

Vaste versus variabele dosering protrombinecomplex bij couperen van cumarinetherapie (PROPER-studie)

N. Khorsand ^{a*}, N.J.G.M. Veeger ^b, J. Heidt ^c, J.W.P.M. Overdiek ^d, R.M. van Hest ^e en K. Meijer ^f

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Apotheek Haagse Ziekenhuizen en HagaZiekenhuis, Den Haag.

^b Klinisch epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^c Internist in opleiding, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag.

^d Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen en Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag.

^e Ziekenhuisapotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen en HagaZiekenhuis, Den Haag.

^f Internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen.

* Correspondentie: n.khorsand@ahz.nl.

KERNPUNTEN

- In Nederland wordt voor het couperen van een cumarine-effect steeds vaker een vaste dosering van 40 ml protrombinecomplex toegepast in plaats van de geregistreerde variabele dosering.
- In deze studie is een vaste dosering van 40 ml protrombinecomplex voor het eerst vergeleken met de geregistreerde variabele dosering.
- Minder vaak behalen van de streef-INR bij toepassing van een vaste lage dosering protrombinecomplex gaat niet gepaard met een lagere klinische stabiliteit.
- Een lage, vaste dosering protrombinecomplex leidt tot sneller en eenvoudiger handelen en tot een aanzienlijke kostenbesparing.

Inleiding

De behandeling met cumarines kent veel bloedingscomplicaties [1]. Het effect van cumarines kan gecoupeerd worden door toediening van vitamine K, waarbij verlaging van de INR na 6-24 uur intreedt [2]. Voor een snellere correctie van de stolling dient men de deficiënte factoren te suppleren met protrombinecomplex [3, 4].

In plaats van de geregistreerde variabele dosering van protrombinecomplex op basis van lichaamsgewicht, uitgangsinr en streef-INR passen steeds meer ziekenhuizen een vaste dosering toe. Een lage, vaste dosering kan leiden tot sneller handelen en tot kostenbesparing.

De variabele dosering protrombinecomplex is in 2001 vergeleken met een vast doseerschema [5]. In dit prospectieve, gerandomiseerde onderzoek zijn 93 patiënten behandeld met een vaste dosering van 20 ml (n = 47) of een variabele dosering (n = 46). De gewenste INR (<1,5 of <2,1, vooraf vastgesteld door de behandelend arts) werd bereikt bij 43% en 87% van de patiënten met de vaste dosering respectievelijk de variabele dosering.

ABSTRACT

Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy

OBJECTIVE

To investigate the clinical outcome of two dosing strategies of prothrombin complex concentrate (PCC). Although PCC is often used to counteract vitamin K antagonist (VKA) therapy, evidence regarding the optimal dose for this indication is lacking. In Dutch hospitals, either a variable dose based on body weight, initial and target INR or a fixed dose strategy is used.

DESIGN

The presented PROPER-study is a prospective, observational, non-inferiority cohort study.

METHODS

Consecutive patients receiving PCC for VKA reversal because of a major non-cranial bleeding were enrolled in two cohorts. In cohort 1, patients were treated according to the fixed dose strategy and in cohort 2 according to the variable dose strategy. Study endpoints were proportion of patients reaching the target INR <2, successful clinical outcome, actually reached INR, and actual dose of PCC used.

RESULTS

At the time of this interim analysis, 64 and 103 patients were included in cohort 1 and 2, respectively. Target INR was reached in 92% of patients in cohort 1 versus 97% in cohort 2. Successful clinical outcome was seen in 94% in cohort 1 versus 86% in cohort 2. Median INR decreased from 6.0 to 1.5 in cohort 1 with a median dose of 40 ml PCC versus 5.9 to 1.4 with a median dose of 60 ml PCC in cohort 2.

CONCLUSION

The PROPER study shows that target INR is reached in fewer patients in the fixed dose cohort compared to the variable dose cohort. This does not result in less successful clinical outcome.

Khorsand N, Veeger NJGM, Heidt J, Overdiek JWPM, van Hest RM, Meijer K. Vaste versus variabele dosering protrombinecomplex bij couperen van cumarinetherapie (PROPER-studie). PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1102.

Omdat op basis van deze resultaten een vaste dosis van 20 ml onvoldoende lijkt, is in het Medisch Centrum Haaglanden een oriënterend onderzoek uitgevoerd waarin een vaste dosering van 40 ml protrombinecomplex (n = 35) vergeleken is met de variabele dosering (n = 32). De streef-INR van <2,0 of <1,5 werd bij 70% van de patiënten in de vastedoseringsgroep behaald versus 84% van de patiënten in de variabeledoseringsgroep.

