

Pulmonale hypertensie: VEGF-antagonisten

Afkorting: omschrijving afkorting

AV = arterioveneuze; BNP = *brainnatriuretic peptide*; CI = cardiale index; FC = functionele klasse; IPF = idiopathische pulmonale fibrose; mPAP = gemiddelde pulmonale arteriële druk; PAPS = pulmonale arteriële systolische druk; PH = pulmonale hypertensie; PAH = pulmonale arteriële hypertensie; RCT = *randomised controlled trials*; RVEF = rechterventrikel ejectiefractie; SpO₂ = zuurstofsaturatie; TAPSE = *tricuspid annular plane systolic excursion* (= een meting voor de rechterventrikelfunctie); WHO = *world health organisation*; 6MWD = *6-minute walking distance*

Datum literatuursearch: 24-5-2023

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Vanuit de literatuur zijn er onvoldoende aanwijzingen dat VEGF-antagonisten pulmonale hypertensie (PH) verergeren. De studies laten tegenstrijdig bewijs zien. Zo beschrijven de studies van Kimura et al. en Gomberg et al. dat sorafenib een gunstig effect kan hebben op PH. Daarentegen laten meerdere case studies zien dat een aantal VEGF antagonisten, zoals nintedanib, sunitinib en bevacizumab (Shimomura et al, Daste et al, Sekar et al, en Richter et al.) de hemodynamische toestand bij PH kunnen verergeren. Er is echter niet of onvoldoende gekeken naar de effecten van andere risicofactoren, zoals het ziektebeeld, op PH. Mogelijk ligt de verergering van PH meer aan het ziektebeeld dan aan de werking van de VEGF-antagonisten. Daarnaast zijn de resultaten uit de studies niet met elkaar te vergelijken doordat iedere studie een ander geneesmiddel heeft onderzocht.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Hoe VEGF antagonisten kunnen zorgen voor PH is niet geheel opgehelderd. In verschillende experimentele studies is aangetoond dat blokkade van de VEGF receptorsignalering endothele dysfunctie en verlies van vasculaire integriteit induceert. In combinatie met hypoxie kan dit leiden tot endothele celdood en vervolgens pulmonale hypertensie. (1)(2)

- (1) I Shimomura, M Abe, Yu L, K Tsushima, S Sakao, N Tanabe, et al. Pulmonary hypertension exacerbated by nintedanib administration for idiopathic pulmonary fibrosis. *Internal Medicine* 58. 2019: 965-968.
- (2) Richter MJ, Ewert J, Grimminger F, Ghofrani H, Kojonazarov B, Petrovic A, et al. Nintedanib in Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018. Volume 198; no 6: 808-810.

PICO

P(atient)	Patiënt met pulmonale hypertensie
I(ntervention)	VEGF-antagonisten: aflibercept, axitinib, bevacizumab, cabozantinib, faricimab, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, sunitinib, sorafenib, tivozanib en vandetanib
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 (aflibercept OR ramucirumab OR sunitinib OR axitinib OR tivozanib OR bevacizumab OR sorafenib OR pazopanib OR nintedanib OR lenvatinib OR cabozantinib OR ponatinib OR vandetanib OR regorafenib OR faricimab)

