



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards better prognostic and diagnostic strategies for major obstetric haemorrhage

Gillissen, A.

Citation

Gillissen, A. (2019, September 11). *Towards better prognostic and diagnostic strategies for major obstetric haemorrhage*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/77440>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/77440>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/77440>

Author: Gillissen, A.

Title: Towards better prognostic and diagnostic strategies for major obstetric haemorrhage

Issue Date: 2019-09-11

Nederlandse samenvatting

Fluxus postpartum, in dit proefschrift gedefinieerd als een hoeveelheid bloedverlies van tenminste 1000 ml binnen de eerste 24 uur na de bevalling, blijft één van de belangrijkste oorzaken van maternale morbiditeit en mortaliteit wereldwijd, waarbij er ook nog steeds sprake lijkt te zijn van een toenemende incidentie. De focus van dit proefschrift ligt op het verbeteren van prognostische en diagnostische strategieën rondom fluxus postpartum, met als overkoepelend doel het bewerkstelligen van een reductie van ernstige maternale morbiditeit, mortaliteit en noodzaak tot het doen van chirurgische interventies. Om dit doel te kunnen bereiken werden onderzoeksvragen opgesteld corresponderend met drie perioden rondom zwangerschap en geboorte waarin prognostische en diagnostische strategieën kunnen worden ingezet: (1) zwangerschap (de fase voorafgaand aan de geboorte), (2) de beginfase van fluxus postpartum en (3) persisterende fluxus postpartum.

Ad 1. Predictie tijdens zwangerschap: zijn er mogelijkheden om al tijdens de zwangerschap te voorspellen welke vrouwen een verhoogd risico hebben op fluxus postpartum?

Ad 2. Predictie en diagnose tijdens de beginfasen van fluxus postpartum: is het mogelijk om al in de beginfase van fluxus postpartum vrouwen te identificeren, met een verhoogd risico op een ernstige afloop van fluxus postpartum? Maar ook, zijn er mogelijkheden om deze vrouwen op een snelle én betrouwbare manier te identificeren?

Ad 3. Behandelopties in het geval van persisterende fluxus postpartum: kunnen we vrouwen met persisterend bloedverlies tijdens fluxus postpartum adequaat behandelen met hemostatica om het bloedverlies een halt toe te roepen?

Om deze onderzoeksvragen te beantwoorden werden twee grote multicenter cohort studies opgezet. De Transfusion strategies in women during Major Obstetric Haemorrhage-1 (TeMpoH-1) studie was een nationale retrospectieve cohort studie in 61 ziekenhuizen in Nederland, waarin tussen 2011 en 2013 191.772 bevallingen zijn geëvalueerd. De TeMpoH-2 (Towards better Prognostic and Diagnostic strategies for Major Obstetric Haemorrhage) studie was een prospectief cohort onderzoek in drie ziekenhuizen in Nederland waarin tussen februari 2015 en april 2018 17.203 bevallingen zijn geanalyseerd. In totaal werden in beide studies 1982 vrouwen met (ernstige) fluxus postpartum geïncludeerd. Een deel van de resultaten van de TeMpoH-1 & 2 studies zijn beschreven in dit proefschrift.

In het eerste deel van dit proefschrift ligt de focus op predictie van fluxus postpartum. In **hoofdstuk 2** presenteren we de prospectieve evaluatie van de voorspellende waarde van een bloedingsscore voor fluxus postpartum. Uit onderzoek is gebleken dat het inschatten van a priori bloedingsrisico in een subpopulatie met milde stollingsziekten zoals de ziekte van Von Willebrand het beste gedaan kan worden door gebruik te maken van gestructureerde anamnesevoering. Dit gebeurt door middel van een bleeding-assessment tool (BAT) waarmee een bloedingsscore wordt gegenereerd. Wij hebben als eerste onderzocht of een tijdens de zwangerschap verkregen bloedingsscore kan bijdragen aan de identificatie van vrouwen met een verhoogd risico op het optreden van fluxus postpartum. In ons cohort van 1147 zwangere vrouwen, bleek het discriminerend vermogen van de bloedingsscore tussen vrouwen met en zonder uitkomst van fluxus postpartum slecht te zijn. De belangrijkste verklaringen voor dit negatieve resultaat waren de met name hoge *negatief* voorspellende waarde van de bloedingsscore en het feit dat verreweg de meeste gevallen van fluxus postpartum primair een obstetrische oorzaak hebben. Er werd dus geen bewijs gevonden dat het toevoegen van een gestructureerde anamnese op het gebied van bloedingssymptomen bijdraagt aan de identificatie van vrouwen met een verhoogd risico op fluxus postpartum. Uit ons onderzoek bleek wel dat het tijdens de zwangerschap positief beantwoorden van twee vragen t.a.v. frequent optreden van neusbloedingen en het hebben ervaren van een nabloeding na een eerdere chirurgische interventie een klein deel van de vrouwen (10%) met een fluxus postpartum >2000 ml op voorhand detecteerde. In de dagelijkse klinische praktijk zal de afweging gemaakt moeten worden, of dit klinisch relevant is voor het opstellen van een behandelplan voor een individuele patiënt.

