

Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis

Susanna M. Zuurbier, Charlotte R. Hickman, Christos S. Tolia, Leon A. Rinkel, Rebecca Leyrer, Kelly D. Flemming, David Bervini, Giuseppe Lanzino, Robert J. Wityk, Hans-Martin Schneble, Ulrich Sure, Rustam Al-Shahi Salman for the Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Steering Committee and Collaborators



THE UNIVERSITY
of EDINBURGH



umcg

Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL



Amsterdam UMC
Universitair Medische Centra

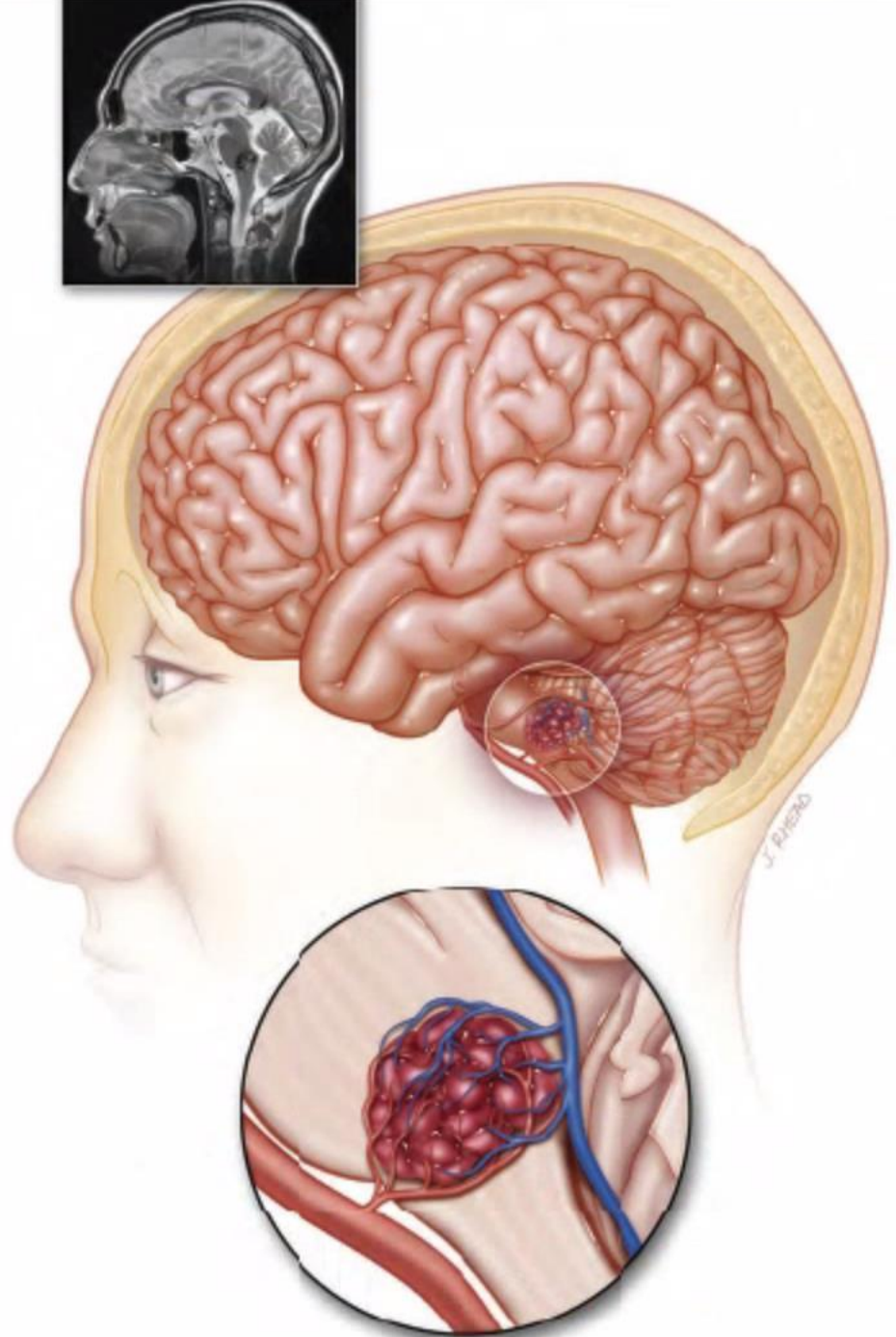
MAYO
CLINIC



JOHNS HOPKINS
MEDICINE

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE

Asymptomatisch
Epileptische insulden
