

Arseentrioxide voor het bereiken van een complete remissie na recidief van acute promyelocytenleukemie

Auteurs B.I. Hiddinga, J. Slomp en W.M. Smit

Trefwoorden acute promyelocytenleukemie, antracycline, arseentrioxide, *PML/RAR- α* -fusiegen, tretinoïne

Samenvatting

Acute promyelocytenleukemie is geassocieerd met een translocatie van een deel van chromosoom 15 en 17, waardoor het fusiegen promyelocytenleukemie/retinolzuurreceptor- α (*PML/RAR- α*) ontstaat. Dit resulteert in een uitrijpingsblokkade van de myeloïde differentiatie. Naar aanleiding van berichten uit noordoost China, werd een 58-jarige vrouw met recidief van acute promyelocytenleukemie, na een behandeling met tretinoïnezuur en een antracycline behandeld met arseentrioxide. Na 30 dagelijkse doses was een hematologische remissie zichtbaar.

De moleculaire respons werd beoordeeld met de semikwantitatieve PCR die specifiek is voor het *PML/RAR- α* -fusiegentranscript. Aanvankelijk resulteerde de uitrijping van *PML/RAR- α* -positieve promyelocyten in een sterker signaal, maar bij continuering van de arseentrioxidebehandeling werd een duidelijke afname gezien. Belangrijke bijwerkingen zijn onder andere vermoeidheid, perifere neuropathie en een verlenging van het QT-tijdsinterval op het ECG. Er bestaat nog geen consensus over het optimale behandelingschema.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2006;3:230-5)

Inleiding

Acute promyelocytenleukemie (APL) is een aparte entiteit onder de verschillende vormen van acute myeloïde leukemie, waarnaar veel belangstelling uitgaat vanwege nieuwe inzichten in de pathogenese en de behandeling. 'Typische' APL wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van abnormale promyelocyten met takkenbossen van Auerse staven en een translocatie van een deel van chromosoom 15 en 17 (t[15;17]), waardoor het *PML/RAR- α* -fusiegen ontstaat. Een PCR met specifieke primers maakt het mogelijk om op relatief eenvoudige wijze de diagnose APL te stellen. Het is met deze semikwantitatieve PCR tevens mogelijk minimale residuale ziekte en een recidief in een vroeg stadium vast te stellen.

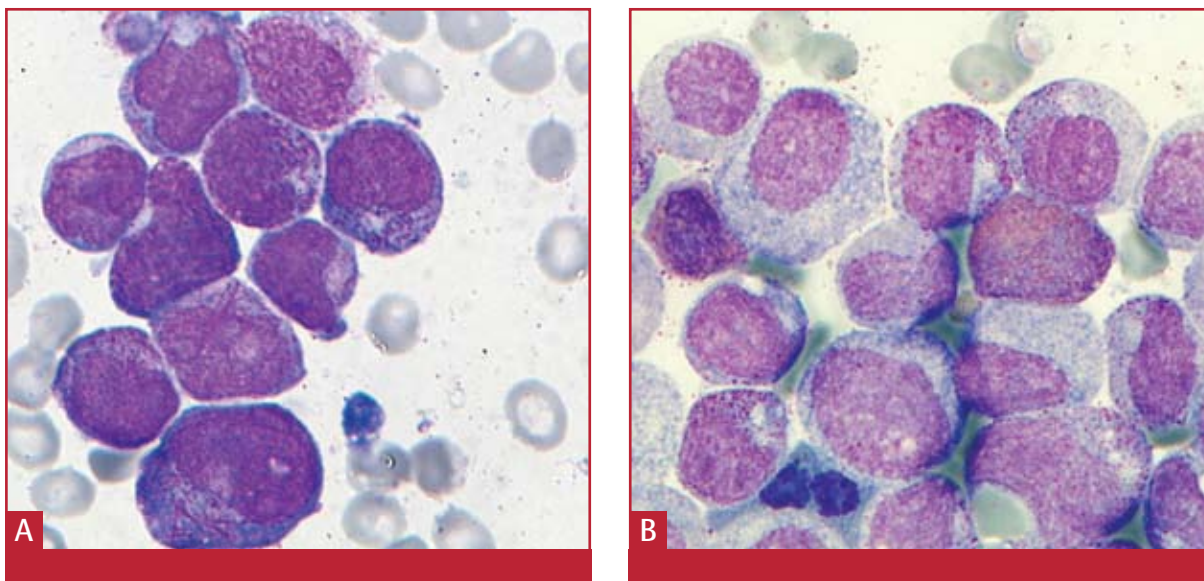
APL is de vorm van acute leukemie die door de behandeling met antracyclines en tretinoïne ('all-trans retinoic acid'; ATRA) de beste prognose heeft. Vijf jaar na de behandeling is 70-80% van de patiënten in leven en zonder tekenen van ziekteactiviteit.¹ Als

