

Angina pectoris/ischemische hartziekte: VEGF-antagonisten 4889

Aflibercept, axitinib, bevacizumab, cabozantinib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, sorafenib, sunitinib en vandetanib.

BI: betrouwbaarheidsinterval, RR = relatief risico

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Faruque LI et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. PLoS One 2014;9:e101145.	meta-analyse n=2147	Meta-analyse van gerandomiseerde studies waarin een VEGF-antagonist werd vergeleken met placebo of geen behandeling. Voor myocardinfarct betrof het een meta-analyse van 7 studies met in totaal 2147 patiënten op een VEGF-antagonist (1649 patiënten op bevacizumab, 47 op sorafenib en 451 op het experimentele middel neovastat). Voor overlijdensrisico betrof het een meta-analyse van 37 studies met in totaal 11988 patiënten op een VEGF-antagonist (bevacizumab, sorafenib, sunitinib, vandetanib en de nog niet in Europa geregistreerde of experimentele middelen cediranib, neovastat en vatalanib (PTK/ZK)). 6 van de 7 myocardinfarctstudies waren ook overlijdensrisicostudies. VEGF-antagonisten verhoogden het risico op een myocardinfarct (RR = 3,54; 95% BI: 1,61-7,80). Het myocardinfarctrisico in de controlegroep was 0,3%. Het relatieve risico komt daarom overeen met een absoluut verschil in myocardinfarctrisico van 0,8%. Dit komt overeen met 1 extra myocardinfarct per 125 behandelde patiënten. Het relatieve risico door bevacizumab verschilde niet significant van dat door sorafenib of neovastat. Er was geen heterogeniteit tussen de studies in de meta-analyse. VEGF-antagonisten verlaagden het risico op overlijden (RR = 0,96; 95% BI: 0,94-0,98). Het absolute verschil in overlijdensrisico was 2%. Dit komt overeen met 1 sterfgeval minder per 50 behandelde patiënten. Er was geen heterogeniteit tussen de studies. Er was geen bewijs voor publicatiebias. De auteurs geven aan dat het risico van cardiale gebeurtenissen door VEGF-antagonisten hoger was in observationele studies dan in gerandomiseerde studies, mogelijk doordat aan de laatste alleen geselecteerde patiënten deelnemen. Dit betekent dat de meta-analyse waarschijnlijk het absolute extra risico op een myocardinfarct onderschat.
ref. 2 Chen XL et al. Angiogenesis inhibitor bevacizumab increases the risk of ischemic heart disease associated with chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One 2013;8:e66721.	meta-analyse n=2417	Meta-analyse van 7 gerandomiseerde studies waarin bevacizumab werd vergeleken met placebo of geen behandeling. Het totaal aantal patiënten op bevacizumab was 2417. Eén studie met 287 patiënten op bevacizumab was ook opgenomen in de meta-analyse van Faruque 2014. Ischemische hartziekte was gedefinieerd als myocardinfarct, instabiele angina, coronaire revascularisatie, een coronaire aandoening, aritmie, plotselinge dood of dood door cardiovasculaire oorzaak. Bevacizumab verhoogde het risico op ischemische hartziekte (RR = 2,49; 95% BI: 1,37-4,52). Het risico was zowel verhoogd voor lage als voor hoge doses. Voor bevacizumab 2,5 mg/kg per week was het risico verhoogd met RR 2,14 (95% BI: 1,09-4,19). Voor bevacizumab 5 mg/kg per week was RR 4,81 (95% BI: 1,03-22,42). Er was geen significant verschil in het risico bij lage en hoge dosis. Er was ook geen significant verschil in het risico bij verschillende kankersoorten (colorectaal carcinoom, niercarcinoom en leverkanker). De incidentie van ischemische hartziekte was 1% bij de patiënten op bevacizumab. Er was geen heterogeniteit tussen de 7 studies in de meta-analyse. Bovendien was er geen indicatie voor publicatiebias.
ref. 3 SPC Zaltrap (aflibercept) 04-12-14.		<u>Waarschuwing:</u> Bij patiënten die behandeld werden met aflibercept, werden arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE) (inclusief TIA (transiënte ischemische aanval), cerebrovasculair accident, angina pectoris, intracardiale trombus, myocardinfarct, arteriële embolie en ischemische colitis) waargenomen. De behandeling met aflibercept moet gestopt worden bij patiënten die een ATE ontwikkelen. <u>Bw:</u> Zeer vaak: hypertensie (alle graden en graden ≥ 3), Vaak: arteriële trombo-embolie (alle graden en graden ≥ 3).

