

Raynaud: bleomycine

6989

BEP = bleomycine/etoposide/cisplatine; EP = etoposide/cisplatine; OR = odds-ratio; VIP = etoposide/ifosfamide/cisplatine, BI = betrouwbaarheidsinterval

Datum literatuursearch: 23-08-2018

CONCLUSIE

Op grond van de literatuur lijkt er een verband te zijn tussen bleomycine en Raynaudfenomeen. Enkele studies tonen een verband aan tussen de cumulatieve dosis van bleomycine en een verhoogd risico op Raynaudfenomeen. Uit de literatuur blijkt dat de aanwezigheid van bleomycine in een chemokuur een belangrijke voorspeller is voor het optreden van Raynaudfenomeen. De verdere samenstelling van de chemokuur, bijvoorbeeld aanwezigheid van cisplatine of carboplatine, blijkt niet bepalend voor het risico op Raynaudfenomeen. De literatuur is niet eenduidig over dosisafhankelijkheid van het risico op Raynaudfenomeen. Verder is in de meeste studies niet aangegeven of patiënten in het verleden al Raynaudfenomeen hadden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Eén case-report legt een link tussen roken en het optreden van idiopathisch Raynaudfenomeen in het verleden. Eén onderzoek brengt hypertensie voorafgaand aan de chemokuur met bleomycine in verband met het ontstaan van Raynaudfenomeen.

PICO

P(atient)	patiënten met Raynaudfenomeen
I(ntervention)	gebruik bleomycine
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	risico op verergering Raynaudfenomeen

PUBMED

Zoekterm:

("raynaud disease"[MeSH Terms] OR ("raynaud"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "raynaud disease"[All Fields] OR "raynaud"[All Fields]) AND ("bleomycin"[MeSH Terms] OR "bleomycin"[All Fields])

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
-	-	-

OVERIG-

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kerns SL ea. Platinum Study Group. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. J Clin Oncol 2018;36:1505-1512.	Resultaten - Multicenter cohortstudie bij 1.214 patiënten die ≥ 1 jaar (gem. 4,2 jaar) geleden chemotherapie hadden gekregen voor zaadbalkanker. - Meeste patiënten (1.035) kregen BEP (3 kuren), 222 patiënten kregen BEP (4 kuren), 353 kregen EP (4 kuren) en 44 kregen VIP (meestal 4 kuren). - Raynaudfenomeen kwam bij BEP (3 kuren) vaker voor dan bij EP (4 kuren): bij 183 (39,8%) resp. 84 (23,8%). - Raynaudfenomeen manifesteerde zich ernstiger bij BEP (3 kuren) dan bij EP (4 kuren): 18,5% graad 1, 10,4% graad 2, 10,9% graad 3 (BEP) vs. 12,2% graad 1, 16,8% graad 2 en 4,8% graad 3 (EP). Opmerkingen auteurs - De hogere prevalentie en ernst van Raynaudfenomeen na BEP is consistent met de al bekende relatie met bleomycine. Opmerkingen KNMP - Dosis bleomycine niet vermeld (wel vermeld in Fung ea. die zelfde cohort, Platinum Study, gebruikten) - Niet duidelijk of en welke patiënten al Raynaudfenomeen hadden voordat ze de kuren startten.
Fung C ea. Platinum study group. Multi-institutional assessment of adverse health outcomes among North American testicular cancer survivors after modern cisplatin-based Chemotherapy. J Clin Oncol 2017;35:1211-1222.	Resultaten - Multicenter cohortstudie bij 952 patiënten die ≥ 1 jaar (gemiddeld 4,3 jaar) geleden chemotherapie hadden gekregen voor zaadbalkanker. Hiervan gebruikten 584 patiënten bleomycine. 38,2% van de patiënten kreeg BEP (3 kuren), 30,9% kreeg EP (4 kuren) en 17,9% kreeg BEP (4 kuren). 57 patiënten kregen een cumulatieve dosis van 0-180.000 IE bleomycine, 385 kregen 181.000-270.000 IE, 136 kregen 271.000-360.000 IE en 6 kregen > 360.000 IE. - Prevalentie Raynaudfenomeen na BEP (3 kuren) hoger dan na EP (4 kuren), resp. 21,4% en 11,6%. - De OR voor Raynaudfenomeen was 1,31 (95% BI, 1,16-1,47) per 90.000 IE bleomycine (vergeleken met gematchte controles: mannen zonder kanker) Opmerkingen auteurs - De gevonden OR van 1,31 per 90.000 IE komt overeen met de studie van Glendenning ea. Opmerkingen KNMP - Niet vermeld of en welke patiënten al Raynaudfenomeen in het verleden hadden.
Glendenning JL, Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy	Resultaten Cross-sectionele studie bij 739 patiënten (behandeld tussen 1982 en 1992 voor zaadbalkanker) naar de langetermijneffecten van

