

# Voorspellen van ernstige bloedingen bij gebruik van plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct: de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score

Nina Hilkens, MD<sup>1</sup> Ale Algra, MD, PhD<sup>1,2</sup> Jacoba Greving, PhD<sup>1</sup> namens de CAT onderzoekers

<sup>1</sup> Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

<sup>2</sup> Afdeling Neurologie en Neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht

## Samenvatting

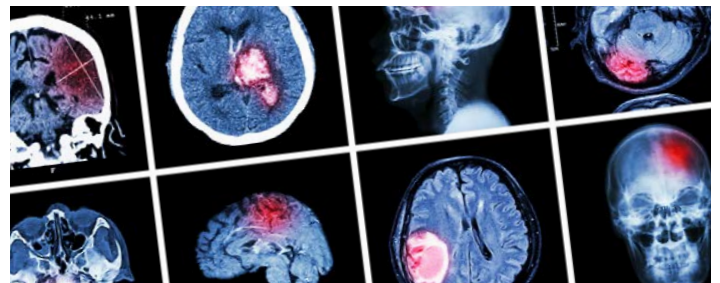
Behandeling met plaatjesaggregatieremmers is essentieel bij secundaire preventie na een TIA of herseninfarct, maar gaat gepaard met een verhoogd risico op bloedingen. Het doel van dit onderzoek was een model te ontwikkelen, waarmee het risico op een ernstige bloeding na een TIA of herseninfarct voorspeld kan worden voor een individuele patiënt.

We combineerden individuele patiënt gegevens uit zes grote gerandomiseerde onderzoeken, die de effectiviteit en veiligheid van plaatjesaggregatieremmers onderzochten bij patiënten met een TIA of herseninfarct. In totaal waren gegevens van 43.112 patiënten beschikbaar, van wie 1.530 een ernstige bloeding doormaakten. Het 3-jaarsrisico op een ernstige bloeding was 4,6% (95% BI 4,4-4,9%).

Onafhankelijke voorspellers voor een ernstige bloeding werden geïdentificeerd met behulp van Cox regressie analyse. Voorspellers waren oudere leeftijd, mannelijk geslacht, Aziatische ethniciteit, lage BMI, roken, hypertensie, diabetes, een eerder herseninfarct, mate van invaliditeit na het herseninfarct, en het type plaatjesaggregatieremmer dat werd gebruikt.

Deze predictoren werden samengevoegd in een risicoscore 'S<sub>2</sub>TOP-BLEED' (male Sex, Smoking, Type of antiplatelet, Outcome on modified Rankin Scale, Prior stroke, high Blood pressure, Low BMI, Elderly, Asian Ethnicity, Diabetes). De S<sub>2</sub>TOP-BLEED score had een c-index van 0,63 (0,60-0,64) en toonde goede overeenkomst tussen de voorspelde en geobserveerde kansen op een ernstige bloeding. Het voorspelde 3-jaarsbloedingsrisico varieerde van 2% bij patiënten van 45-54 jaar zonder aanvullende risicofactoren, tot meer dan 10% bij patiënten van 75-84 jaar met meerdere risicofactoren. De robuustheid van het model werd onderzocht in een extern validatie onderzoek met 18.417 patiënten, waarin het model een c-index had van 0,61 (0,59-0,63).

Met de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score kan het 3-jaars risico op een ernstige bloeding worden voorspeld bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en plaatjesaggregatieremmers gebruiken. De discriminerende waarde van het model kan mogelijk worden verbeterd door sterkere voorspellers voor ernstige bloedingen te identificeren.



## Inleiding

Antitrombotica zijn essentieel bij secundaire preventie na een TIA of herseninfarct, hetzij met orale anticoagulantia bij een herseninfarct van cardiale oorsprong, dan wel met plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct van arteriële oorsprong.<sup>1</sup>

Plaatjesaggregatieremmers reduceren het risico op een vasculaire uitkomst (recidief herseninfarct, myocard infarct of overlijden ten gevolge van een vasculaire aandoening) met 20-25%.<sup>2</sup> Het gebruik van plaatjesaggregatieremmers is echter geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen: gemiddeld is het risico op een bloeding verdubbeld bij het gebruik van aspirine in vergelijking met placebo.<sup>3</sup> Sterkere plaatjesremming, bijvoorbeeld met duale therapie, leidt tot een verdere verhoging van dit risico.<sup>4</sup> Het doormaken van een bloeding heeft een negatieve invloed op de prognose.<sup>5,6</sup>

Verschillende factoren zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op bloedingen, waaronder hogere leeftijd, hypertensie en ethniciteit.<sup>6-8</sup> Als we beter in staat zijn om het risico op bloedingen voor een individuele patiënt te voorspellen, kan dit helpen om de risico's en baten van plaatjesaggregatieremmers af te wegen. Daarnaast kan dit helpen om keuzes te maken voor andere preventieve maatregelen, zoals het voorschrijven van maagbeschermers.