ref. 3, vervolg	In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werden ATE (inclusief TIA (transiënte ischemische aanval), cerebrovasculair accident, angina pectoris, intracardiale trombus, myocardinfarct, arteriële embolie en ischemische colitis) gemeld bij 2,6% van de patiënten behandeld met het Zaltrap/FOLFIRI-schema en bij 1,5% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 voorvallen traden op bij 11 patiënten (1,8%) behandeld met het Zaltrap/FOLFIRI-schema en bij 3 patiënten (0,5%) behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. In de drie placebogecontroleerde, klinische, fase III-studies (populaties met colorectale kanker, pancreas- en longkanker) was de incidentie van ATE (alle graden) 2,3% voor de patiënten behandeld met Zaltrap en 1,7% voor de patiënten behandeld met placebo. Graad 3-4 ATE traden op in 1,7% van de patiënten behandeld met Zaltrap en 1,0% van de patiënten behandeld met placebo.
ref. 4 SPC Inlyta (axitinib) 14-08-14.	Waarschuwing: In klinische onderzoeken met axitinib zijn arteriële embolische en trombotische voorvallen gerapporteerd (waaronder transiënte ischemische aanval (TIA), myocardinfarct, cerebrovasculair accident en occlusie van de retinale arterie). Bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van, dergelijke voorvallen, dient voorzichtig met het gebruik van axitinib te worden omgegaan. Axitinib is niet onderzocht bij patiënten die de afgelopen 12 maanden een arterieel embolisch of trombotisch voorval hebben gehad. Bw: De belangrijkste ernstige bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij patiënten die axitinib kregen toegediend, zijn o.a. arteriële embolische en trombotische voorvallen. Zeer vaak: hypertensie (alle klassen: 43,2%, klasse 3: 17,0%, klasse 4: 0,3%). Vaak: arteriële embolische en trombotische voorvallen (alle klassen: 4,7%, klasse 3: 1,9%, klasse 4: 1,4%). Er zijn gevallen met fatale afloop (klasse 5) gerapporteerd. Soms: hypertensieve crisis (alle klassen: 0,6%, klasse 3: 0,3%, klasse 4: 0,3%). In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC werden arteriële embolische en trombotische bijwerkingen gerapporteerd bij 4,7% van de patiënten die axitinib kregen, waaronder myocardinfarct (1,4%). Er werden arteriële embolische en trombotische bijwerkingen van klasse 3/4 gerapporteerd bij 3,3% van de patiënten die axitinib kregen. Een fataal acuut myocardinfarct is gerapporteerd bij één patiënt (0,3%). In onderzoeken naar monotherapie met axitinib (N = 850) zijn arteriële embolische en trombotische bijwerkingen (waaronder transiënte ischemische aanval, myocardinfarct en cerebrovasculair accident) gerapporteerd bij 5,3% van de patiënten die axitinib kregen.
ref. 5 SPC Avastin (bevacizumab) 08-01-15.	Waarschuwing: In klinische studies was de incidentie van arteriële trombo-embolische reacties inclusief cerebrovasculaire accidenten (CVA's), transient ischaemic attacks (TIA's) en myocard infarcten (MI's), hoger bij patiënten die Avastin kregen in combinatie met chemotherapie in vergelijking tot diegenen die alleen chemotherapie kregen. Patiënten die Avastin plus chemotherapie krijgen, met een voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie, hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van arteriële trombo-embolische reacties gedurende de behandeling. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten met Avastin worden behandeld. De behandeling dient definitief gestopt te worden bij patiënten die arteriële trombo-embolische reacties ontwikkelen. Bw: De meest ernstige bijwerkingen zijn o.a. arteriële trombo-embolie. Zeer vaak: hypertensie (alle graden en ernstig). Vaak: trombo-embolie (arterieel) (alle graden en ernstig), supraventriculaire tachycardie (alle graden en ernstig). Een verhoogde incidentie van arteriële trombo-embolische reacties was waargenomen bij patiënten behandeld met Avastin met verschillende indicaties. In klinische onderzoeken varieerde de totale incidentie van arteriële trombo-embolische reacties tot 3,8% bij de armen behandeld met Avastin vergeleken met tot 1,7% in de controle-armen met chemotherapie. Fataal verloop was gemeld bij 0,8% van de patiënten die Avastin kregen in vergelijking tot 0,5% bij patiënten die alleen chemotherapie kregen. Myocard infarct was gemeld bij 1,4% van de patiënten behandeld met Avastin in combinatie met chemotherapie in vergelijking tot 0,7% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen. In één klinisch onderzoek, waarbij Avastin in combinatie met 5-fluorouracil/foline-

