

Pulmonale hypertensie: cyclofosfamide, mitomycine + busulfan

6MWD: zesminutenlooptest; CI: cardiac index; COPD: chronisch obstructieve longziekte; HIV: humaan immunodeficiëntie virus; MMC: mitomycine; mPAP: gemiddelde pulmonale arteriële druk; PVR: pulmonale vaatweerstand; NYHA: New York Heart Association; NO: stikstofoxide; PAH: pulmonale arteriële hypertensie; PH: pulmonale hypertensie; PVOD: pulmonale veno-occlusieve ziekte (een subvorm van PAH); WHO: World Health Organization

Datum literatuursearch: 17-05-2023

CONCLUSIE

Cyclofosfamide, mitomycine en busulfan kunnen mogelijk pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) veroorzaken. PVOD is een subvorm van pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Het is aannemelijk dat cyclofosfamide, mitomycine en busulfan bestaande pulmonale hypertensie (PH) kunnen verergeren. De patiënt moet geattendeerd worden om bij klachten van kortademigheid contact op te nemen met de behandelaar van PH.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Genoemd als verklarend farmacologisch mechanisme zijn remming van celproliferatie, afname van prostacycline synthese en vermindering van capaciteit tot herstel van endotheelcellen. Daarnaast kunnen alkyliserende stoffen een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van PVOD via glutathiondepletie en daaropvolgende oxidatieve schade.

In de literatuur is alleen onderbouwing op basis van case-report gevonden voor cyclofosfamide, mitomycine en busulfan. Vooralsnog worden alleen deze geneesmiddelen bewaakt.

PICO

P(atient)	Patiënt met pulmonale hypertensie
I(ntervention)	Alkyliserende stoffen (busulfan, treosulfan, cyclofosfamide, ifosfamide, bendustamine, estramustine, melfalan, carmustine, dacarbazine, lomustine, procarbazine, temozolomide, thiotepa, chloorambucil en chloormethine) en mitomycine
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder pulmonale hypertensie
O(utcome)	Verergering van pulmonale hypertensie*

* Mortaliteit, ziekenhuisopname en transplantaties ten gevolge van pulmonale hypertensie. Daarnaast afname van zes-minutenlooptest, toename van WHO functionele klasse en verergering van rechterventrikeldysfunctie.

Zoektermen:

PUBMED: (pulmonary arterial hypertension OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension) AND (mitomycin OR busulfan OR treosulfan OR cyclophosphamide OR iphosphamide OR bendustamine OR estramustine OR melfalan OR carmustine OR dacarbazine OR lomustine OR procarbazine OR temozolomide OR thiotepa OR chlorambucil OR chlormethine)

EMBASE: ('pulmonary hypertension'/mj OR 'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/mj) AND ('mitomycin'/mj OR 'busulfan'/mj OR 'treosulfan'/mj OR 'cyclophosphamide'/mj OR 'iphosphamide'/mj OR bendustamine OR 'estramustine'/mj OR 'melfalan'/mj OR 'carmustine'/mj OR 'dacarbazine'/mj OR 'lomustine'/mj OR 'procarbazine'/mj OR 'temozolomide'/mj OR 'thiotepa'/mj OR 'chlorambucil'/mj OR 'chlormethine'/mj)

Cyclofosfamide (in combinatie met glucocorticoïden) kan worden toegepast bij patiënten met PAH door systemische lupus erythematosus of *Mixed Connective Tissue Disease* als immunosuppressivum. De studies waarin de effectiviteit van cyclofosfamide is onderzocht bij deze aandoeningen, zijn niet opgenomen in dit rapport.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van alkyliserende stoffen op het ontstaan van pulmonale hypertensie. Er werden alleen casestudies gevonden voor cyclofosfamide, mitomycine en busulfan.

