo liet een Frans prospectief observationeel multicenter onderzoek een succespercentage zien van 76,5% bij een variabele dosis van 25 IE/kg¹¹. Een ander Frans prospectief, maar gerandomiseerd, onderzoek rapporteerde succespercentages van 100% in zowel de 25 IE/kg als de 40 IE/kg studiegroepen¹². In onze variabele dosisgroep zagen we bij een mediane dosis van 23 IE/kg een succespercentage van 96%.

Wanneer we in de subgroepanalyse ons beperken tot de patiënten met een INR bij binnenkomst \leq 4,0, dan valt op dat er geen significant verschil is tussen een vaste en variabele dosis met betrekking tot het bereiken van de streef-INR. Het verschil in mediane dosering tussen de groepen, 1.000 IE en 1.750 IE respectievelijk, is daarbij van relevante grootte. Dit dient echter wel met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, gezien de kleine patiëntaantallen in de subgroepanalyse.

De deur-tot-naald tijden in de vaste dosisgroep waren korter, maar niet significant korter. Het is goed mogelijk dat dit gebrek aan significantie te wijten is aan te weinig onderscheidingsvermogen in de toets. Zo liet een eerder onderzoek naar de vaste PCC-dosis bij niet-hersensbloedingen een significante en

klinisch relevante reductie zien in deur-tot-naald tijd. De mediane tijd tot infusie reduceerde in die studie van 160 minuten in de variabele dosis groep naar 130 minuten in de vaste dosis groep. Hoewel de vervolg-INR ook hier voor de vaste dosis significant hoger was na de initiële PCC-gift, was de klinische uitkomst non-inferieur en mogelijk zelfs superieur¹⁰. De hypothese daarachter was dat een kortere tijd tot PCC-infusie een positieve invloed heeft op de klinische uitkomst.

Vervolgstudies met PCC zouden daarom vooral moeten kijken naar het effect op klinische uitkomst, in plaats van de INR als surrogaat parameter. Helaas waren in deze studie klinische uitkomstdata uitgedrukt in functionele uitkomstmaten (bijvoorbeeld mRS, Barthel Index (BI)) niet systematisch gedocumenteerd. mRS bij ontslag was nog te destilleren uit ontslagbrieven en rapporten, maar mRS op de langere termijn niet. Glasgow coma scores werden wel systematisch gedocumenteerd, echter vaak vertroebeld door missende 'verbal'-scores ten gevolge van vaak bij ICH geziene afasie en/of intubatie.

Een sterk punt van deze studie is de beschikbaarheid van real-life data over het gebruik van een vaste PCC-dosering bij hersenbloedingen. Daarnaast was de data rondom de PCC-toediening goed gedocumenteerd, wat aan de kwaliteit van de studie heeft bijgedragen. Een belangrijk zwak punt was de steekproefgrootte, resulterend in weinig power om conclusies te kunnen trekken met betrekking tot de secundaire eindpunten. De steekproefgrootte was echter groot genoeg om een significant verschil aan te kunnen tonen in de primaire uitkomstmaat. Een andere beperking was de retrospectieve aard van de studie, waardoor klinische uitkomstparameters zoals een vervolg-CT of scoring in functionele uitkomstmaten vaak ontbraken.

Samenvattend, zoals studies bij VKA-gerelateerde niet-ICH bloedingen aantonen¹⁰ en aan willen tonen¹³, kan gesteld worden dat de vaste dosering aanzienlijke voordelen heeft boven een variabele dosis. Daarentegen kan bij VKA-gerelateerde ICH, gebaseerd op de bevindingen van deze eerste retrospectieve studie, implementatie van een vaste dosis van 1.000 IE fIX niet aanbevolen worden. Voor ICH is 1.000 IE waarschijnlijk te laag. Vervolgstudies op dit gebied dienen vooral te kijken naar de implicaties van de PCC-dosering op de klinische uitkomst.

Conclusie

Het toepassen van een vaste PCC-dosis van 1.000 IE fIX bij patiënten met een VKA-gerelateerde ICH heeft ertoe geleid dat significant minder patiënten de streef-INR behaalden ten opzichte van een variabele PCC-dosis op basis van lichaamsgewicht en INR. Als gevolg hiervan was additioneel doseren van PCC vaker nodig om de streef-INR toch te behalen. Daarnaast was de tijd tussen binnenkomst in het ziekenhuis en de toediening van PCC niet significant korter wanneer er gebruik werd gemaakt van de

vaste dosis. Nader onderzoek met betrekking tot PCC voor VKA-gerelateerde bloedingen moet uitwijzen wat het effect van de PCC-dosis en de streef-INR is op de klinische uitkomst. ●

Literatuur

1. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36:1588-1593
2. Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands. *Stroke* 2014; 45:268-270
3. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68:116-121
4. Freeman WD, Aguilar MI. Management of warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:271-290
5. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31:170-176
6. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63:1059-1064
7. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313:824-836
8. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66:1175-1181
9. Broderick JP, Broff TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24:987-993
10. Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, et al. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica* 2012; 97:1501-1506
11. Desmettre T, Dubart AE, Capellier G, et al. Emergency reversal of anticoagulation: the real use of prothrombin complex concentrates: a prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thromb Res* 2012; 130:e178-83
12. Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care* 2013; 17:R4
13. Abdoellakhan R. Bloedingen bij gebruikers van vitamine K antagonist: een vaste of variabele dosis protrombine-complexconcentraat? *NedTijdschr Geneesk* 2016; 160:D388.



FEDERATIE VAN NEDERLANDSE
TROMBOSEDIENTEN

Colofon

Redactie: drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer
J. Biedermann, arts-onderzoeker Star-MDC en Erasmus MC ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 1-2018 is vrijdag 23 maart 2018 ● ISSN: 2543-2370
