

Is clopidogrel een risicofactor voor traumatische intracranieële bloedingen?

Erik Boekestein, Martine Dam, Dragica Vukosavljevic, Michiel Bos

Het gebruik van antistolling wordt gezien als belangrijke risicofactor voor het optreden van intracranieële bloedingen na een hoofdtrauma. Anders dan de tweedelijnsrichtlijn beschouwt de NHG-Standaard Hoofdtrauma trombocyt-aggregatieremmers, zoals clopidogrel, niet als belangrijke risicofactor. Ons onderzoek lijkt erop te wijzen dat dat wel het geval is, hoewel het bewijs beperkt is en het risico relatief mild verhoogd is. We denken dat clopidogrelgebruik bij hoogrisicopatiënten een extra risicofactor is voor het optreden van een traumatische intracranieële bloeding.

Jaarlijks komen 85.000 mensen met licht traumatisch hoofd- en hersenletsel op de SEH.¹ Voor de huisartsenpraktijk worden in de literatuur verschillende incidenties beschreven: van 7,5 tot 22,1 per 1000 patiënten per jaar.^{2,3} De daadwerkelijke incidentie van licht traumatisch hoofd- en hersenletsel ligt waarschijnlijk nog hoger, omdat niet iedereen zich meldt. Negentig procent van de patiënten met hoofdtrauma's krijgt in de huisartsenpraktijk een behandeling zonder aanvullende diagnostiek.² De NHG-Standaard Hoofdtrauma beschouwt orale anticoagulantia als een belangrijke risicofactor voor een gecompliceerd beloop, wat volgens deze richtlijn niet zou gelden voor clopidogrel en andere trombocyt-aggregatieremmers (TARs).⁴ Dat standpunt komt niet overeen met wat de richtlijn Licht traumatisch hoofd/hersenletsel van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) erover zegt: het gebruik van alle soorten TARs behalve ascal vormt een risicofactor.⁵ Onze onderzoeksvraag luidt daarom: is clopidogrel een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van een traumatische intracranieële bloeding?

ZOEKSTRATEGIE

We zochten op 28 december 2022 in PubMed naar de combinatie van intracranieële bloeding na hoofdtrauma en het gebruik van TARs met de zoekopdracht 'platelet aggregation inhibitor' or 'clopidogrel' or 'plavix' and 'intracranial hemorrhage, traumatic' or traumatic-intracranial-hemor. Vervolgens pasten we de search aan en herhaalden deze voor EMBASE. We vonden 163 artikelen, waarvan 8 systematische reviews. Twee systematische reviews behandelden een deel van onze onderzoeksvraag. De systematische review van Brand uit 2016 vergeleek het gebruik van TARs met niet-TARs. In de controlegroep bevonden zich onder anderen patiënten die vitamine K-antagonisten gebruikten.⁶ De systematische review van Fiorelli et al. uit 2020 vergeleek TAR-gebruik met geen antistollinggebruik.⁷ Daarom baseren we deze CAT op de systematische review van Fiorelli et al.



TARs, zoals clopidogrel, lijken een licht verhoogde kans te geven op een intracranieële bloeding na een mild schedeltrauma. Foto: Shutterstock

Fiorelli et al. vonden 6146 artikelen en hielden er na selectie 9 over voor de meta-analyse. Twee onafhankelijke onderzoekers deden de selectie. Vijf onderzoeken betroffen retrospectieve cohortonderzoeken en 4 waren prospectieve cohortonderzoeken. Met de Newcastle Ottawa Scale onderzochten de auteurs de kwaliteit van de onderzoeken. In totaal werden 13.801 patiënten geïncludeerd met mild traumatisch hersenletsel die een CT-scan ondergingen. De onderzoeken werden tussen 2003 en 2020 in verschillende landen uitgevoerd.

BESPREKING

De prevalentie van traumatische intracranieële bloedingen varieerde van 3,6% tot 29,4% (gewogen gemiddelde 9,9%) in de TAR-groep en van 1,6% tot 21,1% (gewogen gemiddelde 6,4%) in de controlegroep. Patiënten die TARs gebruikten (n = 3269) hadden een hoger risico op een intracranieële bloeding dan patiënten die dat niet deden (n = 10.532): het gepoolde RR was 1,51 (95%-BI 1,21-1,88).

De inclusiecriteria van de verschillende onderzoeken liepen uiteen. Dit verklaart waarschijnlijk waarom de onderzoeken aanzienlijke verschillen vertoonden in de prevalentie van intracranieële bloedingen. De RR's van de individuele onderzoeken lagen tussen 1,01 (95%-BI 0,61-1,70) en 2,24 (95%-BI 1,53-3,27). De statistische heterogeniteit was matig (I^2 44%). Vijf van de 9 geïncludeerde onderzoeken rapporteerden over het samengestelde eindpunt mortaliteit en/of neurochirurgisch ingrijpen. Hiervan was sprake bij 1,2% van de patiënten in de TAR-groep (n = 1658) en bij 1,4% in de controlegroep

(n = 7390). Het gepoolde RR was 1,16 (95%-BI 0,73-1,85) bij een geringe statistische heterogeniteit (I^2 0%).

Er waren onvoldoende data beschikbaar om een subgroepanalyse met alleen clopidogrelgebruikers uit te voeren. Wel konden aspirinegebruik (RR 1,27; 95%-BI 1,00-1,61) en dubbele plaatjesremming (RR 3,21; 95%-BI 2,15-4,76) apart worden vergeleken met de controlegroep.