Bron	Resultaten/ opmerkingen																																
Hlavaty A et al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. Br. J. Clin. Pharmacol. 2022;88(12):5227-5237	Resultaten - Deze studie was een disproportionaliteitsanalyse uitgevoerd in VigiBase (bijwerkingendatabase van WHO), om een associatie te vinden tussen een geneesmiddel en pulmonale arteriële hypertensie (PAH) als bijwerking. Er was sprake van disproportionaliteit als de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval groter dan 0 was. Geneesmiddelen gebruikt in de behandeling van PAH of geneesmiddelen gebruikt bij aandoeningen geassocieerd met PAH werden uitgesloten. Daarnaast werd een tweede analyse uitgevoerd, waarin geneesmiddelen geassocieerd met 'drug-induced' PAH werden uitgesloten (dasatinib en amfetamines). - In de eerste analyse werden in 2184 casus 72 geneesmiddelen gevonden met disproportionaliteit. In de tweede analyse (zonder dasatinib en amfetamines) werden in 1093 casus 88 geneesmiddelen gevonden met disproportionaliteit. - Voor de alkyliserende stoffen werd significante disproportionaliteit gevonden in beide analyses alsook de sensitiviteitsanalyse voor mitomycine (21 casus), thiothepa (12 casus), busulfan (16 casus), melfalan (10 casus) en dacarbazine (4 casus). Voor cyclofosfamide (23 casus) werd in de eerste en tweede analyse significante disproportionaliteit gevonden, maar niet in de sensitiviteitsanalyse. <table><tr><th>Drug</th><th>First analysis</th><th>Second analysis</th><th>Sensitivity analysis</th></tr><tr><td>Mitomycin</td><td>4.57 (3.89,5.12) ,n=21</td><td>4.94 (4.25,5.49) ,n=21</td><td>4.43 (3.75,4.98)</td></tr><tr><td>Thiotepa</td><td>4.01 (3.08,4.71) ,n=12</td><td>4.29 (3.36,4.99) ,n=12</td><td>3.41 (2.24,4.23)</td></tr><tr><td>Busulfan</td><td>3.93 (3.13,4.55) ,n=16</td><td>4.38 (3.59,5.00) ,n=16</td><td>3.71 (2.89,4.35)</td></tr><tr><td>Melphalan</td><td>2.77 (1.74,3.53) ,n=10</td><td>3.36 (2.33,4.12) ,n=10</td><td>2.47 (1.38,3.26)</td></tr><tr><td>Dacarbazine</td><td>2.20 (0.46,3.28) ,n=4</td><td>2.60 (0.87,3.68) ,n=4</td><td>2.05 (0.32,3.13)</td></tr><tr><td>Cyclophosphamide</td><td>1.11 (0.46,1.64) ,n=23</td><td>2.05 (1.4,2.57) ,n=23</td><td>0.66 (- 0.05,1.22)</td></tr><tr><td>Carboplatin</td><td>0.72 (-0.21,1.42) ,n=12</td><td>1.63 (0.70,2.33) ,n=12</td><td>-0.30 (- 1.56,0.58)</td></tr></table> Opmerkingen auteurs - De auteurs noemen als verklarend farmacologisch mechanisme remming van celproliferatie, afname van prostacycline synthese en vermindering van capaciteit tot herstel van endotheelcellen. Daarnaast benoemen de auteurs dat alkyliserende stoffen een	Drug	First analysis	Second analysis	Sensitivity analysis	Mitomycin	4.57 (3.89,5.12) ,n=21	4.94 (4.25,5.49) ,n=21	4.43 (3.75,4.98)	Thiotepa	4.01 (3.08,4.71) ,n=12	4.29 (3.36,4.99) ,n=12	3.41 (2.24,4.23)	Busulfan	3.93 (3.13,4.55) ,n=16	4.38 (3.59,5.00) ,n=16	3.71 (2.89,4.35)	Melphalan	2.77 (1.74,3.53) ,n=10	3.36 (2.33,4.12) ,n=10	2.47 (1.38,3.26)	Dacarbazine	2.20 (0.46,3.28) ,n=4	2.60 (0.87,3.68) ,n=4	2.05 (0.32,3.13)	Cyclophosphamide	1.11 (0.46,1.64) ,n=23	2.05 (1.4,2.57) ,n=23	0.66 (- 0.05,1.22)	Carboplatin	0.72 (-0.21,1.42) ,n=12	1.63 (0.70,2.33) ,n=12	-0.30 (- 1.56,0.58)
Drug	First analysis	Second analysis	Sensitivity analysis																														
Mitomycin	4.57 (3.89,5.12) ,n=21	4.94 (4.25,5.49) ,n=21	4.43 (3.75,4.98)																														
Thiotepa	4.01 (3.08,4.71) ,n=12	4.29 (3.36,4.99) ,n=12	3.41 (2.24,4.23)																														
Busulfan	3.93 (3.13,4.55) ,n=16	4.38 (3.59,5.00) ,n=16	3.71 (2.89,4.35)																														
Melphalan	2.77 (1.74,3.53) ,n=10	3.36 (2.33,4.12) ,n=10	2.47 (1.38,3.26)																														
Dacarbazine	2.20 (0.46,3.28) ,n=4	2.60 (0.87,3.68) ,n=4	2.05 (0.32,3.13)																														
Cyclophosphamide	1.11 (0.46,1.64) ,n=23	2.05 (1.4,2.57) ,n=23	0.66 (- 0.05,1.22)																														
Carboplatin	0.72 (-0.21,1.42) ,n=12	1.63 (0.70,2.33) ,n=12	-0.30 (- 1.56,0.58)																														
Retrospectief onderzoek																																	