een recidief optreedt na behandeling met ATRA en antracyclines, is een allogene stamceltransplantatie of behandeling met arseentrioxide (ATO) ook gericht op genezing.

In dit artikel wordt een patiënte met een APL-recidief beschreven die succesvol met ATO werd behandeld. De behandeling, monitoring en bijwerkingen worden nader besproken.

Ziektegeschiedenis

Een 58-jarige vrouw met angina pectoris, paroxismaal atriumfibrilleren, diabetes mellitus type 2 en chronisch obstructief longlijden, bemerkte in april 2004 spontane hematomen en puntbloedingen aan de onderbenen. Laboratoriumonderzoek toonde een normocytair anemie, leukocytenaantal $1,2 \times 10^9/l$ met 16% blasten met Auerse staven, 16% promyelocyten, 25% neutrofiële granulocyten en 42% lymfocyten en trombocytenaantal $5 \times 10^9/l$.



Figuur 1. A. Beenmergcytologie bij presentatie van de patiënte met acute promyelocytenleukemie (APL) in april 2004. B. Beenmergcytologie nadat de APL-patiënte met arseentrioxide (ATO) was behandeld.

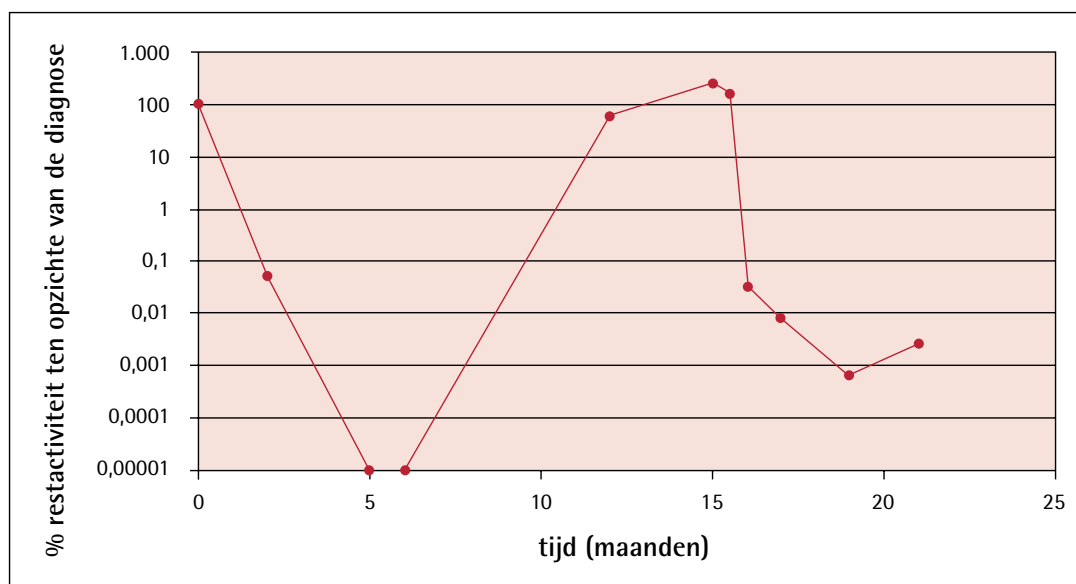
De protrombintijd was 19,1 s (normaalwaarde (n)=12,5-14,5); APTT 35,9 s (n=25-35); fibrino-geengehalte 1,5 g/l (n=2-4 g/l) en D-dimeerconcentratie >8,0 mg/l (n<0,5 mg/l). Beenmergcytologie toonde 64% promyelocyten met takkenbossen van Auerse staven en 1% blasten (zie *Figuur 1A*). Cytogenetisch onderzoek bevestigde met een t(15;17) in 5 van de 6 delende cellen, de diagnose APL. Moleculaire diagnostiek toonde het *PML/RAR- α* -fusiegen met breekpunt bcr-3.