ref. 5, vervolg	zuur werd beoordeeld, AVF2192g, zijn patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die geen kandidaten waren voor behandeling met irinotecan opgenomen. In dit onderzoek zijn arteriële trombo-embolische reacties waargenomen bij 11% (11/100) van de patiënten in vergelijking tot 5,8% (6/104) in de chemotherapie controlegroep.
ref. 6 SPC Iclusig (ponatinib) 03-11-14.	Waarschuwing: Arteriële en veneuze trombose en occlusies, met inbegrip van fataal myocardinfarct en de noodzaak van spoedprocedures van revascularisatie, zijn bij met Iclusig behandelde patiënten opgetreden. Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, onderonden deze voorvallen. Bijwerkingen met betrekking tot vasculaire occlusie waren frequenter bij patiënten met een geschiedenis van ischemie. Iclusig mag niet worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van myocardinfarct, tenzij het mogelijke voordeel van behandeling zwaarder weegt dan het mogelijke risico. Alvorens de behandeling met ponatinib te starten moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden beoordeeld en moeten de cardiovasculaire risicofactoren actief worden behandeld. Tijdens de behandeling met ponatinib moet de cardiovasculaire status voortdurend worden gecontroleerd en de therapie worden geoptimaliseerd. Er moet worden gecontroleerd op de mogelijke aanwezigheid van trombo-embolie en vasculaire occlusie en de behandeling met Iclusig moet onmiddellijk worden onderbroken in geval van vasculaire occlusie. Het besluit om de Iclusig-therapie te herstarten moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's. Hypertensie kan bijdragen aan het risico op arteriële trombotische voorvallen. Tijdens de behandeling met Iclusig moeten verhogingen van de bloeddruk worden gecontroleerd en behandeld, en hypertensie moet worden behandeld tot normaal. De behandeling met Iclusig moet tijdelijk worden onderbroken als de hypertensie niet medisch onder controle wordt gehouden. Bw: Een van de meest voorkomende ernstige bijwerkingen >1% (tijdens de behandeling optredende frequenties) was myocardinfarct (2,9%). Zeer vaak: hypertensie. Vaak: myocardinfarct, coronaire hartziekte, angina pectoris, atriumfibrilleren. Soms: myocardischemie, acuut coronair syndroom, ongemak aan het hart, ischemische cardiomyopathie, Prinzmetal-angina, atriumflutter.
ref. 7 SPC Cyramza (ramucirumab) 05-01-15.	Waarschuwing: Ernstige, soms fatale arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) waaronder myocardinfarct zijn in klinische studies gerapporteerd. Er dient definitief met de behandeling van ramucirumab gestopt te worden bij patiënten die een ernstige ATE ervaren. Bw: De ernstigste bijwerkingen die in verband gebracht worden met de behandeling met ramucirumab (als enkelvoudig middel of in combinatie met cytotoxische chemotherapie) zijn o.a. arteriële trombo-embolische voorvallen. Ramucirumab als enkelvoudig middel. Zeer vaak: hypertensie (alle graden: 16,1% t.o.v. 7,8% voor placebo; graad ≥ 3: 7,6% t.o.v. 2,6% voor placebo). Vaak ($\geq 1\%$ en $< 5\%$): arteriële trombo-embolische gebeurtenissen. Ramucirumab in combinatie met paclitaxel. Zeer vaak: hypertensie (alle graden: 25,1% t.o.v. 5,8% voor paclitaxel plus placebo; graad ≥ 3: 14,7% t.o.v. 2,7% voor paclitaxel plus placebo).
ref. 8 SPC Nexavar (sorafenib) 20-01-15.	Waarschuwing: In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie naar behandeling van niercelcarcinoom was de incidentie van door behandeling ontstane myocardischemie/-infarct hoger in de sorafenib-groep (4,9%) vergeleken met placebo (0,4%). In een studie naar behandeling van hepatocellulair carcinoom was de incidentie van door behandeling ontstane myocardischemie/-infarct 2,7% bij sorafenib patiënten tegen 1,3% in de placebogroep. Patiënten met instabiele kransslagaderaandoeningen of die pas een myocardinfarct hadden gehad, werden van deze studies uitgesloten. Tijdelijk of permanent stopzetten van de behandeling met sorafenib dient te worden overwogen bij patiënten die myocardischemie en/of -infarct ontwikkelen. Bw: De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren o.a. myocardinfarct/-ischemie. Zeer vaak: hypertensie. Vaak: myocardischemie en myocardinfarct*. Soms: hypertensieve crisis*.