Het doel van dit onderzoek was om een model te ontwikkelen waarmee we het risico op een ernstige bloeding kunnen voorspellen voor een individuele patiënt die een TIA of herseninfarct heeft doorgemaakt en plaatjesaggregatieremmers gebruikt.

**Tabel 1: Kenmerken van de 43.112 patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt**

	Geen ernstige bloeding (n=41.582)	Ernstige bloeding (n=1.530)
<b>Leeftijd, gemiddeld (SD), jaren</b>	65,4 (9,7)	68,8 (9,7)
<b>Mannelijk geslacht,</b>	26.375 (63)	1.028 (67)
<b>Etniciteit</b>		
<i>Kaukasisch</i>	31.616 (76)	1.140 (75)
<i>Negroïde</i>	1.398 (3)	44 (3)
<i>Aziatisch</i>	7.298 (18)	305 (20)
<i>Overig</i>	1.270 (3)	41 (3)
<b>BMI, gemiddeld (SD), kg/m<sup>2</sup></b>	26,9 (4,8)	26,2 (4,7)
<b>Type index gebeurtenis</b>		
<i>Herseninfarct</i>	37.399 (90)	1.418 (93)
<i>TIA</i>	4.183 (10)	112 (7)
<b>Ernst van index gebeurtenis</b>		
<i>mRS 0-2</i>	32.842 (79)	1.113 (73)
<i>mRS 3-5</i>	8.740 (21)	417 (27)
<b>Lacunair subtype</b>	20.136 (48)	747 (49)
<b>Roken</b>	9.233 (22)	345 (23)
<b>Overmatig alcohol gebruik</b>	3.454 (8)	123 (8)
<b>Hypertensie</b>	31.564 (76)	1.197 (78)
<b>Hypercholesterolemie</b>	22.439 (54)	780 (51)
<b>Diabetes</b>	13.835 (33)	538 (35)
<b>Eerder herseninfarct</b>	7.099 (17)	320 (21)
<b>Eerdere TIA</b>	5.204 (13)	213 (14)
<b>Cardiovasculaire aandoening</b>	8.486 (20)	330 (22)
<b>Harfalen</b>	1.529 (4)	48 (3)
<b>Type plaatjesaggregatieremmer</b>		
<i>aspirine</i>	7.850 (19)	277 (18)
<i>clopidogrel</i>	16.014 (39)	505 (33)
<i>aspirine + dipyridamole</i>	12.210 (29)	502 (33)
<i>aspirine + clopidogrel</i>	5.508 (13)	246 (16)

mRS: modified Rankin Scale, SD: standaard deviatie, BMI: body mass index

## Methode

Voor een uitgebreidere beschrijving van de methode verwijzen we naar de originele publicatie.<sup>9</sup>

### Onderzoekspopulatie

We maakten gebruik van individuele patiënt gegevens die verzameld zijn in zes grote klinische trials (CAPRIE, ESPS-2, MATCH, CHARISMA, ESPRIT en PRoFESS).<sup>10-15</sup> Deze studies onderzochten de effectiviteit en veiligheid van verschillende plaatjesaggregatieremmers bij patiënten die een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt. In totaal werden 48.023 patiënten met een TIA of herseninfarct tussen 1989 en 2006 geïnccludeerd.

We hanteerden de definities van ernstige bloedingen zoals die vastgesteld waren in de oorspronkelijke onderzoeken. Ernstige

bloedingen omvatten bloedingen die fataal of intracranieel waren, waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was of die leidden tot invaliditeit.

We voerden een literatuur onderzoek uit om mogelijke voorspellers voor ernstige bloedingen te identificeren. Predictoren die onderzocht konden worden, waren patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, Aziatische etniciteit, BMI, roken en alcohol gebruik), kenmerken van het herseninfarct (modified Rankin Scale [een schaal voor de mate van invaliditeit na een infarct] en lacunair infarct), medische voorgeschiedenis (hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes, eerder herseninfarct of TIA, cardiovasculaire ziekten en harfalen) en het type plaatjesaggregatieremmer.

