

Hartfalen: (peg)interferonen

7020

LVEF = linkerventrieklejectiefractie; RCT = Randomised Controlled Trial; IM = Informatorium Medicamentorum (op KNMP Kennisbank)

Datum literatuursearch: 23-8-2018

CONCLUSIE

Ontwikkeling van hartfalen is gemeld bij kankerpatiënten die werden behandeld met interferonen. Volgens de SPC's van interferon beta-1a en interferon beta-1b kan tijdens gebruik een griepachtig syndroom optreden, wat belastend zou kunnen zijn voor patiënten met hartaandoeningen. Theoretisch zou bestaand hartfalen kunnen verergeren.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Bij herziening in 2018 alleen gezocht naar meta-analyses en systematische reviews, vanwege het zeer grote aantal treffers in PubMed. Indien hierin relevante studies werden genoemd, studies apart opgenomen.
- Casus die in dezelfde richting wijzen als opgenomen studies, niet vermeld in dit contra-indicatie rapport
- Bij herziening in 2018 oude bewaking "Hartfalen: immunomodulantia" gesplitst in bewaking "Hartfalen: TNF-alfa-antagonisten", bewaking "Hartfalen: infliximab" en bewaking "Hartfalen: (peg)interferonen". Oncolytica verwijderd uit bewaking.

PICO

P(atient)	Patiënten met hartfalen
I(ntervention)	Behandeling met immunomodulantia
C(omparison / Control)	Placebo / geen behandeling met immunomodulantia
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED

Zoekterm: heart failure AND (adalimumab OR certolizumab pegol OR etanercept OR golimumab OR infliximab OR interferon* OR peginterferon* OR muromonab OR rituximab OR tasonermin OR trastuzumab)

Filters: Publication dates from 2003-01-01 to 2018-08-23; Species: Humans; Languages: Dutch, English, German; Article types: meta-analysis, systematic reviews

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
-	-	-

OVERIG- voldoet niet aan PICO

PUBMED

Zoekterm: heart failure AND (adalimumab OR certolizumab pegol OR etanercept OR golimumab OR infliximab OR interferon* OR peginterferon* OR muromonab OR rituximab OR tasonermin OR trastuzumab)

Filters: Publication dates from 2003-01-01 to 2018-08-23; Species: Humans; Languages: Dutch, English, German; Article types: meta-analysis, systematic reviews

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Angulo MP et al. Reversible cardiomyopathy secondary to α -interferon in an infant. <i>Pediatr Cardiol</i> 1999;20:293-4.	Een 3 maanden oude baby met chronische myelomonocytische leukemie werd behandeld met interferon-alfa (2,5-5,5 U/m2/dag). Na 7,5 maanden behandeling had de baby hartfalen ontwikkeld (LVEF < 40%). 1 jaar na staken van interferon-alfa was de hartfunctie normaal. Cardiovasculaire bijwerkingen door interferon-alfa worden door 5-15% van de patiënten gemeld, meestal betreft het hypotensie en tachycardie. Hartfalen is zelden gemeld.
Zimmerman S, Adkins D, Graham M, Petruska P, Bowers C, Vrahnos D, Spitzer G. Irreversible, severe congestive cardiomyopathy occurring in association with interferon alpha therapy. <i>Cancer Biother</i> . 1994 Winter;9(4):291-9.	Abstract Interferon alpha is a biologic agent with demonstrated anti-tumor activity in a variety of hematologic and solid malignancies. Many patients treated with interferon experience acute toxicity manifested as a flu-like syndrome of fever, chills, myalgias, and malaise. However, fatigue, anorexia, bone marrow suppression, nausea, vomiting, dizziness, and confusion may also occur. Cardiotoxicity is a rare complication of interferon therapy that most frequently presents as transient episodes of hypotension and tachycardia, with few significant life-threatening cardiovascular effects reported. A small number of cases of suspected interferon-induced cardiomyopathy, all of which improved after discontinuing interferon, have recently been documented. We report a patient with multiple myeloma who developed severe congestive cardiomyopathy while receiving interferon alpha that did not reverse subsequent to discontinuation of interferon therapy. Although the patient had previously received doxorubicin, the presence on endomyocardial biopsy of a prominent intracellular lipid accumulation within myocytes and only grade 2 anthracycline cardiotoxicity suggested that other or additional factor(s) contributed to the severity of this patient's cardiomyopathy. Etiologies of cardiac dysfunction other than interferon and doxorubicin were excluded. While a direct cause-effect relationship between interferon alpha and irreversible congestive cardiomyopathy cannot be firmly established in this case report, patients who either concurrently or sequentially receive interferon and anthracyclines should be carefully monitored for evidence of cardiac toxicity.
Khakoo AY, Halushka MK, Rame JE, Rodriguez ER, Kasper EK, Judge DP. Reversible cardiomyopathy caused by administration of interferon alpha. <i>Nat Clin Pract Cardiovasc Med</i> . 2005 Jan;2(1):53-7.	Abstract BACKGROUND: A 56-year-old man with normal cardiac function received treatment with interferon alpha-2b for malignant melanoma. Eight months after the initiation of therapy he developed fatigue and dyspnea on exertion. Two months later, he was admitted to hospital with ORTHOPNEA, worsening dyspnea and cough. Physical examination findings were consistent with congestive heart failure. Laboratory studies were notable for hypothyroidism. Echocardiography revealed severe, global left-ventricular dysfunction.