De meta-analyse van Fiorelli et al. concludeert dat TAR-gebruikers na een mild schedeltrauma een grotere kans op een intracraniale bloeding hebben dan mensen die geen TARs gebruiken. De kans op overlijden en/of neurochirurgisch ingrijpen lijkt niet duidelijk vergroot onder TAR-gebruikers. Bij de meta-analyse kunnen we verschillende kanttekeningen plaatsen. Ten eerste was de definitie van mild traumatisch hersenletsel niet in alle behandelde artikelen gelijk, waardoor de prevalentie van intracraniale bloedingen verschilde. Ten tweede hadden 5 van de 9 onderzoeken een retrospectieve opzet, waardoor er meer kans was op bias. Ten derde vonden de onderzoeken plaats in de tweede lijn bij patiënten die een indicatie hadden voor een CT-scan. Daardoor zijn de resultaten niet zonder meer te extrapoleren naar de huisartsenpraktijk en patiënten bij wie de indicatie voor een scan nog onduidelijk is. Tot slot was er geen subgroepanalyse mogelijk voor clopidogrelgebruikers apart van andere TAR-gebruikers.

In het algemeen wordt een RR van 3,6-7,3 beschouwd als een belangrijke risicofactor voor het optreden van een traumatische intracraniale bloeding en een RR van 1,4-2,8 als medium risicofactor.⁷ Het gebruik van TARs – en waarschijnlijk ook van clopidogrel – zouden we volgens bovengenoemde bevindingen als een medium risicofactor moeten classificeren. De relatieve risicoverhoging als gevolg van TAR-gebruik lijkt onafhankelijk van het ‘achtergrond risico’ dat een patiënt heeft. Dat betekent dat het effect van TAR-gebruik op het absolute risico bij een hoogrisicopatiënt groter is, dan op het absolute risico bij een laagrisicopatiënt: bij de hoogrisicopatiënten zoals in de meta-analyse steeg het risico op een intracraniale bloeding bij TAR-gebruik van 6,4% naar 9,9%, oftewel 3,5 extra intracraniale bloedingen per 100 patiënten met een hoofdtrauma. Als we het risico van de ‘gemiddelde’ patiënt met een hoofdtrauma in de huisartsenpraktijk schatten op 1,5% (in werkelijkheid is het waarschijnlijk lager) zou dat risico bij TAR-gebruikers op 2,3% uitkomen.⁴ Dit komt in de

huisartsenpraktijk neer op 0,8 intracraniale bloedingen extra per 100 patiënten als gevolg van TAR-gebruik bij de gemiddelde patiënt met een hoofdtrauma.

CONCLUSIE

We concluderen dat het gebruik van TARs, zoals clopidogrel, een licht verhoogde kans geeft op een intracraniale bloeding na een mild schedeltrauma. Vooral bij patiënten met een hoog risico op een intracraniale bloeding kan het gebruik van clopidogrel een extra argument zijn om een patiënt in te sturen. ■

LITERATUUR

1. Van den Brand CL, Van der Naalt J, Hageman G, Bienfait HP, Van der Kruijk RA, Jellema K. Addendum richtlijn licht traumatisch hoofd-hersenletsel. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D2258.
2. Gerritsen H, Samim M, Peters, H, Schers HJ, Van de Laar FA. Hoofdletsel: incidentie en voorspellers voor gecompliceerd beloop. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2019;163:D4019.
3. Kurver M, Gerritsen H, Zwaanswijk M, Opstelten W. Hoofdtrauma: verschil tussen eerste en tweede lijn. *Huisarts Wet* 2015;58:89.
4. NHG-werkgroep Hoofdtrauma. NHG-Standaard Hoofdtrauma. richtlijnen.nhg.org. Utrecht: NHG, 2015. Geraadpleegd op 28 december 2022.
5. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Licht traumatisch hoofd/hersenletsel (LTH). 2017. Beschikbaar via: https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/licht_traumatisch_hoofd_hersenletsel_lth/indicaties_ct_volwassenen_met_lth/stollingbeinvloedende_medicatie_bij_lth.html. Geraadpleegd op 29 december 2022.
6. Van den Brand CL, Tolido T, Rambach AH, Hunink MGM, Patka P, Jellema K. Systematic review and meta-analysis: is pre-injury antiplatelet therapy associated with traumatic intracranial hemorrhage? *J Neurotrauma* 2017;34:1-7.
7. Fiorelli EM, Bozzano V, Bonzi M, Rossi SV, Colombo G, Radici G. Incremental risk of intracranial hemorrhage after traumatic brain injury in patients on a antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Emerg Med* 2020;59:843-55.

Boekestein E, Dam M, Vukosavljevic D, Bos M. Is clopidogrel een risicofactor voor traumatische intracraniale bloedingen? *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s1245-023-2277-9.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam: E. Boekestein, huisarts in opleiding, erik_boekestein@msn.com; M. Dam, huisarts, kaderhuisarts Wetenschappelijke vorming; dr. M. Bos, huisarts-epidemioloog, docent; D. Vukosavljevic, kaderhuisarts, themadocent hart- en vaatziekten en diabetes. Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

Dit artikel is gebaseerd op een critically appraised topic, waarbij de auteur een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag..