



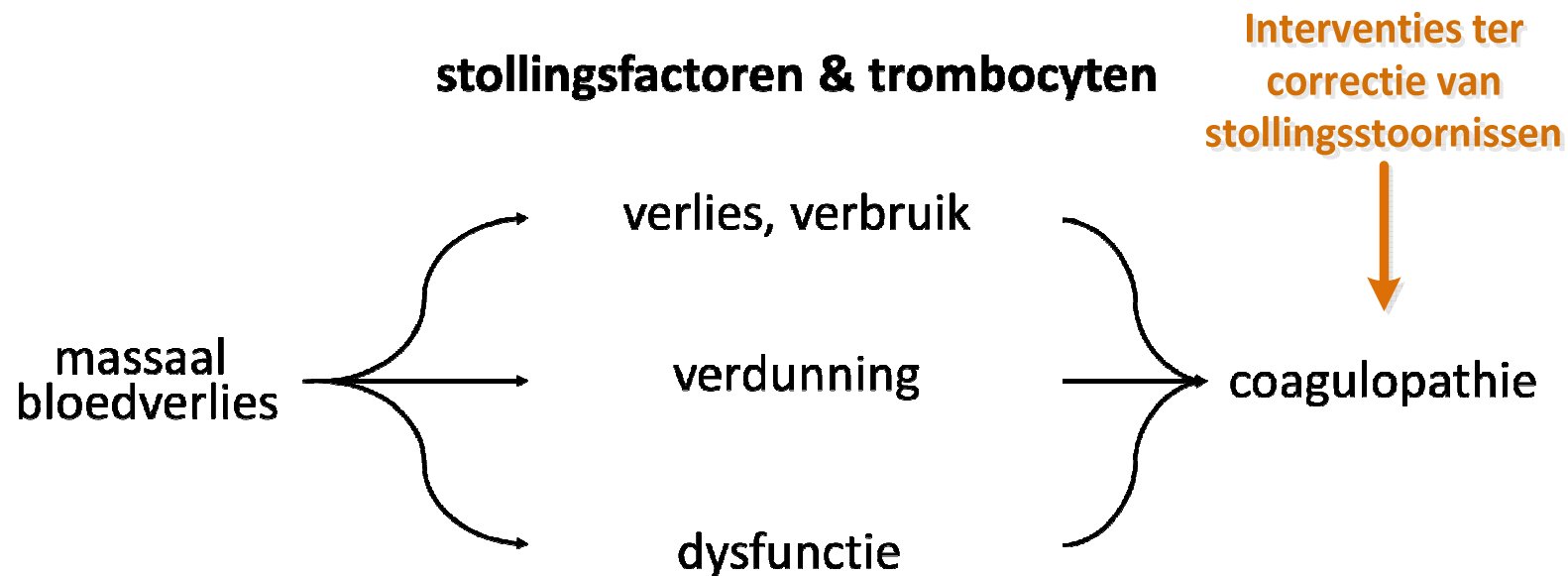
Massaal bloedverlies na de bevalling: timing van plasmatransfusie

