

CI Stollingsstoornissen – pentosanpolysulfaatnatrium 7103

PPS Pentosan Polysulfate Sodium
 IC Interstitiële cystitis
 CU Colitis ulcerosa
 HITT Heparin induced thrombocytopenia thrombosis

Datum literatuursearch: 28-08-2019

CONCLUSIE

Niet bewaken. Onvoldoende bewijs gevonden.

Pentosanpolyzwavelzuur wordt na orale toediening slecht geabsorbeerd, de biologische beschikbaarheid is dan ook laag (<1%).¹ Op basis hiervan worden weinig systemische effecten verwacht. Daarnaast is er weinig literatuur te vinden; er is enkel een aantal case-reports dat bloedingen beschrijft bij oraal gebruik, echter lijken hier andere factoren een rol gespeeld te hebben bij het ontstaan van de bloedingen buiten het PPS-gebruik.

1. Simon M, McClanahan RH, Shah JF, Repko T, Modi NB. Metabolism of [3H]pentosan polysulfate sodium (PPS) in healthy human volunteers. *Xenobiotica*. 2005 Aug;35(8):775-84.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Natrium pentosan polysulfaat (Na-PPS) wordt in een aantal landen gebruikt als anticoagulans. Het remt zowel factor Xa als trombine en wordt voor deze indicatie via subcutane injectie toegediend. [Faaij et al. 1999, Indirayani et al. 2018²]
 - Trombocytopenie (en trombose) is in diverse case-reports beschreven, maar het betrof hier altijd parenteraal (intramusculair of subcutaan) gebruik van PPS. [Rice et al. 1998]
2. Indirayani I, Kalok A, Nik Ismail NA, Shah SA, Lim PS, Mohamed Ismail NA, Nur Azurah AG, Omar MH, Shafiee MN. Sodium pentosan polysulfate efficacy as thromboprophylaxis agent in high-risk women following gynecological surgery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Aug;44(8):1458-1465.

PICO

P(atient)	Stollingsstoornis (hemofilie of Ziekte van Von Willebrand).
I(ntervention)	Gebruik pentosanpolysulfaatnatrium
C(omparison / Control)	Patiënt met stollingsstoornis en geen gebruik pentosansulfaatnatrium
O(utcome)	Verlenging van stollingstijd. Verandering stollingsparameters.

PUBMED

Zoekterm:

(pentosan polysulphate sodium[MeSH Terms] OR pentosan polysulphate sodium[Supplementary Concept]) AND (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])

Voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Gill S, Naiman SC, Jamal A, Vickars LM. Massive bleeding on a bladder protectant: a case report of pentosan polysulfate sodium-induced coagulopathy. Arch Intern Med. 2002 Jul 22;162(14):1644-5.	Resultaten - Patiënt 17 jaar, vrouw bekend met interstitiële cystitis (IC) en colitis ulcerosa (CU). - Sinds 4 mnd pentosan polysulfaat natrium in gebruik voor IC, 3 dd 300 mg p.o. - Opname voor start TPV, bij plaatsen centrale lijn wordt halsslagader geraakt waardoor ernstige bloeding. - Bloedwaarden gaven stollingsstoornis weer; INR 1,5 [0,9-1,1], aPTT 61 sec [25-37sec]. Opmerkingen auteurs: - Orale biobeschikbaarheid geschat op 3%. Eerder onderzoek bij 18 gezonde vrijwilligers gaf verwaarloosbare biobeschikbaarheid na een eenmalige dosis van 1500 mg. - In trials wel doseringen gebruikt van ≥ 900 mg/dag zonder significante wijziging in coagulatie. Geen langetermijneffecten op coagulatie zijn eerder waargenomen in andere studies. - Geen bloedwaarden bekend bij start opname. Opmerkingen SHB: - Door CU en beschadigingen aan darmepitheel wellicht mogelijk dat systemische opname en daarmee biologische beschikbaarheid van PPS is toegenomen waardoor systemische effecten zijn opgetreden.
Rice L, Kennedy D, Veach A. Pentosan induced cerebral sagittal sinus thrombosis: a variant of heparin induced thrombocytopenia. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2148.	Resultaten - Patiënt 35 jaar, vrouw behandeld met 3dd 100 mg pentosan voor verdenking van chronische interstitiële cystitis. - Ontwikkelt na enkele dagen ernstige hoofdpijn, misselijkheid en braken. Ziekenhuisopname na 10 dagen. - MRI laat een beeld van cerebrale veneuze sinustrombose zien.. - Labonderzoek brengt geen oorzaak van hypercoagulabiliteit zien. Opmerkingen auteurs - Waarschijnlijk sprake van door heparine geïnduceerde trombocytopenie en trombose. - HITT-syndroom reeds in meer dan 30 casus gezien wanneer pentosan parenteraal werd gebruikt als anti-coagulant. Echter dit is de eerste casus waarbij pentosan voor een urologische indicatie is gebruikt. - Risico op HITT-syndroom is het grootst in de eerste 2 weken na start pentosan. Opmerkingen SHB: - HITT is een zeldzame, maar zeer ernstige complicatie van het gebruik van heparine(-achtigen) (SPC Elmiron). - Waarschijnlijk is in deze casus PPS oraal toegediend, waardoor de vergelijking met andere casus waar PPS parenteraal werd toegediend niet goed te maken is.