ref. 8, vervolg		* De bijwerkingen kunnen levensbedreigend of fataal zijn. Deze bijwerkingen komen soms of minder vaak dan soms voor.
ref. 9 SPC Cometriq (cabozantinib) 11-11-14.		<u>Dosering:</u> Er zijn beperkte gegevens over patiënten met hartfunctiestoornis. Er kunnen geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan. <u>Waarschuwing:</u> Bij cabozantinib zijn gevallen van veneuze trombo-embolie en gevallen van arteriële trombo-embolie waargenomen. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten die risico lopen op, of die een voorgeschiedenis hebben van, deze incidenten. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een acuut myocardinfarct of enige andere klinisch significante arteriële trombo-embolische complicatie ontwikkelen. <u>Bw:</u> Zeer vaak: hypertensie. Vaak: atriale fibrillatie, hypotensie. Soms: angina pectoris, arteriële trombose, supraventriculaire tachycardie.
ref. 10 SPC Votrient (pazopanib) 27-11-14.		<u>Waarschuwing:</u> In klinische onderzoeken met pazopanib zijn myocardinfarct, ischemische beroerte en TIA gemeld. Er zijn fatale gevallen gemeld. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd risico hebben op trombotische gebeurtenissen of die een trombotische gebeurtenis in hun voorgeschiedenis hebben. Pazopanib is niet bestudeerd bij patiënten die in de voorgaande 6 maanden een gebeurtenis hebben gehad. De beslissing om te behandelen moet worden genomen na afweging van het voordeel/risico voor de individuele patiënt. <u>Bw:</u> Behandeling niercelcarcinoom. Zeer vaak: hypertensie (alle graden: 41 %, graad 3: 10 %, graad 4: < 1 %). Soms: myocard infarct (alle graden: < 1 %, graad 3: < 1 %, graad 4: < 1 %), myocardischemie (alle graden: < 1 %, graad 3: < 1 %, graad 4: 0 %), hypertensieve crisis (alle graden: < 1 %, graad 3: 0 %, graad 4: < 1 %), bradycardie graad 1-2 (< 1 %). Behandeling wekedelensarcoom: Zeer vaak: hypertensie (alle graden: 40 %, graad 3: 7 %, graad 4: 0 %), Vaak: bradycardie graad 1-2 (1%). Soms: myocardinfarct graad 1-2 (< 1 %).
ref. 11 SPC Stivarga (regorafenib) 12-09-13.		<u>Waarschuwing:</u> Stivarga is in verband gebracht met een verhoogde incidentie van myocardischemie en myocardinfarct. Patiënten met instabiele angina pectoris of met een nieuwe presentatie van angina pectoris (binnen 3 maanden na het starten met de behandeling met Stivarga), met recent myocardinfarct (binnen 6 maanden na het starten met de behandeling met Stivarga) werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken. Patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekten dienen te worden gemonitord op klinische klachten en symptomen van myocardischemie. Bij patiënten die cardiale ischemie en/of een myocardinfarct ontwikkelen, wordt onderbreking van de behandeling met Stivarga aanbevolen totdat herstel is opgetreden. De beslissing om de behandeling met Stivarga opnieuw te starten dient gebaseerd te zijn op een zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen en risico's voor de individuele patiënt. Behandeling met Stivarga dient permanent te worden stop gezet als er geen herstel optreedt. <u>Bw:</u> Zeer vaak: hypertensie. Soms: myocardinfarct, myocardischemie, hypertensieve crisis.
ref. 12 SPC Vargatef (nintedanib) 08-01-15.		<u>Waarschuwing:</u> De frequentie van arteriële trombo-embolische voorvallen was vergelijkbaar tussen de twee behandelingsarmen in de fase 3-studie 1199.13 (LUME-Lung 1), die de behandeling met nintedanib plus docetaxel tegen placebo plus docetaxel vergeleek bij patiënten met NSCLC. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte werden uitgesloten van dit onderzoek. Een verhoogde frequentie van arteriële trombo-embolische voorvallen werd echter waargenomen bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) behandeld met nintedanib-monotherapie. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het behandelen van patiënten met een hoger cardiovasculair risico, waaronder bekende coronaire hartziekten. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die klachten of symptomen van acute myocardischemie ontwikkelen. <u>Bw:</u> Vaak: hypertensie.
ref. 13 SPC Ofev (nintedanib) 13-		<u>Waarschuwing:</u> Patiënten die recent een myocardinfarct of beroerte hadden door-gemaakt waren uitgesloten van deelname aan de INPULSIS-onderzoeken. Arteriële trombo-embolische complicaties werden niet vaak gemeld: bij 0,7% van

