

# Angina pectoris/ischemische hartziekte: epoëtine/darbepoëtine

2261

BI: betrouwbaarheidsinterval, RR: relatief risico

| Bron                                                                                                                                                                                                            | Studie           | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ref. 1</b><br>Besarab A et al.<br>The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin.<br>N Engl J Med 1998;339:584-90. | studie<br>n=1233 | <p>1233 hemodialysepatiënten met hartfalen of ischemische hartziekte werden behandeld met epoëtine. Gedurende de studie (mediaan 14 maanden) was de streefwaarde voor hematocriet ofwel 42% (normale hematocriet; n=618) ofwel 30% (lage hematocriet; n=615). 30% van de patiënten had een ziekenhuis-opname vanwege angina pectoris in de voorgeschiedenis, 24% vanwege myocardinfarct, 20% vanwege een coronairebypassoperatie en 10% vanwege een dotterbehandeling. Patiënten met een diastolische bloeddruk <math>\geq 100</math> mm Hg, zeer ernstige hartaandoeningen (NYHA klasse IV) of een myocardinfarct, dotterbehandeling of coronairebypassoperatie korter dan drie maanden voor de studie-start waren uitgesloten.</p> <p>De studie werd na 29 maanden gestopt vanwege een trend voor een hoger risico op sterfte en/of een eerste myocardinfarct in de normalehematocrietgroep versus de lagehematocrietgroep (RR = 1,3; 95% BI: 0,9-1,9). Het percentage overleden patiënten was ongeveer 10x zo hoog als het percentage met een eerste, niet-fataal myocardinfarct, maar overlijden had in 67% van de gevallen een cardiovasculaire oorzaak. Ischemische hartziekte was geen significante risicofactor voor sterfte en/of een eerste myocardinfarct. De sterfte nam in beide groepen af met toenemende hematocrietwaarden. In de normalehematocrietgroep nam de effectiviteit van de dialyse af en ontvingen patiënten vaker intraveneus ijzer-dextrancomplex.</p> <p>De auteurs concluderen dat gebruik van epoëtine voor toename van de hematocriet tot 42% niet is aanbevolen.</p> <p>NB: Epoëtines zijn momenteel geregistreerd voor toename van hemoglobine tot maximaal 12 g/dl. Dit komt overeen met een hematocriet van 36%.</p>                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ref. 2</b><br>Nagao K et al.<br>Appropriate hematocrit levels of erythropoietin supplementary therapy in end-stage renal failure complicated by coronary artery disease.<br>Can J Cardiol 1997;13:747-53.    | studie<br>n=32   | <p>32 anemische patiënten met angina in rust en eindstadium-nierfalen kregen intraveneus epoëtine (aanvankelijk 1500 U/week, gevolgd door een geleidelijke toename tot een hematocriet <math>\geq 30\%</math> werd bereikt (maximaal 9000 U/week)). Bij 8 patiënten was voorafgaand bloedtransfusie nodig wegens instabiele of geneesmiddelresistente angina. Bestaande anti-angineuze medicatie werd gehandhaafd. Bij instabiele angina pectoris werd aanvankelijk nitroglycerine 0,5-1,5 <math>\mu\text{g/kg}</math> per minuut iv gebruikt om cardiale pijn te voorkomen. De follow-up was 6 maanden.</p> <p>Nadat anemie was gecorrigeerd door toename van hematocriet van 23% naar 31%, konden angina-aanvallen in rust worden gecontroleerd door orale toediening van anti-angineuze geneesmiddelen, behalve in 4 gevallen. De gemiddelde inspanningstolerantie nam toe van 2,1 naar 5,5 metabole equivalenten (MET's) op stress-electrocardiografie. Daarnaast verbeterden ST-depressie, angineuze symptomen gedurende inspanning en de bereikte hartslag en bloeddruk bij maximale inspanning.</p> <p>Een hogere hematocriet (Hct) correleerde duidelijk met betere geschatte metabole equivalenten (MET = 1,4 voor Hct &lt; 20%; MET = 2,1 voor <math>20 \leq \text{Hct} &lt; 25\%</math>; MET = 3,1 voor <math>25 \leq \text{Hct} &lt; 30\%</math>; MET = 4,9 voor <math>30 \leq \text{Hct} &lt; 35\%</math>).</p> <p>Alleen na behandeling was er een negatieve correlatie tussen de ernst van de coronaire laesies (gemeten als de Leaman's score) en de geschatte MET's. Echter, cardiale incidenten (5x electieve dotterbehandeling, 1x bypassoperatie, 2x myocardinfarct, 3x dood door congestief hartfalen) traden op bij 11 patiënten gedurende de 6 maanden follow-up. Degenen met cardiale incidenten hadden significant ernstiger coronaire laesies (Leaman's score 15,9 versus 7,3) en een lagere inspanningscapaciteit na behandeling (MET 3,6 versus 5,1).</p> |