treatment of testicular cancer. Cancer. 2010;116:2322-31.	chemotherapie op ontwikkeling van Raynaudfenomeen en neurologische functie. • Raynaudfenomeen kwam voor bij 20,3% van de patiënten die chemotherapie kregen (n = 384) vergeleken met 1,7% bij patiënten die geen chemotherapie kregen (n = 355). • 333 patiënten kregen bleomycine, waarvan 79 dit kregen in combinatie met carboplatine en etoposide, de rest kreeg bleomycine in combinatie met cisplatine. • Bleomycine bleek een significante voorspeller voor Raynaudfenomeen (OR 2,98, 95% BI, 2,286-3,883) • Raynaudfenomeen trad op bij 22,4% van de patiënten die carboplatine + bleomycine kregen en bij 25,3% van de patiënten die cisplatine + bleomycine kregen, tegenover 2,1% bij non-bleomycine regimes. • Prevalentie Raynaudfenomeen nam toe met cumulatieve bleomycinedosis, boven cumulatieve dosis van > 180.000 IU leek prevalentie niet verder te stijgen. Opmerkingen auteurs • Bleomycine is de belangrijkste voorspeller van Raynaudfenomeen en persisteert bij 25% van de patiënten die cumulatieve doses van ≥3 kuren BEP kregen, hoewel significante toxiciteit minder vaak is waargenomen. • Er is geen verband gevonden tussen Raynaudfenomeen en roken en hypertensie in het verleden.
Berger CC ea. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. Eur J Cancer. 1995;31A:2229-38.	Resultaten • Retrospectief onderzoek bij 90 patiënten die tussen 1976 en 1987 werden behandeld voor zaadbalkanker. • 85 patiënten kregen bleomycinebevattende chemotherapie (mediane cumulatieve dosis 164 mg/m², 27 patiënten (32%) hadden persisterend Raynaudfenomeen, 6 (7%) hadden dit tijdelijk. • Totale cumulatieve dosis van bleomycine had significante invloed op frequentie van Raynaudfenomeen. • Combinatie van bleomycine + vinblastine is een risicofactor voor Raynaudfenomeen. Opmerkingen auteurs • Roken had geen significante invloed op het optreden van Raynaudfenomeen. • Alle patiënten (7) met hypertensie voorafgaand aan chemotherapie ontwikkelden persisterend Raynaudfenomeen.

Reiser M. Raynaud's phenomenon and acral necrosis after chemotherapy for AIDS- related Kaposi's sarcoma. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:58-60. Review.	Resultaten • Auteurs beschrijven twee casus • Casus 1: 31-jarige man, roker, met HIV-infectie die in juni 1994 werd behandeld voor aids-gerelateerd Kaposi's sarcoom. Hij kreeg 2 mg vincristine en 15 mg bleomycine iv elke 3 weken. In september 1994 traden ongevoeligheid en paresthesie in de vingers op. Behandeling daarna aangepast naar 6 mg vinblastine en 15 mg bleomycine elke 3 weken. In december 1994 traden milde symptomen van Raynaudfenomeen op. Daarna trad gangreen op dat niet te verhelpen was met een calciumantagonist. • Casus 2: 30-jarige man met HIV-infectie en Kaposi's sarcoom werd in december 1994 behandeld met 2 mg vincristine en 15 mg bleomycine elke 3 weken. Na 3 kuren trad polyneuropathie op. Behandeling daarna aangepast naar 6 mg vinblastine en 15 mg bleomycine, tot mei 1995. Ernstig Raynaudfenomeen trad op in beide handen. Behandeling werd gestaakt, waarna de symptomen langzaam verdwenen. Opmerkingen auteurs • Patiënten 1 en 2 kregen een totale dosis van resp. 225 U en 150 U bleomycine. Een verband tussen de totale dosis en ontwikkeling van Raynaudfenomeen wordt niet ondersteund vanuit de literatuur. • Het verloop is verschillend, maar typerend is dat het fenomeen binnen een jaar na behandeling optreedt. • Suggestie: bleomycine stoppen zodra eerste cutane bijwerkingen optreden. Verandering naar vinblastine had geen effect. Opmerkingen KNMP • Conclusie over dosisafhankelijkheid is in tegenspraak met de conclusie hierover van McGrath ea.
---	---

