



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Bleeding in hemato-oncology patients: beyond the platelet paradigm

Cornelissen, L.L.

Citation

Cornelissen, L. L. (2022, June 22). *Bleeding in hemato-oncology patients: beyond the platelet paradigm*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3421434>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3421434>

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

Samenvatting

Ondanks dat er veel profylactische trombocytentransfusies (bloedplaatjes-transfusies om een bloeding te voorkomen) worden gegeven aan hemato-oncologische patiënten komen bloedingen nog steeds vaak voor. Een deel van deze bloedingen zijn klinisch relevant. Dat houdt in dat ze leiden tot uitbreiding van zorg, invasieve ingrepen of onderzoeken, veranderingen van medicatie, of tot additionele bloedtransfusies. Klinisch relevante bloedingen kunnen zelfs leiden tot ernstige co-morbiditeit of het overlijden van een patiënt. Om in te toekomst zulke relevante bloedingen effectiever te voorkomen is het van belang beter te weten welke factoren bijdragen aan het ontstaan van de bloeding. Ook is het belangrijk om te kunnen voorspellen welke patiënten een hoog danwel laag bloedingsrisico hebben. In dit proefschrift hebben we gekeken naar drie aspecten omtrent bloedingsrisico en preventieve maatregelen bij hemato-oncologische patiënten. Ten eerste keken we naar de huidige klinische praktijk van bloedingspreventie in een subgroep patiënten met een chronische diepe trombocytopenie (verlaagde waarden van bloedplaatjes). Ten tweede hebben we ons gericht op risicofactoren, en tot slot hebben we gekeken naar het voorspellen van bloedingen.

In **hoofdstuk 2** hebben we de huidige klinische praktijkvoering omtrent bloedingspreventie bekeken in een subgroep hemato-oncologische patiënten, namelijk poliklinische patiënten met een chronische diepe trombocytopenie. Aan deze subgroep worden in Nederland ook vaak profylactische trombocytentransfusies gegeven. Verreweg de meeste artsen houden dan dezelfde streefwaarden aan die in de transfuserichtlijnen staan voor klinische patiënten met een tijdelijke trombocytopenie, namelijk een trombocytengetal van $10 \times 10^9/L$. Middels onze enquête hebben we laten zien dat patiënten die geen actieve behandeling meer krijgen om hun onderliggende hematologische ziekte te bestrijden veel minder vaak profylactische trombocytentransfusies krijgen. Ook hebben we in kaart gebracht dat er veel verschillende gezondheidskarakteristieken meegenomen worden in de weging om wel of geen profylactische transfusies te geven. Hiervan worden eerder doorgemaakte bloedingen en het gebruik van antistollingsmedicatie of trombocytenuitstroomremmers (medicatie die bloedplaatjes-activatie tegengaan) het meest belangrijk geacht. Indien patiënten inderdaad karakteristieken hebben waarvan verwacht wordt dat het bloedingsrisico omhoog kan gaan, dan worden er zeer uiteenlopende grenzen aangehouden waarbij transfusies worden voorgeschreven. Daarnaast hebben we ook in deze enquête gevraagd in welke situaties tranexaminezuur (medicijn dat afbraak van gevormde bloedstolsels remt) wordt voorgeschreven. Dit zogeheten antifibrinolyticum wordt vooral voorgeschreven indien patiënten een actieve bloeding hebben, maar zelden als profylaxe om bloedingen te voorkomen. Onze resultaten laten zien dat er

nog een kennishiaat is omtrent bloedingspreventie in deze specifieke patiëntpopulatie, en ondersteunen dat er meer onderzoek nodig is naar adequate bloedingspreventie in deze patiënten met een chronische diepe trombocytopenie.

In **hoofdstuk 3** en **hoofdstuk 4** focussen we ons op patiënten met acute leukemie die een hersenbloeding, of intracraniële bloeding, hebben. In **hoofdstuk 3** beschrijven we dat zowel absolute trombocytentellingen, als het percentage van de tijd waarin de patiënt lage trombocytentellingen heeft (verdeeld over tijdsperiodes tot 7 dagen voor een bloeding) geassocieerd waren met intracraniële bloedingen. Langere episodes van trombocytopenie lijken het risico op dit soort bloedingen te vergroten. Echter, onze onderzoekspopulatie was maar klein, hierdoor kunnen we het precieze effect niet goed schatten, en kunnen we niet corrigeren voor 'confounders' (factoren die de associatie tussen trombocytopenie en intracraniële bloedingen kunnen beïnvloeden). We hebben ook laten zien dat patiënten die in deze tijdsepisodes meer trombocytentransfusies nodig hebben, ook een verhoogd bloedingsrisico hebben. Dit gold vooral voor patiënten die meer dan twee trombocytentransfusies kregen in een periode van vijf tot zeven dagen voorafgaand aan de intracraniële bloeding. Deze associatie ontstaat meest waarschijnlijk door de klinische condities die tot trombocytentransfusie-behoefte leiden, en niet door een oorzakelijk direct effect van de transfusie op de bloeding.