TABEL 1
Patiëntkarakteristieken

Cohort	1	2	p-waarde
N	64	103	
Man	53%	52%	1,00
Leeftijd (mediaan, spreiding)	76 (37-95)	78 (23-98)	0,56
Gewicht (mediaan, spreiding)	73 (36-136)	75 (44-154)	0,41
Vitamine-K-antagonist: fenprocoumon	91%	87%	0,62
Vitamine-K-antagonisttherapie korter dan drie maanden	16%	19%	0,68
Indicatie vitamine-K-antagonist			0,79
• atriumfibrilleren	56%	56%	
• diepveneuze trombose (primair/secundair/pulmonaire embolie)	25%	26%	
• mechanische hartklep	13%	15%	
• overige indicaties	6%	3%	
Comedicatie: trombocytenaggregatieremmers	16%	9%	0,22
Initiële INR (mediaan, spreiding)	6,0 (2,1-7,6)	5,9 (1,8-7,6)	0,83
Indicatie protrombinecomplex			0,41
• gastro-intestinale bloeding	58%	50%	
• trauma	3%	8%	
• spierhematoom	6%	10%	
• intraperitoneaal	8%	3%	
• bloedneus/hemoptoë	8%	15%	
• doorgeschoten INR bij instabiele patiënt	9%	7%	
• overige indicaties	8%	8%	

Deze oriënterende studie heeft geleid tot het opzetten van het PROPER-onderzoek om de vaste dosering van 40 ml protrombinecomplex in een prospectieve setting te vergelijken met de variabele dosering.

Methoden

Studieopzet en patiëntenpopulatie

In dit prospectieve, observationele cohortonderzoek op niet-inferioriteit zijn de behandelingsresultaten van protrombinecomplex (Cofact) bij cumarinegebruikers met elkaar vergeleken volgens twee doseringsstrategieën in twee topklinische ziekenhuizen. De vaste dosering van 40 ml werd in het Medisch Centrum Haaglanden (cohort 1) toegepast en de variabele geregistreerde dosering in het HagaZiekenhuis (cohort 2). Omdat ieder ziekenhuis de eigen standaardbehandeling toepaste, beoordeelde de medisch-ethische toetsingscommissie deze studie niet als onderworpen aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Alle cumarinegebruikers die zich presenteerden met een indicatie voor protrombinecomplex zijn geïnccludeerd. Patiënten met een indicatie wegens een ingreep of intracraniale bloeding zijn geëxcludeerd.

Uitkomstparameters

De primaire uitkomstparameter was het behalen van de streef-INR <2. Secundaire eindpunten waren het aantal klinisch stabiele

patiënten en de werkelijk behaalde INR na toediening van protrombinecomplex, het toegediende volume protrombinecomplex en het aantal patiënten die een tweede gift nodig hadden. Gedurende de ziekenhuisopname is het optreden van klinische gebeurtenissen geregistreerd, gedefinieerd als (her)bloeding, trombo-embolie of overlijden.

Gegevensverzameling en statistische analyse

Bij uitgifte van protrombinecomplex werd de patiënt automatisch aangemeld voor de studie. Indien de patiënt voldeed aan de inclusiecriteria, werd de INR vlak voor en zo snel mogelijk na de toediening van protrombinecomplex (tot maximaal vier uur erna) gemeten. De behandelend arts beoordeelde vervolgens of de patiënt voldoende klinisch gestabiliseerd was [definitie conform de International Society on Thrombosis and Haemostasis [6]: geen zichtbare bloeding, geen verdere hemoglobinedaling of hemoglobinegehalte >4mmol/l (65 g/l), geen transfusiebehoefte meer, systolische bloeddruk >90 mmHg] en of een tweede gift noodzakelijk was.

De studiegrootte was gebaseerd op de hypothese dat de toediening van een vaste dosering van 40 ml protrombinecomplex niet-inferieur is aan de variabele dosering. Uitgaande van een adequate respons bij 99% van de patiënten in cohort 2 (daling INR tot <2) en een maximaal geaccepteerd verschil van 4% (initieel 95% adequate respons) voor cohort 1, had de studie een power van ten minste 90% met een α van 5% bij een studiegrootte van tweemaal 106 patiënten.

