

Angina pectoris/ischemische hartziekte: interferonen 2253

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Erol et al. Effects of interferon-alpha therapy on cardiac function in patients with chronic hepatitis B infection. Heart Vessels 2004;19:263-6.	studie n=45	45 patiënten met chronische hepatitis B zonder hartaandoening kregen gedurende 6 maanden interferon alfa 2b in een dosering van 3x per week 10 miljoen IE. Het eerste meetpunt was 1 maand na start van de therapie. Geen van de patiënten had cardiale bijwerkingen tijdens de interferontherapie; systolische en diastolische bloeddruk en hartfrequentie werden niet beïnvloed.
ref. 2 Lengfelder E et al. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. Ann Hematol 2000;79:103-9.	studie n=279	In 13 prospectieve niet-gerandomiseerde studies en 3 casus werden 219 patiënten met polycythemia vera behandeld met interferon alfa. De (inductie)-dosering was 3-35 miljoen IE per week en de mediane behandelduur 13 maanden (variërend van mediaan 3-84 maanden per studie). 1 patiënt (0,46%) ontwikkelde een myocardinfarct na een gebruiksduur van meer dan 1 jaar. 20% van de patiënten stopte vanwege niet-cardiale bijwerkingen met de therapie.
ref. 3 Yamamoto N et al. Coronary vasospasm after interferon administration. Br J Urol 1998;81:916-7.	casus n=1	Een 68-jarige patiënt ontwikkelde pijn op de borst en ST-segmentverhoging 1 uur na de injectie van de 7 ^e dosis van een 11-daagse kuur met interferon gamma. De pijn verdween 30 minuten na toediening van nitroglycerine. De patiënt had normale kransslagaderen. De pijn op de borst keerde niet terug na staken van de interferontherapie. De auteurs geven aan dat voorheen slechts een geval van vasospastische angina na interferontoediening is gemeld. Zij postuleren dat deze casus ook veroorzaakt wordt door een interferongeïnduceerd kransslagaderspasme.
ref. 4 Sonnenblick M et al. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. Chest 1991;99:557-61.	review	De auteurs geven een review van 44 casus van cardiotoxiciteit bij behandeling van kankerpatiënten met interferon. Van de 44 patiënten hadden er 25 (supra)ventriculaire aritmieën, 8 myocardinfarct, 1 myocardischemie (pijn op de borst geassocieerd met ST-segmentverhoging), 5 cardiomyopathie, 2 plotselinge dood, 2 atrioventriculaire blokkade en 1 hartfalen. 9 patiënten overleden ten gevolge van de cardiotoxische effecten van interferon, waaronder 6 myocardinfarctpatiënten. Het merendeel van de patiënten met aritmieën had bestaande hartziekte en alle 5 patiënten met myocardinfarct/ischemie, waarbij hiernaar gevraagd was, een bestaande coronaire hartziekte bij start van de behandeling. Geen van de patiënten met cardiomyopathie had een bestaande hartziekte. De cardiale effecten waren niet gerelateerd aan de dagelijkse dosis, cumulatieve totale dosis of behandelingsduur. Bij 3 van de 5 patiënten met bestaande hartziekte die myocardinfarct/ischemie kregen, gebeurde dit in de eerste 2 dagen van interferontherapie. Bij de meeste patiënten was de toxiciteit reversibel na het stoppen van de interferonbehandeling. Bij 3 patiënten met supraventriculaire aritmie kon de therapie voortgezet worden zonder verder aritmie na start van antiaritmica. Bij 1 van de patiënten met myocardinfarct/ischemie kon therapie zonder verdere cardiale problemen voortgezet worden nadat de dosis per injectie was verminderd. De bijdrage van de behandeling met doxorubicine (cardiotoxische chemotherapie), die in minimaal 8 casus plaatsvond, aan de cardiotoxische bijwerkingen is niet bekend. De auteurs verwijzen naar een studie waarin 20 patiënten interferon krijgen en