Dacia Henriquez – namens de TeMpOH-1 studiegroep
Sanquin Research/LUMC, Leiden



Massaal bloedverlies postpartum

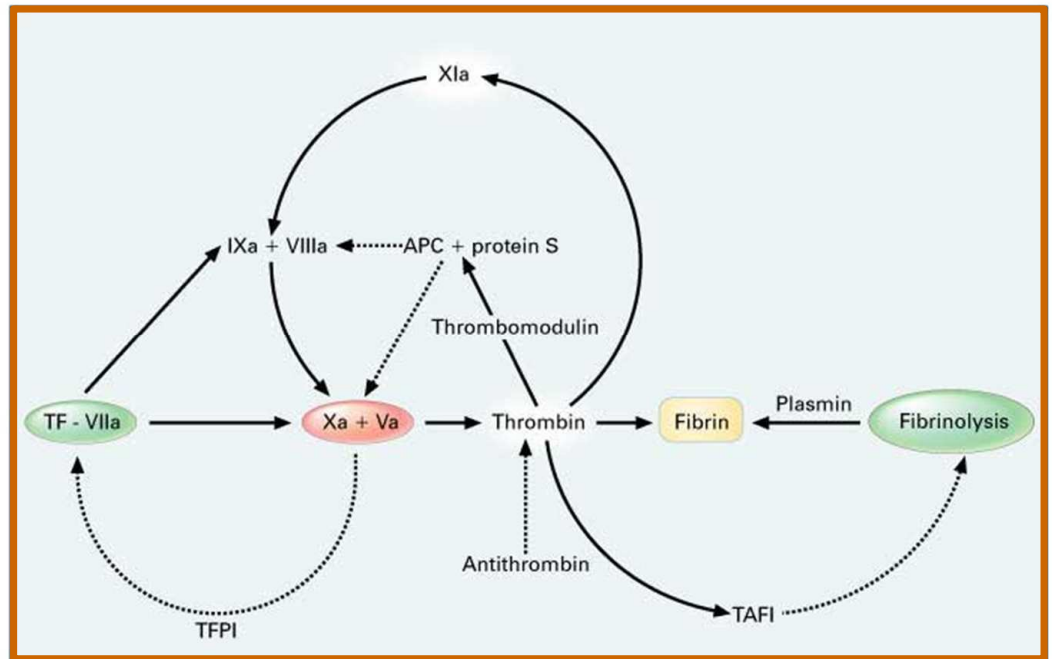
- Wereldwijd belangrijke oorzaak maternale sterfte en morbiditeit



Corrigeren coagulopathie

- Plasma
- Tranexaminezuur
- Fibrinogeenconcentraat
- Recombinant FVIIa
- Protrombinecomplexconcentraat

Timing!



Plasma bij massaal bloedverlies

- Traumapatiënten
 - PROPRR trial (JAMA 2015):
 - Transfusie RBC:FFP:trombocyten 1:1:1 versus 2:1:1
 - 680 patiënten
 - Geen verschil in 'overall mortality' na 24 uur (-4.2%, 95% CI -9.6 tot +1.1%)
 - Vroeg plasma: minder dood door verbloeding na 24 uur (-5.4%, 95% CI -10.4 tot -0.5%)
- Zwangeren en postpartum vrouwen...?

Pro-coagulation

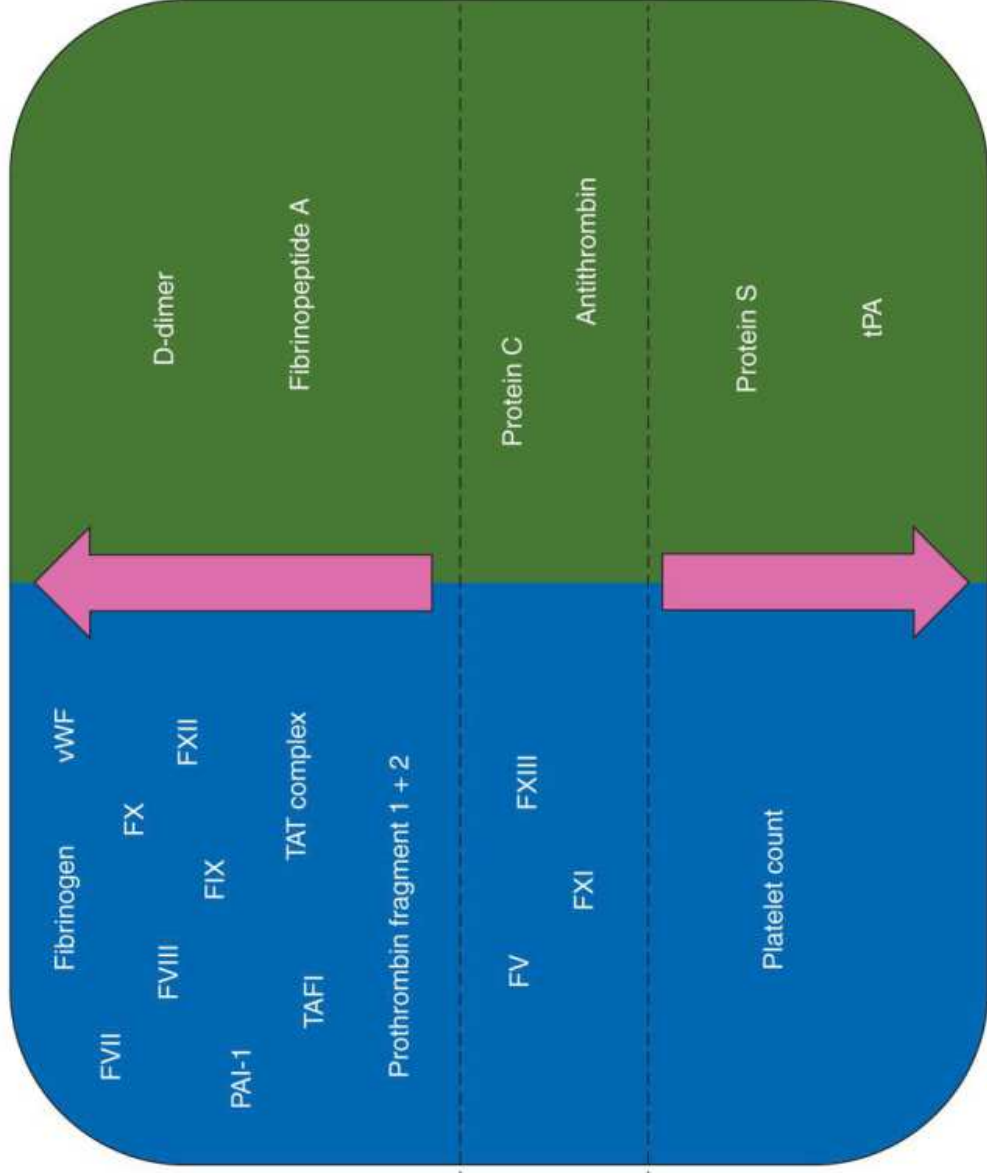
Coagulation factors, indicators of thrombin generation and clot lysis inhibitors