### Statistische analyse

We gebruikten Cox regressie-analyse om onafhankelijke voorspellers voor ernstige bloedingen te identificeren. Een model met alle mogelijke predictoren werd via 'backward selection' gereduceerd om een zo eenvoudig mogelijk model over te houden. De voorspellende waarde van het model werd onderzocht met discriminatie en calibratie. Discriminatie beschrijft de mate waarin het model onderscheid kan maken tussen iemand met en zonder de uitkomst en werd beoordeeld met de c-index. De waarde van de c-index ligt tussen 0,5 (geen onderscheidend vermogen) en 1,0 (een perfect model). Calibratie beschrijft de overeenstemming tussen de voorspelde en geobserveerde kansen en wordt onderzocht met een calibratieplot. Het Cox-regressiemodel werd vertaald naar een scorekaart voor toepassing in de klinische praktijk. Patiënten werden ingedeeld in laag, middel en hoog risico groepen op basis van hun score. Het 3-jaarsrisico op een bloeding en recidief vasculaire uitkomst werd vergeleken tussen de risicogroepen.

### Externe validatie

Om de robuustheid van het ontwikkelde model te testen werd het model extern gevalideerd in een cohort van 18.417 patiënten met een TIA of herseninfarct die deelnamen aan de PERFORM trial.<sup>16</sup> De voorspellende waarde van het model werd opnieuw onderzocht met de c-index en een calibratieplot.

### Resultaten

Patiënten met een mogelijke cardiale embolie bron werden geëxcludeerd (n=1.829), evenals patiënten die behandeld werden met dipyridamol alleen of placebo (n=3.082). In totaal werden 43.112 patiënten meegenomen in de analyse, patiëntkenmerken zijn weergegeven in **Tabel 1**. Tijdens 94.833 persoonsjaren maakten 1.530 patiënten een ernstige bloeding door. Van deze bloedingen waren er 155 fataal (10%) en 273 intracranieel (niet fataal) (18%). Het 1-jaars risico op een ernstige bloeding was 1,9% (95% BI 1,7-2,0%), het 3-jaarsrisico 4,6% (4,4-4,9%).

Onafhankelijke voorspellers voor ernstige bloedingen waren: hogere leeftijd, mannelijk geslacht, Aziatische afkomst, roken, hypertensie, diabetes, een eerder herseninfarct, uitkomst op de modified Rankin Scale, lagere BMI en type plaatjesaggregatieremmer. Deze variabelen werden gecombineerd in een risicoscore genaamd **S<sub>2</sub>TOP-BLEED**: male **S**ex, **S**moking, **T**ype of antiplatelet agent, **O**utcome on mRS, **P**rior stroke, high **B**lood pressure, **L**ower BMI, **E**lderly, **A**sian **E**thnicity and **D** diabetes (**Tabel 2**).

De c-index van het model was 0,63 (95% CI 0,61-0,64) en de calibratieplot liet goede overeenkomst tussen voorspelde en waargenomen kansen zien.

**Tabel 2. De S<sub>2</sub>TOP-BLEED score**

Factor		Punten
Sex (Geslacht)	Man	2
	Vrouw	0
Smoking (Roken)		1
Type of antiplatelet (Type plaatjesaggregatieremmer)	Aspirine (+/- Dipyridamol)	1
	Aspirine + Clopidogrel	5
Outcome on mRS (Uitkomst op mRS)	>2	2
Prior stroke (Eerder herseninfarct)		1
High Bloodpressure (Hoge bloeddruk, hypertensie)		1
Low BMI (Lage BMI)	<20	2
	20-25	1
Elderly (Oudere leeftijd)	45-54	2
	55-64	4
	65-74	6
	75-84	9
	85+	12
Asian Ethnicity (Aziatische etniciteit)		1
Diabetes (Diabetes)		1

mRS: modified Rankin Scale, SD: standaard deviatie, BMI: body mass index

De S<sub>2</sub>TOP-BLEED scorekaart kan gebruikt worden in combinatie met **Figuur 1**, waarin de voorspelde kans op een ernstige bloeding kan worden afgelezen. Het voorspelde 3-jaarsrisico op een ernstige bloeding varieert van 2% voor patiënten van 45-54 jaar zonder aanvullende risicofactoren, tot meer dan 10% bij patiënten van 75-84 jaar met meerdere risicofactoren.