Na uitgebreide voorlichting aan de patiënte werd direct gestart met ATRA (45 mg/m²/dag) in studieverband (de HOVON 52-studie). Twee dagen later klaagde zij over dyspneu, visusstoornissen en hoofdpijn. Met een CT-scan van de hersenen werd een bloeding uitgesloten. Aangezien het ATRA-syndroom werd vermoed, werd de ATRA-behandeling gestaakt en gestart met dexamethason. Deze veronderstelling werd bevestigd door een recidief van de klachten 2 dagen na het hervatten van de ATRA. De ATRA werd blijvend gestaakt en een inductie- en consolidatiebehandeling met idarubicine resulteerde in een complete moleculaire remissie in september 2004.

In januari 2005 bleek de PCR op *PML/RAR- α* t(15;17) op het beenmerg dubieus positief. In april 2005 werd, in verband met een leukopenie van $2,0 \times 10^9/l$ en een trombopenie van $82 \times 10^9/l$, met een beenmergaspiraats een APL-recidief vastgesteld. Een behandeling met 6-mercaptopurine resulteerde niet in een hematologische remissie.

Na overleg stemde de patiënte in met een ATO-behandeling. Gezien de comorbiditeit en de beperkte mobiliteit werd gekozen voor een klinische behandeling met dagelijks 0,15 mg/kg ATO via een subclaviakatheter. Zij kreeg in totaal 60 doses. Na 15 dagen werd de behandeling gedurende 4 dagen onderbroken, omdat een eerstegraads AV-blok was ontstaan. Nadat het ECG spontaan was genormaliseerd, werden de infusies hervat. Een hematologische complete remissie (CR) was zichtbaar op dag 30 van de behandeling. Het beenmerg was door de abnormale morfologie zeer moeilijk te beoordelen, maar cellen met takkenbossen werden niet meer gevonden (zie *Figuur 1B*). De moleculaire respons werd beoordeeld op het beenmerg met de semikwantitatieve PCR, die specifiek is voor het *PML/RAR- α* -fusiegentranscript. De hoeveelheid product bij de presentatie in april 2004 werd gesteld op 100%. Bij het APL-recidief was de hoeveelheid PCR-product 64%, na 30 dagen behandeling met ATO (bij hematologische remissie) 240% en na 60 dagen ATO 0,06%. Eén en 3 maanden nadat met ATO was gestopt, werd een signaalsterkte van respectievelijk 0,015 en 0,003% bepaald (zie *Figuur 2*).

Driemaal per week werd uitgebreid bloedonderzoek verricht, vooral naar eventuele afwijkingen in elektrolyten, stolling en bloedbeeld. Het kaliumgehalte bleef gedurende de hele behandeling boven 4,0 mmol/l, het magnesiumgehalte boven 0,79 mmol/l. Aanvankelijk werd dagelijks, later wekelijks, een



Figuur 2. Weergave van semikwantitatieve PCR voor de bepaling van de hoeveelheid *PML/RAR- α* -fusiegentranscript tijdens de behandeling van een patiënte met acute promyelocytenleukemie (APL). De hoeveelheid transcript bij de diagnose werd gesteld op 100% (april 2004). Na 5 maanden werd een complete moleculaire remissie bereikt met een inductie- en consolidatiebehandeling met idarubicine (september 2004). In april 2005 werd een recidief vastgesteld (12 maanden na de eerste presentatie). De behandeling met ATO werd 14 maanden na de diagnose APL gestart. Aanvankelijk werd een stijging gezien (van 240%) door uitrijping van maligne cellen, daarna volgde een mooie afname.

ECG verricht waarbij de gecorrigeerde QT-tijd (QTc-tijd) werd beoordeeld. De QTc-tijd werd nooit langer dan 500 ms.

