

Protrombinecomplex: vaste, lage dosering heeft voordelen

Een vaste dosering protrombinecomplex bij de behandeling van bloedingen door vitamine K-antagonisten is net zo effectief als de geregistreerde variabele dosering. Daarnaast is een vaste, veelal lagere dosering goedkoper en kan deze sneller worden toegediend. Dat blijkt uit het promotieonderzoek van Nakisa Khorsand.

Auteur
Nakisa Khorsand

Hersenbloedingen, maagdarmbloedingen, oogbloedingen en spierbloedingen. Ruim vierduizend gebruikers van een vitamine K-antagonist (VKA) in Nederland krijgen jaarlijks ernstige bloedingen. De behandeling hiervan is een klinische uitdaging. Naast het staken van de VKA en het toedienen van vitamine K, kunnen artsen bij een ernstige bloedingscomplicatie protrombinecomplex toedienen.

Nationaal en internationaal onderzoek toont aan dat onduidelijkheid bestaat over de juiste dosering en de optimale doseerstrategie van dit complex van stollingsfactoren. De geregistreerde dosering is variabel en hangt af van het gewicht van de patiënt, de (hoge) uit-

gangs-INR en de gewenste INR [*international normalized ratio*]. Maar het kost waardevolle tijd om deze parameters uit te zoeken en te bepalen als een patiënt met een levensbedreigende bloeding op de spoedeisende hulp binnenkomt.

Daarom verrichtten wij onderzoek naar een eenvoudige, maar veilige en kosteneffectieve doseringsstrategie. Wij vergeleken een vaste dosering protrombinecomplex, onafhankelijk van de parameters, met de variabele dosering, bij patiënten met ernstige, door VKA veroorzaakte bloedingen. Hierover was tot nu toe weinig bekend. Daarnaast voerden we een follow-up studie uit naar de gevolgen van het wel of niet opnieuw starten van de VKA na de bloeding.

Vaste dosering versus variabel

Protrombinecomplex bestaat uit de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Deze eiwitten zijn afkomstig uit het bloed van gezonde donoren. Na intraveneuze toediening nemen deze factoren direct deel aan het stollingsproces en is hun effect op de stolling direct zichtbaar of meetbaar. De dosering van protrombinecomplex is gebaseerd op de stollingsfactor IX.

In twee topklinische ziekenhuizen, beide verbonden aan de Apotheek Haagse Ziekenhuizen, includeerden wij 240 patiënten die vanaf november 2007 tot juli 2010 protrombinecomplex kregen vanwege een ernstige bloeding tijdens het gebruik van een VKA

Belangenverstrengeling en financiële ondersteuning: dr. N. Khorsand kreeg subsidies van Sanquin voor de studies uit haar proefschrift.

Besparing: maximaal € 2100 per patiënt

De behandeling met een vaste, lage dosering van protrombinecomplex levert per patiënt een gemiddelde besparing op van € 1634 tot € 2100 op de totale behandelkosten voor een VKA-geassocieerde bloeding, vergeleken met de variabele dosering. Dat bleek uit ons kostenonderzoek. Daarin stelden wij de vraag of de kostenbesparing door minder gebruik van protrombinecomplex teniet zou worden gedaan door hogere kosten van andere, gerelateerde interventies zoals meer bloedtransfusies, meer ingrepen en langere opname op de intensive care.

Voor deze studie includeerden wij 137 patiënten (59 voor de vaste versus 78 voor de variabele dosering) die met protrombinecomplex werden behandeld voor een VKA-geassocieerde bloeding, en hebben we alle ziekenhuiskosten meegenomen die aan de bloeding waren gerelateerd. De kosten per eenheid waren gebaseerd op cijfers van de financiële afdeling van het ziekenhuis.