In totaal werden 23.678 patiënten geclassificeerd als 'laag risico' (0-10 punten, 55%), 16.621 patiënten hadden een middelhoog risico (11-15 punten, 38,5%) en 2.813 patiënten een hoog risico (>=16 punten; 6,5%). Het geobserveerde risico op een ernstige bloeding nam toe naarmate de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score hoger was. Dit gold ook voor het risico op een recidief vasculaire uitkomst (**Figuur 2**).

### Externe validatie

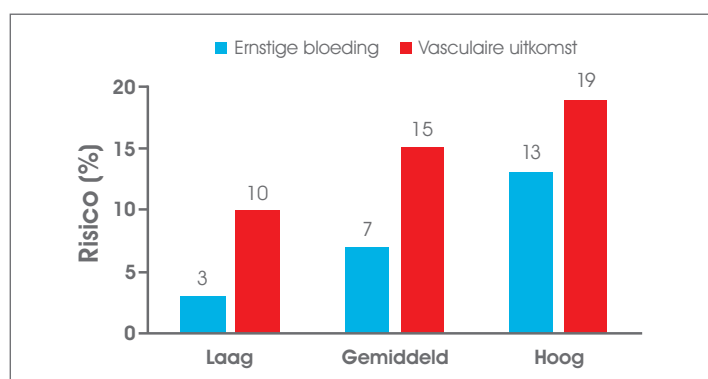
Het 3-jaarsrisico op een ernstige bloeding was iets hoger in het externe validatiecohort: 5,5% versus 4,6%. De S<sub>2</sub>TOP-BLEED score liet een c-index van 0,61 (0,59-0,63) zien in het validatiecohort en onderschatte het risico op een ernstige bloeding iets.

**Figuur 1. Voorspeld 3-jaars risico (%) op een ernstige bloeding op basis van de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score**

Punten	Leeftijdsgroep				
	45-54	55-64	65-74	75-84	≥85
0	2	2	2	4	.
1	2	2	3	4	6
2	2	2	3	5	7
3	2	3	4	6	8
4	2	3	4	6	10
5	3	4	5	7	11
6	3	4	6	8	13
7	4	5	6	10	14
8	4	6	7	11	17
9	5	6	8	13	18
10	6	7	10	14	>20
11	6	8	11	17	>20
12	7	10	13	18	>20
13	8	11	14	>20	.

Punten: aantal punten op de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score, zonder de punten voor leeftijd. De voorspelde kans per leeftijdsgroep kan worden afgelezen uit de bijbehorende kolom. Cellen met minder dan 5 patiënten zijn weggelaten.

**Figuur 2. 3-jaarsrisico op bloedingen en recidief vasculaire uitkomsten per risicogroep van de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score**



### Discussie

De S<sub>2</sub>TOP-BLEED score is ontwikkeld om het risico op een ernstige bloeding na een TIA of herseninfarct te voorspellen voor een individuele patiënt op basis van direct beschikbare patiëntkenmerken. Leeftijd was de belangrijkste voorspeller. Het model liet goede calibratie zien in de dataset waarin het ontwikkeld was, maar onderschatte het risico bij externe validatie. De discriminatie van het model kan mogelijk verbeterd worden door sterkere predictoren voor bloedingen te identificeren.

Het risico op een ernstige bloeding neemt sterk toe met de leeftijd. Dit is een belangrijke bevinding in het licht van het

toenemende aantal ouderen met een TIA of herseninfarct; grofweg 30% van de beroertes treedt op bij patiënten ouder dan 80 jaar.<sup>17</sup>

Uit de relatief lage c-index van het model blijkt dat het lastig is om op basis van patiëntkenmerken onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder een bloeding. Vergelijkbare resultaten werden ook gevonden in andere voorspelmodellen voor bloedingen, zoals de HAS-BLED en HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores voor patiënten met atriumfibrilleren.<sup>18,19</sup> Een mogelijke verklaring voor de matige voorspelkracht is dat ernstige bloedingen een verzameling zijn van verschillende type bloedingen, zoals gastro-intestinale en intracranieële bloedingen. Mogelijk hebben deze bloedingen elk hun eigen voorspellers en kan er niet één model gemaakt worden dat alle type bloedingen voorspelt. Een alternatieve verklaring is dat bloedingen vooral spontaan optreden, zonder duidelijke voorlopers.