De behandeling werd gecompliceerd door vermoeidheid, spierpijn en geringe perifere neuropathie. Deze klachten verdwenen volledig tijdens de korte onderbreking in de kuur en traden opnieuw op na het hervatten van de ATO-infusies. Drie dagen na het beëindigen van de therapie waren de klachten verdwenen. Vanwege de psychische toestand van de patiënte na de langdurige opname werd afgezien van een onderhoudsbehandeling.

Beschouwing

APL vormt 10 tot 15% van alle acute myeloïde leukemieën. De gemiddelde leeftijd bij presentatie is 40 jaar. APL wordt gekenmerkt door t(15;17), een translocatie met een fusie van het promyelocytenleukemie (*PML*)-gen op chromosoom 15 en de retinolzuurreceptor (*RAR*)- α op chromosoom 17. Dit *PML/RAR- α* -fusiegen remt de myeloïde differentiatie, waardoor de maligne cellen niet

verder uitrijpen dan het stadium van promyelocyt. De kenmerken van APL zijn, naast de genoemde translocatie, blasten en promyelocyten met takkenbossen van Auerse staven en de aanwezigheid van diffuse intravasale stolling. Ongeveer 3% van de patiënten ontwikkelt een fatale bloeding vóór aanvang van de behandeling en 5% overlijdt tijdens de behandeling, van wie de helft tijdens de eerste week.²

Met een combinatiebehandeling van ATRA en een antracycline wordt een ziektevrije 5-jaarsoverleving van 70 tot 80% bereikt.¹ ATRA heft de uitrijpingsblokkade op, zodat pathologische promyelocyten kunnen uitrijpen tot neutrofiële granulocyten met Auerse staven.

ATO werd in het verleden gebruikt voor de behandeling van psoriasis, syfilis en reuma. Tot 1970 werd het ook aangewend als cytostaticum voor huid- en longkanker.^{3,4} In noordoost China werd ATO ook gebruikt voor de behandeling van APL. Door de publicatie van imposante resultaten staat ATO opnieuw in de belangstelling.⁴⁻⁶ In Nederland werd ook eerder bericht over de mogelijkheden van

ATO in geval van resistentie tegen tretinoïne.⁷ ATO induceert bij 65-90% van de patiënten met een recidief een tweede complete hematologische en moleculaire remissie, met een 10-jaarsoverleving van 28%.^{3,6,8} Het precieze werkingsmechanisme van ATO bij APL is niet bekend. ATO remt echter de groei en veroorzaakt apoptose in veel cellijnen, inclusief de APL-celijn NB4.^{9,10} In een lagere dosering kan ATO differentiatie in gang zetten.

Responsbeoordeling

De uitkomst van de cytogenetische remissiebeoordeling na het beëindigen van de eerste inductiekuur met ATO, is niet informatief als het gaat om een langetermijnprognose. Moleculaire diagnostiek met semikwantitatieve detectie van het *PML/RAR-α*-fusiegen blijkt ook positief bij de helft van de patiënten met een complete cytogenetische remissie na de inductiebehandeling.²

In een kleine studie bereikten echter 11 van de 12 patiënten een complete moleculaire remissie, 3 tot 6 maanden na het bereiken van een hematologische remissie.¹¹ Bij de hier beschreven patiënte resulteerde de uitrijping van *PML/RAR-α*-positieve promyelocyten tot neutrofiële granulocyten ook in een sterker signaal van het fusiegen op dag 30. Bij continuatie van de ATO-behandeling werd een fraaie, voortgaande daling gezien. Ruim 150 dagen na het einde van de behandeling is het PCR-product van het *PML/RAR-α*-fusiegen nauwelijks aantoonbaar.