Increased during pregnancy

Anti-coagulation

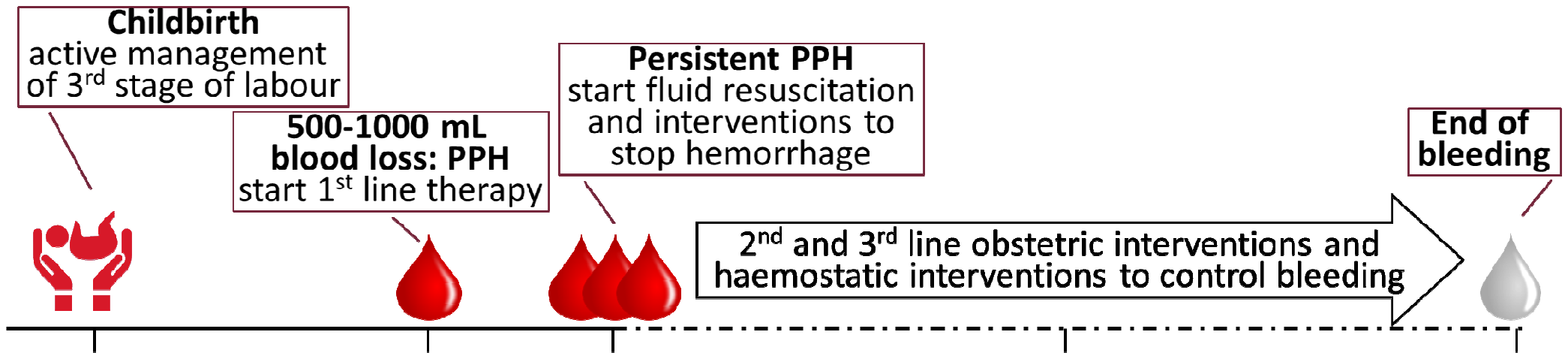
Coagulation inhibitors, mediators and indicators of clot breakdown