02-15. ref. 13, vervolg		de patiënten in de placebogroep en bij 2,5% van de patiënten in de nintedanib-groep. Alhoewel ischemische hartziekte als bijwerking even vaak voorkwam in de nintedanib- als in de placebogroep, kwamen er meer myocardinfarcten voor in de nintedanib-groep (1,6%) dan in de placebogroep (0,5%). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, onder wie patiënten met coronair vaatlijden. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die klachten of verschijnselen krijgen die wijzen op acute myocardischemie. <u>Bw:</u> Soms: hypertensie.
ref. 14 SPC Sutent (sunitinib) 03-10-14.		<u>Waarschuwing:</u> Cardiovasculaire voorvallen, inclusief hartfalen, cardiomyopathie en myocardaandoeningen, waarvan enkele fataal, werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met sunitinib. Deze gegevens suggereren dat sunitinib het risico op cardiomyopathie verhoogt. Tijdens een fase II-studie bij cytokine-refractaire MRCC-patiënten kreeg 0,9% van de patiënten een behandelingsgerelateerd fataal myocardinfarct en tijdens de fase III-studie bij niet eerder behandelde MRCC-patiënten, ondervonden 0,6% van de patiënten van de IFN- α -arm en 0% van de patiënten van de sunitinib-arm fatale cardiale voorvallen. Patiënten bij wie zich binnen 12 maanden voorafgaand aan de toediening van sunitinib cardiale voorvallen voordeden, zoals o.a. myocardinfarct (waaronder ernstige/onstabiele angina) en coronaire/perifere bypass-operatie, werden van de klinische studies met sunitinib uitgesloten. Klinische signalen en symptomen van congestief hartfalen dienen nauwgezet gevolgd te worden, in het bijzonder bij patiënten met cardiale risicofactoren en/of een voorgeschiedenis van coronaire arteriële aandoeningen. Artsen wordt aangeraden om dit risico af te wegen tegen de potentiële voordelen van sunitinib. <u>Bw:</u> Gevallen van, soms fatale, arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE) werden gemeld bij met sunitinib behandelde patiënten. De meest frequente voorvallen betreffen cerebrovasculair accident, transiënte ischemische aanval en herseninfarct. Naast de onderliggende maligne ziekte en een leeftijd ≥ 65 jaar omvatten de met ATE geassocieerde risicofactoren hypertensie, diabetes mellitus en een eerdere trombo-embolische ziekte. Zeer vaak: hypertensie (alle graden: 28,0%; graad 3: 7,1%; graad 4: 0,2%). Zelden: torsade de pointes (graad 4: 0,01%).
ref. 15 SPC Caprelsa (vandetanib) 05-12-14.		<u>Waarschuwing:</u> Hoge bloeddruk, met inbegrip van een hypertensieve crisis, is waargenomen bij patiënten die met vandetanib behandeld werden. Patiënten moeten gecontroleerd worden op hypertensie en op afdoende wijze worden behandeld. Als de hoge bloeddruk door medische interventies niet afdoende kan worden behandeld, moet niet opnieuw met vandetanib worden begonnen totdat de bloeddruk medicamenteus onder controle is gebracht. Een verlaging van de dosis kan nodig zijn. <u>Bw:</u> Een van de meest voorkomende gemelde bijwerkingen is hypertensie. Zeer vaak: hypertensie, verlenging van het ECG QTc-interval. Vaak: hypertensieve crisis. Soms: frequentie- en ritmeaandoeningen, hartgeleidingsstoornissen, ventriculaire aritmie en hartstilstand.