EMBASE

Zoekterm: ('hemophilia'/mj OR 'von willebrand disease'/mj OR 'bleeding'/mj OR 'thrombocytopenia'/mj) AND 'pentosan polysulfate'/mj

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Drug-induced hematochezia in a woman with interstitial cystitis Dina D. D Ahmad American Journal of Gastroenterology 108:S374	Resultaten: - Patiënt 27 jaar, vrouw met IC in de historie presenteert zich met bloederige, dunne ontlasting sinds enkele maanden. - Sinds enkele weken PPS in gebruik. - Labwaarden normaal. Colonoscopie liet onregelmatige gebieden van roodheid zien in een gedeelte van het maagdarmkanaal (rectum, colon, cecum en einde ileum), mogelijk een darmbloeding. - PPS gestaakt, twee weken later gezien door arts en klachten volledig verdwenen. Opmerkingen SHB: - Al enkele maanden klachten, maar PPS pas sinds aantal weken in gebruik: Lijkt niet een directe relatie te hebben. - Gebruikte dosering PPS onbekend. - Labwaarden waren niet afwijkend, lijkt een lokaal effect van PPS op epitheelweefsel in maagdarmkanaal. Geen systemische effecten.
Epidural hematoma after epidural steroid injection: A possible association with use of pentosan polysulfate sodium [11] M.N. N M.N. M Siddiqui Anesthesiology 95(5):1307	Resultaten: - Patiënt 63 jaar, vrouw met IC in historie wordt verwezen naar pijnkliniek vanwege lage rugpijn. - Oraal PPS in gebruik voor IC. - Tweetal corticosteroïd injecties vanwege spinale stenose en bilaterale facet hypertrofie. - Na enkele uren ernstige lage rugpijn en bewegingsbeperking. MRI toont epiduraal hematoom van T11 tot L3. Opmerkingen auteurs: - Geen zekerheid dat epiduraal hematoom gerelateerd is aan PPS, kan ook veroorzaakt zijn geweest door meerdere keren prikken. Maar onwaarschijnlijk dat needle trauma alleen de oorzaak is geweest.

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Faaij RA, Srivastava N, van Griensven JMT, Schoemaker RC, Kluft C, Burggraaf, Cohen. The oral bioavailability of pentosan polysulphate sodium in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1999; 54: 929-935.	Cross-over studie naar absolute biobeschikbaarheid van PPS na orale toediening. Verlenging van geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en verhoging in anti-Xa-activiteit zijn naast lever triglyceride lipase gebruikt als criteria. Resultaten: - 18 gezonde, mannelijke proefpersonen kregen een IV bolusinjectie 50 mg PPS, orale dosis 1500 mg PPS of orale dosis placebo. - Effecten orale dosering PPS verschilden niet significant van placebo. - Biologische beschikbaarheid na orale toediening van PPS is verwaarloosbaar gebleken in jonge, gezonde mannelijke proefpersonen (-0,1% tot 0,1%). Opmerkingen auteur: - Bepaling van biobeschikbaarheid d.m.v. effect parameters kunnen minder betrouwbaar zijn vanwege een hogere variabiliteit in vergelijking met 'normale' farmacokinetische variabiliteit. - PPS kan vergeleken worden met andere heparines, die significante effecten vertonen bij parenterale toediening, maar inactief zijn na orale toediening.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
	Geen bijzonderheden

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Elmiron (pentosan polysulfate sodium). Last updated 17/07/2019.	4.4 Bijzondere waarschuwingen Pentosanpolysulfaatnatrium is een zwak antistollingsmiddel. Patiënten die invasieve ingrepen ondergaan of die tekenen/symptomen hebben van onderliggende coagulopathie of die een ander verhoogd bloedingsrisico hebben (vanwege behandeling met andere geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden zoals antistollingsmiddelen, heparinderivaten, trombolytica of antiplaatjesmiddelen, zoals acetylsalicylzuur of niet-steroidale ontstekingsremmers [zie rubriek 4.5]) dienen te worden geëvalueerd op bloedingsvoorvallen. Patiënten die een voorgeschiedenis hebben van door heparine of pentosanpolysulfaatnatrium geïnduceerde trombocytopenie, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd wanneer ze met pentosanpolysulfaatnatrium worden behandeld.



EPAR Elmiron. Last updated 20/06/2017	After oral administration of 400 mg PPS (Fellström et al. 1987) or about 700 mg PPS (Marshall et al. 1997), maximum plasma concentrations in the range of 20-70 ng/ml were observed for unchanged PPS. When total PPS-related radioactivity was assessed after oral administration of 300 mg PPS, Cmax was 250 ng equivalents/ml. Therefore, even at these doses, which are much higher than the intended clinical dose, the concentrations of unchanged PPS obtained in plasma were about 1000x lower than those associated with anticoagulant effects. Even if all metabolites of PPS are taken into account, there is still a safety factor of approximately 100.
---------------------------------------	--

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	
----------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	14-11-2019