Focale neurologische uitval
Intracerebrale bloedingen



Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel

Few data are available on the risk of antithrombotic medication use in the general population of CCM patients (class III, level C).

DOELSTELLING

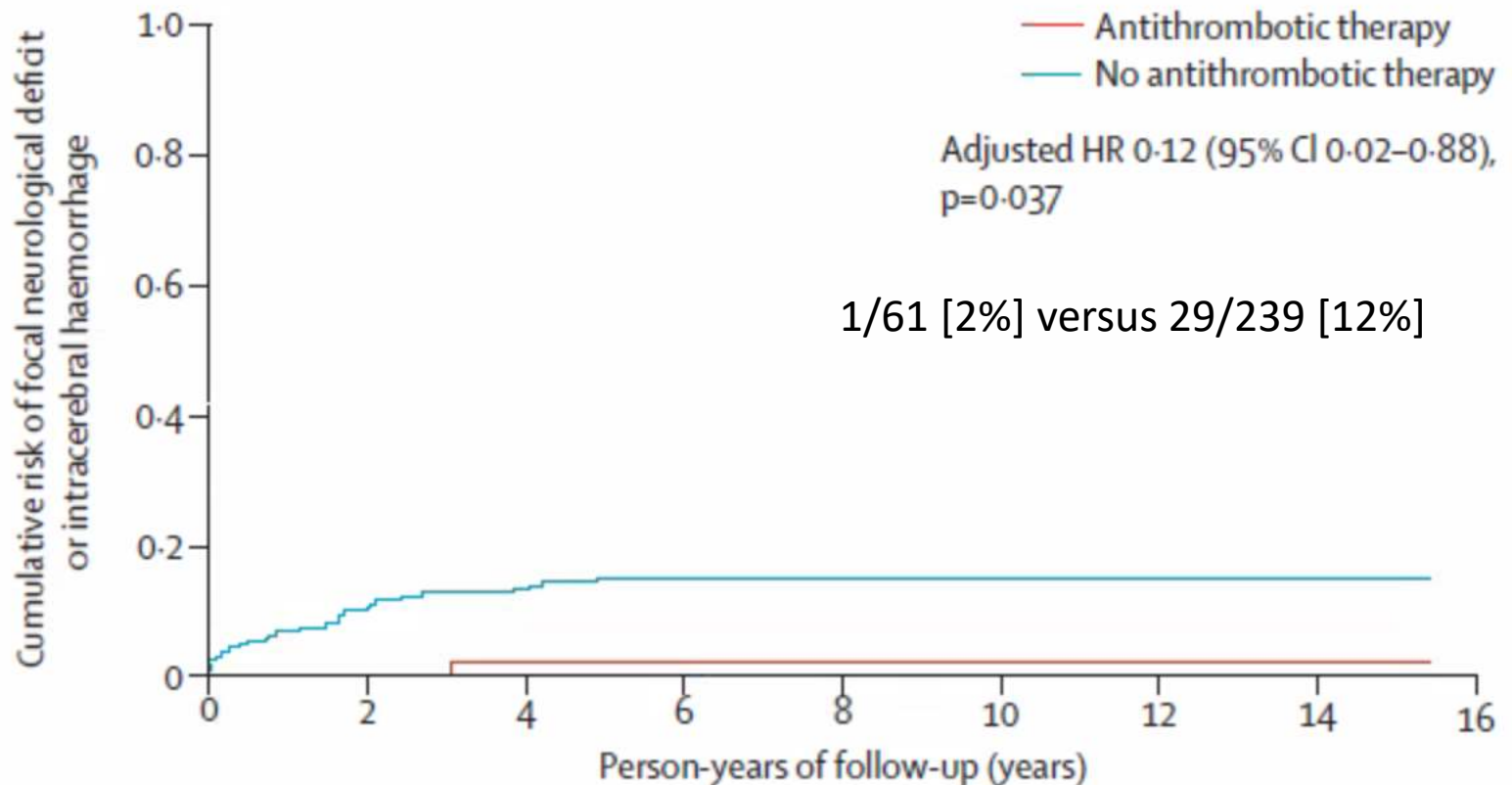
1. Bepalen van de associatie tussen antitrombotische therapie en intracerebrale bloedingen (ICH) of focale neurologische uitval (FND) bij volwassenen met een cerebrale caverneuze malformatie (CCM) in een prospectief cohort onderzoek
2. Maximaliseren van de nauwkeurigheid van de associatie tussen antitrombotische therapie en ICH middels een systematische review en meta-analyse