	INVESTIGATIONS: Echocardiogram, electrocardiogram, serum chemistries, coronary angiography, right-heart and left-heart catheterization and endomyocardial biopsy. DIAGNOSIS: Interferon alpha-2b-induced cardiomyopathy. MANAGEMENT: Intravenous dobutamine and dopamine for cardiogenic shock and discontinuation of interferon alpha-2b.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
ESC Guideline Acute and Chronic Heart Failure; EHJ 2016; 37:2129-2200	Tabel "aetiologies of heart failure" – effect "diseased myocardium", oorzaak "medications": immunomodulating drugs (e.g. interferons monoclonal antibodies such as trastuzumab, cetuximab)

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Roferon-A (interferon alfa-2a), 06-06-2018	CI: gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige, reeds bestaande hartaandoening of met een of 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: Vaak: artimieën, palpitaties. Zelden: hartstilstand, congestief hartfalen.
SPC IntronA (interferon alfa-2b), 11-10-2017	CI: Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie 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. Bw: Vaak: palpitaties, tachycardie. Zelden: cardiomyopathie. Niet bekend: congestief hartfalen,
SPC Avonex (interferon beta-1a), 04-07-2017	Waarschuwing: Patiënten met hartziekten, zoals decompensatio cordis, moeten goed worden geobserveerd om te beoordelen of hun klinische toestand verergert tijdens de behandeling met AVONEX. Griepachtige symptomen in verband met de AVONEX-behandeling kunnen belastend zijn voor patiënten met onderliggende cardiale problemen. Bw: frequentie niet bekend: cardiomyopathie, decompensatio cordis, palpitaties, aritmie, tachycardie.

SPC Rebif (interferon beta-1a), 06-02-2018	<u>Waarschuwing:</u> Patiënten met hartaandoeningen zoals angina pectoris, congestief hartfalen of ritmestoornissen, dienen nauwlettend te worden geobserveerd teneinde een verslechtering van hun klinische toestand te kunnen opmerken tijdens het instellen van een behandeling met interferon-bèta-1a. Symptomen van het griepachtig syndroom in verband met behandeling met interferon-bèta-1a, kunnen belastend blijken voor patiënten met hartaandoeningen.
SPC Betaferon (interferon beta-1b), 07-09-2017	<u>Waarschuwing:</u> Betaferon dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening. Patiënten met reeds bestaande ernstige hartziekten, zoals decompensatio cordis, 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. In zeldzame gevallen is cardiomyopathie gerapporteerd. Als dit optreedt en er een relatie met Betaferon wordt vermoed, moet de behandeling worden gestaakt. <u>Bw:</u> Vaak: tachycardie, Zelden: cardiomyopathie
SPC Immukine (interferon gamma-1b), 19-06-2017	<u>Waarschuwing:</u> Patiënten met een al bestaande hartaandoening kunnen bij doseringen van 250 µg/m ² /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. <u>Bw:</u> frequentie niet bekend: Hartfalen, myocard infarct, tachyarritmie (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 aanbevolen voor de geregistreerde indicaties).
SPC Pegasys (peginterferon alfa-2a), 26-03-2018	<u>CI:</u> Een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is, in de voorgaande zes maanden. <u>Waarschuwing:</u> Decompensatio cordis is in verband gebracht met alfa-interferonbehandelingen, waaronder Pegasys. Het wordt aanbevolen dat bij patiënten met reeds bestaande cardiale afwijkingen voorafgaand aan de behandeling met Pegasys een elektrocardiogram wordt gemaakt. Bij elke verslechtering van de cardiovasculaire status moet de behandeling onderbroken of gestaakt worden. <u>Bw:</u> Vaak: tachycardie, perifeer oedeem, palpataties. Zelden: myocard infarct, congestief hartfalen, cardiomyopathie
SPC PegIntron (Peginterferon alfa-2b), 23-08-2017	<u>CI:</u> Een voorgeschiedenis van een ernstige, reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden. <u>Waarschuwing:</u> Zoals met interferon-alfa-2b, moeten volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatio cordis die een therapie met PegIntron krijgen toegediend, nauwlettend gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een elektrocardiogram te maken. <u>Bw:</u> Vaak: Palpataties, tachycardie. Soms: myocardiinfarct. Zelden: Congestief hartfalen, cardiomyopathie, aritmie, pericarditis.

SPC Pegridy (peginterferon beta-1a), 23-08-2018	<u>Waarschuwing</u> : Verslechtering van een hartaandoening is gemeld bij patiënten die interferon bèta kregen. De incidentie van cardiovasculaire voorvallen was gelijk tussen de Pegridy- (125 microgram elke 2 weken) en de placebobehandelingsgroep (7% in elke groep). Er werden geen ernstige cardiovasculaire voorvallen gemeld bij patiënten die Pegridy kregen in het ADVANCE-onderzoek. Toch moeten patiënten met reeds bestaande significante hartziekten, zoals congestief hartfalen, goed worden gecontroleerd op verergering van de conditie van hun hart, met name tijdens de start van de behandeling.
---	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	29 oktober 2018