

# Trombocytentransfusie voor patiënten met een intracerebraal hematoom die trombocytenaggregatieremmers gebruiken: de PATCH-studie

**Auteurs** K. de Gans, Y.B. Roos en M.M.W. Koopman

**Trefwoorden** beroerte, intracerebraal hematoom, trombocytentransfusie

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:198-200)

## Achtergrond

Patiënten met een primair intracerebraal hematoom (ICH) hebben een slechte prognose. Na 1 jaar is 70% overleden of afhankelijk.<sup>1</sup> Een belangrijke onafhankelijke voorspeller voor de uitkomst is het hematoomvolume.<sup>2</sup> Een groter volume is geassocieerd met een slechtere uitkomst.<sup>3</sup> In de eerste 6 uur neemt het volume van het hematoom vaak langzaam toe. Deze hematoomgroei treedt op bij ten minste 38% van alle ICH-patiënten (zie *Figuur 1*).<sup>4</sup> Als de patiënten trombocytenaggregatieremmers (TAR's) gebruiken ten tijde van het ontstaan van de hersenbloeding, is de kans op hematoomgroei nog groter en de uitkomst dus slechter.<sup>5</sup> Op dit moment zijn er geen behandelingsopties behoudens het staken van de medicatie.

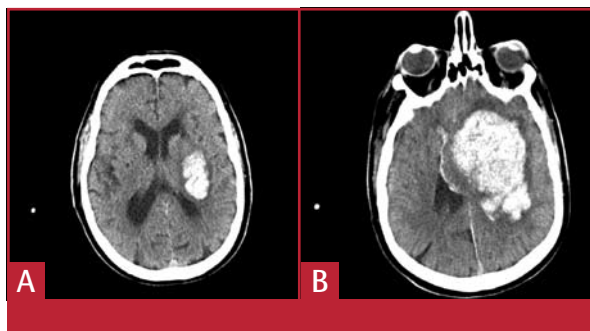
Recentelijk zijn de resultaten gepubliceerd van een studie naar het effect van recombinant factor VIIa bij ICH-patiënten.<sup>6</sup> Iedere patiënt met een bloeding kon worden geïncludeerd onafhankelijk van de leeftijd, de grootte van het hematoom, het bloed in de hersenkamers of het gebruik van TAR's. Uit de resultaten bleek dat recombinant factor VIIa wel de hematoomgroei remt, maar niet de uitkomst van de patiënt na 6 maanden verbeterd. Het lijkt erop dat de inclusiecriteria te ruim waren.

## Studieopzet

In de 'Platelet Transfusion in Cerebral Haemorrhage' (PATCH)-studie zal onderzocht worden of de behandeling met trombocytentransfusie de he-

matoomgroei remt en daardoor de uitkomst wordt verbeterd van patiënten met een ICH die trombocytenaggregatieremmers gebruiken. De PATCH-studie heeft een 'probe' studieopzet, het is een prospectieve, gerandomiseerde studie met een open behandeling en een blinde eindpuntmeting. Aangezien de patiënt en de behandelaar op de hoogte zijn van de gegeven behandeling, is het uiterst belangrijk dat degene die de uitkomst scoort na 3 maanden niet van de behandeling op de hoogte is. De PATCH-studie is een multicenterstudie waaraan ongeveer 25 Nederlandse ziekenhuizen zullen meedoen.

In *Figuur 2* is het inclusieschema weergegeven. De te includeren patiënten zijn minimaal 18 jaar oud en hebben een spontaan, supratentorieel ICH met een maximaal hematoomvolume van 150 cc en kunnen binnen 6 uur na het ontstaan van de klachten starten met de behandeling. Ze mogen niet bekend zijn met een trombopenie, geen orale antistolling gebruiken en nooit een transfusiereactie hebben doorgemaakt. Er zullen 190 patiënten in de PATCH-studie geïncludeerd worden. De ene helft wordt behandeld met een eenmalige transfusie van 1 of 2 trombocytenconcentraten van 5 donors, de andere helft krijgt de nu gebruikelijke standaardbehandeling zonder transfusie. Het aantal eenheden dat gegeven wordt, is afhankelijk van het soort trombocytenaggregatieremmer dat gebruikt werd. Bij gebruik van acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, dipyridamol of een combinatie wordt volstaan met een eenheid van 5 donors, maar bij clopidrogrel worden 2 eenheden gegeven. Het primaire eindpunt is de neurologische toestand van de patiënten na 3 maan-