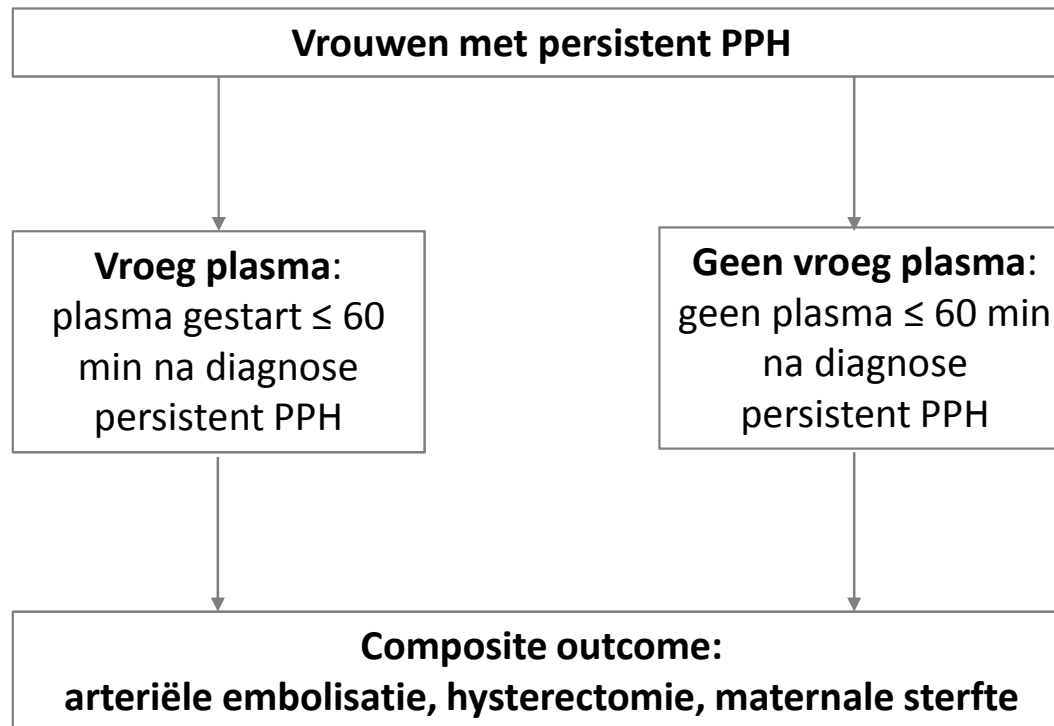
Variably increase/decrease or no overall change