In **hoofdstuk 3** presenteren we het beloop van stollingsfactoren over de tijd bij vrouwen die een ernstige fluxus postpartum hebben doorgemaakt. De hoeveelheid bloedverlies werd ingedeeld in categorieën, waarna de bloedafnames werden geanalyseerd in de categorie corresponderend met de hoeveelheid bloedverlies ten tijde van de bloedafname. Daarnaast werd een vergelijking gemaakt tussen de concentraties van stollingsfactoren gemeten tijdens vroege fluxus postpartum van vrouwen die mét en zonder gecombineerd eindpunt van ernstige maternale morbiditeit en mortaliteit eindigden. Onze bevindingen laten zien dat het meten van een laag Clauss fibrinogeen ($\leq 2\text{g/L}$) of een verlengde APTT *vroeg* tijdens fluxus postpartum (1.5-2.0 L) kan bijdragen aan de identificatie van vrouwen met een verhoogde kans op een ernstig beloop van fluxus postpartum. Dit zijn de vrouwen die mogelijk baat hebben bij een geïndividualiseerde behandeling door middel van het gericht toedienen van hemostatica. Een fibrinogeen van $\leq 2\text{g/L}$ is in eerdere studies ook gevonden als voorspeller van een ernstiger beloop van fluxus postpartum. Essentieel in de bevindingen die wij presenteren is *het moment* waarop dit lage fibrinogeen gehalte bereikt wordt tijdens fluxus postpartum. Als een verlaagd fibrinogeen gehalte gemeten wordt bij een relatief 'beperkte' hoeveelheid bloedverlies van 1500ml is het een duidelijke

voorspeller van een slechtere maternale uitkomst van fluxus postpartum. Op basis van deze resultaten is ons advies om in geval van een persisterende fluxus postpartum bij een hoeveelheid bloedverlies van 1500ml een stollingsstatus te laten bepalen, waarbij in ieder geval fibrinogeen en APTT bepaald moeten worden.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift staat de verbetering van diagnostische methoden tijdens fluxus postpartum centraal.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de veranderingen optredend in concentraties van stollingsparameters als een gevolg van volumesuppletie door middel van kristalloïden en colloïden (clear fluids) tijdens fluxus postpartum. Er werden drie categorieën gevormd (toediening van <2.0L, 2-3.5L en >3.5L helder vocht ten tijde van de bloedafname) op basis van adviezen ten aanzien van volumesuppletie tijdens fluxus postpartum door de Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Concentraties van stollingsparameters werden ook in deze studie gecategoriseerd op basis van hoeveelheid bloedverlies op het moment van bloedafname. Een meer liberaal vochtbeleid (toediening van >2.0L ten tijde van de bloedafname) bleek geassocieerd te zijn met een duidelijke verslechtering van hemoglobine, hematocriet, trombocytengetal, fibrinogeen, aPTT en PT, waarbij de grootste veranderingen werden gezien tijdens de vroege fase van fluxus postpartum (bloedverlies 1-1.5L). Onze bevindingen bieden kwantitatief bewijs ter ondersteuning van de vooralsnog alleen op meningen van experts gebaseerde richtlijnen die een restrictief beleid t.a.v. volumesuppletie adviseren tijdens fluxus postpartum ter voorkoming van verdunningscoagulopathie.

Door de vroegtijdige detectie van veranderingen van relevante stollingsparameters, kan doelgerichte behandeling met hemostatica worden toegepast om ontstane deficiënties in stollingsparameters aan te vullen. Een belangrijke factor daarbij is de tijd die het duurt tussen bloedafname en het uiteindelijke verkrijgen van het resultaat (turn-around time). Een standaard stollingstest, zoals bijvoorbeeld de Clauss fibrinogeen test, heeft een turn-around time van 60 minuten, waardoor deze test in de praktijk niet geschikt is om acute klinische beslissingen op te baseren. Stollings point-of care apparaten zoals ROTEM® waarbij er door middel van tromboelastometrie een kwalitatieve inschatting van de bloedstolling wordt verkregen, kunnen binnen 10 minuten essentiële veranderingen in de stollingsstatus detecteren. Ze worden dan ook in toenemende mate gebruikt bij cardiothoracale, lever- en traumachirurgie. In de verloskunde is de toegevoegde waarde van het gebruik van tromboelastometrie nog onduidelijk. In de onderzoeken zoals beschreven in dit proefschrift werd het gebruik van tromboelastometrie tijdens fluxus postpartum onderzocht. Aangezien een Clauss fibrinogeengehalte $\leq 2\text{g/L}$ een voorspeller blijkt te zijn van een ernstige afloop van fluxus postpartum, ging onze interesse met name

uit naar het onderzoeken van de fibrinogeen equivalent van ROTEM® die bekend is na 7-10 minuten: FIBTEM A5.