Een adequate respons is gerapporteerd als percentage, waarbij het verschil tussen cohorten is weergegeven als absoluut risicoverschil, met het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95). De verschillen in patiëntkarakteristieken zijn geëvalueerd met een fisher-exacttest of een chikwadraattest voor categorische en een wilcoxon-toets voor continue gegevens (gepresenteerd als mediaan plus spreiding). Een p-waarde $<0,05$ (dubbelzijdig) werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

Van november 2007 tot juni 2009 zijn 64 en 103 patiënten geïncleudeerd in cohort 1 respectievelijk cohort 2. De inclusie voor deze studie loopt nog door. De patiëntkarakteristieken zijn opgenomen in tabel 1. Tussen beide cohorten bestonden geen significante verschillen.

Van 5 patiënten per cohort ontbraken de INR-gegevens direct na de toediening van protrombinecomplex. De streef-INR <2 werd bereikt bij 92% in cohort 1 en bij 97% in cohort 2. Het absolute risicoverschil bedroeg 5%, met een BI95 van -3 tot 13 . Klinische stabiliteit na de eerste gift werd in cohort 1 waargenomen bij 94% en in cohort 2 bij 86% van de patiënten (risicoverschil -7% , 95BI -16 tot 2).

De initiële mediane INR was $6,0$ ($2,1-7,6$) en $5,9$ ($1,8-7,6$) in cohort 1 respectievelijk cohort 2 ($p = 0,83$) en daalde na de toediening van protrombinecomplex in cohort 1 tot $1,5$ ($1,0-2,7$) en in cohort 2 tot $1,4$ ($1,0-3,9$) ($p = 0,31$) (figuur 1). Voor het behalen van deze resultaten kregen de patiënten 40 ml ($10-60$) protrombinecomplex in cohort 1 versus 60 ml ($20-100$) in cohort 2 ($p < 0,001$). In cohort 1 kreeg 1 patiënt een tweede gift protrombinecomplex tegen 4 patiënten in cohort 2 ($p = 0,65$) (tabel 2).

In ieder cohort is melding gedaan van diepveneuze trombose bij 1 patiënt. Mortaliteit tijdens de ziekenhuisopname kwam voor bij 11 (17%) en 30 (29%) patiënten in cohort 1 respectievelijk cohort 2 ($p = 0,097$). In cohort 1 overleed 1 patiënt aan een fatale bloeding; in cohort 2 overleden 6 patiënten aan een fatale bloeding en 1 patiënt vermoedelijk aan een longembolie.

Beschouwing

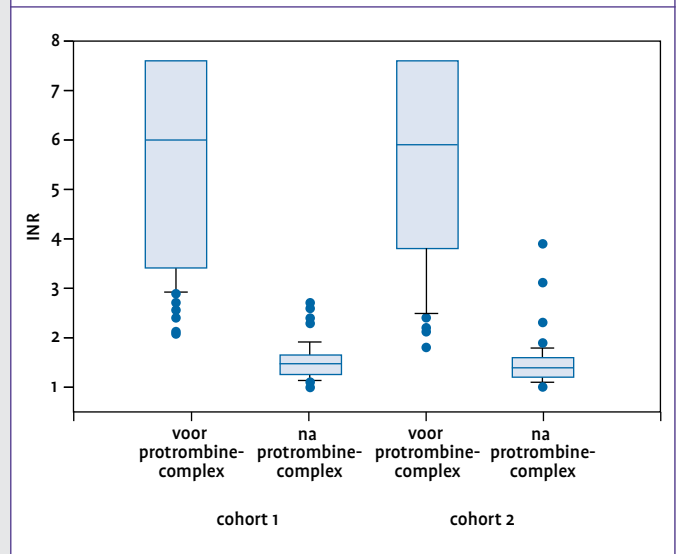
In dit onderzoek leidt toediening van protrombinecomplex volgens een vaste doseringsstrategie bij 92% van de patiënten tot de gewenste INR, bij wie 94% als klinisch stabiel beoordeeld wordt ongeacht de behaalde INR. In de variabele groep wordt ondanks het behalen van de INR bij 97% van de patiënten, 86% beoordeeld als klinisch stabiel.

Omdat de beoogde inclusie nog niet gehaald is, is het te vroeg om een uitspraak omtrent de niet-inferioriteit van de vaste dosering te doen. De tot nu toe behaalde resultaten geven echter aanwijzingen dat ondanks het minder vaak halen van de beoogde INR (verschil $>4\%$), een vaste dosering niet slechter is in het bereiken van klinische stabiliteit bij een significant lagere toegediende hoeveelheid protrombinecomplex.