|                                                                                                                                                                                                                |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ref. 2, vervolg                                                                                                                                                                                                |                | <p>In 16 patiënten additionele patiënten bij wie een hematocriet <math>\geq 35\%</math> werd nagestreefd, kon de streefwaarde bij 50% niet bereikt worden ten gevolge van het optreden van systemische hypertensie. In deze patiënten nam de MET ook toe met de hematocriet, maar alleen tot een hematocriet <math>&lt; 35</math>. De MET bij een hematocriet <math>\geq 35</math> verschilde niet significant van die bij een hematocriet <math>&lt; 35</math>. De auteurs concluderen dat management van renale anemie tot <math>30 \leq</math> hematocriet <math>&lt; 35\%</math> met epoëtine een geschikte therapie is bij patiënten met eindstadium-nierfalen gecompliceerd door angina in rust.</p> <p>De auteurs vermelden artikelen die tonen dat angina die wordt gecompliceerd door ernstige anemie vaak geneesmiddelresistent of instabiel wordt. Andere artikelen tonen een duidelijke verbetering in inspanningstolerantie na vermindering van anemie tot een geschikt niveau, waarbij vaak ook minder organische stenose van de kransslagaderen aanwezig is.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ref. 3</b><br>Linde T et al.<br>Renal anaemia treatment with recombinant human erythropoietin increases cardiac output in patients with ischaemic heart disease.<br>Scand J Urol Nephrol<br>1996;30:115-20. | studie<br>n=11 | <p>18 patiënten met renale anemie, waarvan 11 met ischemische hartziekten, werden gedurende 20 weken behandeld met subcutaan epoëtine-alfa (50 U/kg lichaamsgewicht 3x per week gedurende 4 weken, daarna dosering op basis van streven naar een hematocriet van 30-40%). De gemiddelde weekdosis aan het eind van de behandeling was respectievelijk 146 en 133 U/kg in de groep met en zonder ischemische hartziekte. Bestaande medicatie (antihypertensiva bij 78% van de patiënten) werd gehandhaafd.</p> <p>Voor epoëtinebehandeling was de cardiale index in patiënten met ischemische hartziekten verlaagd ten opzichte van patiënten zonder ischemische hartziekten. Gedurende de epoëtinebehandeling nam de cardiale index toe ten gevolge van een toename van het hartslagvolume en werd gelijk aan de waarden in de groep zonder ischemische hartziekten. De bloeddruk nam toe en de toename van de gemiddelde arteriële druk was gecorreleerd aan de toename in cardiale index. Blijkbaar waren de patiënten met ischemische hartziekten niet in staat te compenseren voor anemie door verhoging van hun cardiale index.</p> <p>Anemiebehandeling verhoogde de cardiale index, hetgeen leidde tot een toename in bloeddruk bij deze patiënten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ref. 4</b><br>SPC Eprex<br>(epoëtine alfa) 24-02-14.                                                                                                                                                        |                | <p><u>CI</u>: Het gebruik van Eprex bij patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland en die niet deelnemen aan een predonatieprogramma van autoloog bloed, is gecontra-indiceerd bij een ernstige aandoening van de kransslagaders, de perifere arteriën, de arteria carotis of de bloedvaten van de hersenen. De behandeling is ook gecontra-indiceerd bij patiënten die recentelijk een myocardiinfarct of cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt.</p> <p><u>Waarschuwing</u>: Bij patiënten die ESA's (erythropoësestimulerende geneesmiddelen) ontvangen is een verhoogde incidentie van trombotische vasculaire voorvallen (thrombotic vascular events; TVE's) waargenomen. Hiertoe behoren veneuze en arteriële trombose en embolieën (waaronder enkele met fatale afloop), zoals diepveneuze trombose, longembolieën, trombose in de retina en myocardiinfarct.