

CVA (hersenbloeding): Prostacycline-analoga

7425

Datum literatuursearch: 23-07-2021

CONCLUSIE

Op basis van de literatuur lijkt er weinig bewijs te zijn voor een verhoogd risico op een recidieve hersenbloeding bij gebruik met prostacycline-analoga. Epoprostenol is in verschillende pilot trials onderzocht als therapie om vasospasmes na een subarachnoïdale bloeding te verminderen. Hierbij werd geen verhoogd risico gevonden op hersenbloedingen [Rasmussen 2015, Stanworth 1988 en Koskinen 2009]. Iloprost en treprostinil zijn alleen beschreven in case reports, hierbij leek er geen verhoogd risico op bloedingen te zijn door prostacyclinegebruik [Safain 2013 en Rammo 2017].

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onderbouwing zoekterm hematoom

Volgens de Nederlandse vereniging voor neurochirurgie zijn hematomen een andere bewoording voor een hersenbloeding [1]. Daarnaast valt de MESH-term 'hematoma' onder de MESH-term 'intracranial hemorrhage' [2]. Daarom is er besloten om in de zoektermen ook 'hematoma' mee te nemen en studies naar het ontstaan van hematomen bij behandeling met prostacycline-analoga te includeren.

Subarachnoïdale bloedingen:

Subarachnoïdale bloedingen worden voornamelijk veroorzaakt door hoofdtrauma. Deze vorm van hersenbloedingen worden in principe niet bewaakt bij CI Hersenbloeding [3]. De zoekterm 'traumatic' is daarom niet meegenomen. Spontane subarachnoïdale bloedingen worden veroorzaakt door het scheuren of barsten van een aneurysma, bij de meeste studies zijn patiënten met spontane ruptuur geïnccludeerd. Indien bekend is de oorzaak van de subarachnoïdale bloeding meegenomen in het rapport.

Mechanisme

Prostacycline is een lichaamseigen stof welke door het vasculaire endotheel wordt afgegeven. Het zorgt voor vasodilatatie en remt de plaatjesaggregatie [Rasmussen 2015]. Prostacycline en prostacycline-analoga activeren 'platelet adenylate cyclase' welke zorgt voor een toename van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) in de bloedplaatjes. Een toename van cAMP zorgt voor verminderde fibrinogeenbinding aan de fibrinogeenreceptoren op de bloedplaatjes waardoor plaatjesaggregatie wordt verminderd [Safain 2013]. Deze plaatjesaggregatieremming verhoogt het risico op bloedingen waaronder intracranieële bloedingen.

Tijdsduur optreden recidief

Het risico op het optreden van een nieuwe intracranieële bloeding, stijgt voornamelijk in de eerste maanden na de eerste bloeding en vakt daarna af [5]. Het algemene risico op een recidief is 5,86% na 3 maanden, 8,86% na een jaar en na 5 jaar 13,72% [5]. Het risico kan verschillen per patiënt in verband met comorbiditeiten en andere medicatie [5]. Het risico op een recidief subarachnoïdale bloeding was na 5 jaar 1%, na 10 jaar 3,2% en na 15 jaar 4,6% [6]. Gemiddeld duurde het 6,5 jaar voor een nieuwe subarachnoïdale bloeding optrad [6].

Referenties:

- [1]: Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie. Hersenbloedingen. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.nvvn.org/patienteninfo/schedel-en-hersenen/hersenbloedingen/> [Geraadpleegd op: 23-07-2021].
- [2]: National Center for Biotechnology Information. MESH: Intracranial hemorrhages. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68020300> [Geraadpleegd op: 23-07-2021].
- [3]: Commentaren Medicatiebewaking. CI 074 Hersenbloeding. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.commentarenmedicatiebewaking.nl/Healthbase> [Geraadpleegd op: 02-08-2021].

[4]: Stichting Pulmonale Hypertensie. Medicatie bij pulmonale hypertensie. [Internet]. Beschikbaar via: <https://stichtingpulmonalehypertensie.nl/medicatie/> [Geraadpleegd op: 02-08-2021].

[5]: Schmidt LB, Goertz S, Wohlfahrt J, Melbye M, Munch TN. Recurrent Intracerebral Hemorrhage: Associations with Comorbidities and Medicine with Antithrombotic Effects. PLoS One. 2016 Nov 10;11(11):e0166223.