EMBASE: ('pulmonary hypertension'/mj OR 'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/mj) AND ('aflibercept'/mj OR 'ramucirumab'/mj OR 'sunitinib'/mj OR 'axitinib'/mj OR 'tivozanib'/mj OR 'bevacizumab'/mj OR 'sorafenib'/mj OR 'pazopanib'/mj OR 'nintedanib'/mj OR 'lenvatinib'/mj OR 'cabozantinib'/mj OR 'ponatinib'/mj OR 'vandetanib'/mj OR 'regorafenib'/mj OR 'faricimab'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van de VEGF antagonisten aflibercept, axitinib, bevacizumab, cabozantinib, faricimab, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, sunitinib, sorafenib, tivozanib en vandetanib op het ontstaan of verergeren van pulmonale arteriële hypertensie. Een aantal studies doen onderzoek naar het gebruik van VEGF antagonisten voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kimura G, Kataoka M, Inami, T, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension. Pulmonary PAHarmacology and Therapeutics 44. 2017; 46-49. Klinische studie	Resultaten - In deze studie is de effectiviteit en veiligheid van sorafenib voor de behandeling van refractaire pulmonale arteriële hypertensie (PAH) onderzocht. - Negen patiënten met ernstige refractaire PAH (NYHA III of IV) en rechterhartfalen werden behandeld met sorafenib (als "add on" therapie), aanvankelijk 50-100 mg per dag en vervolgens 100-400 mg per dag. - De NYHA klasse verbeterde bij acht patiënten (van klasse IV naar klasse III of II) en bleef bij één patiënt gelijk (klasse III). De gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP) verbeterde bij zes patiënten (daling van 14-28%) en bleef bij twee patiënten gelijk waarvan bij één patiënt geen rechterhartkatherisatie was uitgevoerd. - Sorafenib is een geschikte alternatieve behandeling voor refractaire PAH. Opmerkingen auteurs Bij gebruik van sorafenib lijkt de hemodynamische toestand in eerste instantie te verbeteren, maar later lijkt dit effect af te zwakken. Opmerkingen KNMP - Refractaire PAH is een vorm van PAH waarbij patiënten niet of onvoldoende hebben gereageerd op PAH therapie. - Weatherald et al. twijfelt aan de interpretatie van de resultaten en de conclusie die door de auteurs worden getrokken vanwege de volgende bevindingen: - Bij vijf patiënten daalden het hartminuutvolume (cardiac output (CO)) aanzienlijk (-11 tot -39). - Bij twee patiënten steeg de pulmonale vasculaire weerstand (PVR) en daalde de CO met > 30% 6-7 maanden na de behandeling (betreft patiënt nummer 6 en 9, zie tabel 2).

	Er wordt daarom geadviseerd terughoudend en voorzichtig te zijn met het gebruik van sorafenib in de behandeling van refractaire PAH tot fase II en III studies meer inzichten geven in de veiligheid ervan bij deze patiëntengroep. (1) (1) J Weatherald et al. Response tot the article "Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension". Pulm Pharmacol Ther. 2017 Aug;45:11-12.
Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Barst RJ, Sugeng L, Coslet S, Perrino TJ, et al. A Dosing/Cross-Development Study of the Multikinase Inhibitor Sorafenib in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Clinical PAHarmacology and Therapeutics. 2010 Maart; 87(3): 303-310. Fase 1b open-label trial	Resultaten - In deze studie is de veiligheid van sorafenib voor de behandeling van PAH onderzocht. - Twaalf PAH patiënten ontvingen gedurende 16 weken een behandeling van sorafenib 200 mg per dag, oplopend tot een dosering van 2-3 maal per dag 200 mg of 2 maal per dag 400 mg. Alle patiënten kregen reeds parenterale prostanoïden (epoprostenol i.v. / treprostinil i.v. of s.c.), en een aantal hiervan kreeg daarnaast oraal sildenafil. - Patiënten met WHO functionele klasse (FC) IV werden geëxcludeerd van de studie. - Het uithoudingsvermogen en de hemodynamische toestand van de patiënten is op twee momenten (t = 0 en t = 16 weken) gemeten. <i>Uitkomsten:</i> - De 6-minuten loop afstand (6MWD) is gemiddeld met 48 meter (23-61 m)* verbeterd bij patiënten met een baseline 6MWD van kleiner dan 450 meter (p = 0.02). Eén patiënt had geen afname in 6MWD en bij één patiënt was de 6MWD afgenomen (aantal meter afname wordt niet genoemd). - Bij alle patiënten met een normale CO waarde op t=0 was er een matige maar significante daling in CO; deze CO waarden bleven aan het eind van de studie in de normale range. Bij patiënten die op t=0 een lage CO hadden was de CO gedaald (niet significant). - Drie patiënten gingen van WHO FC III naar WHO FC II. Bij de andere acht patiënten bleef de WHO FC onveranderd. - Bij vier patiënten was de PAP significant (> 5 mmHg) afgenomen waarvan bij drie patiënten de rechte ventriculaire ejectiefractie (RVEF) en het uithoudingsvermogen (gemeten middels een loopband of 6MWD test) significant toenamen. In week 16 was de RVEF met gemiddeld 2% (-6 – 14%) toegenomen (P=0.09). Opmerkingen auteurs - Mogelijk zijn een aantal patiënten onderbehandeld met sorafenib. - Wegens gebruik van co-medicatie zijn de resultaten van sorafenib niet extrapoleerbaar naar onbehandelde PAH patiënten. Opmerkingen KNMP *Een verschil in 6MWD van 40 m als klinisch relevant beschouwd.
Shimomura I, Abe M, Yu L, Tsushima K, Sakao S, Tanabe N, et al. Pulmonary hypertension exacerbated by nintedanib administration for idiopathic pulmonary fibrosis. Internal Medicine 58. 2019: 965-968.	Resultaten - Case report van een 71-jarige man met ernstige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) werd opgenomen vanwege dyspneu klachten bij inspanning. Via rechterhartkatherisatie werd pulmonale hypertensie (PH) vastgesteld. Vanwege de toenemende dyspneu kreeg de patiënt nintedanib 300 mg per dag, samen met zuurstoftherapie. - Zijn klinische toestand was op dat moment slecht (ejectiefractie = 68%, 6MWD = 230 meter, zuurstofsaturatie (SpO₂) = 75%), en er