</p> <p>Patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is voorzien, moeten een adequate antitrombotische profylaxe krijgen omdat er bij heelkundepatiënten trombose en vasculaire problemen mogelijk zijn, vooral als er sprake is van een onderliggende cardiovasculaire ziekte.</p> <p><u>Bw</u>: Bij patiënten die ESA's ontvangen is een verhoogde incidentie waargenomen van trombotische vasculaire voorvallen (thrombotic vascular events; TVE's). De meest voorkomende bijwerking tijdens de behandeling met epoëtine alfa is een dosisafhankelijke stijging in bloeddruk of verergering van bestaande hypertensie. De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden, vooral in het begin van de therapie.</p> <p>Vaak: Veneuze en arteriële tromboses (hieronder vallen fatale en niet-fatale arteriële en veneuze voorvallen, zoals arteriële trombose (waaronder myocardiinfarct) en shunttrombose (waaronder dialyse-apparatuur) en trombose binnen arterioveneuze shunt-aneurysma's), hypertensie.</p> <p>Frequentie niet bekend: hypertensieve crisis.</p> |
| <b>ref. 5</b><br>SPC Aranesp<br>(darbepoëtine)                                                                                                                                                                 |                | <p><u>Waarschuwing</u>: De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>alfa) 06-11-13.</p> <p><b>ref. 5, vervolg</b></p>                                | <p>hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp. Gevallen van ernstige hypertensie, met optreden van hypertensieve crisis, hypertensieve encefalopathie en toevallen, zijn waargenomen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie behandeld met Aranesp.</p> <p><u>Bw:</u> Vastgestelde bijwerkingen in verband met Aranesp zijn onder andere hypertensie en trombo-embolische voorvallen.</p> <p><i>Patiënten met chronische nierinsufficiëntie:</i> Zeer vaak: hypertensie. Soms: trombo-embolische voorvallen.</p> <p><i>Patiënten met kanker:</i> Vaak: trombo-embolische voorvallen, waaronder long-embolie, hypertensie (nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht, is bij patiënten met kanker hypertensie waargenomen. Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken wordt de frequentie bij patiënten, met kanker geschat op vaak, evenals in de placebogroepen.).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>ref. 6</b></p> <p>SPC</p> <p>NeoRecormon</p> <p>(epoëtine beta) 28-03-14.</p> | <p><u>Waarschuwing:</u> Bij patiënten met chronisch nierfalen kan een stijging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hypertensie optreden, vooral in geval van snelle hematocrietstijging. Deze stijgingen van de bloeddruk kunnen behandeld worden met geneesmiddelen.</p> <p><u>Bw:</u> <i>Anemische patiënten met chronisch nierfalen:</i> De bijwerking, die het meest beschreven wordt gedurende de behandeling met NeoRecormon, is een verhoging van de bloeddruk of het verergeren van de bestaande hypertensie, met name bij patiënten met een snelle toename van de hematocriet. Vaak: hypertensie. Soms: hypertensieve crisis.</p> <p><i>Kankerpatiënten:</i> Epoëtine beta behandelingsgerelateerde hypertensie die behandeld kan worden met medicijnen komt vaak voor. Klinische studies lieten een hogere frequentie van trombo-embolische voorvallen zien bij kankerpatiënten die werden behandeld met NeoRecormon, vergeleken met onbehandelde patiënten of met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die met NeoRecormon werden behandeld, komen deze verschijnselen voor in 7 % vergeleken met 4 % in de controlegroep; dit is niet gerelateerd aan enige stijging in trombo-embolische mortaliteit vergeleken met de controlegroep. Vaak: trombo-embolische verschijnselen, hypertensie.</p> <p><i>Patiënten in een predonatieprogramma voor autoloog bloed:</i> Bij patiënten in een predonatieprogramma voor autoloog bloed is een enigszins hogere frequentie in trombo-embolische voorvallen waargenomen. Toch kan geen causaal verband met NeoRecormon worden vastgesteld.</p> |