In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of pre-existente cardiovasculaire risicofactoren een predictieve waarde hebben voor het ontstaan van intracraniële bloedingen bij patiënten met acute leukemie. In de algemene populatie zijn cardiovasculaire risicofactoren eerder beschreven als risicofactoren en voorspellers voor intracraniële bloedingen, vooral voor hersenbloedingen. Het was echter niet bekend of deze associaties in gelijke mate belangrijk waren voor patiënten met acute leukemie. We hebben aangetoond dat vooral een voorgeschiedenis van hypertensie of ischemische hartziekten sterke voorspellers lijken voor het ontstaan van intracraniële bloedingen in leukemiepatiënten. Deze voorspellende waarde lijkt groter dan in de algemene populatie. Hoewel de potentiële causaliteit meer onderzoek behoeft, is onze hypothese dat de combinatie van chronische vaatschade (waarvoor hypertensie en ischemische hartziekten surrogaatmarkers kunnen zijn) met acute vaatschade en lage trombocytentellingen gedurende intensieve leukemiebehandelingen elkaar versterken en zo de sterkere associatie kan verklaren. Indien toekomstig onderzoek dit kan bevestigen, is het van belang om te onderzoeken of patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie of ischemische hartziekten voordeel zouden ondervinden van aangepaste of aanvullende interventies om bloedingen te voorkomen.

Om bloedingen beter te voorkomen, en tegelijkertijd onnodige trombocytentransfusies te besparen bij patiënten die ze niet nodig hebben, is het noodzakelijk dat we leren voorspellen wie er waarschijnlijk gaan bloeden, en wie niet. Daarnaast is het van belang om te kunnen voorspellen welke patiënten waarschijnlijk baat gaan hebben van profylactische transfusies. In **hoofdstuk 5** hebben we daarom bestudeerd wat het effect is van trombocytentransfusies in groepen van patiënten met verschillende baseline risicofactoren (risicofactoren die bij de start van een behandeling aanwezig zijn). Om dit te doen hebben we eerst een predictiemodel gemaakt, met daarin opgenomen een groep van dergelijke risicofactoren die in eerdere studies geassocieerd zijn met bloedingen. Doch, dit predictiemodel met gecombineerde baseline risicofactoren had een lage voorspellende waarde en kon daardoor niet goed differentiëren tussen hoge en lage bloedingsrisico's. De voorspelde bloedingsrisico's lieten weinig spreiding zien. Wel konden we middels een 'heterogeneity of treatment effect analysis' (analyse die kijkt naar hoe het effect van een behandeling verschilt voor verschillende patiënten) aantonen dat patiënten met verschillende baseline factoren min of meer evenveel baten hadden van de profylactische trombocytentransfusies. Vanuit klinische ervaring, alsmede uit eerdere studies, weten we echter dat de transfusies bloedingen voorkomen bij sommige, maar niet bij alle patiënten. Ook weten we uit andere studies dat sommige patiënten ook zonder profylaxe geen klinisch relevante bloedingen ontwikkelen. We denken dat een model dat niet enkel baseline risicofactoren meeneemt, maar ook naar factoren die wisselen in de tijd, mogelijk tot een meer accurate predictie van bloedingsrisico's. Dit zou uiteindelijk ook kunnen helpen om een onderscheid te maken welke patiënten wel of niet voordeel ondervinden van profylactische transfusies. Een dergelijk 'dynamisch predictiemodel' is naar onze mening een belangrijke stap en betere preventie van bloedingen in hemato-oncologische patiënten. Tegelijkertijd kan het bijdragen aan het voorkomen van het geven van transfusies aan patiënten die ze niet nodig hebben.

In **hoofdstuk 6** presenteren we het BITE studieprotocol. De BITE studie is een lopende case control studie, waarin we beogen om potentiële risicofactoren voor bloedingen in de hemato-oncologische populatie te beschrijven en kwantificeren. De data wordt verzameld op een manier die dynamische predictie mogelijk maakt. Hierdoor willen we een gepersonaliseerd en tijd specifiek bloedingsrisico voorspellen. Hopelijk kan dit in de toekomst bijdragen aan meer effectieve en geïndividualiseerde strategieën om bloedingen te voorkomen, en aan het tegengaan van profylactische behandelingen die bij sommige patiënten niet nodig zijn.