Case report	werd ernstige hypoxie en toegenomen dyspneu bij inspanning vastgesteld. - Eén jaar na behandeling met nintedanib was de brain natriuretic peptide (BNP) gestegen: 19-105 pg/ml (normaalwaarde <50 pg/ml). Andere gemeten waarden waren: mPAP = 41.8 mmHg (normaalwaarde < 20 mmHg), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) = 20.7 mm (normaalwaarde 16-20 mm), gemiddelde pulmonaire arteriële wiggedruk (mPAWP) = 9 mmHg (normaalwaarde <15 mmHg), cardiale index (CI) = 2.51 L/min/m² (normaalwaarde 2.6-4.2 L/min/m²) pulmonale vasculaire weerstand (PVR) = 398.0 dynes s/cm⁵ (normaalwaarde <240 dynes s/cm⁵). Op basis van bovenstaande waarden werd de IPF stabiel geacht, maar de PH was verslechterd. - Er werd gedacht dat de PH is ontstaan door de ernstige hypoxie. Daarom werd vervolgens sildenafil gestart. Na staking van nintedanib verbeterde de klinische toestand (BNP = 69.5 pg/ml), echter, 8 maanden na ziekenhuisontslag overleed de patiënt door chronisch respiratoir falen. Opmerking KNMP Mogelijk ligt de verslechtering van hemodynamische en respiratoire toestand meer aan het ziektebeeld, IPF, zelf dan aan de effecten van nintedanib. Zo kan bij een ernstige gevorderde IPF PH ontwikkelen. [1] [1] Kraan JW, van den Blink B, van den Toorn LM, Bresser P, van Beek FT, Grutters JC, et al. Idiopathische pulmonale fibrose: nieuwe inzichten. Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A8148
Daste A, Laine M, Grossgoupil M, Bernhard J, François L, Ravaud A. Pulmonary arterial hypertension due to an intratumoral shunt: an unexpected side effect of sunitinib. Future Oncology. 2017. Case report	Resultaten - Case report van een 65-jarige man (indicatie: niertumor met uitzaaiingen in de lever, peritoneum en pleuraholte) werd behandeld met sunitinib 50 mg per dag gedurende 4-6 weken. Na drie behandelcyclussen werd sunitinib vanwege trombocytopenie gestaakt. Een aantal maanden later werd sunitinib herstart waarna na twee weken de patiënt rechtzijdig hartfalen ontwikkelde, met klachten als dyspneu, oedeem, ascites en bilaterale pleurale effusie. Door middel van rechterhartkatherisatie werd PAH vastgesteld (pulmonale arteriële systolische druk (PAPS) = 44 mmHg (normaalwaarde <35 mmHg), CI = 5.9 l/min/m² (normaalwaarde 2.6-4.2 L/min/m²)). Ook werd er tijdens de behandeling met sunitinib een afwijkende saturatie gemeten wat wees op een arterioveneuze (AV)-shunt. - De hartfunctie was voor behandeling met sunitinib normaal. - Vanwege de progressie van de uitzaaiing in de lever werd besloten sunitinib nogmaals te herstarten. Na de tweede behandelcyclus (dag 10) ontstond het klinisch beeld van hartfalen (PAPS = 60 + 20 mmHg) waarna met een hartkatheterisatie een nieuwe AV-shunt werd ontdekt. Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat sunitinib door modificatie van vaten een AV-shunt in het tumorweefsel heeft veroorzaakt. Mogelijk is de AV-shunt vervolgens weer de oorzaak voor het ontstaan van de PAH. - Er is geen beeldmateriaal van de AV-shunt (CT-scan, color doppler echo) beschikbaar.