| <p><b>ref. 7</b></p> <p>SPC Eporatio</p> <p>(epoëtine thèta)</p> <p>13-12-13.</p>   | <p><u>Waarschuwing:</u> Patiënten die behandeld worden met epoëtine thèta kunnen een verhoging van de bloeddruk of verergering van bestaande hypertensie ondervinden, met name tijdens het begin van de behandeling. Daarom moet bij patiënten die worden behandeld met epoëtine thèta speciale aandacht worden besteed aan nauwlettende controle van de bloeddruk.</p> <p><u>Bw:</u> Frequentie niet bekend: trombo-embolische voorvallen. Vaak: shunt trombose, hypertensie, hypertensieve crisis.</p> <p>Eén van de meest voorkomende bijwerkingen tijdens behandeling met epoëtine thèta is een verhoogde bloeddruk of verergering van bestaande hypertensie, met name tijdens het begin van de behandeling. Hypertensie bij patiënten met chronisch nierfalen komt vaker voor tijdens de correctiefase dan gedurende de onderhoudsfase. Hypertensie kan worden behandeld met daarvoor geschikte geneesmiddelen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>ref. 8</b></p> <p>SPC Retacrit</p> <p>(epoëtine zeta) 12-09-13.</p>           | <p><u>CI:</u> In de indicatie van grote electieve orthopedische ingreep: ernstige aandoening van de kransslagaders, de perifere arteriën, de carotiden of de bloedvaten van de hersenen, waaronder ook patiënten die recent een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt.</p> <p><u>Waarschuwing:</u> <i>Patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland:</i> trombotische voorvallen kunnen een risico zijn in deze populatie en deze mogelijkheid moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen die de behandeling kan opleveren. Patiënten dienen een adequate antitrombotische profylaxe te krijgen, omdat zich bij operatiepatiënten trombotische en vasculaire voorvallen kunnen voordoen, in het bijzonder bij patiënten met een onderliggende hart- en vaatziekte.</p> <p><i>Kankerpatiënten:</i> Aangezien er een gestegen incidentie van trombotische</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ref. 8, vervolg | <p>vasculaire voorvallen (TVEs) werd opgemerkt bij kankerpatiënten die behandeld werden met erythropoëtische agentia, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling met Retacrit. Dit geldt vooral voor kankerpatiënten met een verhoogd risico op trombotische vasculaire voorvallen, zoals patiënten met een voorgeschiedenis van TVEs (bijv. diepveneuze trombose of longembolie).</p> <p><i>Algemene informatie:</i> Net als bij alle andere patiënten die erythropoëtine toegediend krijgen, kan ook bij behandeling met Retacrit de bloeddruk stijgen. De bloeddruk moet voortdurend gemonitord en behoorlijk worden gecontroleerd bij elke behandeling met epoëtine, bij het begin en tijdens de behandeling. Mogelijk moet een behandeling tegen hypertensie ingesteld worden of een bestaande dosis verhoogd worden.</p> <p><u>Bw:</u> Trombotische/vasculaire voorvallen, zoals myocardiale ischemie en myocardiinfarct zijn gemeld bij patiënten die erythropoëtische middelen kregen. Bijwerkingen tijdens de behandeling met erythropoëtines worden vooral gezien bij patiënten met chronisch nierfalen of een onderliggende maligne aandoening en uiten zich vooral als hoofdpijn en een dosisafhankelijke stijging van de bloeddruk. Er kan een hypertensieve crisis met encefalopathie-achtige symptomen optreden. Frequentie niet bekend: myocardiinfarct, myocardiale ischemie, hypertensieve crisis. Vaak: bloeddrukverhoging.</p> |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Opmerkingen:

- Studies naar samengestelde negatieve uitkomsten (cardiovasculair en cerebrovasculair en/of sterfte) van epoëtines bij patiënten die niet zijn geselecteerd op hartaandoeningen, zijn niet opgenomen in de risico-analyse. Deze studies dragen onvoldoende bij aan de kennis over het effect op patiënten met angina pectoris/ischemische hartziekte.

Datum literatuursearch: 2 juni 2014.

|                |   |
|----------------|---|
| Risicofactoren | - |
| Incidentie     | - |

|                        | Contra-indicatie | Actie | Datum           |
|------------------------|------------------|-------|-----------------|
| Beslissing deskundigen | nee              | nee   | 4 november 2014 |