

Angina pectoris/ischemische hartziekte: stollingsfactoren 5494

Eptacog alfa, geactiveerd; factor IX; fibrinogeen; nonacog alfa; protrombinecomplex; protrombinecomplex, geactiveerd.

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Bilecen S et al. Fibrinogen concentrate therapy in complex cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2013;27:12-7.	studie n = 264	Deze cohortstudie met prospectief verzamelde gegevens vergeleek patiënten die tijdens complexe hartchirurgie wel (n = 264) en niet fibrinogeen kregen. Complexe hartchirurgie was ofwel coronaire 'bypass grafting' met hartklepprocedures ofwel aortachirurgie. Alle patiënten werden aanvankelijk behandeld met de gebruikelijke haemostatica (tranexaminezuur en indien nodig desmopressine voor 'bypass grafting', indien nodig versbevoren plasma en/of bloedplaatjesconcentraat). Indien dit niet afdoende was werd fibrinogeen overwogen, indien nodig gevolgd door geactiveerd eptacog alfa. De mediane dosis van fibrinogeen was 2 g. Dit is een relatief lage dosering voor deze indicatie. Patiënten in de fibrinogeengroep hadden een hogere EuroSCORE, dat wil zeggen een hoger risico op overlijden bij hartchirurgie. Daarnaast was er vaker sprake van een dringende of spoedeisende operatie, duurden de cardiopulmonaire bypass en afsluiting van de aorta langer en was de minimale kerntemperatuur lager. Verder verloren ze meer bloed tijdens chirurgie en hadden vaker transfusie van bloedproducten en desmopressine nodig. Het percentage patiënten met coronaire 'bypass grafting' was lager in de fibrinogeengroep (56% versus 86%). Uitkomstmaten werden gecorrigeerd voor deze en andere mogelijke versturende factoren. Er was geen verschil in het risico op een myocardinfarct tussen patiënten die wel en niet fibrinogeen kregen. In deze studie was er na correctie ook geen effect van fibrinogeen op het bloedverlies na de operatie.
ref. 2 Dutton RP et al. Recombinant activated factor VII safety in trauma patients: results from the CONTROL trial. J Trauma 2011;71:12-9.	studie n = 270	Deze gerandomiseerde studie vergeleek toediening van ofwel geactiveerd eptacog alfa (n = 270) ofwel placebo aan patiënten die bleven bloeden na een verwonding ondanks toediening van bloedcomponenten en chirurgie. Eptacog alfa werd toegediend als 3 intraveneuze bolusinjecties van 200, 100 en 100 µg/kg in een periode van ongeveer 3 uur. Gegevens werden geanalyseerd van patiënten die minimaal 1 dosis kregen. Het risico op een door de onderzoekers gemeld myocardinfarct was hoger voor de eptacog-alfa-groep dan voor de placebogroep (1,5% versus 0,0%). Van de vier meldingen voldeed er echter maar één aan de vooraf vastgestelde diagnosecriteria voor een myocardinfarct met uitsluiting van het doorstane (verkeers)ongeluk als oorzaak voor de afwijkingen. Bij de melding die voldeed aan de vastgestelde diagnosecriteria trad het myocardinfarct pas 30 dagen na toediening van eptacog alfa op. Een hoger percentage patiënten in de eptacog-alfa-groep had verhoogde troponine-I-concentraties 24 en 48 uur na het ongeluk. Na 24 uur was de gemiddelde troponine-I-concentratie hoger dan in de placebogroep (3,4 versus 2,1 µg/l), na 48 uur was deze echter lager dan in de placebogroep (1,8 versus 2,2 µg/l). Van alle patiënten had meer dan 30% verhoogde troponine-I-concentraties op enige tijd na het ongeluk. Bij traumapatiënten lijkt verhoging van troponine I daarom vaak niet te correleren met myocardischemie. NB: Eptacog alfa is alleen geregistreerd bij bloedingen bij patiënten met een stollingsstoornis.
ref. 3 SPC NovoSeven (eptacog alfa, geactiveerd) 02-07-14.		<u>Waarschuwing:</u> Onder pathologische omstandigheden waarbij weefselfactor mogelijk in hogere mate dan normaal tot expressie wordt gebracht, zou een mogelijk risico kunnen bestaan op het ontwikkelen van trombotische complicaties of het ontstaan van gedissemineerde intravasculaire stolling (DIS) in verband met de behandeling met NovoSeven. Deze omstandigheden kunnen ook gelden voor o.a. patiënten met gevorderde atherosclerose. Vanwege het risico op trombo-embolische complicaties moet voorzichtig worden gehandeld in geval van toediening van

