

Veneuze trombo-embolie: Tixagevimab/cilgavimab

Afkortingen:

BI = Betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepveneuze trombose; OR = Odds Ratio; PE = pulmonale embolie; VTE = veneuze trombo-embolie

Datum literatuursearch: 11-11-2024

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

In de SmPC wordt gewaarschuwd voor cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen. De beschikbare literatuur toont geen verhoogd risico op veneuze trombo-embolische incidenten bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen. Daarnaast wordt er standaard tromboseprofylaxe geadviseerd aan patiënten die met COVID-19 worden opgenomen (1).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme waarop tixagevimab en cilgavimab het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) verhogen, is niet opgehelderd.

1. MDR COVID-19 (14-04-2022). Geraadpleegd via richtlijndatabase.

PICO

P(atient)	Patiënt met (een historie van) VTE
I(ntervention)	Tixagevimab/cilgavimab
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Optreden van VTE

PUBMED: (Tixagevimab OR cilgavimab) AND ("Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism"[Mesh] OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "pulmonary embolism" OR "venous thromboembolism" OR "venous thrombosis")

EMBASE: ('embolism'/exp OR embolism OR 'venous thromboembolism'/exp OR 'venous thromboembolism' OR (venous AND ('thromboembolism'/exp OR thromboembolism))) AND ('tixagevimab'/exp OR tixagevimab OR 'cilgavimab'/exp OR cilgavimab OR 'evusheld'/exp OR evusheld)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. In onderstaande studies is gekeken naar het optreden van veneuze trombo-embolie na behandeling met tixagevimab/cilgavimab bij patiënten die nog niet bekend waren met VTE.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K,	Resultaten • Een fase 3-studie werd uitgevoerd met tixagevimab/cilgavimab bij patiënten met een verhoogd risico op verminderde respons op vaccinatie tegen het coronavirus en/of patiënten met een verhoogd risico op blootstelling aan het coronavirus. • De deelnemers werden in een 2:1 verhouding gerandomiseerd, waarbij 3460 patiënten de behandeling met tixagevimab en cilgavimab (twee injecties) ontvingen, en 1737 patiënten een placebo (zoutoplossing) kregen. • De follow-up duur was 183 dagen.

Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. Klinische studie, fase 3 trial	- De meeste bijwerkingen die zich voordeden waren mild of matig van aard. De incidentie van ernstige bijwerkingen was gelijk in beide groepen. - In de behandelgroep werd 1 geval van myocardinfarct gerapporteerd, terwijl in de placebogroep geen gevallen werden waargenomen. - Andere veneuze trombo-embolische gebeurtenissen of bijwerkingen werden niet specifiek vermeld in de bijwerkingenkolommen. Wel werden er in de behandelgroep 9 "other adverse events of special interest" genoteerd, vergeleken met 2 in de placebogroep. Het type bijwerkingen wordt echter niet nader toegelicht in de resultaten. Opmerkingen KNMP - Deze fase 3 studie is opgezet en gefinancierd door AstraZeneca, de fabrikant van tixagevimab/cilgavimab. In de resultaten van deze studie ligt de focus voornamelijk op effectiviteit, terwijl bijwerkingen slechts beknopt zijn gepresenteerd.
Montastruc F, Lafaurie M, Flumian C, de Canecaude C. Increased reporting of venous and arterial thromboembolic events reported with tixagevimab-cilgavimab for coronavirus disease 2019. Clin Microbiol Infect. 2023 Apr;29(4):543.e1-543.e3. Observationele database studie	Resultaten - In deze observationele database studie zijn de WHO data van VigiBase gebruikt. Het aantal gerapporteerde arteriële en veneuze trombo-embolische events bij patiënten met COVID-19 die zijn blootgesteld aan tixagevimab/cilgavimab is vergeleken met het aantal events bij patiënten met COVID-19 die zijn blootgesteld aan behandeling met andere monoclonale antilichamen. 8952 registraties van patiënten met COVID-19 die een monoclonaal antilichaam kregen toegediend. 31 gevallen van trombo-embolische events na therapie met tixagevimab/cilgavimab, waarvan: - 10 x diepveneuze trombose - 8 x pulmonale embolie - 7 x een myocard infarct - In vergelijking met de andere monoclonale antilichamen die worden toegepast bij een COVID-19 infectie is tixagevimab/cilgavimab geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolische events (OR 3,25; 95% BI: 1,73-6,10). Ook het risico op veneuze trombo-embolische events was significant verhoogd (OR 3,59; 95% BI: 2,16-5,96). Opmerkingen KNMP - Deze studie suggereert een verhoogd risico op VTE bij tixagevimab/cilgavimab in vergelijking met andere monoclonale antilichamen die worden gebruikt bij een corona-infectie. Het is onduidelijk of de patiënten in deze studie al eerder een VTE hadden.
Zou J, Jing F. Cardiovascular Adverse Events Associated with Monoclonal Antibody Products in Patients with COVID-19. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Nov 26;15(12):1472. Observationele database studie	Resultaten - Een farmacovigilantie studie met data van de FDA Adverse Events Reporting System. Gekeken is naar de postmarkering veiligheidsdata van de zeven geneesmiddelen op basis van monoclonale antilichamen die beschikbaar zijn voor de behandeling van COVID-19. - In ruim twee jaar tijd zijn in de database 47.327 meldingen van bijwerkingen bij gebruik van monoclonale antilichamen bij COVID-19 infectie geregistreerd. Hiervan waren 4689 (9,9%) cardiovasculaire bijwerkingen. Van deze cardiovasculaire bijwerkingen werden er 13 gemeld na gebruik van tixagevimab/cilgavimab. - Tixagevimab/cilgavimab had van de zeven onderzochte middelen het hoogste percentage cardiovasculaire bijwerkingen (13,0%). Embolische en trombotische events waren de meest gerapporteerde cardiovasculaire bijwerkingen bij

