



Verhoogde bloedingsneiging: bromelaïnen

aPTT: Geactiveerde partiële tromboplastinetijd; PT: protrombinetijd; SmPC: Summary of Product Characteristics.

Datum literatuursearch: 19-07-2023

CONCLUSIE

Niet bewaken. Hoewel in de registratiedossiers wordt gewaarschuwd voor gebruik bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging ontbreekt hiervoor een wetenschappelijke onderbouwing. In een enkele casus was bij één patiënt na behandeling met bromelaïnen de stollingswaarden verslechterd. Echter, mogelijk hebben andere factoren hier een rol in gespeeld. Daarnaast vindt behandeling uitsluitend plaats in gespecialiseerde brandwondencentra waar nauwlettend wordt gecontroleerd op afwijkingen in de stolling van het bloed.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In vitro en in vivo studies hebben aangetoond dat bromelaïnen invloed kunnen hebben op de stolling van bloed doordat het zorgt voor remming van de fibrinogeensynthese. Daarnaast verminderen bromelaïnen de werking van fibrine en fibrinogeen met als gevolg een toename van de fibrinolytische activiteit. (1) Bromelaïnen worden toegepast voor het enzymatisch debridement van diepe tweedegraads en derdegraads brandwonden. Het wordt alleen in gespecialiseerde brandwondencentra toegepast. (2)

- (1) Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A: Properties and therapeutic application of bromelain: a review. Biotechnol Res Int. 2012.
- (2) Wondmiddelen. Informatorium Medicamentorum, KNMP Kennisbank.

PICO

P(atient)	Verhoogde bloedingsneiging
I(ntervention)	Bromelaïnen
C(omparison / Control)	Patiënten met een verhoogde bloedingsneiging en geen gebruik van bromelaïnen
O(utcome)	Verlenging van de stollingstijd, verandering van de stollingsparameters.

Zoektermen:

PUBMED: Zoekterm: (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 bromelains

EMBASE: Zoekterm: ('hemophilia'/mj OR 'von willebrand disease'/mj OR 'bleeding'/mj OR 'thrombocytopenia'/mj) AND 'bromelains'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van bromelaïnen op het ontstaan van een verhoogde bloedingsneiging.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Cirelli MG, Smyth RD. Effects of bromelain anti- edema therapy on coagulation, bleeding, and prothrombin times. J New Drugs. 1963 Jan-Feb;3:37- 9. Gerandomiseerde studie	Resultaten • 47 patiënten (waarvan 3 mannen, met leeftijden tussen 12-72 jaar) met oedeem en ontstekingen kregen gedurende één week vier maal daags 2 tabletten bromelaïnen 20 mg. • Voor en na de innameperiode werden stollingsparameters gemeten: ◦ De gemiddelde protrombine tijd (PT) [10.9-13.3 seconden] is toegenomen van 15.75 seconden naar 16.2 seconden ($p < 0.05$). Dit verschil van 0.45 seconden is erg klein en mogelijk te verwijten aan een experimentele fout of aan het feit dat de patiënten bij de eerste bloedafname nog ziek waren en dat vervolgens eventuele veranderingen in het stollingssysteem zich hebben hersteld. Desondanks is er een trend te zien bij $n=28$ patiënten. ◦ De gemiddelde bloedingstijd [1-4 minuten] is licht afgenomen van 1.09 (0.5-2.5) naar 1.00 (0.5-3.0) minuten, hoewel bij de meeste patiënten ($n = 27$) geen verandering was opgetreden. ◦ De coagulatie tijd is matig toegenomen van 2.7 (2-4) naar 2.8 (2-3.5) minuten voor de fibrinedraden, van 4.4 (3-6.5) naar 4.5 (3.5-6) minuten voor het ontstaan van het fibrinenetwerk en van 5.7 (4-7.5) naar 6.1 (5-7) minuten voor het vormen van een semi solide stolsel. Hierbij was bij een groot deel van de patiëntengroep geen verschil ($n=22$, $n=15$, $n=19$) of een daling ($n=9$, $n=16$, $n=14$) merkbaar. De verschillen waren kleiner dan individuele variaties tussen de patiënten. Opmerkingen auteurs • Er is geen associatie gevonden tussen oraal bromelaïne en een verandering in het stollingssysteem. Opmerkingen KNMP • Het is niet bekend of de patiënten van zichzelf een stollingstoornis/verhoogde bloedingsneiging hadden. • Er namen ook kinderen (12 t/m 18 jaar) deel aan de studie. De opgestelde adviezen binnen de medicatiebewaking zijn gericht op volwassenen. • De resultaten zijn grotendeels niet statisch getoetst. • De aandoening zelf (ontsteking of oedeem) heeft mogelijk invloed op het stollingssysteem (Martin et al.) • Gebruik van comedatie en onderliggende aandoeningen van de patiënten zijn niet bekend; hier is dus niet voor gecorrigeerd. • De gemiddelde bloedingstijd vielen, zowel voor als na behandeling met bromelaïnen, in de range van de normaalwaarden. • In Nederland is anno 2023 alleen de cutane vorm, bromelaïnen gel beschikbaar. In deze studie wordt gebruik van de orale vorm beschreven. Echter, bromelaïne in gelvorm wordt ook systemisch opgenomen uit brandwondengebieden (SmPC Nexobrid, 12-08-2022)