Decreased during pregnancy

Fluxus postpartum



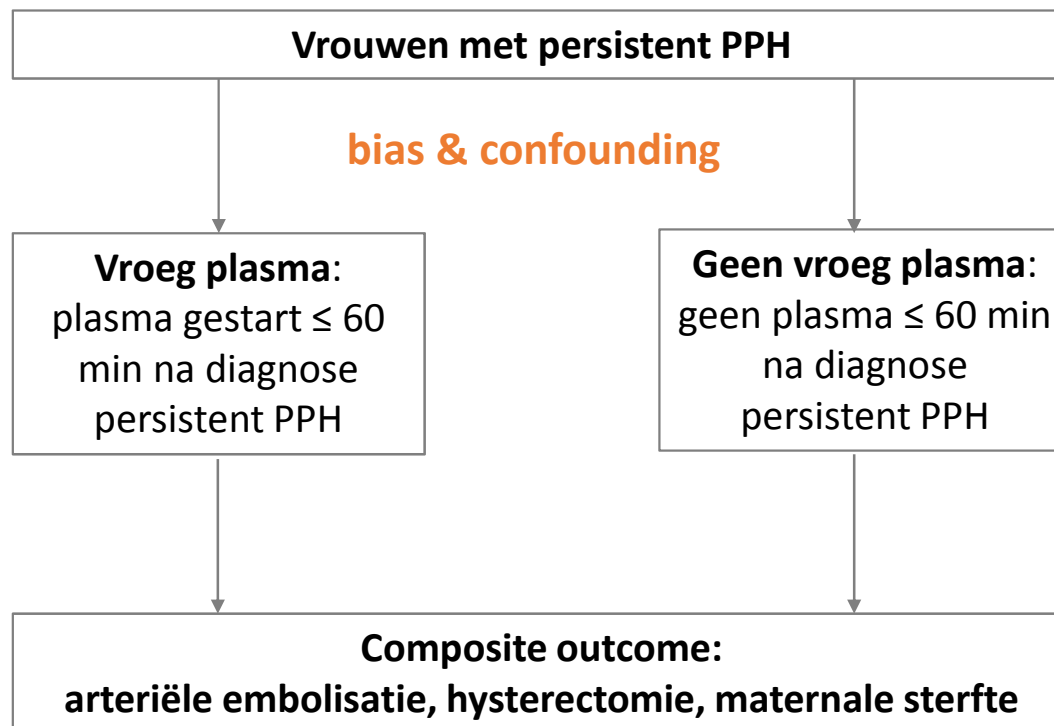
TeMpOH-1 studie



Opzet TeMpOH-1 studie

- Landelijke retrospectieve cohortstudie
- 61 ziekenhuizen
- Vrouwen met obstetrische bloeding (2011-2013) én transfusie van
 - ≥ 4 EH RBC,
 - of multicomponente transfusie
- Reconstructie beloop fluxus postpartum

TeMpOH-1 studie



Karakteristieken bij diagnose persistent PPH

Karakteristiek bij vaststellen persistent PPH	Vrouwen, No. (%)	
	Geen vroeg plasma (n=1083)	Vroeg plasma (n=133)
Sectio Caesarea	231 (21.3)	47 (35.3)
Bloedverlies $\geq 2L$	129 (11.9)	45 (33.8)
Bloedingssnelheid $\geq 2L/u$	276 (25.5)	36 (27.1)
Haemorrhagische shock	303 (28.0)	55 (41.4)
Transfusie RBC	33 (3.0)	36 (27.1)

Resultaten

Outcome	Vrouwen, No. (%)		
	Geen vroeg plasma (n=1083)	Vroeg plasma (n=133)	OR (95% CI)
Composite outcome	175 (16.2)	30 (22.6)	1.51 (0.98-2.34)
Maternale sterfte	5 (0.5)	2 (1.5)	
Hysterectomie	50 (4.6)	12 (9.0)	
Arteriële embolisatie	137 (12.7)	22 (16.5)	

Time-dependent propensity score matching

- Tijdsafhankelijke propensity score
 - kans op het krijgen van plasma gegeven de gemeten karakteristieken op het moment van starten plasma
 - vergelijkbare karakteristieken bij vrouwen met vergelijkbare propensity score op het moment van matchen
 - missende waarden van karakteristieken geschat met behulp van multiële imputatie

Childbirth

Active management of 3rd stage of labour

500-1000 mL blood loss: PPH
Start 1st line therapy

Persistent PPH*

Start fluid resuscitation and interventions to stop hemorrhage

2nd and 3rd line obstetric interventions and hemostatic interventions to control bleeding

