

Verhoogde bloedingsneiging: bewust niet uitgewerkt

In dit document staan nog niet uitgewerkte contra-indicatiebewakingen waarvoor de gevonden informatie wijst op een nee/nee-bewaking. Voor deze contra-indicatiebewakingen is informatie gezocht n.a.v. aanmelding van nieuwe geneesmiddelproducten voor de G-Standaard, meldingen vanuit de praktijk, informatie uit nieuwe literatuur of uit bijgewerkte SmPC's. Of er is informatie gezocht bij het updaten van een oudere contra-indicatie. Deze contra-indicatiebewakingen werken we NIET uit. Ze zullen dan ook niet worden opgenomen in de G-Standaard en Health Base Medicatiebewaking.

Geneesmiddel(groep)	Toelichting	Datum uitgewerkt	Datum akkoord werkgroep
Tofersen	Aanleiding: SmPC Qalsody 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Trombocytopenie en stollingsafwijkingen Trombocytopenie en stollingsafwijkingen, waaronder acute ernstige trombocytopenie, zijn waargenomen na subcutane of intraveneuze toediening van antisense-oligonucleotiden. Indien klinisch geïndiceerd, wordt aanbevolen vóór toediening van tofersen laboratoriumtests te laten uitvoeren naar bloedplaatjes en stolling. 4.8 Bijwerkingen CSV wittebloedceltelling verhoogd* --> Zeer vaak *CSV wittebloedceltelling verhoogd omvat de voorkeurstermen CSV wittebloedceltelling verhoogd en pleocytose. Literatuursearch 10-09-2024 <i>PubMed:</i> (blood coagulation disorder[MeSH Terms] OR blood coagulation disorder OR von willebrand disease OR hemophilia[MeSH Terms] OR hemophilia OR von willebrand disease[MeSH Terms] OR thrombocytopenia[MeSH Terms] OR clotting time OR blood coagulation[MeSH Terms] OR whole blood coagulation time[MeSH Terms]) AND tofersen 0 hits <i>Embase:</i> (('hemophilia'/mj OR 'von willebrand disease'/mj OR 'bleeding'/mj OR 'thrombocytopenia'/mj) AND 'tofersen'/mj 0 hits EPAR Qalsody Potential risk(s):	10-09-2024	08-11-2024

	· Thrombocytopenia and Coagulation abnormalities: Thrombocytopenia and coagulation abnormalities have been observed after administration of some subcutaneously and intravenously administered ASOs. Whilst several different potential mechanisms for thrombocytopenic episodes have been proposed in the literature, there is no consensus of opinion on the mechanism causing such events, and it is proposed that these might differ between ASO treatments, pre-clinical test species, and in mild versus severe events observed during clinical use [Frazier 2014]. There were no AE reports relating to thrombocytopenia in the tofersen clinical studies. There were a total of 5 AEs related to coagulation studies [activated partial thromboplastin time prolonged (3), prothrombin time prolonged (1), and coagulation test abnormal (1)], of which none were treatment-limiting or serious. Based on class effects data, thrombocytopenia and coagulation abnormalities will be closely monitored. Conclusie: Bewust niet uitwerken N/N. Op basis van het werkingsmechanisme is er geen directe aanleiding gevonden die de contra-indicatie onderbouwt.		
Nefopam	Aanleiding: SmPC Nuovopan (17-02-2023) <u>Rubriek 4.1</u> Volwassenen Behandeling van acute matig-erger pijn, vooral postoperatieve pijn in een multimodale pijn behandelingssessie <u>Rubriek 4.4</u> Bloedafwijkingen, zoals ecchymose, purpura en andere hemorragische gebeurtenissen, zoals gastrointestinale of gynaecologische bloedingen, zijn zelden gerapporteerd met het gebruik van antidepressiva met serotonergische effecten. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die antico-agulantia en/of medicijnen gebruiken met een bekend effect op de functie van bloedplaatjes (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met bekende bloedingsneigingen/stoornissen. <u>Rubriek 4.8</u> - Pubmed (19-06-2024): • (blood coagulation disorder[MeSH Terms] OR blood coagulation disorder OR von willebrand disease OR hemophilia[MeSH Terms] OR hemophilia OR von willebrand disease[MeSH Terms] OR thrombocytopenia[MeSH Terms] OR clotting time OR blood coagulation[MeSH Terms] OR whole blood coagulation time[MeSH Terms]) AND nefopam • 1 resultaat: Nefopam and paracetamol may be used in patients with thrombocytopenia, as do not affect the hemostasis and platelet count. Embase (19-06-2024):	19-06-2024	08-11-2024