	risicofactor zijn voor het ontwikkelen van pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) via glutathiondepletie en daaropvolgende oxidatieve schade. Opmerkingen KNMP - Cases met bestaande of behandelde PAH werden in deze studie uitgesloten. - Aangezien oncolytica vaak in kuren met andere oncolytica worden voorgeschreven, werden de patiënten veelal aan meerdere alkylerende stoffen blootgesteld. Het is dus onduidelijk in welke mate co-medicatie bijdraagt aan disproportionaliteit.
Certain MC et al. Characteristics and Long-term Outcomes of Pulmonary Venooclusive Disease Induced by Mitomycin C. Chest 2021;159(3):1197-1207 Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten - In dit retrospectieve onderzoek werd gebruik gemaakt van de Franse PH-database en VIGIAPATH (database gericht op geneesmiddelgeassocieerde PH). Patiënten werden geselecteerd als ze mitomycine (MMC) hadden gebruikt en daarna precapillaire pulmonale hypertensie (PH) was vastgesteld middels rechterhartkatheterisatie. Klinische, functionele, radiologische en hemodynamische parameters werden bij diagnose gemeten en vergeleken met waarden 2-6 maanden na diagnose. - Er werden 17 gevallen gevonden, waarvan 76% vrouw was, de mediane leeftijd was 55 jaar (33-71 jaar). Er werden een aantal risicofactoren voor PH geïdentificeerd: HIV (n=2), leveraandoening zonder portale hypertensie (n=3), COPD/emfyseem (n=6), een anamnese van trombo-embolisch voorval (n=3), en polycythemia vera (n=1). Er werden 16 patiënten behandeld voor anuscarcinoom en 1 patiënt voor baarmoederkanker. - De behandeling bestond uit MMC + 5-fluorouracil (n = 15), MMC + vinorelbine (n = 1) of MMC monotherapie (n = 1) en was mediaan 3 cycli (2-7 cycli). De mediane duur tussen eerste en laatste toediening MMC en diagnose PVOD was respectievelijk 8,5 (4-20) en 5,5 (2-12) maanden. - Bij diagnose waren er 5 patiënten met NYHA functionele klasse I/II, 6 patiënten met klasse III en 6 patiënten met klasse IV. De mediane zesminutenlooptest (6MWD) (n = 16) was 220 m (0-465 m), waarvan 4 patiënten de test niet konden uitvoeren (0 m). De mediane gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP) was 38 mmHg (30-52 mmHg), <i>cardiac output</i> (CI) 2,2 L/(min x m²) (1,5-4 L/(min x m²)) en de pulmonale vaatweerstand (PVR) 8,3 Wu (5,1-14,5 Wu). - Er werden 14 patiënten behandeld met PAH-therapie, maar er werd na 2-6 maanden een kleine, niet-significante verbetering gezien in NYHA functionele klasse (P = 0.1), 6-MWD (+314 m, n = 9; P = 0.09), CI [+1.3 L/(min x m²), n = 12; P = 0,10] en PVR (-4.7 WU, n = 12; P = 0.052). Drie patiënten ontwikkelden longoedeem, waardoor PAH-behandeling moest worden gereduceerd. Twee patiënten werden niet behandeld voor PAH en overleden na 4-5 maanden, voor de follow-up. De mediane overleving was 20 maanden, en de 6-, 12-, en 24-maanden overlevingskans was resp. 76%, 58% en 18%. Opmerkingen auteurs - PVOD is een zeldzame bijwerking van MMC met een zeer slechte prognose. Er is geen adequate behandeling beschikbaar. Longtransplantatie is de enige optie, maar vanwege de korte duur