ref. 4, vervolg		waarin geen verandering in de hartslag en de frequentie van (supra)ventriculaire ectopische hartslagen werd waargenomen en concluderen daaruit dat aritmie een weinig voorkomende bijwerking is van interferon. Bovendien werd in 15 fase-I-studies met een totaal van 432 patiënten geen significante cardiotoxische bijwerkingen van interferon waargenomen. In enkele van deze studies werden acute effecten van interferon (voornamelijk tachycardie, hypertensie en distale cyanose) waargenomen tijdens de eerste toediening van interferon. De auteurs postulieren, gezien de timing van de bijwerkingen, de toegenomen zuurstofbehoefte veroorzaakt door koorts, rillingen en tachycardie als de meest waarschijnlijke oorzaak. Dit zogenaamde griepachtig syndroom treedt in het algemeen bij alle patiënten op en is het sterkst na de eerste dosis. Een ander mogelijkheid is een interferon-geïnduceerd spasme van de kransslagaderen. De auteurs concluderen dat interferon ischemische symptomen kan verergeren bij patiënten met symptomatische hartziekte en dat interferon daarom niet gegeven moet worden bij instabiele angina. Bij patiënten met inspanningsangina of eerdere ischemische symptomen zou zorgvuldige hartmonitoring plaats moeten vinden vanaf de eerste dosis interferon tot na het verdwijnen van de griepachtige reactie.
ref. 5 SPC Roferon-A (interferon alfa 2a) 19-05-2014.		CI: Roferon-A is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige, reeds bestaande hartaandoening of met een andere vorm van hartaandoeningen in de anamnese. Een direct cardiotoxisch effect is niet aangetoond, maar wellicht kunnen acute, spontaan voorbijgaande bijwerkingen (koorts en koude rillingen bijvoorbeeld) die vaak met de toediening van Roferon-A gepaard gaan, reeds bestaande hartaandoeningen verergeren. Bw: Bij ongeveer een vijfde van de kankerpatiënten werden cardiovasculaire en pulmonale aandoeningen waargenomen, die bestonden uit hypo- en hypertensie, cyanose, aritmieën, palpitaties en pijn op de borst van voorbijgaande aard. Het merendeel van de kankerpatiënten kreeg doses toegediend die significant hoger waren dan de dosis die nu wordt aanbevolen. Dat is waarschijnlijk de reden dat bijwerkingen in deze groep patiënten vaker optraden en ernstiger van aard waren dan bij de patiënten met hepatitis B bij wie de bijwerkingen gewoonlijk van voorbijgaande aard zijn en binnen een à twee weken na beëindiging van de behandeling zijn verdwenen. Cardiovasculaire aandoeningen werden zeer zelden gezien bij patiënten met hepatitis B. Bij hepatitis B patiënten geven veranderingen in de transaminasen gewoonlijk aan dat de klinische toestand van de patiënt verbetert. Het merendeel van de patiënten vertoonde op griep lijkende symptomen zoals vermoeidheid, koorts, koude rillingen en transpireren. Gelijktijdige toediening van paracetamol kan deze acute bijwerkingen gewoonlijk verminderen of doen verdwijnen. Zij worden meestal minder bij voortgaande behandeling en door verlaging van de dosis. Zeer vaak: griepachtige verschijnselen, koorts, koude rillingen. Vaak: aritmieën, palpitaties, cyanose, pijn op de borst. Soms: hypertensie, hypotensie. Zelden: myocardinfarct, hart-/ademstilstand.
ref. 6 SPC IntronA (interferon alfa 2b) 20-01-2014.		CI: Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen. Waarschuwing: Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met IntronA behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met IntronA te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte. Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is