	Opmerkingen KNMP • Een AV-shunt is een abnormale verbinding tussen de arteriële en veneuze vaten die de systemische circulatie omzeilt. • Het is niet bekend of er sprake is van een voorgeschiedenis van PAH of van andere PAH gerelateerde klachten. • Ontstaan van PH kan gerelateerd zijn aan de tumorprogressie.[1] [1] McHugh S, Vanchiere C, Oliveros E, Islam S, Luceno S, Vaidya A, Forfia P. Malignancy-Related Pulmonary Hypertension Presenting as a Pulmonary Veno-Occlusive-Like Syndrome: A Single-Center Case Series. JACC Case Rep. 2021 Jul 7;3(7):1044-1050.
Sekar A. A Case of bevacizumab-associated pulmonary hypertension. American college of chest PAHsicians. 2022. Case report	Resultaten • Case report: een 48-jarige man met een voorgeschiedenis van uitgezaaide darmkanker met peritoneale carcinomatosis, diep-veneuze trombose en darmobstructie werd met progressieve vermoeidheidsklachten en benauwdheid bij inspanning opgenomen. • Voor de opname werd de man gedurende 17 maanden behandeld met bevacizumab. • Bij aankomst was er sprake van hypoxie waarvoor 3 liter zuurstof werd gegeven. Er werd PAH vastgesteld. Bij de beschreven opname was de PAP 87 mmHg (normaalwaarde <20 mmHg) en de ejectiefractie van het hart 55-60% (normaalwaarde ±70%) met een ernstig verlaagde rechterventrikelfunctie. • Ondanks therapie met enoxaparine en sildenafil ging de conditie van de patiënt achteruit, wat heeft geleid tot zijn overlijden. Opmerkingen KNMP • De hemodynamische parameters (PAP, ejectiefractie etc.) voor de opname zijn niet bekend. • Het is niet bekend of er sprake is van een voorgeschiedenis van PAH of van andere PAH gerelateerde klachten. • Ontstaan van PH kan gerelateerd zijn aan de tumorprogressie.[1] Een andere mogelijk oorzaak of risicofactor is een trombo-embolische gebeurtenis in voorgeschiedenis. [1] McHugh S, Vanchiere C, Oliveros E, Islam S, Luceno S, Vaidya A, Forfia P. Malignancy-Related Pulmonary Hypertension Presenting as a Pulmonary Veno-Occlusive-Like Syndrome: A Single-Center Case Series. JACC Case Rep. 2021 Jul 7;3(7):1044-1050.
Richter MJ, Ewert J, Grimminger F, Ghofrani H, Kojonazarov B, Petrovic A, et al. Nintedanib in Severe Pulmonary Arterial Hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018. Volume 198; no 6: 808-810. Letter to the editor	Resultaten • In deze studie is het effect van nintedanib onderzocht voor de behandeling van PAH. • Vier PAH patiënten (idiopathische PAH, n =3 en PAH t.g.v. een congenitale hartziekte, n =1) kregen nintedanib in de dosering 2 maal daags 100 mg (n=2) of 2 maal daags 150 mg (n=2). • Alle patiënten werden reeds behandeld met een triple of quadruple PAH therapie. • Voor en 6-9 maanden na start van nintedanib is er bij alle patiënten een rechterhartkatheterisatie uitgevoerd; Bij vier patiënten daalden de CI (case 1-4), en bij drie patiënten steeg de PVR (case 2-4). Een additionele katheterisatie is bij twee patiënten, 3 maanden na staken van nintedanib, uitgevoerd; de PVR (case 1 en 3) was afgenomen en de CI (case 3) was gestegen. Zie ook onderstaande

	figuur afkomstig uit het artikel: Opmerkingen auteurs Het werkingsmechanisme van nintedanib draagt mogelijk bij aan het induceren van PAH door het bevorderen van endothele dysfunctie en verlies van vasculaire integriteit. Opmerkingen KNMP De indicatie PAH t.g.v. congenitale hartziekte valt buiten de indicatie van deze contra-indicatie (pulmonale arteriële hypertensie of chronische trombo-embolische pulmonale arteriële hypertensie)
--	---

SPC	Resultaten/ opmerkingen
Bron	Bijwerkingen:
Iclusig 08-02-2018	Zeer vaak: dyspneu, hoesten Vaak: longembolie, pleurale effusie, epistaxis, dysfonie, pulmonale arteriële hypertensie

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