

Veneuze trombose: erytropoëtische groeifactoren 1441

rHuEPO: recombinant erytropoëetine, TFPI antigen: tissue factor pathway inhibitor, trombomoduline: op endotheelcellen voorkomend eiwit met stollingswerende werking, VTE: veneuze trombo-embolie, DVT: diep veneuze trombose, LE: long embolie,

Bron	Bewijs	Effect
Nephron 2000;84:305-11.	studie n=55	7 van de 27 hemodialyse-patiënten met rHuEPO (2000-9000 IU/week) en 3 van de 28 zonder rHuEPO kregen VTE op de plek van de katheter. Verschillende stollingsfactoren werden gemeten. De serotonineconcentratie in bloedplaatjes is significant lager bij hemodialyse-patiënten maar significant verhoogd tijdens rHuEPO behandeling t.o.v. gezonde vrijwilligers. De serotonineconcentratie in totaal bloed vertoont dezelfde trend, maar wel binnen de normaalwaarden. De concentraties van TFPI antigen, v Willebrandfactor en trombomoduline zijn significant verhoogd bij hemodialysepatiënten t.o.v. gezonde vrijwilligers. rHuEPO behandeling gaf een extra significante verhoging van deze parameters.
Am J Nephrol 1997;17:399-405.	studie n=38	De totaal en vrije proteïne S antigenen (vit. K-afhankelijke eiwit nodig voor de regulering van coagulatie, cofactor die binding van geactiveerd proteïne C aan membraanoppervlakten bevordert) waren verlaagd en hemoglobine verhoogd bij rHuEPO-behandeling (90 IU/kg/week, n=21) t.o.v. placebo (n=17). Na 6 maanden was de totaal proteïne S antigenen concentratie bijna weer normaal. Na 12 maanden waren totaal en vrije proteïne S antigenen weer op het uitgangsniveau. De verandering in vrij proteïne S antigen concentratie aan het begin van de behandeling met rHuEPO kan van invloed zijn op trombotische reacties.
Ann Intern Med 1989;111:992-1000.	studie n=266	Klinische studie (fase 3) van rHuEPO (3 x per week i.v.: 300IU/kg, na enkele maanden verlaagd naar 150 IU/kg) bij dialysepatiënten met anemie. 39 patiënten kregen in totaal 60 arteriële trombo-embolie in 1 jaar (0,3/patiënt/jaar).
IB tekst, Eprex (epoëtine alfa) (23-12-04).		<u>CI</u> : patiënten die om welke reden dan ook geen adequate antitrombotische profylaxe kunnen krijgen. <u>Waarschuwing</u> : bij kankerpatiënten werd een verhoogde incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen waargenomen. De voordelen van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, vooral bij kankerpatiënten die een verhoogd risico lopen zoals bij obesitas en trombo-embolieën in de anamnese. <u>Bw</u> : VTE zijn gemeld bij patiënten met erytropoëtische groeifactoren.
Registratiedossier (deel IB) Neorecormon (epoëtine bèta) 07-12-04.		<u>CI</u> : Voor de indicatie "het vermeerderen van de opbrengst van analoog bloed" dient Neorecormon niet te worden gebruikt bij patiënten die het risico lopen op DVT zoals patiënten met een voorgeschiedenis van VTE. <u>Bw</u> : bij patiënten in een autoloog bloed predonatie programma is een licht verhoogde frequentie van trombo-embolische gebeurtenissen gemeld. Een causaal verband is echter niet aangetoond. Shunt trombose kan zich voordoen bij anemische patiënten met chronisch nierfalen.
Registratiedossier (SPC) Aranesp (darbepoëtine) 21-06-07.		<u>Waarschuwing</u> : patiënten met kanker: als patiënten met solide tumor of lymfoproliferatie maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 14 g/dl komt, dient een doseringsaanpassing te worden gedaan ten einde het potentiële risico op trombo-embolische gebeurtenissen te minimaliseren. <u>Bw</u> : klinische studies toonden een hogere frequentie (1-10%) van trombo-embolische reacties aan (o.a. VTE en LE) bij kankerpatienten.
Registratiedossier (SPC) Mircera (pegzerepoëtine) 02-08-07.		<u>Waarschuwing</u> : de veiligheid en effectiviteit van Mirceratherapie is niet aangetoond bij patiënten met hemoglobinopathieën (...) of met bloedplaatjesaantallen van meer dan $500 \times 10^9/l$.