	tussen eerste injectie en diagnose (mediaan 8,5 maanden), is de kanker nog te onstabiel om de patiënt op een transplantatielijst te plaatsen.
Ranchoux B et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. Am J Pathol. 2015;185(2):356-371 Retrospectief onderzoek + systematische review	Resultaten • In dit artikel worden de resultaten van een retrospectief onderzoek, systematische review en een <i>in vivo</i> dieronderzoek besproken. De resultaten van het dieronderzoek worden hier verder niet beschreven. • In de Franse PH-database is gezocht naar patiënten bij wie PVOD werd vermoed na behandeling met chemotherapie, radiotherapie of beenmergtransplantatie. Retrospectief werd beoordeeld hoe waarschijnlijk de diagnose PVOD was: van bevestigd PVOD was sprake als dit bewezen kon worden met een longbiopt of post-mortem onderzoek; bij zeer waarschijnlijk PVOD werd met rechterhartkatheterisatie precapillair PH vastgesteld en waren er consistente radiologische bevindingen; waarschijnlijk PVOD behoefde alleen klinische presentatie en functionele evaluatie. Daarnaast werd in de literatuur gezocht naar aanvullende casus. • In de database werden 10 casus gevonden, en in de literatuur nog aanvullend 27 casus (20 bevestigd, 4 zeer waarschijnlijk en 3 waarschijnlijk). De mediane leeftijd van alle casus was 37,8 jaar (range 2 – 66 jaar) en 45,9% was man. De 10 casus uit de PH-database hadden allen NYHA functionele klasse III (n = 6) of IV (n = 4). De 6-MWD varieerde van 0-374 m en mPAP van 33-63 mmHg. • De patiënten gebruikten veelal verschillende regimes chemotherapie. In 31 van de 37 casus (83,8%) werd een alkylerende stof gebruikt waarvan in 16 casus (43,2%) een cyclofosfamide werd gebruikt. Mitomycine (24,3%) en cisplatine (21,6%) waren daarnaast veelgebruikte alkylerende stoffen. Opmerkingen auteurs • De auteurs concluderen dat blootstelling aan een alkylerende stof, in het bijzonder cyclofosfamide, een risicofactor is voor chemotherapie-geïnduceerde PVOD. • In de dierstudie (in ratten, muizen en konijnen) kon daarnaast worden aangetoond dat cyclofosfamide PVOD kan induceren. Opmerkingen KNMP • Er zijn geen statistische toetsen uitgevoerd om te zien of PVOD disproportioneel vaak voorkomt bij chemotherapie.
Hagenburg J et al. Pulmonary hypertension associated with busulfan. Pulm. Circ. 2021;11(3):1-12 Case-serie	Resultaten • In deze case-serie worden vier patiënten beschreven die vooraf aan een autologe stamceltransplantatie onder andere chemotherapie met busulfan ontvingen. Voor alle vier de patiënten was dit een intensivering van de therapie; eerder werden zij al met andere alkylerende stoffen behandeld. Al deze patiënten werden met klachten van rechtszijdig hartfalen opgenomen, waarna PH werd vastgesteld. • Drie van de vier patiënten waren 18 jaar en één patiënt was 58 jaar. De tijd tussen start behandeling met busulfan en PH was 2,1-4,3 maanden. Drie patiënten hadden NYHA functionele klasse IV en een 6-MWD van 0 m, de vierde patiënt had NYHA klasse III en 6-MWD van 250 m. De mPAP was 31-40 mmHg, CI 1,62-2,8 L/min/m² en PVR 5,77-13,6 WU.

	- Drie patiënten ontvingen corticosteroïden, 2 patiënten NO per inhalatie, 1 patiënt PAH-behandeling en 1 patiënt diltiazem. Vier maanden na staken van busulfan was NYHA klasse II voor alle patiënten en de 6-MWD 336-638 m. De mPAP was 19-29 mmHg, CI 1,93-3,15 L/min/m² en PVR 2,64-3 WU. Bij twee patiënten trad verergering op en zij ondergingen dubbele longtransplantatie. Uit hun longweefsel bleek interstitiële fibrose in de longen, met ernstige laesies in de bronchiën en ernstige vaatschade. - Drie patiënten leefden nog na 36-80 maanden en 1 patiënt overleed plotseling na 5 maanden. Opmerkingen auteurs - Aangezien er geen aanwijzingen waren voor PH voorafgaand aan start van busulfan, en de snelle opkomst van de klachten, verwachten de auteurs dat busulfan PAH geïnduceerd heeft. Opmerkingen KNMP - Alle patiënten gebruikten voorafgaand aan behandeling met busulfan ook andere alkylerende stoffen. Bij de twee patiënten met longtransplantatie werd echter geen PVOD vastgesteld, wat in andere casus wel is gezien met alkylerende stoffen.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2022) 43, 3618–3731	In tabel 7 worden alkylerende stoffen (cyclofosfamide / mitomycine) genoemd als geneesmiddel dat een mogelijke (possible) associatie heeft met PVOD (een subvorm van PAH).
Cardio-Oncology: Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J 2022. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244 .	6.9. Pulmonary hypertension All five groups of the PH classification can be observed in patients with cancer. Several cancer drugs can cause group 1 PH (pulmonary arterial hypertension [PAH]), including carfilzomib, bosutinib, dasatinib, ponatinib, interferon alpha, and alkylating agents (e.g. <i>mitomycin C</i> and <i>cyclophosphamide</i>, which mostly cause pulmonary veno-occlusive disease). [...] Overall management of PH in oncology patients should be based on the 2022 ESC/European Respiratory Society (ERS) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Referral to a PH centre is recommended for multidisciplinary management with the oncology team.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Myleran (busulfan) (24-11-2022)	Rubriek 4.4 De toepassing dient te worden gestaakt indien pulmonale toxiciteit optreedt (zie rubriek 4.8). Rubriek 4.8 Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Pulmonale toxiciteit na hoge of conventionele dosering openbaart zich met niet-specifieke niet-productieve hoest, dyspnoe en hypoxie met bewezen abnormale pulmonale fysiologie. Andere cytotoxische middelen kunnen additieve pulmonale toxiciteit veroorzaken (zie rubriek 4.5). Het is mogelijk dat bij radiotherapie als vervolgstherapie, het door busulfan veroorzaakt subklinisch longletsel vergroot wordt. Indien