End of bleeding

Patient 1: plasma at 42 min

Patient 2: later plasma

Patient 3: plasma at 34 min

Patient 4: no plasma

Patient 5: plasma at 21 min

Patient 6: no plasma

t_0

t_0

t_0

t_0

t_0

t_0

t_{42}

t_{42}

t_{34}

t_{34}

t_{21}

t_{21}

matching

matching

no matching

patients have similar propensity score at 42 min

patients have similar propensity score at 34 min

patients do not have similar propensity score at 21 min



1216 women with persistent postpartum haemorrhage included in study

133 with plasma within 60 min

total RBC: 5 units (4-8)*

total FFP: 2 units (2-5)*

time to plasma: 40 min (16-50)*

1083 with no or later plasma

total RBC: 4 units (3-5)*

618 with no plasma transfusion

465 with later plasma transfusion

total FFP: 0 units (0-2)*

time to plasma: 135 min (92-219)*

Matching

114 early plasma

total RBC: 4 units (3-7)*

total FFP: 2 units (2-5)*

time to plasma: 40 min (23-50)*

114 no or later plasma

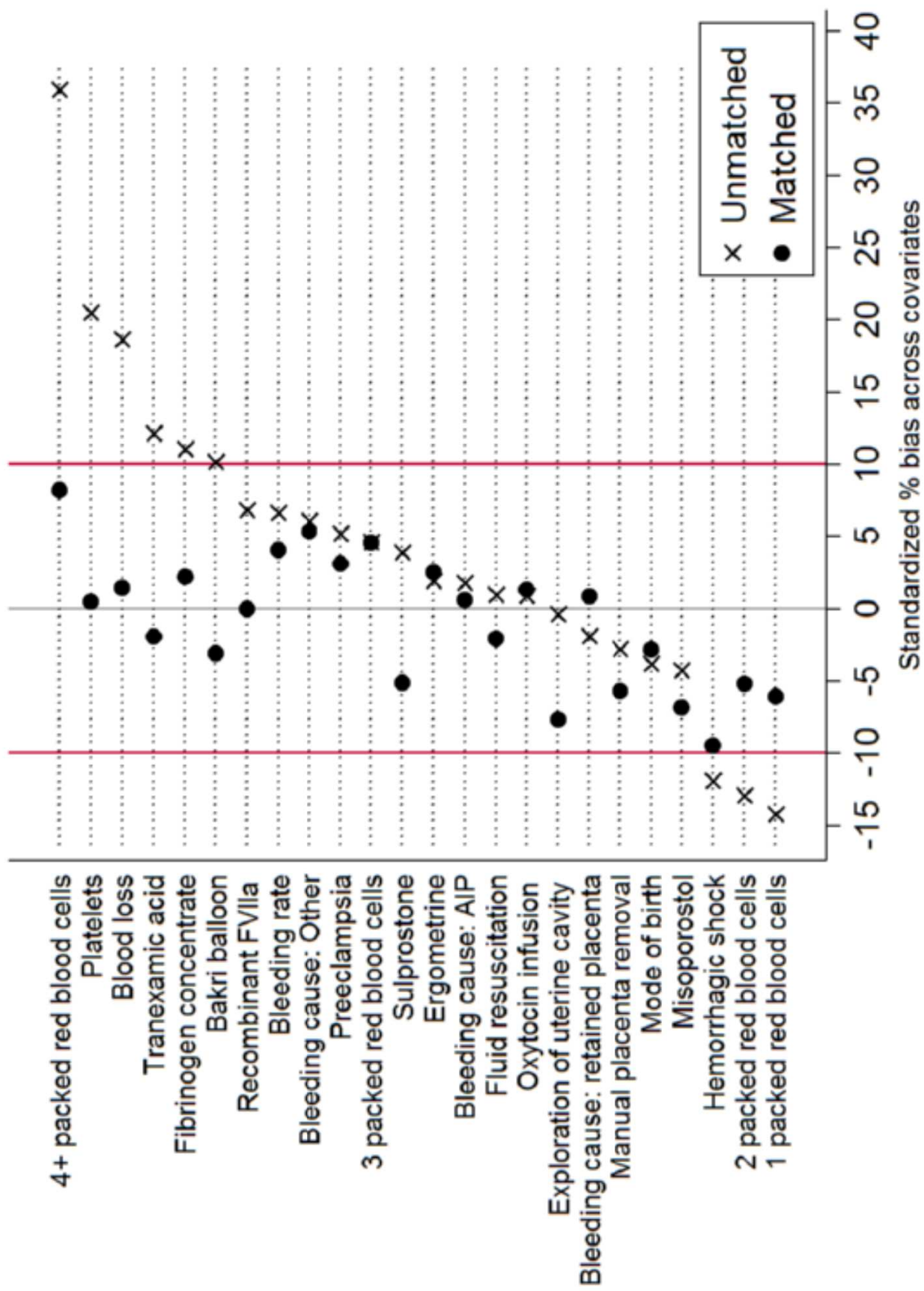
total RBC: 4 units (4-6)*

47 with no plasma transfusion

67 with later plasma transfusion

total FFP: 2 units (2-4)*

time to plasma: 66 min (47-90)*



Resultaten gecorrigeerd voor confounding

Outcome	Vrouwen, No. (%)		OR (95% CI)
	Geen vroeg plasma (n=114)	Vroeg plasma (n=114)	
Composite outcome	23 (19.9)	24 (21.2)	1.09 (0.57-2.09)
Maternale sterfte	2 (1.3)	2 (1.8)	
Hysterectomie	10 (8.3)	10 (8.9)	
Arteriële embolisatie	16 (13.9)	18 (15.8)	

Sensitiviteitsanalyses

- Verschillende sensitiviteitsanalyses
 - Vroeg plasma 120 en 180 minuten, in plaats van 60 minuten
 - Exclusie paren met cross-over van geen naar wel plasma kort na matchen
 - Exclusie paren met cross-over binnen de eerste 60 min na diagnose persistent PPH
- > Vergelijkbare resultaten

Conclusie

- Bij vrouwen met persistent PPH geen associatie gevonden tussen toedienen plasma ≤ 60 minuten na diagnose persistent PPH en maternale uitkomsten

Discussie

- Geen coagulopathie binnen cohort?
- Plasma niet het juiste middel om coagulopathie te corrigeren?
- Verdunning effect omdat een deel van de vrouwen zonder plasma later alsnog plasma heeft gehad?
- Residual confounding?