Opmerkingen:

Opmerking [v1]: . Vergadering 26-08-05: Opnemen, maar het risico is laag. Dialysepatiënten worden standaard gecontroleerd, echter, deze middelen worden ook gebruikt buiten de dialyse-setting. In de nabije toekomst zal de indicatie uitbreiden. Nu worden ze ook extramuraal toegediend aan b.v. patiënten met hartfalen en anemie, in de oncologie en peri-operatief. Het extramurale gebruik zal alleen maar toenemen.

Contact met fabrikant (Richard Milek (RMILEK@jacnl.inl.com)): 10-03-06 wegens het probleem dat opspeelde n.a.v. LG commentaar of het risico bij kanker en nierpatiënten hoger is: . volgens de fabrikant (Janssen-Cilag B.V., Eprex) hebben kankerpatiënten geen verhoogd risico op thrombo-embolische accidenten t.o.v. niet kankerpatiënten (gebaseert op volgende artikel): **Bohlius et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancerpatients: result of a comprehensive meta-analysis. J.Natl Cancer Inst 2005;97:489-98 (meta-analyse):** thromboembolische accidenten (**arteriele TE:** TIA, MI, CVA) kwamen voor bij 4% in cases (gebruikten epo, n=1019), en 2% van de controles (geen epo, n=719). Dit verschil was niet statistisch significant. Er was ook geen statistisch significante heterogeniteit tussen de trials, wat kan wijzen op een onder rapportage van negatieve resultaten (geen trombotische complicaties). In de discussie komt naar voren dat een epo geassocieerd is met een verhoogd risico op trombotische complicaties indien het HB gehalte hoog gehouden wordt. Dit laatste was voor de fabrikant de aanleiding om het registratiedossier aan te passen, d.w.z. de bovengrens van het te bereiken HB is voor patiënten op chemotherapie verlaagd van 8,7 naar 8,1 mmol/l. Onder de 8,1 mmol/l is er geen associatie met thrombotische complicaties aangetoond. (HB normaal mannen: 8.5-11 mmol/l; vrouwen 7.5-10 mmol/l).

... [1]

Risicofactoren	Trombose in de familieanamnese, trombofilie, maligniteit, zwangerschap en kraamperiode, immobiliteit, adipositas en roken (projectgroep).
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	26-08-2005

Actie Balie	Bij eerste uitgifte: overleg met de apotheker. Anders: lever af. Adviseer de patiënt om bij optreden van pijnlijke zwelling van het been, plotselinge pijn op de borst en kortademigheid direct contact op te nemen met de voorschrijver.
Actie Apotheker	Adviseer de patiënt om bij optreden van pijnlijke zwelling van het been, plotselinge pijn op de borst of kortademigheid direct contact op te nemen met de voorschrijver. Bij optreden van veneuze trombo-embolie: adviseer de voorschrijver om de behandeling direct te staken.
Actie Voorschrijver	Idem.
Actie Ziekenhuisapotheek	Idem.

Vergadering 26-08-05: Opnemen, maar het risico is laag. Dialysepatiënten worden standaard gecontroleerd, echter, deze middelen worden ook gebruikt buiten de dialyse-setting. In de nabije toekomst zal de indicatie uitbreiden. Nu worden ze ook extramuraal toegediend aan b.v. patiënten met hartfalen en anemie, in de oncologie en peri-operatief. Het extramuraal gebruik zal alleen maar toenemen.

Contact met fabrikant (Richard Milek (RMILEK@jacnl.jnj.com)): 10-03-06 wegens het probleem dat opspeelde n.a.v. LG commentaar of het risico bij kanker en nierpatienten hoger is: volgens de fabrikant (Janssen-Cilag B.V., Eprex) hebben kankerpatienten geen verhoogd risico op thrombo-embolische accidenten t.o.v. niet kankerpatienten (gebaseert op volgende artikel):

Bohlius et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancerpatients: result of a comprehensive meta-analysis. J.Natl Cancer Inst 2005;97:489-98 (meta-analyse): thromboembolische accidenten (**arteriele TE**: TIA, MI, CVA) kwamen voor bij 4% in cases (gebruikten epo, n=1019), en 2% van de controles (geen epo, n=719). Dit verschil was niet statistisch significant. Er was ook geen statistisch significante heterogeniteit tussen de trials, wat kan wijzen op een onder rapportage van negatieve resultaten (geen trombotische complicaties).