[6]: Wermer MJ, Greebe P, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. Stroke. 2005 Nov;36(11):2394-9.

PICO

P(atient)	Patiënt met hersenbloeding in voorgeschiedenis
I(ntervention)	Treprostinil/epoprostenol/iloprost/prostacycline (derivatives)
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Recidief hersenbloeding

Zoektermen

Pubmed:

((("Cerebral Hemorrhage"[Mesh]) OR "Intracranial Hemorrhages"[Mesh]) OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh]) AND (((("treprostinil" [Supplementary Concept]) OR "Iloprost"[Mesh]) OR "Epoprostenol"[Mesh]) ("subdural hematoma"[All Fields]) AND ("prostacyclin"[All Fields]))

Embase

('brain hemorrhage'/exp OR 'subdural hematoma'/exp OR 'brain hematoma'/exp OR 'subarachnoid hemorrhage'/exp) AND ('treprostinil'/exp OR 'iloprost'/exp OR 'prostacyclin'/exp)

Ontkrachtend bewijs

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Rasmussen R, Wetterslev J, Stavngaard T, Juhler M, Skjøth-Rasmussen J, Grände PO, Olsen NV. Effects of prostacyclin on cerebral blood flow and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: randomized, pilot trial. Stroke. 2015 Jan;46(1):37-41. Single-center randomized, blinded, clinical, pilot trial	Score: 4 N=89	Resultaten • Studie met 89 patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen ivm subarachnoïdale bloeding. Er wordt geen uitspraak gedaan over hoe de bloeding is ontstaan (val of spontane bloeding). • 30 ontvingen placebo, 30 patiënten 2 ng/kg/min epoprostenol en 29 patiënten 1 ng/kg/min epoprostenol kregen. • Behandeling werd 5 dagen na de bloeding gestart en gestopt op dag 10. • Er werden geen bloedingen geconstateerd bij de patiënten als bijwerking. Opmerkingen auteurs • Geen power om alle belangrijke klinische parameters te onderbouwen. Opmerkingen SHB • Bij epoprostenol staat ook geen hersenbloeding in de bijsluiter als CI. Het algemene risico op een recidief is relatief laag voor subarachnoïdale bloedingen. Het risico is 1% 5 jaar na de eerste bloeding. De follow up van 3 maanden is mogelijk wat kort om het optreden van een recidief te meten [6]

		• Kleine patiëntengroep. • Tijdens behandeling bij pulmonale hypertensie wordt de dosering bij opgebouwd vanwege gewenning. Dosering in deze studie is overeenkomstig met begindosering, effect bij hoge doseringen is in deze studie niet bekend of getest
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden weinig studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van treprostinil/prostacycline-analoga op het ontstaan van een (recidieve) hersenbloeding.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Stanworth PA, Dutton J, Paul KS, Fawcett R, Whalley E. Prostacyclin: a new treatment for vasospasm associated with subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1988;42:85-7. Pilot trial Alleen abstract	Resultaten • Lage dosering van 1 ng/kg/min epoprostenol is toegediend bij 6 patiënten met vasospasme door 'ruptured intracranial aneurysms' • De spasmes verminderden door toediening, maar waren niet volledig weg. Daarnaast ontstonden ongewone extracraniale-intracraniale verbindingen. • In 1 patiënt nam de bloeddorstroming in de hersenen met een factor 3 toe. • Er werden geen cardiovasculair falen of bloedingsneigingen gezien. Opmerkingen SHB • Wederom lage doseringen, geen gegevens over hoge doseringen.
Koskinen LO, Olivecrona M, Rodling-Wahlström M, Naredi S. Prostacyclin treatment normalises the MCA flow velocity in nimodipine-resistant cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a pilot study. Acta Neurochir (Wien). 2009 Jun;151(6):595-9; discussion 599. Prospective open pilot study	Resultaten • 5 patiënten werden behandeld met prostacycline (epoprostenol) voor vasospasmes na een subarachnoïdale bloeding ('ruptured aneurysm'). De vasospasmes reageerden niet op de gebruikelijke therapie met nimopidine. • Toediening van epoprostenol zorgde voor een significante daling in de bloeddruk in de hersenen. Dosering was 0,5 ng/kg/min. • Patiënten zijn gecontroleerd na 3 en 12 maanden. Er worden geen bijwerkingen genoemd, ook geen recidief. Opmerkingen auteurs • Een lage dosering epoprostenol is werkzaam om vasospasmes in de hersenen tegen te gaan. Definitieve dosering moet nog in onderzoek worden vastgesteld. Opmerkingen SHB • Dosering is lager dan de startdosering en focus ligt ook niet bij de veiligheid en meer bij de werkzaamheid van epoprostenol. • Het dalen van de cerebrale bloeddruk is een positief effect van epoprostenol na een hersenbloeding. Dit kan mogelijk positief bijdragen aan de individuele afweging om een prostacycline-analoog te starten na een hersenbloeding.
Safain M, Shepard M, Rahal J, Kryzanski J, Hwang S, Roguski M, Riesenburger RI.	Resultaten • Case-report van verwijderen van subdurale hematoom met behulp van operatie waarbij treprostinil gecontinueerd blijft. Geen