ref. 3, vervolg	NovoSeven aan o.a. patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten. In deze situatie moet het mogelijke voordeel van de behandeling met NovoSeven worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties. Bw: Zelden: arteriële trombo-embolische complicaties (waaronder myocardinfarct), angina pectoris. Frequentie niet bekend: intracardiale trombus. <i>Trombo-embolische complicaties – arterieel en veneus</i> Wanneer NovoSeven wordt toegediend aan patiënten buiten de goedgekeurde indicaties, zijn er vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) trombo-embolische complicaties. Een groter risico op arteriële trombo-embolische bijwerkingen (5,6 % bij patiënten behandeld met NovoSeven versus 3,0 % in met placebo behandelde patiënten) werd aangetoond in een meta-analyse van verzamelde gegevens van placebo-gecontroleerde studies, uitgevoerd buiten de huidige goedgekeurde indicaties in verschillende klinische studies, elk met zijn eigen patiëntenkarakteristieken en daarmee ook verschillende onderliggende risicoprofielen. <i>Patiënten met verworven hemofilie</i> Klinische studies uitgevoerd bij 61 patiënten met verworven hemofilie met een totaal van 100 behandelingen, toonden aan dat bepaalde bijwerkingen vaker gemeld werden (1%, gebaseerd op behandelingen): waaronder angina pectoris.
ref. 4 SPC Mononine (factor IX) 24-04-13.	Cl: Verhoogd risico op trombose of diffuse intravasale stolling. Waarschuwing: Het gebruik van complexe factor IX-concentraten is in het verleden in verband gebracht is met de ontwikkeling van trombo-embolische complicaties, waarbij het risico groter is bij preparaten met een lage zuiverheid. Vanwege het mogelijke risico van trombotische complicaties moet middels geschikt biologisch onderzoek begonnen worden met klinische controle op beginsymptomen van trombotische en consumptieve coagulopathie, wanneer dit product toegediend wordt aan o.a. patiënten die het risico lopen van trombotische verschijnselen of diffuse intravasale stolling (DIS). In deze situatie moet het voordeel van de behandeling met Mononine telkens afgewogen worden tegen het risico van complicaties. Bw: Er bestaat een potentieel risico op trombo-embolische aanvallen na de toediening van factor IX-producten, met een hoger risico bij preparaten met een lage zuiverheid. Het gebruik van factor IX-producten met een lage zuiverheid is in verband gebracht met o.a. gevallen van myocardinfarcten. Het gebruik van factor IX met een hoge zuiverheid wordt zelden in verband gebracht met dergelijke bijwerkingen.
ref. 5 SPC Haemocomplettan P (fibrinogeen) 02-09-14.	Waarschuwing: Er bestaat een risico op trombose wanneer patiënten met een aangeboren of verworven deficiëntie behandeld worden met humaan fibrinogeen concentraat, vooral bij hoge dosis of herhaalde toediening. Patiënten aan wie humaan fibrinogeen concentraat is toegediend, dienen nauwkeurig te worden geobserveerd op tekenen of symptomen van trombose. Het mogelijke voordeel van de behandeling met een humaan fibrinogeen concentraat moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico op trombo-embolische complicaties bij o.a. patiënten met coronaire hartaandoeningen of myocardinfarct in de anamnese. Voorzichtigheid en zorgvuldige controle is geboden. Bw: Zeer zelden: trombo-embolische complicaties waaronder myocardinfarct.
ref. 6 SPC Benefix (nonacog alfa) 27-02-14.	Waarschuwing: Hoewel BeneFIX alleen factor IX bevat, moet het risico op trombose en verspreide intravasculaire coagulatie (VIC) worden onderkend. Het gebruik van concentraten van factor IX-complexen werd historisch geassocieerd met de ontwikkeling van trombo-embolische complicaties. Gezien het potentiële risico op trombotische complicaties, moet klinische controle op vroege tekenen van trombotische coagulopathie en verbruikcoagulopathie met de daarvoor bestemde biologische testen worden ingesteld bij de toediening van dit product aan o.a. patiënten die risico lopen op trombotische voorvallen. In deze situatie moet het voordeel van een behandeling met BeneFIX worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties. Bw: Er zijn postmarketingmeldingen geweest van trombotische voorvallen bij continue infusie met BeneFIX via een centraal veneuze katheter. Gevallen van perifere tromboflebitis en diepe veneuze trombose zijn ook gemeld; in de meeste van deze gevallen werd BeneFIX toegediend via continue infusie, wat geen goedgekeurde wijze van toediening is.
ref. 7 SPC Cofact (protrombine-	Waarschuwing: Wanneer patiënten met congenitale of aangeboren deficiëntie behandeld worden met humaan protrombine complex bestaat er een risico op trombose of gedissemineerde intravasale stolling, met name bij herhaalde dose-

