

Ulcus Pepticum: trombolytica

aOR = adjusted Odds Ratio; AGV = AbsAIS = acute ischemische beroerte; EVT = endovasculaire behandeling; GI = gastro-intestinale; IQR = interkwartiel range; rtPA = recombinant weefselplasmineactivator.

Datum literatuursearch: 11-03-2024

CONCLUSIE

Niet bewaken.

De fabrikanten waarschuwen voor gastro-intestinale bloedingen en het gebruik van trombolytica bij patiënten met gastro-intestinale aandoeningen is gecontra-indiceerd, wat vanuit het werkingsmechanisme van trombolytica kan worden onderbouwd. Desondanks zijn er in de literatuur hiervoor geen aanwijzingen gevonden. De literatuur is echter beperkt. Veelal is onduidelijk in welke mate de studiepopulatie ulcus pepticum in de voorgeschiedenis had (Inohara 2020, Zhang 2022). Op basis van het gebrek aan bewijs in de literatuur en de indicaties waarvoor trombolytica worden gegeven (zie aanvullende opmerkingen) is besloten om niet te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het werkingsmechanisme van trombolytica biedt een mogelijke theoretische verklaring voor het verhoogde risico op maagbloedingen bij het gebruik ervan. Trombolytica werken door plasminogeen om te zetten in plasmine, wat resulteert in de afbraak van fibrinestolsels. Dit proces kan ook de levels van fibrinogeen en andere stollingsfactoren beïnvloeden, waardoor de neiging tot bloeden, inclusief gastro-intestinale (GI)-bloedingen, wordt verhoogd. Bovendien kan het bevorderen van fibrinolyse en het oplossen van stolsels door trombolytica resulteren in een verhoogde doorbloeding in het maag-darmkanaal, wat het bloedingsrisico verder kan vergroten. Ondanks

Trombolytica worden kortdurend en acuut ingezet voor de behandeling van een acute ischemische situaties (acuut myocardinfarct, acute massale longembolie en acuut herseninfarct) en bij vaatocclusie of occlusie van hemodialyseshunts. Ze zijn gecontraïndiceerd bij een actuele GI-bloeding of als deze in de voorafgaande maand is opgetreden. Bewaking met CI ulcus pepticum kan hierin geen onderscheid maken, waardoor er veel onterechte signalen worden gegeven die behandeling met tromboliticum onnodig kunnen vertragen. De arts zal altijd de afweging maken tussen het trombolytische effect en het risico op bloedingen voordat ze tot toepassing van trombolytica overgaan.

PICO

P(atient)	Ulcus pepticum, actief of in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	Alteplase, Urokinase, Tenecteplase.
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder ulcus (in de voorgeschiedenis))
O(utcome)	Optreden van maagcomplicaties, waaronder ulcus, maagbloeding, perforatie en stenose.

Dit is een herziening van een rapport uit 2004. Er is daarom gezocht vanaf 2004. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

Zoektermen:

PUBMED: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*)) OR gastrointestinal bleeding[tiab] OR GI bleeding[tiab] OR perforation[tiab]) AND (alteplase OR tenecteplase OR urokinase)

EMBASE: ('tenecteplase'/exp OR 'alteplase'/exp OR 'urokinase'/exp) AND 'peptic ulcer'/exp

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van trombolytica op het ontstaan/verergeren van maagbloedingen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Inohara T, Liang L, Kosinski AS, Smith EE, Schwamm LH, Hernandez AF, Bhatt DL, Fonarow GC, Peterson ED, Xian Y. Thrombolytic therapy in older acute ischemic stroke patients with gastrointestinal malignancy or recent bleeding. Eur Stroke J. 2020 Mar;5(1):47-55. Observationele cohort studie	• Cohortanalyse naar de vergelijking in kenmerken en uitkomsten tussen patiënten die met intraveneuze recombinante weefselplasmin activator (rtPA) zijn behandeld voor acute ischemische beroerte (AIS) en een gastro-intestinale (GI) maligniteit of recente GI-bloeding in de voorgeschiedenis (N=136), met patiënten die met intraveneuze rtPA zijn behandeld voor AIS zonder GI-maligniteit of recente GI-bloeding in de voorgeschiedenis (N=40260). • Alle patiënten waren 65 jaar en ouder en kregen rtPA binnen 4,5 uur na het begin van de beroerte-symptomen. • Definitie GI-maligniteit: elke ziekenhuisopname door GI- maligniteit binnen een jaar voorafgaand aan AIS. • Definitie recentelijke GI-bloeding: ziekenhuisopname wegens GI-bloeding binnen 21 dagen voorafgaand aan AIS. • Primaire uitkomstmaten waren: mortaliteit tijdens ziekenhuisopname en levensbedreigende of ernstige systemische bloeding binnen 36 uur na het gebruik van rtPA. • Een absoluut gestandaardiseerd verschil (AGV) groter dan 10 geeft aan dat een verschil in baseline tussen de groepen significant aanwezig was. Resultaten • Patiënten met een GI-maligniteit of -bloeding waren vaker man (AGV: 10,3%) en hadden een hogere prevalentie atriumfibrilleren (AGV: 43,6%) en diabetes (AGV: 10,1%). Middels multivariabele logistische regressie werd voor deze variabelen gecorrigeerd. • De ernst van AIS bij opname, gemeten aan de hand van de NIHSS, was groter bij patiënten met een GI-maligniteit of bloeding dan bij degenen zonder (mediaan [interkwartiel range] (IQR): 14,0 [8,0–19,0] versus 11,0 [6,0–18,0]). • Conclusie: GI-maligniteit of recente GI-bloeding was niet geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit tijdens ziekenhuisopname (adjusted odds ratio (aOR) 1,01; 95% CI 0,58-1,75; P=0,97) en op bloedingscomplicaties (aOR 1,72; 95% CI 0,58-5,11; P=0,33) in vergelijking met geen voorgeschiedenis van GI-maligniteit of -bloeding. • Subgroepanalyse vond geen verschil in uitkomsten tussen patiënten met GI-maligniteit (N=93) en -bloeding (N=43). Opmerkingen auteurs • De auteurs suggereren dat gebruik van rtPA bij patiënten met GI-maligniteit of recente GI-bloeding kan worden overwogen bij zorgvuldig geselecteerde patiënten (de veiligheid van trombolytische therapie voor de behandeling van AIS bij patiënten met kanker is nog steeds controversieel). • Ernst van de GI-aandoeningen is niet meegenomen in de analyse. • Kleine patiëntengroep met GI-aandoeningen (in de voorgeschiedenis). • Selectiebias binnen de groep met GI-aandoeningen geeft mogelijk een vertekend beeld in de risico-inschatting van de resultaten. De auteurs keken namelijk ook naar welke AIS-patiënten met een GI-