Bijwerkingen en monitoring

Mogelijke bijwerkingen van ATO zijn perifere neuropathie (43%), misselijkheid (75%), droge hoest (65%), vermoeidheid (63%), koorts (63%), hoofdpijn (60%), braken (58%), tachycardie (55%), diarree (53%), hypokaliëmie (50%) en exantheem (43%). Hyperglykemie (10%) en neutropenie (8%) zijn ook beschreven.⁸ ATO remt de proliferatie van megakaryocyten in gezond beenmerg, waardoor een trombopenie kan ontstaan.¹²

Een andere bijwerking is het APL-syndroom, dat ontstaat bij 25 tot 31% van de patiënten tijdens de inductiebehandeling met ATO. Dit syndroom wordt gekenmerkt door dyspneu, hoofdpijn, visusstoornissen en een verlaagd bewustzijn. Röntgenonderzoek van de thorax kan infiltratieve of interstitiële afwijkingen laten zien. De mediane tijd tot het ontstaan is 17 dagen (spreiding 7 tot 24 dagen).^{2,13} Na de behandeling met dexamethason en een kortdurende

staking van ATO, kan de behandeling meestal binnen 5 dagen worden hervat.⁸ Het APL-syndroom gaat meestal gepaard met een leukocytose. Een leukocytose zonder klinische symptomen is geen reden om de behandeling te staken. De leukocytose verdwijnt gemiddeld na 10 dagen, ondanks het continueren van de ATO-behandeling.^{2,13}

ATO kan een verlenging geven van het QT-tijdsinterval op het ECG, eventueel resulterend in een 'torsade des pointes'.^{14,15} Als het QT- of QTc-tijdsinterval bij een hartritme van >60/min, langer is dan 500 ms, moet de ATO-toediening worden gestaakt. Als het QT-tijdsinterval korter is dan 460 ms, kan opnieuw met ATO worden gestart. Geneesmiddelen die een QT-verlenging kunnen geven, moeten (indien mogelijk) worden gestaakt tijdens de ATO-behandeling. Het advies is om gedurende de eerste week dagelijks en daarna wekelijks de QTc-tijd op een ECG te beoordelen. De handhaving van een kalium- (>4,0 mmol/l) en magnesiumconcentratie (>0,82 mmol/l) in het serum lijkt geïndiceerd om deze bijwerkingen zoveel mogelijk te voorkomen.^{8,11}

Plaatsbepaling ATO

Nadat een multicentrumstudie in de VS bevestigde dat ATO effectief is als remissie-inductie- en consolidatietherapie bij patiënten die na de behandeling met ATRA en antracycline bevattende middelen een recidief hadden, is ATO geaccepteerd als eerste keus bij tweedelijnsbehandeling.¹⁶ Er bestaat nog geen consensus over het optimale behandelingschema van een APL-recidief. Meerdere schema's zijn beschreven, zoals 10 mg ATO per dag tot CR, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met idarubicine.¹¹ Een andere groep adviseert na het bereiken van een CR een tweede cyclus met ATO als consolidatietherapie.³

Bij een behandeling met ATO is de mediane tijd tot klinische CR gelijk aan de resultaten bij nieuw gediagnosticeerde APL-patiënten die worden behandeld met ATRA. Om die reden kan ATO een goed alternatief zijn als een contra-indicatie bestaat voor de traditionele combinatiebehandeling met ATRA en een antracycline, zoals ernstige comorbiditeit.^{2,6,8} ATO en ATRA kunnen in de postremissieperiode veilig worden gebruikt, ook als tijdens de inductiebehandeling een APL-syndroom is ontstaan.^{2,13,17}

Recentelijk bleek een combinatie van ATRA en ATO zonder chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor APL te resulteren in een CR bij 89% van de 45 patiënten.¹⁸ Klinische studies, zoals de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Arseentrioxide (ATO) is effectief als remissie-inductie- en consolidatietherapie bij recidiverende acute promyelocytenleukemie (APL) na een behandeling met ATRA en een antracycline bevattend middel.
2. ATO is een goed alternatief als een contra-indicatie bestaat voor de traditionele combinatiebehandeling met ATRA en een antracycline.
3. ATO kan in de postremissieperiode veilig worden gebruikt, ook als tijdens de inductiebehandeling een APL-syndroom is ontstaan.
4. Klinische studies moeten duidelijkheid geven over de plaats van ATO in de inductie- en consolidatiebehandeling van APL.

nu lopende studie van de 'North American Intergroup', moeten duidelijkheid geven over de plaats van ATO in de inductie- en consolidatiebehandeling van APL.