SYSTEMATISCHE REVIEW EN META-ANALYSE

- MEDLINE en EMBASE
- Zoekstrategie tot februari 1, 2019
- Studies om de incidentie van ICH te berekenen op basis van antitrombotische therapie
- Meta-analyse met inverse variance methode en random effects model

	Antithrombotische therapie (n=61)	Geen antitrombotische therapie (=239)	P waarde
Demografie			
Vrouw	27/61 (44%)	132/239 (55%)	0.13
Leeftijd gem (IQR)	57 (46-65)	39 (31-53)	<0.001
Presentatie			
Incidenteel	39/61 (64%)	90/239 (37%)	<0.001
ICH	5/61 (8%)	47/239 (20%)	0.035
FND	4/61 (7%)	27/239 (11%)	0.28
Epileptische aanval	13/61 (21%)	75/239 (31%)	0.12
Beeldvorming			
Multiple CCM	16/61 (26%)	81/239 (34%)	0.25
Hersenstam CCM	8/61 (13%)	26/239 (11%)	0.62

PROSPECTIEF COHORT ONDERZOEK



**Number at risk
(number of events
in the next 2 years)**

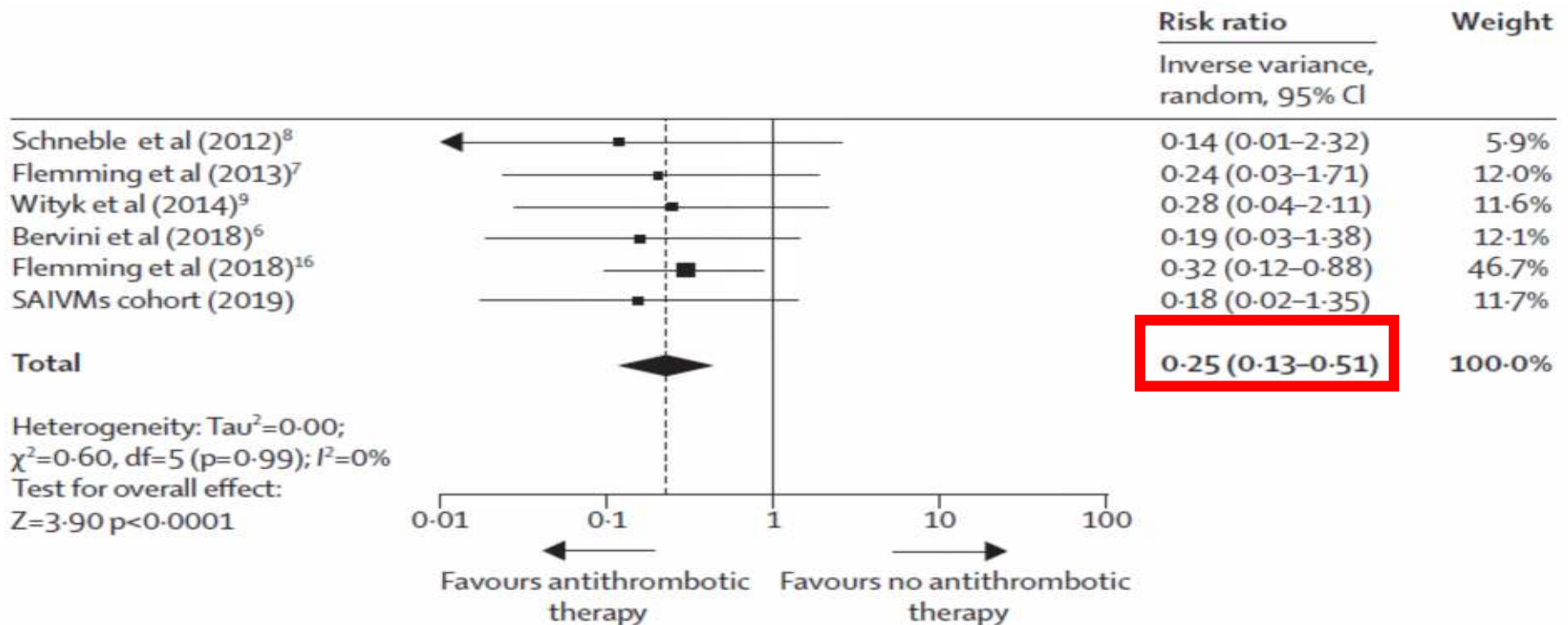
No antithrombotic therapy	239 (21)	186 (6)	171 (2)	163 (0)	151 (0)	112 (0)	81 (0)	63 (0)
Antithrombotic therapy	61 (0)	60 (1)	56 (0)	52 (0)	48 (0)	39 (0)	29 (0)	20 (0)

SYSTEMATISCHE REVIEW EN META-ANALYSE

	Antithrombotische therapie (n=253)	Geen antitrombotische therapie (=1089)
Demografie		
Vrouw	104/253 (41%)	603/1089 (55%)
Presentatie		
ICH	36/253 (14%)	316/1089 (29%)
Beeldvorming		
Multiple CCM	51/253 (20%)	269/1089 (25%)
Hersenstam CCM	45/253 (18%)	196/1089 (18%)

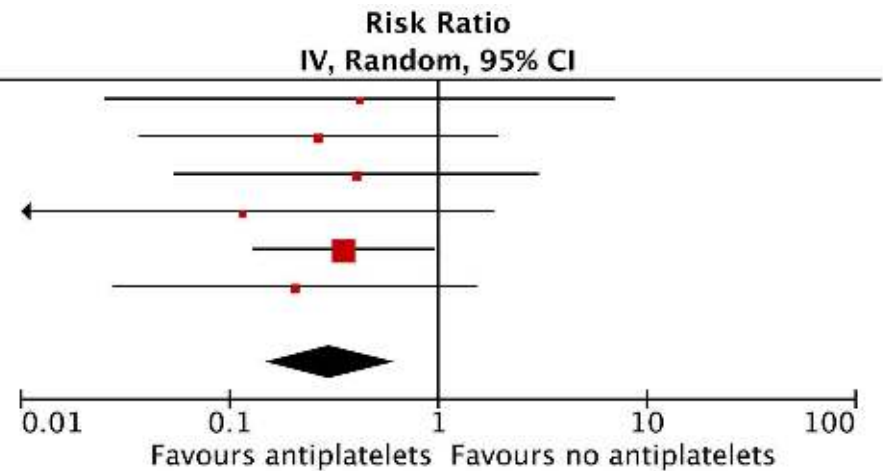
SYSTEMATISCHE REVIEW EN META-ANALYSE

- Zes cohort studies, 1342 patiënten
- 8/253 (3%) antithrombotische therapie
155/1089 (14%) geen antithrombotische therapie