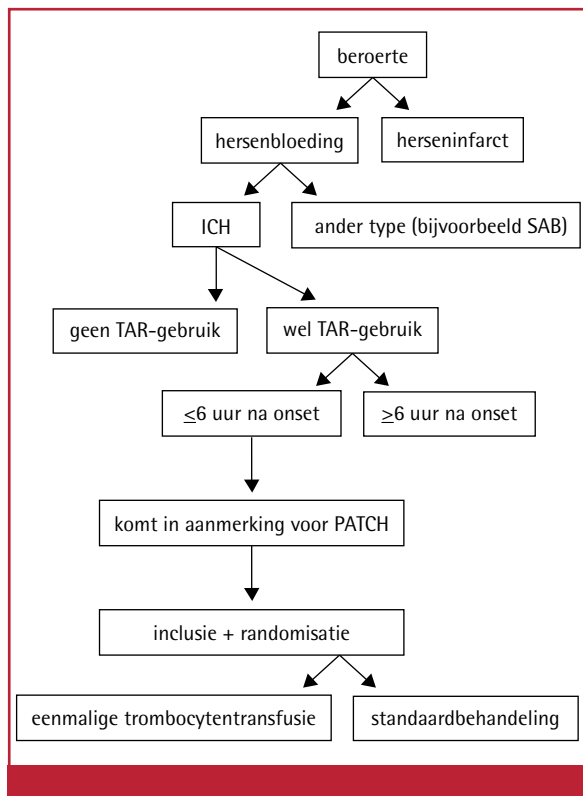


**Figuur 1.** CT-scan van de hersenen bij een 70-jarige man met een primair intracerebraal hematoom. A. CT-hersenen gemaakt 3 uur nadat plotseling een rechtszijdige verlamming van arm en been ontstaan was. B. Vergelijkbare coupe van een tweede scan, gemaakt 3 uur na de eerste, met evidente toename van het hematoomvolume.

den gescoord met de 'modified rankin scale'. Dit is een schaal met een bereik van 0 (geen symptomen) tot 6 (overleden), die veel gebruikt wordt in beroerte-onderzoek. Voor de analyse zal gedichotomiseerd worden tussen 3 en 4, waarbij 4-6 gedefinieerd wordt als 'slechte uitkomst' (overleden of afhankelijk van anderen). De belangrijkste secundaire eindpunten zijn: het optreden van hematoomgroei, het optreden van complicaties, de overleving, de mate van handicap gescoord met de 'Amsterdam Linear Disability Scale' (ALDS), de opbrengst van de transfusie weergegeven als 'corrected count increment', en de kosteneffectiviteit. Om in de populatie een absolute reductie te bewerkstelligen van 20% voor het optreden van dood of afhankelijkheid, zijn in totaal 190 patiënten nodig.

### Substudies

In 2 substudies zal geprobeerd worden de factoren te vinden die kunnen voorspellen welke patiënt last krijgt van hematoomgroei en dus gebaat zou kunnen zijn bij trombocytentransfusie. Ten eerste zal in enkele participerende centra bij binnenkomst een CT-angiografie van de hersenvaten gemaakt worden. Contrastextravasatie in het hematoom lijkt een goede voorspeller voor latere hematoomgroei. Ten tweede zal in enkele centra met behulp van laboratoriumtests de trombocytenuitkomst voor en na transfusie gemeten worden alsook de mate van trombinegeneratie. Testresultaten van voor en na de transfusie zullen met elkaar vergeleken worden en gecorreleerd worden aan de uitkomstmaten. In alle centra zijn de neurologen degenen die de pa-



**Figuur 2.** Inclusieschema van de 'Platelet Transfusion in Cerebral Haemorrhage' (PATCH)-studie. ICH=intracerebraal hematoom, SAB=subarachnoïdale bloeding, TAR=trombocytenuitkomstremmer.

tiënten zullen includeren. Als gerandomiseerd wordt naar trombocytenuitdienting dan zal de patiënt getransfundeerd worden volgens de in het ziekenhuis geldende richtlijnen.

### Referenties

1. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebro-vascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project -- 1981-86. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subdural haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:16-22.
2. Franke CL, Van Swieten JC, Algra A, Van Gijn J. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:653-7.
3. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al.; For the recombinant activated factor VII intracerebral hemorrhage trial investigators. Hematoma growth is a determinant for mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-81.
4. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T,

Sauerbeck L, et al. Early haemorrhage growth in patients with intracerebral haemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.

5. Cantalapiedra A, Gutierrez O, Tortosa JJ, Yanez M, Duenas M, Fernandez Fontecha E, et al. Oral anticoagulant treatment: Risk factors involved in 500 intracranial hemorrhages. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:113-20.

6. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al.; FAST trial investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127-37.

Ontvangen 17 juni 2008, geaccepteerd 27 juni 2008.

## Correspondentieadres

Dhr. drs. K. de Gans, AIOS Neurologie  
Dhr. dr. Y.B. Roos, neuroloog

Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Neurologie, H2-222  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
Tel.: 020 566 91 11 (sein 59385)  
E-mailadres: k.degans@amc.uva.nl

Mw. dr. M.M.W. Koopman, internist

Sanquin Bloedbank regio Noord-West  
Klinisch Consultatieve Dienst  
Postbus 85070  
3508 AB Utrecht

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: dhr. dr. Y.B. Roos en dhr. drs. K. de Gans ontvingen voor de PATCH-studie een subsidie van ZonMw.