	tixagevimab/cilgavimab (7 meldingen). Bij de meeste andere onderzochte middelen werden met name cardiale arrhythmieën gemeld als cardiovasculaire bijwerking. Opmerkingen auteurs - Voor tixagevimab/cilgavimab zijn geen veiligheidssignalen geïdentificeerd in deze studie. Voor een aantal andere monoclonale antilichamen voor de behandeling van COVID-19 zijn deze veiligheidssignalen wel te onderscheiden, zoals een verhoogd risico op hartfalen of embolische en trombotische events. Opmerkingen KNMP - Het absolute aantal bijwerkingen dat is gemeld na gebruik van tixagevimab/cilgavimab is het laagste van alle zeven onderzochte monoclonale antilichamen die beschikbaar zijn voor de behandeling van COVID-19, namelijk 100 van de 47,327 gemelde bijwerkingen. Van deze 100 gemelde bijwerkingen betreft het 13 cardiovasculaire bijwerkingen, dit is 13%. Het is onduidelijk hoe het aantal gemelde bijwerkingen zich verhoudt tot het aantal gebruikers van de verschillende middelen. Het lijkt erop dat tixagevimab/cilgavimab niet veel werd voorgeschreven in de onderzochte twee jaar.
Kawashima I, Hyuga H, Nakadate A, Matsuura M, Sakamoto Y, Suzuki J, Kumagai T, Suzuki M, Koshiishi M, Yamamoto T, Nakajima K, Tanaka M, Kirito K. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab for coronavirus disease 2019 (COVID-19) during the Omicron BA.5 wave at a single institution in Japan. Int J Hematol. 2023 Dec;118(6):731-736. Retrospectief database onderzoek	Resultaten - In deze studie is retrospectief gekeken naar de data over effectiviteit en veiligheid van tixagevimab/cilgavimab als profylaxe tijdens de Omicron BA.5 Corona-golf in Japan. Geïnccludeerd waren de data van 240 patiënten met hematologische maligniteiten. - Ernstige trombo-embolische events traden op bij 2 van de 240 patiënten (0,8%). - De ene patiënt had acute myeloid leukemie en ontwikkelde meerdere diepveneuze tromboses en een renal infarct 42 dagen na toediening van tixagevimab/cilgavimab. - De andere patiënt had diffuse grote B-cell lymfoom en ontwikkelde diep veneuze tromboses en een longembolie 116 dagen na toediening van tixagevimab/cilgavimab. Opmerkingen auteurs - Tixagevimab/cilgavimab is veilig en effectief toe te passen voor de profylaxe van een Covid infectie bij patiënten met hematologische maligniteiten. - Hematologische maligniteiten zijn een mogelijke risicofactor voor trombo-embolische events. Het is daarom lastig te bepalen of de opgetreden veneuze trombo-embolieën veroorzaakt zijn door toediening van tixagevimab/cilgavimab.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Evusheld 150 mg + 150 mg oplossing voor injectie: 25 maart 2022	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik 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 <i>ernstige trombo-embolische voorvallen</i> (0,5% versus 0,2%). 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.
--	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-03-2025