complex) 02-03-12. ref. 7, vervolg	ring. Het risico kan groter zijn bij de behandeling van geïsoleerde factor VII deficiëntie aangezien de andere vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, met langere halfwaardetijden, kunnen accumuleren tot waarden die aanzienlijk hoger zijn dan normaal. Wegens het risico op thrombo-embolische implicaties: nauwkeurige observatie moet plaatsvinden bij toediening van humaan prothrombinecomplex bij o.a. patiënten met coronaire hartziekten in de anamnese. In deze situatie moet het potentiële voordeel van de toediening worden afgewogen tegen voornoemde risico's. Bw: Bij het gebruik van humaan protrombine complex bestaat een risico op het optreden van trombo-embolische episoden.
ref. 8 SPC Feiba (protrombine-complex, geactiveerd) 01-09-14.	Waarschuwing: Tijdens de behandeling met Feiba werden trombotische en trombo-embolische incidenten, inclusief myocardinfarct, waargenomen. Bij toediening van hoge doses Feiba kan het risico op trombotische en trombo-embolische incidenten (inclusief myocardinfarct) toenemen. Enkele van deze incidenten deden zich voor in geval van een dosis van meer dan 200 eenheden per kg lichaamsgewicht per dag of bij patiënten met andere risicofactoren voor trombo-embolische incidenten. Bij o.a. patiënten met gevorderde atherosclerotische ziekte kan het risico op trombotische voorvallen verhoogd zijn. Bij patiënten met aangeboren en verworven hemofilie moet steeds rekening gehouden worden met dergelijke risicofactoren. Gezien het potentiële risico op trombo-embolische complicaties is voorzichtigheid geboden bij de toediening van Feiba aan o.a. patiënten met een anamnese van coronaire hartaandoeningen of myocardinfarct. In deze gevallen zal het potentiële voordeel van de behandeling met Feiba afgewogen worden tegen de risico's van deze complicaties. Feiba mag uitsluitend worden toegediend aan patiënten met risico op de volgende condities alleen als dit onder zorgvuldige klinische bewaking gebeurt en als er geen alternatieve therapeutische mogelijkheden zijn: arteriële of veneuze trombose en/of tromboemboliën (inclusief myocardinfarct). Bij de eerste tekenen of symptomen van trombose of trombo-embolische verschijnselen moet de behandeling met Feiba worden gestaakt en geschikte diagnostische tests en therapeutische maatregelen ingezet worden. Hoge doses Feiba mogen uitsluitend worden toegediend zolang dit absoluut noodzakelijk is om de bloeding te stoppen. Patiënten die Feiba hebben gekregen, moeten worden gecontroleerd en gevolgd op de ontwikkeling van o.a. acute coronaire ischemie. Bij o.a. schommelingen van de bloeddruk of polsslag of pijn in de borst moet de infusie met Feiba onmiddellijk worden stopgezet en moet worden overgegaan tot diagnostische tests en therapeutische behandelingen. Bw: hartinfarct*, tachycardie*, hypotensie ^a , arteriële trombose*, hypertensie*. * Deze bijwerkingen werden gerapporteerd in het kader van postmarketing toezicht. ^a Bijwerkingen werden gemeld in de profylaxestudie die profylaxe met 'on-demand' therapie vergelijkt.

Opmerkingen:

- Er is alleen gezocht naar artikelen gepubliceerd in 2010 of later. Bovendien zijn alleen studies met meer dan 200 patiënten op een stollingsfactor opgenomen in de risicoanalyse. Andere artikelen droegen onvoldoende bij aan de bewijslast.
- **Werkgroep:** Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een contra-indicatie. De waarschuwingen in de SPC's hebben (met name) betrekking op gebruik van preparaten met een lagere zuiverheid dan de huidige handelsproducten (factor IX) of op niet adequaat gebruik (niet-goedgekeurde indicaties (eptacog alfa, geactiveerd), hoge doses en/of herhaalde toediening (fibrinogeen; protrombinecomplex; protrombinecomplex, geactiveerd), niet goedgekeurde wijze van toediening (nonacog alfa)). De artikelen bevestigen dat er bij juist gebruik weinig tot geen problemen zijn. Het optreden van trombose bij niet adequate dosering van stollingsfactoren is inherent aan het doel en de werking van deze geneesmiddelen.

Datum literatuursearch: 8 juni 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	19 november 2015