Tijdens het uitvoeren van deze studies werd de ROTEM® Sigma geïntroduceerd, de volledig geautomatiseerde opvolger van de eerder gebruikte ROTEM® Delta, waarbij er handmatig gepipetteerd diende te worden. In **hoofdstuk 5** beschrijven we een vergelijking van ROTEM® parameters gemeten met de Delta en de Sigma bij vrouwen tijdens fluxus postpartum. Aangezien de Sigma werd geïntroduceerd als de opvolger van de Delta, was onze aanname dat de metingen die tegelijkertijd werden uitgevoerd op beide apparaten vergelijkbaar zouden zijn. In ons cohort bleek dat er significante verschillen waren tussen waarden voor FIBTEM van beide apparaten. Het verschil bleek het grootst te zijn in de voor de kliniek meest relevante waarden met een uitslag die bekend is na 5 en na 10 minuten, FIBTEM A5 en FIBTEM A 10. Onze bevindingen benadrukken de noodzaak om voorafgaand aan introductie en implementatie van een nieuw apparaat in de klinische praktijk, een validatieprocedure te doorlopen. Hierbij kunnen apparaat specifieke referentiewaarden worden vastgesteld, om te gebruiken in behandelalgoritmes.

Zoals eerder beschreven wordt ROTEM® FIBTEM A5 gezien als het snelle equivalent van Clauss fibrinogeen, om op een snelle manier een fibrinogeendeficiëntie vast te stellen en te gebruiken als een maat om toediening van fibrinogeenconcentraat te doseren. Het is in dit geval belangrijk om een maat te hebben waarmee zoveel mogelijk vrouwen met een daadwerkelijk laag fibrinogeen gehalte worden geïdentificeerd, zonder dat er aan de andere kant veel vrouwen fout-positief worden geselecteerd, terwijl ze in de praktijk een hoog genoeg fibrinogeen gehalte hebben.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we de associatie tussen Clauss fibrinogeen concentratie en ROTEM® FIBTEM A5 gemeten bij vrouwen tijdens fluxus postpartum. Daarnaast werden eerder beschreven afkappunten van FIBTEM A5 om vrouwen met een lage Clauss fibrinogeen concentratie ($\leq 2\text{g/L}$) te identificeren geanalyseerd. In ons cohort bleek een FIBTEM A5 waarde van 12mm het beste afkappunt te zijn om zoveel mogelijk vrouwen met een laag Clauss fibrinogeen gehalte te detecteren, met een sensitiviteit 87% van en een specificiteit van 81%. Als dit afkappunt wordt toegepast om vrouwen te selecteren met een laag fibrinogeen gehalte, waarbij er een noodzaak bestaat om fibrinogeen concentraat toe te dienen, wordt 87% van de vrouwen met een daadwerkelijk laag fibrinogeen geselecteerd. De keerzijde is, dat bij het hanteren van een afkapwaarde van FIBTEM A5 van 12 mm ook veel vrouwen worden geselecteerd die in de praktijk toch geen laag fibrinogeen blijken te hebben. Dit laatste is het geval voor 81% van de vrouwen. Dit betekent dat in ons cohort voor de heel gerichte toepassing van het identificeren van vrouwen met een noodzaak tot behandeling met fibrinogeenconcentraat, ROTEM®

FIBTEM A5 geen accurate meetmethode is gebleken. De ontwikkeling van een snelle én betrouwbare fibrinogeen point-of-care test is dan ook van groot klinisch belang.

Het laatste deel van dit proefschrift heeft als focus het toepassen van behandeling met hemostatica bij vrouwen met persisterende fluxus postpartum.

In **hoofdstuk 7** presenteren we de resultaten van ons onderzoek naar de associatie tussen het vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur tijdens persisterende fluxus postpartum en het optreden van een gecombineerd eindpunt van ernstige maternale morbiditeit en mortaliteit in een setting met een hoog voorzieningen niveau. Persisterende fluxus postpartum werd gedefinieerd als persisterend bloedverlies ondanks het toepassen van eerstelijns maatregelen. Als voorbeeld werd bij een vastzittende placenta een manuele placentaverwijdering beschouwd als eerstelijns behandeling. Onze resultaten laten zien dat in deze setting de toegevoegde waarde van het vroeg toedienen van tranexaminezuur beperkt lijkt wat betreft vermindering van bloedverlies (min 177 ml). Daarnaast werd geen verschil gevonden in het optreden van het gecombineerde eindpunt van ernstige maternale morbiditeit en mortaliteit. Op basis van onze bevindingen, maar zeker ook kijkend naar de veelbelovende resultaten van de WOMAN trial, het goede veiligheidsprofiel van tranexaminezuur en de lage kostprijs, lijken er weinig redenen te zijn om geen tranexaminezuur toe te dienen vroeg tijdens fluxus postpartum. Kanttekening daarbij is dat het effect op klinische eindpunten beperkt kan zijn.