ref. 6, vervolg		waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren. Bw: Zeer vaak: pyrexie, griepachtige symptomen, pijn op de borst. Vaak: palpataties, tachycardie, hypertensie. Zeer zelden: myocardiinfarct, cardiale ischemie, perifere ischemie, hypotensie. Niet bekend: aritmie.
ref. 7 SPC Avonex (interferon beta 1a) 11-12-2014.		Waarschuwing: Patiënten met hartziekten, zoals angina pectoris, decompensatio cordis of aritmieën, moeten goed worden geobserveerd om te beoordelen of hun klinische toestand verergert tijdens behandeling met AVONEX. Griepachtige symptomen in verband met de AVONEX-behandeling kunnen belastend zijn voor patiënten met onderliggende cardiale problemen. Bw: De hoogste incidentie van bijwerkingen die samenhangen met de behandeling met AVONEX is gerelateerd aan griepachtige symptomen. De meest gerapporteerde griepachtige symptomen zijn spierpijn, koorts, koude rillingen, zweten, asthenie, hoofdpijn en misselijkheid. Titratie van AVONEX bij het begin van de behandeling heeft een reductie aangetoond in de ernst en incidentie van griepachtige symptomen. Deze griepachtige symptomen komen vooral bij aanvang van de behandeling voor en nemen bij voortzetting van de behandeling zowel in frequentie als in ernst af. Zeer vaak: griepachtige symptomen, pyrexie, koude rillingen. Frequentie niet bekend: palpataties, aritmie, tachycardie, pijn op de borst.
ref. 8 SPC Betaferon (interferon beta 1b) 29-09-2014.		Waarschuwing: Het dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening. Patiënten met reeds bestaande ernstige hartziekten, zoals decompensatio cordis, coronairlijden of aritmie, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verslechtering van hun hartaandoening, met name tijdens het starten van de behandeling met Betaferon. Hoewel Betaferon geen bekende direct-werkende cardiale toxiciteit heeft, kunnen symptomen van het griepachtig syndroom die samenhangen met bèta-interferonen voor patiënten met een reeds bestaande ernstige hartziekte belastend zijn. Tijdens de postmarketing-periode zijn zeer zelden meldingen ontvangen van een verslechtering van de cardiale toestand bij patiënten met een reeds bestaande ernstige hartziekte die tijdelijk in verband wordt gebracht met de start van behandeling met Betaferon. Bw: De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn een griepachtig symptoomcomplex (koorts, rillingen, gewrichtspijn, malaise, transpireren, hoofdpijn of spierpijn), wat voornamelijk het gevolg is van de farmacologische werking van het geneesmiddel. In het algemeen wordt in het begin van de behandeling dosistitratie geadviseerd om de tolerantie voor Betaferon te verhogen. Griepachtige symptomen kunnen ook worden verminderd door de toediening van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. Klinische studies (interferon (placebo)). • Palpataties: 1-8% (1-3%) (significant gerelateerd aan Betaferon-behandeling voor relapsing-remitting MS, $p < 0,05$). • Vasodilatatie: 0-18% (0-17%). • Hypertensie: 2-9% (0-8%) (significant gerelateerd aan Betaferon-behandeling voor secundair progressieve MS, $p < 0,05$). • Griepachtige symptomen: 43-61% (18-48%) (significant gerelateerd aan Betaferon-behandeling). • Pijn op de borst: 1-15% (0-15%) (significant gerelateerd aan Betaferon-behandeling voor secundair progressieve MS, $p < 0,05$). Post-marketing meldingen. Vaak: tachycardie.
ref. 9 SPC Immukine (interferon gamma 1b) 29-08-2013.		Waarschuwing: Patiënten met een al bestaande hartaandoening kunnen bij doseringen van 250 µg/m²/dag of hoger een acute verslechtering van hun bestaande hartconditie ervaren, die vanzelf weer overgaat. Dit werd gezien tijdens de vroege klinische studies, ondanks het feit dat geen direct cardiotoxisch effect werd aangetoond. Bw: Zeer vaak: koorts, koude rillingen. Frequentie niet bekend: Hartfalen, myocardiinfarct, tachyarritmie, atrio-ventriculair blokkade, hypotensie. (Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek naar andere aandoeningen dan de geregistreerde indicaties CGD en osteopetrosis. In deze onderzoeken werd interferon gamma-1b doorgaans toegediend in een hogere dosis dan wordt

ref. 9, vervolg		aanbevolen voor de geregistreerde indicaties).
-----------------	--	--

Opmerkingen:

- Voor de periode na 1998 zijn alleen studies opgenomen met meer dan 40 patiënten. Verder zijn studies, waarbij interferonen onderdeel van chemotherapie waren en waarbij niet werd vergeleken met dezelfde therapie zonder interferonen, niet opgenomen. De reden is dat kanker het risico op een myocardinfarct kan verhogen, terwijl veel chemotherapeutica bijwerkingen op het hart hebben. Deze studies zeggen daarom weinig over het verband tussen interferonen en het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen.
- Voor de periode na 1998 werden geen casus van ischemie of myocardinfarct bij gebruik van interferonen gevonden.
- Werkgroep: Er is weinig bewijs voor een contra-indicatie. Sonnenblick, 1991 geeft aan dat 60% van de gevallen van myocardinfarct/ischemie bij patiënten met bestaande hartziekte zich ontwikkelde binnen 2 dagen na start van interferonen. Dit wijst op een causaal verband. Voor de periode na 1998 worden er echter geen casus meer gemeld. Volgens de SPC van Roferon-A wordt dit mogelijk veroorzaakt doordat in het verleden hogere doses interferon werden gebruikt bij kankerpatiënten. Bovendien kan het griepachtig syndroom worden verminderd door dosistitratie aan het begin van de behandeling en door paracetamol en NSAID's. De werkgroep besluit dat er onvoldoende bewijs is voor een contra-indicatie en dat de bewaking dus nee/nee moet worden.

Datum literatuursearch: 1 december 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	22 mei 2015