	• ('ischemic heart disease'/exp OR 'ischemic heart disease' OR 'heart infarction'/exp OR 'heart infarction' OR 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris' OR 'variant angina pectoris'/exp OR 'variant angina pectoris' OR tachycardia) AND nefopam • 0 resultaten Conclusie: Bewust niet verder uitwerken, weinig verdere onderbouwing voor.		
Tixagevimab/cilgavimab	Aanleiding SmPC Evusheld <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen In de PROVENT-studie ondervonden deelnemers in de EVUSHELD-arm meer ernstige cardiovasculaire bijwerkingen dan die in de placebo-arm (0,7% versus 0,3%), met name coronaire voorvallen (bijv. myocardinfarct). Een kleiner verschil is waargenomen voor trombo-embolische Dosis EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab) Antilichaamdosis Benodigd aantal injectieflacons Uit injectieflacon op te trekken volume 150 mg + 150 mg tixagevimab 150 mg 1 injectieflacon (donkergrijze dop) 1,5 ml cilgavimab 150 mg 1 injectieflacon (witte dop) 1,5 ml 4 voorvallen (0,8% versus 0,6%), met name longembolie. Het merendeel van de proefpersonen had cardiovasculaire risicofactoren en/of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte die het optreden van dergelijke voorvallen zouden kunnen verklaren. Een causaal verband tussen EVUSHELD en deze voorvallen is niet vastgesteld. De risico's en voordelen dienen overwogen te worden voorafgaand aan een behandeling met EVUSHELD bij personen met een hoog risico op cardiovasculaire of trombo-embolische voorvallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiovasculair voorval (met name pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en over de noodzaak onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden. Klinisch significante bloedingstoornissen Zoals bij andere intramusculaire injecties moet EVUSHELD met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis. Pubmed: (Cilgavimab OR tixagevimab) AND (blood coagulation disorder OR blood coagulation disorder OR von willebrand disease OR hemophilia OR hemophilia OR von willebrand disease OR thrombocytopenia OR clotting time OR blood coagulation OR whole blood coagulation time) Geen relevante studies gevonden Conclusie Ondanks dat in de SmPC van Cilgavimab / tixagevimab stollingsstoornissen als waarschuwing wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.	30-09-2022	20-10-2022

Selpercatinib	Aanleiding: SmPC Retsvmo, waarschuwing: Bloedingen Ernstige hemorragische voorvallen, waaronder gevallen van fatale bloedingen, zijn gemeld bij patiënten die selpercatinib kregen. Er moet permanent met selpercatinib worden gestopt bij patiënten met een ernstige of levensbedreigende bloeding. Bijwerkingen: zeer vaak: hemorragie Pubmed: Zoektermen: - selpercatinib AND blood clotting disorder: 0 hits - selpercatinib AND haemorrhage: 10 hits, niet relevant. Conclusie: Bewust niet uitwerken (nee/nee)	10-03-2021	25-10-2021
Metamizol	Aanleiding: In de werkgroepvergadering van 26 oktober 2020 is besloten om metamizol niet meer mee te laten lopen in contra-indicatiebewakingen voor NSAID's. Deze contra-indicaties zijn apart beoordeeld voor metamizol. PubMed, 12-02-2021 blood clotting disorders AND metamizole en: coagulopathy AND metamizole 6 resultaten. Relevant: Rodriguez-Merchan EC et al. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia. Blood Rev . 2018 Mar;32(2):116-121 (o.a. gebruik van metamizol genoemd bij hemofiliepatiënten, lijkt veilig). Conclusie: Bewust niet uitwerken. Er zijn geen aanwijzingen voor een contra-indicatie, zie ook Kojnenbelt et al., 2017. Uit de samenvatting van deze publicatie: Metamizol remt COX-1 en COX-2. • Het heeft analgetische, antipyretische, spasmolytische en zwak anti-inflammatoire effecten. • Niet-systematische literatuurzoekactie op PubMed.	12-02-2021	09-03-2021