Study or Subgroup	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Schneble 2012	6.3%	0.42 [0.03, 7.00]	2012
Flemming 2013	12.7%	0.27 [0.04, 1.93]	2013
Wityk 2014	12.4%	0.41 [0.05, 3.04]	2014
Bervini 2018	6.5%	0.12 [0.01, 1.86]	2018
Flemming 2018	49.7%	0.35 [0.13, 0.96]	2018
SAIVMs cohort	12.4%	0.21 [0.03, 1.54]	2019
Total (95% CI)	100.0%	0.30 [0.15, 0.62]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.84$, $df = 5$ ($P = 0.97$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.30$ ($P = 0.0010$)



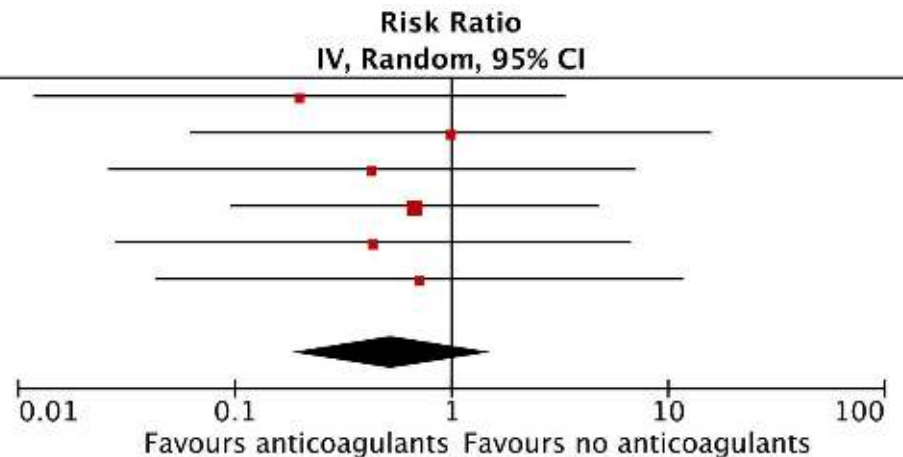
7/207 (3%)

155/1089 (14%)

plaatjesaggregatieremmers

geen plaatjesaggregatieremmers

Study or Subgroup	Weight	Risk Ratio		Year
		IV, Random, 95% CI	95% CI	
Schneble 2012	13.8%	0.20	[0.01, 3.36]	2012
Flemming 2013	14.4%	0.99	[0.06, 15.80]	2013
Wityk 2014	14.1%	0.43	[0.03, 7.02]	2014
Bervini 2018	28.8%	0.67	[0.10, 4.77]	2018
Flemming 2018	14.7%	0.43	[0.03, 6.71]	2018
SAIVMs cohort	14.1%	0.71	[0.04, 11.67]	2019
Total (95% CI)	100.0%	0.53	[0.19, 1.52]	



1/46 (2%)

anticoagulantia

155/1089 (14%)

geen anticoagulantia

DISCUSSIE

- Hypothese

ICH ten gevolge van trombose in de CCM

ICH door trombose in een geassocieerde
veneuze malformatie

DISCUSSIE

- Prospectief cohort studie met een lange follow-up
- Alle beschikbare gegevens in een systematische review en meta analyse met een groot aantal patiënten
- Geen gerandomiseerde studies
- Confounding door indicatie

SAMENVATTING

- Antithrombotische therapie bij patienten met een CCM is geassocieerd met een lager risico op een ICH
- Geruststelling over het gebruik van antitrombotische therapie bij CCM patienten voor andere indicaties
- Antithrombotische therapie bij patienten met een CCM zou gunstig kunnen zijn voor de preventie van ICH
 - Wordt onderzocht in een gerandomiseerde trial...

Hartelijk dank voor uw aandacht