McGrath SE ea. Bleomycin-induced Raynaud's phenomenon after single-dose exposure: risk factors and treatment with intravenous iloprost infusion. J Clin Oncol. 2013;31:e51-2.	Resultaten • 61-jarige man met Hodgkinlymfoom stadium IV ontwikkelde ernstig Raynaudfenomeen na één kuur doxorubicine, bleomycine, vincristine en dacarbazine (cumulatieve dosis bleomycine 40.000 IU). Symptomen ontwikkelden zich snel: binnen 48 uur necrose in tweede en derde vinger rechterhand met extreme pijn. • Raynaudfenomeen werd behandeld met iloprost (per infusie), nifedipine en gabapentine (oraal). Necrose verdween compleet. • In de daaropvolgende chemotherapie werd bleomycine niet meer gebruikt. Na afronding van de behandeling was complete remissie opgetreden. • In het verleden had de patiënt idiopathisch Raynaudfenomeen, op 25-jarige leeftijd, waarvoor geen behandeling nodig was. Ook rookte patiënt in het verleden. Opmerkingen auteurs • Bleomycine-geïnduceerd Raynaudfenomeen is mogelijk gevolg van directe vasculaire toxiciteit met endothele disfunctie of het is het resultaat van een abnormale sympathische vasoconstrictie als gevolg van neurotoxiciteit. • Raynaudfenomeen na bleomycine is gewoonlijk dosisgerelateerd en houdt verband met de cumulatieve blootstelling. • Ernstig Raynaudfenomeen ontwikkelde zich snel. Mogelijk was het risico hierop bij deze patiënt extra verhoogd door idiopathisch Raynaudfenomeen en roken in het verleden. Opmerkingen KNMP • De conclusie van McGrath ea. over een dosisafhankelijk effect is in tegenspraak met de conclusie hierover van Reiser ea.
--	---

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Brydøy M ea. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2009;101:1682-95.	Resultaten • Multicenter, observationele studie bij 1.409 mannen die tussen 1980 en 1994 werden behandeld voor zaadbalkanker (mediane follow-up 10,7 jaar). 511 mannen werden mede behandeld met bleomycine in een mediane dosis van 300.000 IE (77% van de doses lag tussen 240.000 en 360.000 IE). • 39% van de patiënten die chemotherapie ondergingen rapporteerden Raynaudfenomeen. • Raynaudfenomeen kwam significant vaker voor bij ≥5 chemokuren (61%) dan bij 1-4 chemokuren (35%). Opmerking auteurs • Totale cumulatieve bleomycinedosis was niet statistisch significant geassocieerd met zelfgerapporteerd Raynaudfenomeen (data niet gegeven). Opmerking KNMP • De opmerking over de totaal cumulatieve bleomycinedosis in relatie met Raynaudfenomeen is het enige wat de auteurs melden over de relatie tussen bleomycine en het Raynaudfenomeen.

SPC

Bron Resultaten/ opmerkingen

SPC Bleomedac, 22-07-2016	<u>Interacties:</u> Bij patiënten met een testiscarcinoom die behandeld worden met een combinatie van bleomycine en vinca-alkaloïden is een syndroom beschreven dat lijkt op de fenomeen van Raynaud: ischemie van perifere delen van het lichaam, wat kan leiden tot necrose (vingers, tenen, neus). <u>Bijwerkingen:</u> <u>Frequentie niet bekend: fenomeen van Raynaud.</u> Bloedvataandoeningen: Schade aan de bloedvaten (bijv. fenomeen van Raynaud).
---------------------------	--

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	
----------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	29-10-2018