Conclusie

Op basis van imposante resultaten die zijn bereikt in noordoost China, staat ATO opnieuw in de belangstelling voor de behandeling van APL. ATO is een veilig en effectief middel, waarbij de mediane tijd tot CR gelijk is aan die bij nieuw gediagnosticeerde APL-patiënten die worden behandeld met ATRA. Ook in de postremissieperiode kan ATO veilig worden gebruikt. Klinische studies moeten duidelijkheid geven over de plaats van ATO in de inductie- en consolidatiebehandeling van APL.

Referenties

1. Löwenberg B, Griffin JD, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematol* 2003;82:101.
2. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;105:3019-25.
3. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, et al. Use of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-60.
4. Waxman S, Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy. *Oncologist* 2001;6 Suppl 2:3-10.
5. Zhang P, Wang S, Hu X. Arsenic trioxide treated 72 cases of

- acute promyelocytic leukemia. *Clin J Hematol* 1996;17:58-62.
6. Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94:3315-24.
7. Haanen C, Vermes I. Arseentrioxide, een nieuw therapeutikum bij de behandeling van acute promyelocytenleukemie in geval van resistentie tegen tretinoïne. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1738-41.
8. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-60.
9. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As2O3 induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins. *Blood* 1996;88:1052-61.
10. Chen GQ, Shi XG, Tang W, Xiong SM, Zhu J, Cai X, et al. Use of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As2O3 exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood* 1997;89:3345-53.
11. Au WY, Kumana CR, Kou M, Mak R, Chan GC, Lam CW, et al. Oral arsenic trioxide in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2003;102:407-8.
12. Alemany M, Levin J. The effects of arsenic trioxide (As2O3) on human megakaryotic leukemia cell lines. With a comparison of its effect on other cell lineages. *Leuk Lymph* 2000;38:153-63.
13. Camacho LH, Soignet SL, Chanel S, Ho R, Heller G, Scheinberg DA, et al. Leukocytosis and the retinoic acid syn-

drome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2000;18:2620-5.

14. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, Lucariello R, Api M, Garl S. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;97:1514-6.

15. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003;21:3609-15.

16. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti L, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-8.

17. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-5.

18. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukaemia. *Blood* 2006;107:3469-73.

Ontvangen 13 juni 2006, geaccepteerd 25 september 2006.