Opmerkingen:

- Voor bevacizumab is alleen de meest recente van twee meta-analyses opgenomen. Daarnaast zijn studies die zijn opgenomen in de twee meta-analyses niet apart opgenomen. Ook studies die zijn uitgesloten van de twee meta-analyses zijn niet opgenomen, omdat deze onvoldoende bijdragen aan de bewijslast. Hetzelfde geldt voor een studie uit 2013 die niet was bekeken voor de meta-analyse van 2014 en waarbij het aantal patiënten op bevacizumab minder dan 100 bedroeg.
- Mogelijk mechanisme: Een mogelijk mechanisme van de verhoging van het risico op een myocardinfarct door VEGF-antagonisten is remming van de werking van VEGF op de endotheelcellen van de bloedvaten. VEGF bevordert de productie van stikstofmonoxide (NO) door endotheelcellen, leidend tot remming van trombocyten en remming van adhesie van leukocyten. Interactie van VEGF met de endotheelcellen leidt verder tot bescherming van de bloedvaten door vermindering van ontsteking en apoptose en bevordering van overleving van cellen.

- Werkgroep: De in de SPC's van VEGF-antagonisten gemelde incidentie van myocardinfarct en/of myocardischemie verschilt sterk. Voor aflibercept, axitinib, bevacizumab, ponatinib, ramucirumab en sorafenib wordt gemeld dat dit vaak optreedt. Voor cabozantinib, pazopanib en regorafenib is dit soms. Voor nintedanib, sunitinib en vandetanib wordt dit helemaal niet gemeld onder bijwerkingen. Er zijn echter aanwijzingen dat de toename van myocardinfarct en/of myocardischemie wordt veroorzaakt door het effect van de remming van VEGF op het endotheel van de bloedvaten. Dit betekent dat er waarschijnlijk sprake is van een groepseffect. Het waargenomen verschil in incidentie wordt mogelijk veroorzaakt door een verschil in achtergrond risico bij patiënten met verschillende kankersoorten. Bij alle VEGF-antagonisten komt hypertensie vaak tot zeer vaak voor. Om deze reden wordt besloten dat er voor alle VEGF-antagonisten sprake is van een contra-indicatie.
Voor ponatinib is bij oncologen nagevraagd of een waarschuwing nodig is. De oncologen gaven aan dat er bij dit geneesmiddel al in hun richtlijnen is opgenomen, dat antitrombotische profylaxe moet worden overwogen. Bovendien gaven zij aan dat er ook vele redenen zijn om geen acetylsalicylzuur te geven. De meta-analyse van Faruque 2014 gaf bovendien aan dat VEGF-antagonisten het risico op een myocardinfarct verhogen, maar het risico op overlijden verlagen. Dit betekent dat een zorgvuldige en deskundige afweging van het geven van antitrombotische profylaxe en de voor- en nadelen van de behandeling nodig is. Een signaal via het medicatiebewakingssysteem kan hier onvoldoende in sturen. Om deze reden is besloten dat een advies tot actie bij deze contra-indicatie niet zinvol is.
Voor andere VEGF-antagonisten dan ponatinib is niet expliciet bij oncologen nagevraagd of een waarschuwing voor myocardinfarct risico is opgenomen in de richtlijnen. Alle VEGF-antagonisten hebben echter vaak tot zeer vaak hypertensie als bijwerking. Ook voor de VEGF-antagonisten die bij patiënten in de registratiestudies niet tot een hoge incidentie van myocardinfarct of myocardischemie leiden, zal dus in richtlijnen worden gewaarschuwd voor toename van cardiovasculaire risicofactoren. Nintedanib wordt behalve als oncolyticum ook gebruikt voor behandeling van idiopathische longfibrose (Ofev). Ook in dit geval is sprake van een indicatie met een lage levensverwachting. Patiënten met longfibrose overleven na het stellen van de diagnose gemiddeld nog vier tot zes jaar. Daarnaast is de dosering voor deze indicatie 75% van die voor gebruik als oncolyticum en adviseert de SPC alleen om onderbreking van de behandeling te overwegen bij patiënten die klachten of verschijnselen krijgen die wijzen op acute myocardischemie. Om deze redenen is ook in dit geval besloten dat een advies tot actie niet zinvol is.

Datum literatuursearch: 24 maart 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	VEGF-antagonisten verhoogden het risico op een myocardinfarct met RR 3,54. Bevacizumab verhoogde het risico op ischemische hartziekte met RR 2,49 (RR 2,14 bij lage dosering en RR 4,81 bij hoge dosering).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	nee	19 november 2015