	pulmonale toxiciteit wordt vastgesteld is de prognose slecht, ondanks staken van de toediening van busulfan en er zijn weinig aanwijzingen dat corticosteroïden een gunstig effect hebben. Idiopatisch pneumoniesyndroom is een niet-infectieuze diffuse pneumonie die gewoonlijk optreedt binnen 3 maanden na hoge doses busulfan gebruik voorafgaande aan allogene of autologe hemopoëtische stamceltransplantatie. Idiopathisch pneumoniesyndroom bestaat uit symptomen van pneumonie met bewezen abnormale pulmonale fysiologie. Diffuse alveolaire hemorrhagie kan in sommige gevallen ook optreden na spoelen van de bronchi. Röntgenonderzoek van de thorax of CT-scans tonen diffuse of niet-specifieke focale infiltraties. Histologisch onderzoek toont interstitiële pneumonitis, diffuse alveolaire beschadiging en soms fibrose. Interstitiële pneumonitis kan na conventionele dosering optreden en tot pulmonale fibrose leiden. Dit verschijnt gewoonlijk na een aantal jaren durende therapie. Het optreden is gewoonlijk sluipend, maar kan ook acuut zijn. De histologische kenmerken omvatten atypische veranderingen van het epitheel van de alveoli en de bronchi en de aanwezigheid van reuzencellen met grote hyperchromatische kernen. De longpathologie kan worden gecompliceerd door bijkomende infecties. Pulmonale ossificatie en dystrofische calcificatie zijn eveneens gemeld.
SPC Endoxan i.v. (cyclofosfamide) (16-02-2015)	Rubriek 4.4 Pulmonaire toxiciteit - Een late uitbraak van pneumonitis (meer dan 6 maanden na de start van de cyclofosfamidebehandeling) lijkt gepaard te gaan met een bijzonder hoge mortaliteit. Pneumonitis kan zich zelfs jaren na de behandeling met cyclofosfamide ontwikkelen. - Acute pulmonaire toxiciteit is gerapporteerd na een enkelvoudige cyclofosfamedosis. Rubriek 4.8 Niet bekend: Chronische pulmonaire interstitiële fibrose, pulmonair oedeem, pulmonale veno-occlusieve ziekte, pulmonair embolisme
SPC Mitomycine accord (05-05-2023)	Rubriek 4.3 Restrictieve of obstructieve stoornissen van de pulmonale ventilatie, nierfunctie, leverfunctie en/of een slechte algemene gezondheid zijn relatieve contra-indicaties. Gelijktijdige behandeling met radiotherapie of andere cytostatica kan een verdere contra-indicatie zijn. Rubriek 4.4 Bij pulmonale symptomen die niet kunnen worden toegeschreven aan de onderliggende ziekte dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Pulmonale toxiciteit is goed behandelbaar met steroïden. <i>Vóór aanvang van de behandeling</i> • Longfunctietest indien pre-existente longdisfunctie wordt vermoed Rubriek 4.8 Vaak: Interstitiële pneumonie, dyspneu, hoesten, kortademigheid Zelden: Pulmonale hypertensie, pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD)

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