	• Berekening van reporting odds ratio's (ROR's) m.b.v. de VigiBase van de WHO. • In dierstudies, studies met gezonde vrijwilligers en klinische studies veroorzaakte metamizol minder peptische ulcera en minder bloedingen dan andere niet-selectieve NSAID's en was het voor dit effect vergelijkbaar met paracetamol. • In 1 studie werd een klein verhoogd bloedingsrisico gevonden bij gebruik van metamizol. • De berekende ROR m.b.v. de gemelde bijwerkingen (peptische ulcera en bloedingen) in de Vigibase was voor metamizol 0,9 (95%BI 0,7-1,2). Dit was lager dan de ROR's voor diclofenac, ibuprofen en naproxen (resp. 14,3; 8,3; 10,7). • Volgens de auteurs is meer onderzoek nodig bij hoog risicopatiënten.		
encorafenib	Aanleiding/SPC: 4.4: Bloedingen, onder meer ernstige bloedingsvoorvallen, kunnen optreden met encorafenib (zie rubriek 4.8). Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en antibloedplaatjestherapie. Het optreden van bloedingsvoorvallen van Graad ≥ 3 moet worden behandeld door onderbreking van de dosering of stopzetting van de behandeling (zie Tabel 4 in rubriek 4.2) en zoals klinisch aangewezen. EPAR: In de Combo 450 studie (encorafenib 450 mg + binimetinib 45 mg) had 17,9% van de patiënten een bloeding. De meest voorkomende vorm van bloeding was hematurie. In de Combo 300 studie (encorafenib 300 mg + binimetinib 45 mg) had 6,6% van de patiënten een bloeding. Pubmed: (encorafenib) AND (((("thrombocytopenia") OR hemophilia[MeSH Terms] OR von willebrand disease[MeSH Terms] OR bleeding)) Embase: ('encorafenib') AND ('thrombocytopenia' OR 'von willebrand disease' OR 'hemophilia'). Geen relevante hits. Conclusie: Voor encorafenib geen bewaking uitwerken vanwege het ontbreken van evidence. Aanvullende opmerkingen Werkgroep: We kunnen er niet meer zomaar vanuit gaan dat controle van bloedbeeld standaard geprotocolleerd werk is i.t.t. tot eerdere besluiten. Daarom voortaan bij elk nieuw oncolyticum uitzoeken of er evidence is.	15-09-2020	26-10-2020
nusinersen	Aanleiding/SPC: Spinraza 25/06/2019: 4.4: Trombocytopenie en afwijkingen in de coagulatie, waaronder acute, ernstige trombocytopenie, zijn waargenomen na toediening van andere subcutaan of intraveneus toegediende antisense oligonucleotiden. Indien dit klinisch is geïndiceerd, wordt aanbevolen om	08-08-2019	14-11-2019

	vóór de toediening van Spinraza laboratoriumonderzoek van bloedplaatjes en coagulatie uit te voeren. EPAR 21/06/2017: Nusinersen wordt intrathecaal toegediend. Andere antisense oligonucleotiden worden subcutaan of intraveneus toegediend in hogere doseringen en frequenties waardoor een grotere systemische blootstelling wordt bereikt en meer toxiciteit optreedt. Tot op heden is er geen bewijs dat nusinersen deze toxiciteit (o.a. ernstige trombocytopenie) ook geeft. Desondanks wordt de waarschuwing voor een mogelijk klasse-effect wel opgenomen in de SPC, omdat het risico niet volledig uitgesloten kan worden. Pubmed/Embase: (("nusinersen") OR "nusinersen"[Supplementary Concept]) AND (("thrombocytopenia") OR hemophilia[MeSH Terms] OR von willebrand disease[MeSH Terms] OR bleeding) Geen relevante hits. Conclusie: Niet bewaken. Geen relevante literatuur te vinden. Bovendien is de groep van antisense-oligonucleotiden zeer heterogeen in sequentie en verschillende indicaties, waardoor een groepseffect op bloedplaatjes onwaarschijnlijk is (zie Crooke et al. 2017).		
inotuzumab ozogamicine	Aanleiding/SPC: Rubriek 4.4: Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, werden bij sommige patiënten complicaties die verband houden met neutropenie en trombocytopenie (waaronder respectievelijk infecties en bloedingen) gemeld (zie rubriek 4.8). EPAR 12/12/2017: In studie b1931022 trad trombocytopenie op in 49,4% van de patiënten waarbij 40,9% ernstige vormen betrof. Trombocytopenie behoorde daarnaast tot één van de meest voorkomende redenen om behandeling met inotuzumab ozogamicine te staken. Pubmed/Embase: Geen relevante hits. Conclusie: Voor oncolytica geen bewaking uitwerken. We gaan ervan uit dat het bloedbeeld voorafgaand aan en tijdens de behandeling wordt gecontroleerd. Dit geldt overigens ook voor patiënten die geen stollingsstoornis hebben. Daarnaast is er vaak geen alternatief aanwezig en geven eventuele alternatieven dezelfde bijwerking.	27-08-2019	14-11-2019
lutetium IU-177 oxodotreotide	SPC: SPC Lutathera (lutetium IU-177 oxodotreotide) 11-04-2018 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik:	10-08-2018	29-10-2018

