

# Bloedingen bij gebruikers van vitamine K-antagonisten

## EEN VASTE OF VARIABELE DOSIS PROTROMBINECOMPLEXCONCENTRAAT?

Rahat A. Abdoellakhan

### ACHTERGROND EN HET WAAROM VAN DE STUDIE

In Nederland krijgen jaarlijks 4000 gebruikers van een vitamine K-antagonist (VKA), zoals fenprocoumon of acenocoumarol, een ernstige bloeding. Meer dan 600 mensen overlijden hieraan. De behandeling bestaat uit het toedienen van protrombinecomplexconcentraat. Hoewel dit antidotum voor VKA al sinds 1973 op de markt is, bestaat er geen consensus over de beste doseerstrategie. Recente observationele studies wijzen erop dat een vaste dosering van protrombinecomplexconcentraat van 1000 IE factor IX mogelijk even effectief is in het stoppen van de bloeding als de variabele dosering die de fabrikant adviseert.<sup>1,2</sup> Deze vaak hogere variabele dosering wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht en de uitgangs- en streefwaarde van de INR.

In de PROPER 3-studie (PROPER 3 staat voor 'Protrombinecomplexconcentraat, prospectieve evaluatie en rationalisering, studie 3') willen wij deze hypothese toetsen. De vaste dosis biedt namelijk gemak, snelheid, lagere kosten en mogelijk minder risico op trombotische complicaties.

### VRAAGSTELLING

Is een vaste dosis protrombinecomplexconcentraat van 1000 IE factor IX even effectief in het stoppen van een bloeding bij patiënten die een VKA gebruiken als de conventionele variabele dosis?

### OPZET VAN HET ONDERZOEK

De PROPER 3-studie is een landelijk gerandomiseerd multicentrisch onderzoek. Alle patiënten met een indicatie voor behandeling met protrombinecomplexconcentraat vanwege een VKA-gerelateerde extracraniale bloeding kunnen deelnemen aan de studie, mits zij 18 jaar of ouder zijn. Patiënten worden gerandomiseerd tussen een vaste dosis protrombinecomplexconcentraat van 1000 IE factor IX of de conventionele variabele dosis. In totaal zijn 310 inclusies en minimaal 8 deelnemende centra

vereist om non-inferioriteit van de vaste dosis ten opzichte van de variabele dosis te toetsen.

De primaire uitkomstmaat is de hemostatische effectiviteit, dat wil zeggen: hoe goed stopt de bloeding? Secundaire uitkomstmaten zijn onder meer de behaalde INR na toediening van het protrombinecomplexconcentraat, de tijd tot toediening, het optreden van trombose of bloedingscomplicaties, en de mortaliteit. Tot slot gebruiken we een procedure van uitgestelde toestemming ('deferred consent').

### TE VERWACHTEN RESULTATEN EN IMPLEMENTATIE

Het onderzoek is in oktober 2015 van start gegaan en zal nog minstens 2 jaar lopen. We verwachten dat de studie met een hoge bewijsgraad zal aantonen dat de vaste dosis minstens even effectief is in het stoppen van een VKA-gerelateerde extracraniale bloeding als de variabele dosis. Hierdoor zal brede implementatie van de lage vaste dosis mogelijk worden in Nederland en daarbuiten. Het couperen van VKA-gerelateerde bloedingen zal hiermee sneller en goedkoper worden.

### AANMELDEN

Nieuwe ziekenhuizen zijn van harte welkom. We staan vooral in contact met hematologen, SEH-artsen en apothekers, maar gezien de breedte van de studie kunnen ook artsen van andere specialismen hun interesse kenbaar maken. Meer informatie is te vinden op [www.proper3.nl](http://www.proper3.nl). U kunt zich aanmelden via [info@proper3.nl](mailto:info@proper3.nl).

### Dit artikel besteedt aandacht aan recent gestart klinisch multicentrisch onderzoek in Nederland.

De PROPER 3-onderzoeksgroep bestaat naast de auteur uit: dr. Nakisa Khor-sand (ziekenhuisapotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag); dr. Reinier M. van Hest (ziekenhuisapotheker, AMC, Amsterdam); dr. Nic Veeger (epidemioloog) en prof.dr. Karina Meijer (hematoloog, beiden: UMCG, Groningen).

De studie loopt momenteel in het HagaZiekenhuis in Den Haag, UMCG en Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk, en zal binnenkort beginnen in het Erasmus MC in Rotterdam, Máxima Medisch Centrum in Eindhoven/Veldhoven, AMC en Martini Ziekenhuis in Groningen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: de auteur ont-

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Hematologie, Groningen en Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

Drs. R.A. Abdoellakhan, apotheker-onderzoeker  
([r.a.abdoellakhan@umcg.nl](mailto:r.a.abdoellakhan@umcg.nl)).

ving een onvoorwaardelijke onderzoeksubsidie van Sanquin BV in Amsterdam.

Aanvaard op 10 april 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D388

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D388](http://WWW.NTVG.NL/D388)**

---

## LITERATUUR

- 1 Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, Overdiek JW, Huisman W, van Hest RM, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med.* 2011;21:116-23.
- 2 Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, Ypma PF, Heidt J, Meijer K. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica.* 2012;97:1501-6.