Hoewel de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score kan worden gebruikt om patiënten met een hoog risico op bloedingen te identificeren, dient het model niet gebruikt te worden om keuzes te maken voor het type plaatjesaggregatiemmer, omdat het risico op een bloeding altijd afgewogen moet worden tegen het risico op een recidief herseninfarct, myocardinfarct of overlijden ten gevolge van een vasculaire uitkomst. Ons onderzoek laat zien dat er substantiële overlap bestaat tussen de risicofactoren voor bloedingen en vasculaire uitkomsten. De associatie tussen deze twee risico's suggereert dat het lastig is om behandelbeslissingen te individualiseren op basis van deze balans. Uitgebreidere beslisanalyses zijn nodig om te onderzoeken of het risico op bloedingen groter is dan het risico op een vasculaire uitkomst in een specifieke subgroep.

Sterke punten van ons onderzoek zijn de grote onderzoeks populatie en de hoge kwaliteit van de gegevens, met nauwkeurige follow-up en weinig missende waarden. Daarnaast werden patiënten van verschillende continenten en met verschillende etnische achtergrond geïnccludeerd, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten vergroot. Tot slot hebben we het model extern gevalideerd en zagen we dezelfde voorspellende waarde.

Het onderzoek heeft ook een aantal beperkingen. Ten eerste is het model ontwikkeld bij patiënten die deelnamen aan klinische trials. Vaak hanteren deze onderzoeken strikte in- en exclusie criteria en is de onderzoekspopulatie om die reden niet representatief voor de algehele populatie patiënten met een TIA of herseninfarct. Het risico op een bloeding wordt daardoor mogelijk onderschat. Externe validatie van het model in een observationeel cohort zou verder inzicht kunnen geven in de generaliseerbaarheid naar oudere en kwetsbare patiënten. Ten tweede konden we niet alle mogelijke voorspellers onder-

zoeken, omdat deze niet in alle onderzoeken waren gemeten. Tot slot was er enige variatie in de definitie van ernstige bloedingen tussen de onderzoeken en konden we geen gewicht toekennen aan de verschillende type bloedingen, terwijl de ernst en gevolgen van de diverse soorten bloedingen verschilt.

Concluderend, wij ontwikkelden en valideerden de S<sub>2</sub>TOP-BLEED score om het individuele risico op een ernstige bloeding na een TIA of herseninfarct te voorspellen. Beslisanalyses zijn nodig om te onderzoeken of het model ook gebruikt kan worden om behandelbeslissingen voor plaatjesaggregatieremmers te beïnvloeden.

### Sponsoring

Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door de Nederlandse Hartstichting (2013 T128) en de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw) (916.11.129)

### Dankbetuiging

De auteurs bedanken Sanofi-Aventis en Bristol Myers Squibb voor toegang tot de databases van CAPRIE, MATCH en CHARISMA; de ESPRIT stuurgroep voor toegang tot de ESPRIT data; en Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. voor toegang tot de databases van ESPS2 en PRoFESS. We bedanken de onderzoekers van de PERFORM trial voor toegang tot de data van PERFORM en het uitvoeren van de externe validatie.

### Disclaimer

Wolters Kluwer Health and its affiliates take no responsibility for the accuracy of any translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur. ●

### Referenties

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
3. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119:624-638.
4. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: A prospective, multi-center, observational study. *Stroke*. 2008;39:1740-1745.
5. Berger JS, Bhatt DL, Steg PG et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: Results from the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2011;162:98-105.e1.
6. Alberts MJ, Bhatt DL, Smith SC, Jr et al. Risk factors and outcomes for patients with vascular disease and serious bleeding events. *Heart*. 2011;97:1507-1512.
7. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31:1257-1265.
8. Mak KH, Bhatt DL, Shao M et al. Ethnic variation in adverse cardiovascular outcomes and bleeding complications in the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) study. *Am Heart J*. 2009;157:658-665.
9. Hilkens NA, Algra A, Diener HC et al. Predicting major bleeding in patients with noncardioembolic stroke on antiplatelets: S2TOP-BLEED. *Neurology*. 2017;89:1-8.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European stroke prevention study. 2. dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
12. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337.
13. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
14. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
15. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-1251.
16. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377:2013-2022.
17. Marini C, Baldassarre M, Russo T et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: Evidence from a population-based study. *Neurology*. 2004;62:77-81.
18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
19. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the national registry of atrial fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-719.