

Acenocoumarol/fenprocoumon + BTK-remmers

M 1254

Protrombinetijd = PT BTK = brutoonkinase

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			
Overig	Stof	Effect	
SPC Marcoumar, acenocoumarol	acenocoumarol, fenprocoumon + TKI's	noemt ibrutinib of acalabrutinib niet	
SPC Calquence	acalabrutinib + VKA's	VKA's dienen niet gelijktijdig toegediend te worden. Rubriek Waarschuwingen: ernstige hemorragische voorvallen zijn gemeld bij patiënten met en zonder trombocytopenie. Het mechanisme van de bloedingsvoorvallen is onduidelijk. Patiënten die antitrombotische middelen gebruiken, kunnen een verhoogd risico hebben op hemorragie. Wees voorzichtig met antitrombotische middelen en overweeg aanvullende monitoring op tekenen van bloeding wanneer gelijktijdig gebruik medisch noodzakelijk is.	
SPC Imbruvica	ibrutinib	VKA's dienen niet gelijktijdig te worden toegediend. Het risico op bloeding kan toenemen als Imbruvica wordt gebruikt bij patiënten die andere anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen nodig hebben. Men dient dan ook bijzonder voorzichtig te zijn als er een behandeling met anticoagulantia is ingesteld. Patiënten die VKA's nodig hadden, werden uitgesloten van deelname aan de fase II- en fase III-studies met Imbruvica. Er zijn meldingen geweest van hemorragie, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van hemorragie zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van hemorragie waaronder gastro-intestinale bloeding, intracranieële hemorragie en hematurie. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met congenitale hemorragische diathese. Imbruvica dient ten minste 3 tot 7 dagen voor en na een operatie te worden onderbroken, afhankelijk van het type operatie en het bloedingsrisico.	
EPAR Imbruvica	ibrutinib	p. 129 Pharmacovigilance plan Table 74. On-going and planned studies in the Post-authorisation Pharmacovigilance Development Plan Study PCYC-PMR-2060-03: In Vitro Studies on the Effect of Ibrutinib on Platelet Function (category 3) To evaluate the effect of ibrutinib on platelet aggregation as assessed by light transmission aggregometry. Haemorrhage. Status: Planning stages. Date for submission reports: To be determined.	

<p>Levade M. Blood 2014 Dec 18;124(26):3991-5. doi: 10.1182/blood-2014-06-583294.</p>	<p>ibrutinib</p>	<p>The oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib, has recently demonstrated high efficiency in patients with relapsed B-cell malignancies. Occurrence of bleeding events has been reported in a subgroup of ibrutinib-treated patients. We demonstrate that ibrutinib selectively inhibits platelet signaling and functions downstream of the collagen receptor glycoprotein VI and strongly affects firm platelet adhesion on von Willebrand factor (VWF) under arterial flow. A longitudinal study of 14 patients indicated a correlation between occurrence of bleeding events and decreased platelet aggregation in response to collagen in platelet-rich plasma and firm adhesion on VWF under arterial flow. The addition of 50% untreated platelets was sufficient to efficiently reverse the effects of ibrutinib, and platelet functions recovered after treatment interruption as physiological platelet renewal occurred. These data have important clinical implications and provide a basis for hemostasis management during ibrutinib treatment.</p>
<p>Kamel S. Leukemia 2014 Aug 20. doi: 10.1038/leu.2014.247. [Epub ahead of print] Leukemia advance online publication, 2 September 2014.</p>	<p>ibrutinib</p>	<p>The BTK (Bruton's tyrosine kinase) inhibitor ibrutinib is associated with an increased risk of bleeding. A previous study reported defects in collagen- and adenosine diphosphate (ADP)-dependent platelet responses when ibrutinib was added ex vivo to patient samples. Whereas the collagen defect is expected given the central role of BTK in glycoprotein VI signaling, the ADP defect lacks a mechanistic explanation. In order to determine the real-life consequences of BTK platelet blockade, we performed light transmission aggregometry in 23 patients receiving ibrutinib treatment. All patients had reductions in collagen-mediated platelet aggregation, with a significant association between the degree of inhibition and the occurrence of clinical bleeding or bruising (P=0.044). This collagen defect was reversible on drug cessation. In contrast to the previous ex vivo report, we found no in vivo ADP defects in subjects receiving standard doses of ibrutinib. These results establish platelet light transmission aggregometry as a method for gauging, at least qualitatively, the severity of platelet impairment in patients receiving ibrutinib treatment.</p>
<p>SPC Brukinsa</p>	<p>zanabrutinib</p>	<p>ontraadt combi met VKA's (in Rubriek Waarschuwingen, niet in Interacties). De farmacokinetiek van warfarine (CYP2C9-substraat) werd niet klinisch significant beïnvloed.</p>
<p>Spc Jaypirca</p>	<p>pirtobrutinib</p>	<p>Rubriek Waarschuwingen: gebruik met warfarine of andere VKA's is niet onderzocht. Patiënten die anticoagulantia krijgen, kunnen een verhoogd risico hebben op hemorragie. De risico's en voordelen van het gebruik van anticoagulantia moeten overwogen worden en overweeg extra controle op tekenen van bloedingen.</p>

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2-10-24: pirtobrutinib koppelen.

Idem 15-3-23: zanubrutinib koppelen. Voor zanubrutinib gaat hetzelfde op als voor acalabrutinib en ibrutinib qua remming trombocytenuitstrooming.

Idem 17-11-21: acalabrutinib koppelen. Voor acalabrutinib gaat hetzelfde op als voor ibrutinib qua remming trombocytenuitstrooming.

Idem 14-1-2015: ibrutinib actie Ja. Hematoloog: 'ibrutinib geeft probleem met trombocytenuitstrooming; in trombocytenuitstrooming zit ook brutonkinase, dat door ibrutinib geremd wordt. Dit leidt tot klinische hemorragische diathese, we letten extra op bloedingen en staken soms bij ingrepen de ibrutinib. Er is nog maar beperkte ervaring met dit medicament [sinds herfst 2014]. Klinische ervaring leert dat je ibrutinib wel met Ascal kan combineren, maar dat met VKA wel een klinisch relevante hemorragische diathese gezien wordt. Dit mechanisme is anders dan met NSAID's, dus er is geen specifiek advies nodig tav maagprotectie.

Actie ligt bij de hematoloog. Indicatie voor ibrutinib door hematoloog. Check indicatie VKA ook door hematoloog. Check door apotheek of voorschrijver TD heeft geïnformeerd, en eventueel target is aangepast is voldoende, mijns inziens. TD moet het wel weten ook al wordt de INR niet beïnvloed.'

Per mail nog discussie over INR.

Hematoloog - 1: klinische inschatting hoe te handelen, eventueel aanpassen target van VKA.

Reactie Internist/trombosedienst: aanpassen INR (van 3-4 naar 2.5-3.5) lijkt me niet verstandig: kans op VTE is bij kankers juist verhoogd en remmen van de plaatjesaggregatie doet daar weinig op (doet meer op arteriele trombose).

Hematoloog -2: Met Internist eens. Geen aanpassing van INR, wel wijzen op verhoogd bloedingsrisico. Tav INR: ik vind het inderdaad te ver gaan om een strikt doseringsadvies te geven. De instelling van INR is afhankelijk van de indicatie, niet van andere risico's. Gezien indicatie van ibrutinib kunnen we er soms voor kiezen toch te combineren met vit K antagonisten, en risico voor lief te nemen.

FNT is het ermee eens.

Stockley, Hansten, PubMed: geen informatie

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	2 oktober 2024

Ter informatie: Warfarine + BTK-remmers

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			