In de vastedoseringsgroep is van 4 klinisch stabiele patiënten de INR na toediening van protrombinecomplex niet gemeten in verband met direct ontslag na snel herstel van de patiënt. In de variabeledoseringsgroep ontbreken de INR-gegevens van 3 patiënten juist vanwege klinische instabiliteit en mortaliteit

FIGUUR 1

Verandering INR na toediening protrombinecomplex (Cofact)



direct na of tijdens de toediening van protrombinecomplex. Deze gemiste gegevens zouden een verklaring kunnen zijn voor het lagere percentage patiënten met de gewenste INR <2 in de vaste doseringsgroep ondanks de hoge klinische stabiliteit. Een sterk punt van PROPER-studie is dat de geïncleudeerde patiënten een goede afspiegeling zijn van de dagelijkse praktijk. Alle patiënten die volgens de behandelend arts in aanmerking kwamen voor protrombinecomplex, zijn geïncleudeerd, ongeacht leeftijd of ernst van de (co)morbiditeit. Dit in tegenstelling tot bestaande literatuur, waar vaak veel exclusiecriteria gehanteerd worden, zoals een levensverwachting van minder dan drie maanden of een progressieve fatale comorbiditeit [7, 8]. Een zwak punt van de PROPER-studie is het ontwerp, zonder randomtoewijzing van te onderzoeken behandelingen. Mogelijk verschillen de patiëntenpopulaties en de standaardzorg van beide deelnemende ziekenhuizen van elkaar. Gezien het ontbreken van verschillen tussen beide cohorten in patiëntkarakteristieken en indicaties voor protrombinecomplex, zijn er echter geen aanwijzingen dat de manier van patiëntselectie heeft geleid tot vertekening van de resultaten.

Bij de resultaten valt op dat de mortaliteit in de variabeledoseringsgroep hoger lijkt uit te vallen dan in de vastedoseringsgroep. Dit verschil is niet te verklaren uit een hogere incidentie van veneuze trombotische complicaties als gevolg van het grotere toegediende volume protrombinecomplex in de variabeledoseringsgroep.

Ondanks vele effectiviteitstudies [9] omvat de literatuur slechts drie studies die een uitspraak doen over de optimale dosering van protrombinecomplex. Het onderzoek waarbij een vaste dosering van 20 ml protrombinecomplex is vergeleken met een variabele dosering is reeds besproken in de inleiding [5]. De twee overige studies pleiten voor een dosering onafhankelijk van de initiële INR, waarbij Evans e.a. [10] 30 IE/kg lichaamsgewicht (overeenkomend

TABEL 2
Uitkomstparameters

	Cohort 1 (n = 64)	Cohort 2 (n = 103)	Statistiek
Streef-INR <2 behaald	92% (54/59)	97% (95/98)	Δ 5% (BI95 -3-13)
Stabiel na protrombinecomplex	94%	86%	Δ -7% (BI95 -16-2)
INR na behandeling (mediaan, spreiding)	1,5 (1,0-2,7)	1,4 (1,0-3,9)	p = 0,31
Toegediend per patiënt (mediaan, spreiding)	40 ml (10-60)	60 ml (20-100)	p <0,001
Tweede gift protrombinecomplex	2%	4%	p = 0,65

Δ: risicoverschil

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

met ongeveer 1,5 ml/kg Cofact) en Yasaka e.a. [11] een vaste dosis van 500 IE (overeenkomend met 20 ml Cofact) adviseren. Beide studies hebben tekortkomingen. De eerste omvat slechts 10 patiënten, de tweede stelt een bovengrens aan de initiële INR (<5,0).

Conclusie

Tussentijdse evaluatie van de PROPER-studie laat zien dat patiënten die zijn behandeld volgens een vaste dosering, minder vaak de beoogde INR bereiken. Dit gaat niet gepaard met verminderde klinische stabiliteit. Definitieve conclusies kunnen worden getrokken wanneer de inclusie van de PROPER-studie is voltooid (naar verwachting eind 2010).

Gebaseerd op het registratieonderzoek van N. Khorsand.

Sinds 1 mei 2010 wordt N. Khorsand bij dit onderzoek financieel ondersteund Sanquin bv.

LITERATUUR

- 1 Paraleti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348:423-8.
- 2 Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001;115:145-9.
- 3 Baglin T. Management of warfarin (coumarin) overdose. *Blood Rev*. 1998;12:91-8.
- 4 Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol*. 2001;114:271-80.
- 5 van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, et al. Gebruik van protrombinecomplex onderzocht. Correctie van therapie met anticoagulantia. *Pharm Weekbl*. 2001;136(3):84-7.
- 6 Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4.
- 7 Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008;6:622-31.
- 8 Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: a prospective clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:565-70.
- 9 Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83:137-43.
- 10 Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol*. 2001;115:998-1001.
- 11 Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2005;115:455-9.