- 26% TeMpOH-1 cohort
fibrinogeengehalte <2 g/L
- 5% hiervan bij bloedverlies <2L
(Gillissen et al, Blood Adv 2018)

Toekomstperspectief

Nog te beantwoorden vraagstukken:

- Welke vrouwen ontwikkelen coagulopathie tijdens een fluxus postpartum?
- Op welk moment tijdens de fluxus treedt deze coagulopathie op?
- Wat is de beste manier om deze coagulopathie te diagnosticeren?
- Wat is de beste manier om deze coagulopathie te behandelen?

Corrigeren van coagulopathie bij fluxus postpartum

- Plasma
 - Vroeg plasma geen verbetering maternale uitkomsten
- Tranexaminezuur
 - Reductie 'dood door verbloeding', RR 0.81 (0.65-1.00)
- Fibrinogeenconcentraat
 - Fibrinogeengehalte lijkt voorspellend voor ernstige fluxus, echter vooralsnog geen verbetering maternale uitkomsten

TeMpOH-1 research group



Tranexaminezuur

- Traumachirurgie
 - CRASH-2 trial
 - Geen verhoogd risico trombose
(*Lancet 2010*)

- Verloskunde
 - WOMAN trial
 - Geen verhoogd risico trombose
(*Lancet 2017*)

CRASH-2: uitkomstmaat	RR (95% betrouwbaarheidsinterval)
All cause mortality	0.91 (0.85-0.97)
Death due to bleeding	0.85 (0.76-0.96)
Timing van toediening	
< 1 ^e uur na trauma	0.68 (0.57-0.82)
1-3 uur na trauma	0.79 (0.64-0.97)

WOMAN trial: uitkomstmaat	RR (95% betrouwbaarheidsinterval)
Composite outcome	
All cause mortality or hysterectomy	0.97 (0.87-1.09)
All cause mortality	0.88 (0.74-1.05)
Hysterectomy	1.02 (0.88-10.7)
Death due to bleeding	0.81 (0.65-1.00)
Timing van toediening	
≤1e uur na geboorte kind	0.80 (0.55-1.16)
>1-3 uur na geboorte kind	0.60 (0.41-0.88)
>3 uur na geboorte kind	1.07 (0.76-1.51)

Generaliseerbaarheid?

Tranexaminezuur

- Studies in 'high-resource settings'
 - Frankrijk:
 - RCT (n=144):
 - 50 ml minder bloedverlies, geen effect ernstige morbiditeit
 - Observationale studie (n=245):
 - geen verschil in hoeveelheid bloedverlies
 - Nederland:
 - Observationale studie (n=1260):
 - geen verschil in ernstige morbiditeit en mortaliteit
- Geen studies naar TXA gebaseerd op ROTEM waarden

Fibrinogeenconcentraat

- **FIB-PPH trial**

- Multicenter RCT, 249 vrouwen met PPH > 500cc
- Fibrinogeen 2 gram versus placebo
- Primaire uitkomstmaat: transfusie erythrocyten < 6 wkn postpartum
- Geen verschil in transfusiebehoefte: RR 0.95 (95% CI 0.6-1.5)
- Plasma fibrinogeen bij inclusie: 4.5 g/L

(Br J Anaesth 2015)

- **OBS2 trial**

- Single center RCT, 55 vrouwen met PPH > 1-1.5L
- Fibrinogeen 1 gram vs. placebo, **toediening als Fibtem A5 <15 mm**
- Primaire uitkomstmaat: transfusie bloedproducten
- Geen verschil in uitkomsten: RR 0.72 (95% CI 0.30-1.70)
- Plasma fibrinogeen bij inclusie: 2.5 g/L

(Br J Anaesth 2017)