Successful management of an acute subdural hematoma in a patient dependent on continuous treprostinil infusion therapy. J Neurosurg. 2013 Apr;118(4):753-6. Case report	complicaties tijdens de operatie. 3 maanden na operatie was er geen recidief ondanks het doorgebruiken van de treprostinil. Opmerkingen auteurs • Treprostinil was niet de veroorzaker van de subdurale hematoom, maar heeft mogelijk wel een rol gespeeld in de groei van hematoom. • Treprostinil continuatie compliceerde de ingreep niet. Op geen enkel moment was de hemostase niet onder controle tijdens de operatie, er waren ook geen onverwachte bloedingen. Opmerkingen SHB • Enige risico wat de auteurs benoemen is dat treprostinil mogelijk voor vergroting van het hematoom heeft gezorgd. • Oorzaak van hematoom was een val. • Kreeg ook warfarine ten tijde van ontstaan hematoom, welke gecontra-indiceerd is bij hersenbloedingen.
Louis L, Bair N, Banjac S, Dweik RA, Tonelli AR. Subdural hematomas in pulmonary arterial hypertension patients treated with prostacyclin analogs [corrected] [published correction appears in Pulm Circ. 2013 Jan;3(1):1]. Pulm Circ. 2012;2(4):518-521. doi:10.4103/2045-8932.105041 Case reports	Resultaten • 3 case reports van patiënten waarbij er sprake is van een hematoom tijdens behandeling met prostacycline analoga. • Bij 1 patiënt duurde het 7 maanden na aanvang van de therapie (ASA cardio, clopidogrel en warfarine + treprostinil), de 2^e patiënt werd opgenomen na ruim anderhalf jaar therapie iloprost (inhalatie) en ASA cardio en heparine. De laatste patiënt kreeg een hematoom 5 maanden na start van iv epoprostenol gelijktijdig met warfarine. • Bij alle 3 de patiënten was er naast behandeling van prostacycline analoga ook sprake van behandeling met 1 of meerdere antitrombotica. • Van alle patiënten met prostacycline behandeling in Cleveland Clinic die zij hebben geïdentificeerd (856 patiëntenjaar) hadden enkel 3 een acute subdurale hematoom ontwikkeld. Dit betekent 3,5 gevallen van een niet-traumatisch hematoom per 1000 patiëntenjaren van prostacycline-analoog behandeling. • Geen enkele patiënt die geen antitrombotica kreeg bij de prostacyclineanaloog ontwikkelde een hematoom. Opmerkingen auteurs • Het risico op neurologische complicaties bij behandeling met prostacyclineanaloga is laag en in deze gevallen zijn de voorvallen zeer waarschijnlijk gerelateerd aan het gelijktijdig gebruik van de antitrombotica. Opmerkingen SHB • Gebruik van VKA's geeft een incidentie voor subdurale hematomen van 2,9 per 1000 patiëntenjaren bij patiënten met atriumfibrilleren [Connolly 2014]. • Het risico lijkt in deze studie dus verhoogd t.o.v. VKA-gebruik, maar door kleine aantallen blijft het lastig om hier conclusies aan te verbinden. • In verband met het optreden van recidieve bloedingen bij combinatie van antitrombotica met prostacycline-analoga, lijkt er hier bovendien meer sprake te zijn van mogelijke interacties dan een contra-indicatie.