Martín N, Guilabert P, Abarca L, Usua GM, Serracanta J, Colomina MJ. Coagulation Abnormalities Following Nexobrid Use: A Case Report. J Burn Care Res. 2018 Oct 23;39(6):1067-1070. Case studie	Resultaten • Een man van 41 jaar wordt opgenomen vanwege brandwonden, die hij heeft opgelopen tijdens zijn werk. De brandwonden bevonden zich in het gezicht, armen, handen, hoofdhuid en knieën. • De man kreeg voor de brandwonden op zijn armen cutane therapie met bromelaïne (nexobrid) gedurende 4 uur. 2 uur na het verwijderen van de nexobrid gel kreeg de man koorts (40 graden celsius) waarvoor antibiotica werd gegeven. • Voor (dag 1) en na (dag 2) toediening van nexobrid zijn verschillende stollingsparameters gemeten: ○ PT ratio [0.9-1.1] was gestegen (dag 1: 1.19, dag 2: 1.78) ○ Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) ratio [0.8-1.2] was gestegen (dag 1: 1.01, dag 2: 1.24) ○ Het aantal bloedplaatjes [150-350x106 /L] was gedaald (dag 1: 165,000x106 /L, dag 2: 110,000x106 /L) ○ Hemoglobine [13.6-17.7 g/dl] was gedaald (dag 1: 15 g/dl, dag 2: 9.8 g/dl) • Vervolgens is 10 mg fytomenadion toegediend waarna de parameters na 24 uur normaliseerden. Op dag 16 is de man uit het ziekenhuis ontslagen. Opmerkingen auteurs • Bij patiënten met grote brandwonden zijn afwijkingen in zowel de coagulatie als fibrinolyse gezien, in het bijzonder afwijkingen in de prothrombinetijd. Dit is mogelijk gerelateerd aan de ernst van de brandwonden, de inhalering van rook en toediening van intensieve vloeistof therapie. Aangezien de stollingsparameters bij aankomst niet afwijkend waren kan dit causale verband hier worden uitgesloten. • Zowel de koorts als afwijkingen in de bloedstolling lijken een causaal verband te hebben met de toediening van nexobrid.
--	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Nexobrid 12-02-2022	Rubriek 4.4 <u>Systemische absorptie</u> Concentraat van in bromelaïne verrijkte proteolytische enzymen wordt systemisch geabsorbeerd uit brandwondengebieden (zie rubriek 5.2). Vanwege veiligheidsoverwegingen (zie ook rubriek 4.4, Coagulopathie) mag dit geneesmiddel op hoogstens 15% van het totale lichaamsoppervlak (TBSA, 'Total Body Surface Area') worden aangebracht. <u>Coagulopathie</u> Een vermindering van trombocytenaggregatie en fibrinogeenspiegels in plasma, en een matige stijging van de partiële tromboplastine- en protrombinetijd zijn gemeld in de literatuur als mogelijke effecten na orale toediening van bromelaïne. In-vitro- en diergegevens doen vermoeden dat bromelaïne ook fibrinolyse kan bevorderen. Tijdens de klinische ontwikkeling van dit geneesmiddel wees niets op een verhoogde bloedingsneiging of bloeding op de plaats van debridement. De behandeling mag niet worden gebruikt bij patiënten met bloedstollingsstoornissen die niet onder controle zijn. Deze moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een therapie met antistollingsmiddelen ondergaan of met andere geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden, en bij patiënten met een laag aantal trombocyten en een verhoogd risico op bloedingen als gevolg van andere oorzaken, bijvoorbeeld peptische ulcera en sepsis. Patiënten moeten worden gecontroleerd op mogelijke verschijnselen van afwijkende bloedstolling en bloedingsverschijnselen. <u>Klinische controle</u> Naast de gebruikelijke controle van brandwondenpatiënten (bijvoorbeeld vitale functies, volume-/water-/elektrolytenstatus, volledige bloedtelling, serumalbumine- en leverenzymwaarden), moeten patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld op het volgende worden gecontroleerd: - Stijging van lichaamstemperatuur. - Verschijnselen van lokale en systemische inflammatoire en infectieuze processen. - Aandoeningen die kunnen versnellen of verergeren door analgetische premedicatie (bijvoorbeeld maagdilatie, misselijkheid en het risico op plotseling braken, constipatie) of profylaxe met antibiotica (bijvoorbeeld diarree). - Verschijnselen van lokale of systemische allergische reacties. - Mogelijke effecten op hemostase (zie hierboven).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	27-10-2023