	Verminderd hematologisch functioneren met ofwel Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), bloedplaatjes < 75 g/l (75x10³ /mm³), of leukocyten < 2 g/l (2.000/mm³) (met uitzondering van lymfopenie). EPAR: In de NETTER-1 studie trad trombocytopenie op in 25% van de gevallen. In de meeste gevallen was dit een milde vorm. Trombocytopenie wel één van de meest voorkomende redenen waarom gestopt werd met het middel. Pubmed: geen hits Embase: Geen PICO: ('oxodotreotide lu 177'/exp OR 'oxodotreotide lu 177') AND ('thrombocytopenia' OR 'von willebrand disease' OR 'hemophilia'). In 1 studie kregen 111 patiënten (zonder stollingsstoornis) lutetium, tegen 110 in de controle groep. 28 personen (=25%) in lutetiumgroep kreeg trombocytopenie tegen 1 (1%) gevallen in controle groep. (1) In een andere studie bij 15 patiënten werd geen trombocytopenie waargenomen. (2) 1. Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., ... & Bushnell, D. (2017). Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. New England Journal of Medicine, 376(2), 125-135. 2. Yordanova, A., Mayer, K., Brossart, P., Gonzalez-Carmona, M. A., Strassburg, C. P., Essler, M., & Ahmadzadehfar, H. (2017). Safety of multiple repeated cycles of 177 Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 44(7), 1207-1214. Conclusie: Niet bewaken. Trombocytopenie bij oncolytica ontstaat door het werkingsmechanisme: remming van snel delende cellen o.a. in beenmerg. Momenteel worden oncolytica niet bewaakt met de volgende redenatie dat er vanuit wordt gegaan dat het bloedbeeld voorafgaand en tijdens de oncolytische behandeling gecontroleerd wordt. Dit geldt overigens ook voor patiënten die geen stollingsstoornis hebben. Daarnaast is er vaak geen alternatief aanwezig en geven eventuele alternatieven dezelfde bijwerking.		
Gemtuzumab ozogamicine	SPC Mylotarg (19-04-2018, rubriek 4.4): In klinische onderzoeken werden neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, febriële neutropenie, lymfopenie en pancytopenie gemeld, waarvan sommige levensbedreigend of fataal waren (zie rubriek 4.8). Complicaties die verband houden met neutropenie en trombocytopenie kunnen respectievelijk infecties en bloedingen/hemorragische reacties zijn. Er zijn infecties en bloedingen/hemorragische reacties gemeld, waarvan sommige levensbedreigend of fataal waren.	23-08-2018	29-10-2018

	Complete bloedceltellingen dienen vóór elke dosis MYLOTARG te worden gecontroleerd. Tijdens de behandeling dienen patiënten te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van infectie, bloedingen/hemorragie of andere effecten van myelosuppressie. Routinematige klinische testen en laboratoriumtesten ter bewaking zijn tijdens en na de behandeling aangewezen. Voor de behandeling van patiënten met ernstige infectie, bloedingen/hemorragie of andere effecten van myelosuppressie, waaronder ernstige neutropenie of persistente trombocytopenie, kan het nodig zijn de dosistoediening van MYLOTARG uit te stellen of permanent te staken (zie rubriek 4.2). Conclusie: bewust niet uitwerken. Verstoorde bloedstolling is mogelijk, maar er is geen extra actie nodig (i.v.m. monitoring bloedbeeld bij alle patiënten)		
--	--	--	--