Correspondentieadres

Mw. drs. B.I. Hiddinga, arts-assistent
Interne Geneeskunde

Dr. W.M. Smit, internist-hematoloog

Medisch Spectrum Twente

Afdeling Interne Geneeskunde

Ariënsplein 1

7511 JX Enschede

Tel.: 053 487 24 40

Fax: 053 487 30 85

E-mailadres: b.hiddinga@ziekenhuis-mst.nl

Mw. dr. J. Slomp, klinisch-chemicus

Afdeling Laboratorium

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Verkorte bijsluitertekst

BS/2005/036

Naam van het geneesmiddel FEIBA S-TIM 4. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** FEIBA S-TIM 4 500 IE/flacon en FEIBA S-TIM 4 1000 IE/flacon bevatten 200-600 mg resp. 400-1200 mg humane plasma-eiwitten met een Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity van 500 E resp. 1000 E (Een oplossing met 1 eenheid aan Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) verkort de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) van een factor-VIII-inhibitor referentieplasma tot 50 % van de bufferwaarde (blanco).) FEIBA S-TIM 4 bevat eveneens factor II, IX en X, voornamelijk in niet-geactiveerde vorm alsook geactiveerde factor VII. Factor VIII coagulant antigeen (F VIII C:Ag) is aanwezig in een concentratie tot 0,1 E/E FEIBA. De factoren van het kallikreïne-kininesysteem zijn slechts in uiterst geringe mate aanwezig, indien ze reeds aanwezig zijn. **Farmaceutische vorm** Poeder voor injectievloeistof. **Therapeutische indicaties** Behandeling van bloedingen bij hemofilie-A-patiënten met antistoffen tegen factor VIII > 10 Bethesda-eenheden (BE) en bij hemofilie-A-patiënten met verworven antistoffen tegen factor VIII met een titer < 10 BE. Behandeling van hemofilie-A-patiënten met lichte tot matige bloedingen met een te verwachten hoge anamnestiche respons op factor VIII, ongeacht de titer van de antistof. Voor inductie van immuuntolerantie zijn verschillende behandelingsprotocollen beschreven, die niet in prospectief gerandomiseerd onderzoek zijn vergeleken. FEIBA S-TIM 4 kan gebruikt worden in combinatie met factor-VIII-concentraat voor ononderbroken langdurige therapie, om tot een volledige en permanente eliminatie van de F VIII-inhibitor te komen. Deze patiënten zullen dus een normale behandeling met F VIII-concentraat krijgen, zoals patiënten zonder antistoffen. FEIBA S-TIM 4 kan eveneens gebruikt worden voor de behandeling van ernstige of levensbedreigende hemorragiën bij patiënten zonder aangeboren hemofilie met verworven antistoffen tegen factor VIII, XI en XII. **Contra-indicaties** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende allergie voor een van de bestanddelen van het product. Verhoogd risico op trombose of diffuse intravasale stolling (DIS). **Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Speciale voorzorgsmaatregelen Indien overgevoeligheidsreacties optreden tijdens de toediening van FEIBA S-TIM 4, moet de injectie/infusie gestopt worden. Matig ernstige reacties kunnen onder controle gehouden worden met antihistaminica, terwijl voor de therapie van ernstige hypotensieve reacties de gangbare richtlijnen van shockbehandeling in acht moeten worden genomen. Gezien het potentiële risico op trombo-embolische complicaties is voorzichtigheid geboden bij de toediening van FEIBA S-TIM 4 aan patiënten met een anamnese van coronaire hartaandoeningen of myocardinfarct, patiënten met leveraandoeningen, postoperatief, pasgeborenen of patiënten met een risico op trombo-embolische fenomenen of diffuse intravasale stolling. In elk van deze gevallen zal het potentiële voordeel van de behandeling met FEIBA S-TIM 4 afgewogen worden tegen de risico's van deze complicaties. **Bewaking van de therapie** De 100 eenheden FEIBA per kg lichaamsgewicht per individuele dosis en de 200 eenheden FEIBA per kg lichaamsgewicht per dag mogen niet worden overschreden. Patiënten die een individuele dosis van 100 eenheden FEIBA per kg lichaamsgewicht hebben gekregen, moeten worden gecontroleerd en gevolgd voor het optreden van DIS of tekenen van een acute coronaire ischemie. Geen hoge doses FEIBA toedienen tenzij dit absoluut noodzakelijk is om het bloeden te stoppen. Bij het optreden van schommelingen van bloeddruk en onregelmatige polsslag, dyspneu, pijn in de borst of hoest moet de infusie met FEIBA S-TIM 4 onmiddellijk worden stopgezet en worden overgegaan tot diagnostische testen en therapeutische behandeling. De biologische tekenen van DIS zijn een daling van het fibrinogeen, van het aantal bloedplaatjes en/of de aanwezigheid van fibrine- of fibrinogeenafbraakproducten. Andere aanwijzingen voor DIS zijn een duidelijke verlenging van de trombine- en protrombinetijd of van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd. **Patiënten zonder hemofilie** Patiënten