	maligniteit of -bloeding niet behandeld werden met rtPA therapie. Deze waren veelal ouder, hadden meer co-morbiditeit en gebruikten orale anticoagulantia. Mogelijk zijn alleen de patiënten met een laag risico op (her)optreden van een bloeding behandeld met rtPA. • Gelijktijdig gebruik van protonpompremmers is niet bekend. Opmerkingen KNMP • Dosering en behandelduur van rtPA therapie is niet bekend. • In de primaire uitkomstmaten wordt niet specifiek gekeken naar maagbloeding. • Het is niet duidelijk waardoor de GI-bloedingen werden veroorzaakt. Ook is onduidelijk of en hoeveel van deze patiënten een ulcus in de voorgeschiedenis hebben gehad.
Bulpa P, Carbutti G, Osselaer JC, Lawson G, Dive A, Evrard P. Low-dose urokinase in massive pulmonary embolism when standard thrombolysis is contraindicated. Chest. 2009 Oct;136(4):1141-1143. Case studie	Alleen de tweede casus is relevant om te beschrijven: Betreft een 80-jarige man met plaveiselcelcarcinoom van het strottenhoofd die werd opgenomen vanwege een urgente tracheotomie. • Tijdens opname werd een bloedende zweer van de achterwand van de twaalfvingerige darm ontdekt, waarvoor behandeling met omeprazol i.v. werd gestart. • Een paar dagen later, net na mobilisatie, kreeg de man een harstilstand waarvoor reanimatie nodig was. Via onderzoek werd een longembolie bevestigd. • Vanwege de duodenale zweer (en recente bloeding hiervan) werd geen standaard-trombolys therapie gegeven, maar in plaats daarvan werd urokinase gestart (1000 units/kg/uur; 100 000 units/uur), samen met omeprazol i.v. (8 mg/uur) om bloedingen te voorkomen. • Pulmonale hypertensie nam af; na 48 uur werd urokinase gestaakt en ongefractioneerde heparine werd gestart. • Er heeft geen bloeding van de duodenale zweer meer opgetreden. Opmerkingen auteurs De auteurs hebben bewust gekozen voor urokinase in een lage dosis en zonder oplaaddosis om het bloedingsrisico te minimaliseren. Urokinase is gekozen vanwege de bewezen effectiviteit en korte halfwaardetijd, waardoor snelle dosisaanpassing mogelijk is. Opmerkingen KNMP • Gelijktijdig gebruik van omeprazol heeft de schadelijke effecten van urokinase op de maag wellicht verminderd. • De standaarddosering bij acute longembolie is oplaaddosis 4400 IE/kg lich.gewicht in 10 min in perifere ader, gevolgd door 4400 IE/kg lich.gewicht per uur gedurende 12 uur. De toegepaste dosering is dus veel lager dan standaard.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-behandelrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik [maart 2021]	In tegenstelling tot de andere groepen binnen de antitrombotica worden de middelen binnen de trombolyticagroep niet beschreven.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Actilyse (alteplase) [04-05-2023]	4.3 Contra-indicaties een gedocumenteerde ulceratieve gastro-intestinale aandoening gedurende de laatste 3 maanden, oesofagale varices. 4.8 Bijwerkingen Vaak: gastro-intestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagzweerbloeding, rectumbloeding, hematemesis, melaena, mondbloeding, tandvleesbloeding).
Medacinase, Urokinase Devrimed (urokinase) [27-08-2020, 31-08-2023]	4.3 Contra-indicaties recente gastrointestinale bloeding, maagdarmsstelselaandoeningen, zoals maligne tumoren, maagzweer of duodenumzweer, acute colitis ulcerosa. 4.8 Bijwerkingen Vaak: gastrointestinale bloedingen, retroperitoneale bloedingen.
Metalyse (tenecteplase) [datum onbekend]	4.3 Contra-indicaties een maagzweer (ulcus pepticum). 4.4 Bijzondere waarschuwing en voorzorgen bij gebruik recente gastro-intestinale of urogenitale bloeding (in de afgelopen 10 dagen). 4.8 Bijwerkingen gastro-intestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagulcusbloeding, rectale bloeding, bloedbraken, melaena, mondbloeding)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	12-04-2024