In de discussie komt naar voren dat een epo geassocieerd is met een verhoogd risico op trombotische complicaties indien het HB gehalte hoog gehouden wordt.

Dit laatste was voor de fabrikant de aanleiding om het registratiedossier aan te passen, d.w.z. de bovengrens van het te bereiken HB is voor patienten op chemotherapie verlaagd van 8,7 naar 8,1 mmol/l. Onder de 8,1 mmol/l is er geen associatie met trombotische complicaties aangetoond. (HB normaal mannen: 8.5-11 mmol/l; vrouwen 7.5-10 mmol/l). Aangezien de fabrikant deze grenzen aanhoudt (onder 7,5 en boven 8,1 mmol/l) ga ik ervanuit dat ook epo een verhoogt risico op trombotische accidenten heeft en maak ik geen onderscheid in type patient.

14-04-2006: Richard Milek: Trombose in de voorgeschiedenis is geen contra-indicatie voor het gebruik van Eprex in algemene zin, ook niet bij kankerpatiënten met/zonder extra risicofactoren, maar uitsluitend binnen de context van gebruik voorafgaand aan grote orthopedische operaties zoals beschreven in sectie 4.3 van de productinformatie IB1. Wel is een speciale voorzorg op zijn plaats voor kankerpatiënten met een verhoogd risico op trombotische vasculaire aandoeningen, zoals obese patiënten en patiënten met een voorgeschiedenis van TVE's (bijv. diepe veneuze trombose of longembolie). Hier geldt een risico/voordeel afweging die door de behandelend arts gemaakt dient te worden (sectie 4.4). Daarnaast is het voor de behandelend arts belangrijk om Hb-grenzen te waarborgen. Voor kankerpatiënten geldt dat gestreefd moet worden naar een Hb-waarde van 7,5 mmol/l, en dat boven de 8,1 mmol/l een behandeling (tijdelijk) gestaakt dient te worden.

18-04-2006: Richard Milek: Dank voor toezending van het document. Lijkt me correct om de voorgestelde teksten van de G-standaard te hanteren bij trombose in de voorgeschiedenis.

18-04-2006 LG: Dus als ik het goed begrijp, is het vooral de hoogte van het Hb-gehalte dat een risicofactor is voor trombose, en dat risico is voor nier/kanker/overige patienten gelijk.

Dan lijkt het me inderdaad niet nodig om onderscheid te maken tussen de verschillende soorten patienten. Het stukje in de G-Standaardteksten 'Dit is in klinische studies aangetoond bij kankerpatienten en patienten met nierfalen.' zou ik dan weglaten. In plaats daarvan zou ik zetten: Dit is aangetoond bij een Hb hoger dan 8.1. Feitelijk is dit dus zo te zien geen CI bij Hb < 8.1 en zou je bij Hb <8.1 altijd mogen afleveren. Ik ben heel lastig, maar zou deze vraag dan nog aan de werkgroep gesteld moeten worden? Het gaat over een zkh-middel, dus men zal waarschijnlijk wel inzicht kunnen hebben in het Hb-gehalte van de patient. Wat vind je daarvan? Leonora

18-05-06: Mw Roos-Hesslink (deskundige projectgroep): Excuses voor mijn vertraging. Ik weet niet goed het antwoord op je vraag. Ik ken geen referenties die aangeven dat een Hb van 8.1 een cut-of waarde zou zijn. Alleen hele hoge waarde van Hb (>11) gaan wel gepaard met een verhoogde trombose neiging. Het spijt me dat ik niet verder kan helpen. hartelijke groet, Jolien Roos-Hesslink

- IM: BW: minder dan 1%: trombo-embolische gebeurtenis.
- Nierdialysepatienten worden behandeld met heparine.

Geneesmiddelen	Wel/ niet koppelen	Huidige groep	Niveau	
Epoëtine, darpoëtine (IV, SC).	ja	Ja, epoetine/darbepoetine	Snk,	

Darbepoetine en epoetine kunnen veneuze trombo-embolie veroorzaken. Informeer de patient over het risico van darbepoetine of epoetine. Bij optreden van trombose: adviseer de voorschrijver om de behandeling direct te staken.