zonder hemofilie met verworven antistoffen tegen factor VIII, XI of XII kunnen zowel een tendens tot bloeden als een verhoogd risico op trombose hebben. **Laboratoriumtesten en klinische werkzaamheid** Laboratoriumtesten om de klinische werkzaamheid van FEIBA S-TIM 4 te controleren, waaronder de bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), geven gewoonlijk slechts een geringe vermindering van de bloedingsstijd als resultaat. Zij zijn echter niet noodzakelijkerwijs een weerspiegeling van de klinische toestand. Om deze reden en om inductie van DIS door overdosering te voorkomen, mag men nooit trachten deze waarden te normaliseren door verhoging van de FEIBA S-TIM 4-dosis. **Betekenis van het aantal bloedplaatjes** In geval van onvoldoende of verminderde respons op de FEIBA S-TIM 4-behandeling is het aanbevolen een bloedplaatjestelling uit te voeren, daar een voldoende aantal functioneel intacte bloedplaatjes waarschijnlijk noodzakelijk is voor de werkzaamheid van FEIBA S-TIM 4. **Andere voorzorgsmaatregelen** Gepaste vaccinatie moet overwogen worden bij patiënten met een tendens tot bloeden veroorzaakt door een antistof. **Bijwerkingen** Bij de toediening van geneesmiddelen die bereid worden uit humaan bloed of plasma, kan het optreden van infectieziekten, die veroorzaakt worden door de transmissie van infectieuze agentia, niet volledig worden uitgesloten. Dit is eveneens van toepassing op pathogenen van tot op heden onbekende oorsprong. Om de overdracht van infectieuze agentia bij de toediening van FEIBA S-TIM 4 te voorkomen, worden bij het verzamelen en het testen van het plasma alsook tijdens de fabricage van het product voorgeschreven procedures toegepast. Deze procedures beschrijven criteria voor de selectie van donoren en plasma, alsook de virusverwijderende en inactiverende processen die worden uitgevoerd tijdens het fabricageproces. Zoals na elke infusie van plasmaderivaten, kunnen soms overgevoeligheidsreacties optreden, zoals koorts, urticaria, nausea, braken, dyspneu, bloeddrukdaling, shock en andere reacties. Symptomen van duidelijkheid en matig ernstige ademhalingsproblemen werden beschreven. Een stijging van de lichaamstemperatuur wordt in zeldzame gevallen waargenomen. Gedurende de behandeling met producten van het protrombinecomplex kan – vooral bij hoge doses en/of bij patiënten met een hoog risico op trombose – een trombo-embolie voorkomen. Er werden enkele gevallen van diffuse intravasale stolling waargenomen na de toediening van hoge doses (eenmalige dosis van > 100 E FEIBA/kg lichaamsgewicht en dagdosis van > 200 E FEIBA/kg lichaamsgewicht). In uitzonderlijke gevallen werd het optreden van een myocardinfarct waargenomen na de toediening van hoge doses en/of na verlengde toediening en/of in aanwezigheid van risicofactoren die aanleiding kunnen geven tot cardiovasculaire ziekten. Alleen het plasma afkomstig van gezonde donoren die negatief reageren in de test op HIV-1- en HIV-2-antilichamen en de test op het hepatitis-C-virus (HCV) en het hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAg), wordt gebruikt voor de fabricage van FEIBA S-TIM 4. De ALT-waarde mag niet buiten de geaccepteerde waarden liggen. Bovendien worden monsters van de plasmapijp getest op HBsAg en antilichamen tegen HIV en HCV. Daarnaast wordt met behulp van de *Polymerase Chain Reaction* (HIQ-PCR) de plasmapijp ook getest op de aanwezigheid van genomische sequenties van eerder genoemde virussen. Met behulp van de *Polymerase Chain Reaction* kan de aanwezigheid van virale nucleïnezuuren direct vastgesteld worden. Alleen plasmapijps waarin geen virale sequenties aantoonbaar zijn, worden voor de fabricage van FEIBA S-TIM 4 gebruikt. Virusverwijderings- en inactivatiestappen (stoombehandeling) zijn in het fabricageproces van FEIBA S-TIM 4 opgenomen. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen** Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1220 Wenen, Oostenrijk. **Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen** FEIBA S-TIM 4, poeder voor injectievloeistof 500 IE/flacon: RVG 17119; FEIBA S-TIM 4, poeder voor injectievloeistof 1000 IE/flacon: RVG 17120. **Afleveringswijze** U.R. **Datum van herziening van de samenvatting** Augustus 2001. Vergoeding en prijzen van toepassing binnen Nederland. Zie tarieflijstinstellingen CTG en G-Standaard van de Z-Index.

Referenties

- Hilgartner et al. *Transfusion* 1990;30:626-30.
- Negrier et al. *Thromb Haemost* 1997;77:1113-9.
- Belle and Moliterno. *Thromb Haemost* 1995;73:1427.
- Negrier et al. *Haemophilia* 1998;4:238. Abstract 330.
- Sjamsoedin et al. *N Engl J Med* 1981;305:717-21.
- Hilgartner and Knatterud. *Blood* 1983;61:36-40.

Baxter