	Hematoma waren spontaan ontstaan zonder voorafgaand trauma.
Rammo R, Robin A, John J, Pabaney A, Varelas P, Kole M. Management of acute subdural hematoma in a patient with portopulmonary hypertension on prostanoid therapy. Surg Neurol Int. 2017 Aug 1;8:161. Case report	Resultaten - Case report vergelijkbaar met Safain waarbij treprostinil is gecontinueerd tijdens het verwijderen van hematoom. Deze patiënt ontwikkelde vlak na de operatie wel een nieuw hematoom. In de discussie komen verschillende punten aan bod die tot deze bloedingen hebben kunnen leiden, treprostinil was hier geen onderdeel van. - De hemostase tijdens de operatie leek niet significant aangedaan door gebruik van treprostinil. - Tijdens de 2^e operatie was de hemostase minder goed onder controle. Opmerkingen auteurs - De hemostase tijdens de operatie lijkt niet aangedaan te zijn door treprostinil. - Discussie: voorstel voor een volgende operatie om het risico op heroperatie door reaccumulatie van bloed te verminderen: het plaatsen van een drain tijdens de eerste operatie, de duraplastiek volledig afdichten zodat er geen ruimte is (dit was bij de 1^e operatie niet gedaan). Opmerkingen SHB - Studie laat wel iets meer risico zien dan Safain, gezien de 2^e bloeding. Geen sprake van trauma waardoor bloeding is ontstaan, patiënt heeft wel ernstig leverfalen in verband met een hepatitis C-infectie.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
European Heart Journal (2016) 37, 67–119	Sommige subgroepen van pulmonale hypertensie hebben een verhoogd risico op bloedingen en daarbij wordt gebruik van antitrombotica ontraden. Wel beschrijving van gebruik van prostacycline en de voor- en nadelen van alle 3 zoals houdbaarheid en toediening. Geen beschrijving van contra-indicaties of gebruik bij hersenbloedingen.
Nederlandse Vereniging voor Neurologie 01-01-2013 Subarachnoïdale bloeding: Cerebrale ischemie na een SAB	Behandeling met prostacycline(-analoga) is niet opgenomen in de richtlijn cerebrale ischemie na een subarachnoïdale bloeding.
Guidelines for the management of aneurysmal SAH from the American Heart and Stroke Association 2012	Behandeling met prostacycline(-analoga) is niet opgenomen in de richtlijn.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC SPC Remodulin (Treprostinil) 08-12-2020	CI: cerebrovasculaire accidenten gedurende de laatste 3 maanden. Bij de bijwerkingenrubriek worden bloedingen nader toegelicht, maar hierbij staat geen hersenbloeding beschreven *

SPC Flolan (Epoprostenol) 26-03-2021	CI: Geen benoeming van cerebrovasculaire accidenten/bloedingen. Waarschuwingen: Verhoogd risico op hemorragische complicaties, met name bij patiënten met risicofactoren. Bijwerkingen: bloedingen op diverse plaatsen waaronder intracraniaal (vaak).**
SPC Ilomedine (Iloprost) 16-07-2018	CI: Aandoeningen waarbij iloprost het risico op hemorragie (waaronder intracraniaal) kan vergroten. Waarschuwingen: Bij patiënten met een cerebrovasculaire gebeurtenis in de afgelopen 3 maanden moet een benefit-risk analyse worden uitgevoerd. Bijwerkingen: soms cerebrovasculair accident (fatale gevallen zijn gemeld). Gelijktijdig gebruik met antitrombotica verhoogt bloedingsrisico.
SPC Ventavis (Inhalatie Iloprost) 01-02-2021	CI: Aandoeningen waarbij iloprost het risico op hemorragie (waaronder intracraniaal) kan vergroten. Bijwerkingen: Fatale gevallen van cerebrale/intracraniale bloedingen zijn gemeld.
FDA [Remodulin] 06-2018	CI: Geen

*EPAR Trepulmix gelijk

** SPC Veletri hetzelfde

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25 oktober 2021