(met uitzondering van hersenbloedingen). In het ene ziekenhuis kregen 101 patiënten een vaste dosering van 1040 IE factor IX (cohort 1) en in het andere ziekenhuis kregen 139 patiënten een variabele, veelal hogere, dosering protrombinecomplex (cohort 2). We testten de hypothese dat de behandeling met de vaste dosering protrombinecomplex minstens 'even goed' (niet-inferieur) zou zijn als de behandeling met de variabele dosering. Een verschil van maximaal 4% in de uitkomst betitelden wij 'even goed'. Van de patiënten met de vaste dosering bereikte 92% de gewenste INR versus 95% van degenen met de variabele dosering (risicoverschil -2,99% met een 90%-betrouwbaarheidsinterval van -8,6 tot 2,7). Onze vooraf vastgestelde marge van 4% werd dus niet behaald, aangezien het 90%-betrouwbaarheidsinterval de grens van -4% overschrijdt.

Hoewel de gewenste INR niet altijd werd behaald, zagen we wel een goede klinische uitkomst bij 96% van de patiënten uit de vaste doseringsgroep versus 88% in de variabele doseringsgroep (risicoverschil 8,3%, 90%-betrouwbaarheidsinterval 2,7 tot 13,9). Dat was het geval wanneer: de bloeding was gestopt, het hemoglobinegehalte niet verder daalde of het hemoglobinegehalte boven 4 mmol/l (65 g/l) lag, geen transfusie meer nodig was, de systolische bloeddruk 90 mmHg of meer bedroeg of geen tweede gift protrombinecomplex noodzakelijk was.

In beide cohorten vergeleken wij ook de tijd tot de start van de protrombinecomplex-infusie. Deze tijd bleek gemiddeld dertig minuten korter te zijn bij het gebruik van de vaste dosering: 130 minuten in de groep met vaste dosering versus 160 in de groep met variabele dosering ($P < 0,05$).

Klinische uitkomst

Met deze resultaten tonen wij aan dat dat een vaste dosering van 1040 IE factor IX (40 ml) per patiënt even effectief is als de vaak hogere variabele dosering van gemiddeld 1580 IE (60 ml) bij het behandelen van een ernstige VKA-bloeding (zie het kader voor de kostenbesparing). Wel daalde de INR met de vaste dosering minder dan met de variabele dosering. Maar we zagen met beide behandelstrategieën evenveel patiënten met een goede klinische uitkomst. Die bleek dus niet altijd gerelateerd te zijn aan de daling van de INR, terwijl de behandeling met protrombinecomplex er doorgaans op gericht is de INR te normaliseren.

Of de significant verkorte tijd tot de start van de protrombinecomplex-infusie een positieve invloed heeft op de klinische uitkomst, moet verder worden onderzocht. Onze studie was niet primair opgezet om deze relatie te onderzoeken.

Herstarten van VKA

Met onze follow-up studie wilden we in kaart brengen hoeveel patiënten die met

**DE VASTE
DOSERING
WORDT
GEMIDDELD
DERTIG
MINUTEN
SNELLER
TOEGEDIEND**

PROTROMBINECOMPLEX (COFACT)
BESTAAT UIT DE VITAMINE
K-AFHANKELIJKE STOLLINGSFACTO-
REN II, VII, IX EN X AFKOMSTIG UIT HET
BLOED VAN GEZONDE DONOREN.



PATIËNTEN DIE BEHANDELING MET PROTROM- BINECOMPLEX OVERLEVEN ZIJN ZEER KWETSBAAR

protrombinecomplex succesvol waren behandeld, daarna doorgingen met de VKA of deze stakten. Verder waren we geïnteresseerd in het aantal nieuwe ernstige bloedingen en sterftes. We volgden alle overlevenden (189) uit de eerder beschreven cohorten met een mediane follow-up van 23 maanden.

Na de bloeding startte 74% opnieuw met de VKA, terwijl 26% de behandeling stakte. Er waren geen verschillen in leeftijd en voorgeschiedenis van ernstige bloedingen tussen de patiënten die de VKA opnieuw gingen gebruiken en degenen die de VKA stakten. Het staken leek vooral af te hangen van de gezondheidsstatus van de patiënt, aangezien dit voornamelijk gebeurde bij de ziekere patiënten.

Het percentage patiënten dat een nieuwe ernstige bloeding kreeg of stierf, lag hoog. Zo kreeg 29% van de patiënten per jaar een

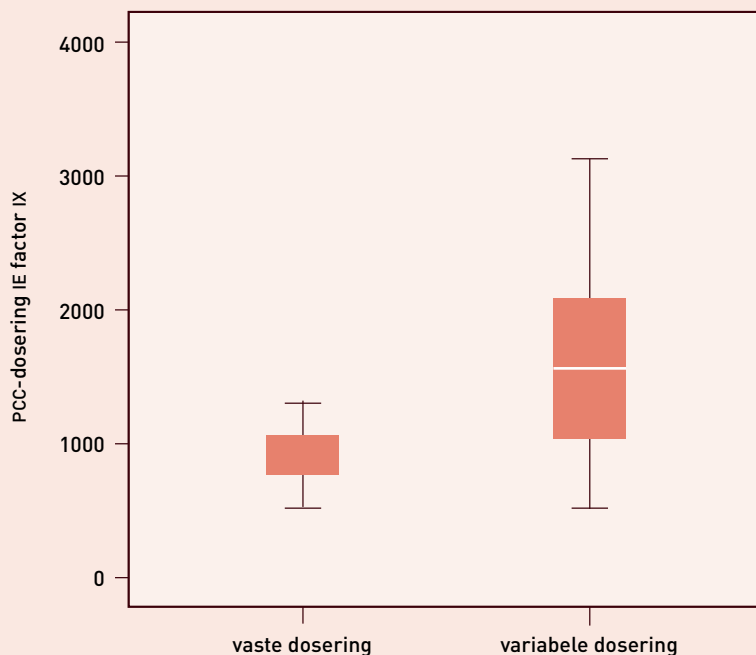
nieuwe ernstige bloeding en stierf jaarlijks 22% van de patiënten. We vonden een associatie tussen het optreden van een nieuwe bloeding en een voorgeschiedenis van meer dan één ernstige VKA-bloeding.

De sterfte was vooral gerelateerd aan een hogere leeftijd en een slechtere gezondheidsstatus van deze patiënten vergeleken met degenen die gedurende de follow-up in leven waren. Daarnaast zagen we dat de patiënten die tijdens de follow-up overleden, vaker de VKA hadden gestopt nadat de ernstige bloeding met protrombinecomplex was behandeld.

Onze studie toont aan dat patiënten die een behandeling met protrombinecomplex overleven zeer kwetsbaar zijn. Ze hebben een verhoogd risico om opnieuw een ernstige bloeding te krijgen wanneer een VKA wordt gecontinueerd, en om te overlijden. Verder onderzoek zal moeten aantonen of het aantal bloedingen in de voorgeschiedenis moet worden meegewogen bij het besluit om de VKA al dan niet opnieuw te starten nadat de patiënt is behandeld voor een ernstige bloeding.

MEDIANE DOSERING PER PATIËNT WAS 1000 IE FACTOR IX IN HET VASTE DOSERINGSCOHORT EN 1500 IE FACTOR IX IN DE VARIABLE DOSEERSTRATEGIE COHORT.

Met vaste dosering PPC is een derde minder nodig



Conclusie

In de zoektocht naar de optimale, veilige, kosteneffectieve doseerstrategie van protrombinecomplex voor de behandeling van VKA-bloedingen, voegt dit onderzoek waardevolle gegevens toe aan de bestaande kennis.

Ten eerste zien we dat er een slechte relatie bestaat tussen de hoogte van INR en de klinische uitkomst van de behandeling. Ten tweede blijkt een snellere inzet van de behandeling met protrombinecomplex van groot belang voor een succesvol klinisch effect.

Ten slotte lijkt een strategie met een vaste protrombinecomplex-dosering in de klinische praktijk minstens even goed te werken als die met variabele dosering. ■

Dr. Nakisa Khorsand is ziekenhuisapotheker in de Apotheek Haagse Ziekenhuizen in Den Haag. Zij promoveerde op 22 oktober 2014 in Groningen op het proefschrift *Optimal dosing strategy for prothrombin complex concentrate*. Promotoren waren prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans en prof. dr. K. Meijer; copromotoren waren dr. R.M. van Hest en dr. N.J.G.M. Veeger.