



Pulmonale hypertensie: Proteasoomremmers

Afkorting: omschrijving afkorting

PAH: pulmonale arteriële hypertensie

PAP: pulmonale arteriële druk

RVSP: rechter ventriculaire systolische druk

MM: multipel myeloom

Datum literatuursearch: 12-05-2023

CONCLUSIE

Bewaken. Er zijn meerdere case-reports die een situatie beschrijven waarin een patiënt PAH kreeg tijdens een behandeling met voornamelijk carfilzomib. Dit is ook het enige middel dat in de PAH-richtlijn expliciet wordt benoemd en waarbij PAH in de SPC duidelijk wordt vermeld. Desondanks komt ook bortezomib, weliswaar in mindere mate, naar voren in de case-reports.

Gezien de vermelding in de internationale richtlijn en enkele ondersteunende case-reports raden deskundigen op het gebied van pulmonale hypertensie aan om de groep proteasoomremmers te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onder de proteasoomremmers vallen bortezomib, carfilzomib en ixazomib.

Een mogelijke verklaring voor carfilzomib-geïnduceerde PAH is dat carfilzomib kan leiden tot dosisafhankelijke veranderingen in stikstofmonoxide-synthase in het endotheel, waardoor er minder stikstofmonoxide beschikbaar is. Hierdoor neemt de vasodilatatie af. De dosisafhankelijkheid van dit mechanisme zou verklaren waarom de klachten bij sommige patiënten reversibel zijn (begin van therapie, lagere cumulatieve dosis), en bij anderen niet. [Yang] Een ander mogelijk mechanisme is dat de oxidatieve stress die ontstaat door de proteasoomremming van het endotheel kan leiden tot vasculaire disfunctie en verhoogde vasculaire spierspanning. [Yang] Een derde mogelijke verklaring voor het ontstaan van PAH door carfilzomib, is dat proteasoomremmers kunnen leiden tot intracellulaire accumulatie van verkeerd gevouwen eiwitten, wat bijdraagt aan de apoptose van cardiomyocyten. [McGregor] Tot slot zou proteasoomremming kunnen leiden tot accumulatie van cytokines, wat PAH veroorzaakt. [Akosman]

Een groepseffect van proteasoomremmers op PAH is mogelijk gezien het mechanisme. De reden dat PAH vaker wordt gezien bij carfilzomib dan bij bortezomib, kan liggen aan de irreversibele en zeer potent inhiberende aard van carfilzomib. [McGregor]

Dierstudies naar gebruik van carfilzomib als behandeling van PH zijn niet meegenomen in dit rapport. Mogelijk wordt er een positief effect op PH gezien door de lage doseringen die bij deze studies zijn gebruikt [Hrustanovic]

Proteasoomremmers worden gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom (MM). Een onderzoek heeft uitgewezen dat MM zelf ook PAH kan veroorzaken. [1].

[1]: Krishnan U, Mark TM, Niesvizky R, Sobol I. Pulmonary hypertension complicating multiple myeloma. *Pulm Circ.* 2015 Sep;5(3):590-7.

PICO

P(atient)	Patiënt met pulmonale hypertensie
I(ntervention)	Proteasoomremmers (bortezomib, carfilzomib, ixazomib)
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder pulmonale hypertensie
O(utcome)	Verergering 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 ((protease inhibitors) OR bortezomib OR carfilzomib OR ixazomib)

EMBASE: (pulmonary hypertension/mj OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension/mj) AND (protease inhibitors/mj OR bortezomib/mj OR carfilzomib/mj OR ixazomib/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn enkele case-reports opgenomen waarin beschreven wordt hoe een patiënt PAH kreeg na behandeling met een proteasoomremmer.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Desmarais T, Yang J, Narezkina A, Fernandes T. Etiology of pulmonary hypertension in multiple myeloma: A case series and literature review. <i>Respir Med.</i> 2023 Jan;206:107071. Retrospectief dossieronderzoek	Resultaten - Retrospectief dossieronderzoek waarin is gekeken naar het ontstaan van PAH bij patiënten met MM. 11 patiënten met MM, PAH en ondergane rechterhartkatheterisatie werden geïnccludeerd. Bij twee patiënten lijkt carfilzomib de oorzaak van de PAH te zijn geweest, omdat PAH ontstond na initiatie van carfilzomib. In beide gevallen verbeterde de pulmonaire druk na het staken van carfilzomib. Voor één van deze patiënten was therapie voor PAH noodzakelijk, mogelijk kwam dit door verergering van MM. Beide patiënten hadden voorafgaand aan de therapie met carfilzomib reeds PAH, wat verergerde na de diagnose MM. Opmerkingen auteurs - Lange-termijn follow-up bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die geassocieerd zijn met PAH wordt aanbevolen, net als herhaalde echo's bij patiënten die tekenen van PAH laten zien. Opmerkingen SHB - De 2 cases met carfilzomib geïnduceerde PAH zijn dezelfde cases als beschreven door Yang.
Rago A, Siniscalchi A, Tordi A, Andrizzi C, Campagna S, Caravita di Toritto T. Pulmonary arterial hypertension in a patient with multiple myeloma during carfilzomib treatment: in search of better management. <i>Tumori.</i> 2021 Dec;107(6):NP37-NP40. Case report	Resultaten Case report van een 65-jarige man die PAH ontwikkelde na behandeling met carfilzomib en dexamethason. Eerder had de patiënt al een behandeling gehad met onder andere bortezomib en dexamethason, waarbij geen melding is gedaan van ontstane PAH. Voorafgaand aan de therapie met carfilzomib had de patiënt milde hypertensie, een normale ejectiefractie van 65% en geen symptomen van cardiovasculaire problematiek. Zestien dagen na de start van de derde behandelcyclus ontwikkelde de patiënt kortademigheid en hoest. De cumulatieve dosis van carfilzomib was op dat moment 1500 mg. De systolische bloeddruk van het rechterventrikel (RVSP) was 78 mmHg. Een maand na het staken van de behandeling verbeterde de klinische symptomen en de

	RVSP daalde met 40 mmHg en was na enkele maanden gedaald tot normaal (37mmHg). Opmerkingen auteurs - Het is aan te bevelen iedere twee tot drie cycli een echocardiogram te maken Opmerkingen SHB - Naast carfilzomib werd ook dexamethason gegeven. Corticosteroïden zijn beoordeeld als niet gecontra-indiceerd bij PH.
Yang JZ, Buckstaff T, Narezkina A, Fernandes TM. Carfilzomib-associated pulmonary arterial hypertension in multiple myeloma. <i>Pulm Circ.</i> 2021 Sep 29;11(4): 1-3. Case report	Resultaten - Twee case reports van patiënten die PAH ontwikkelden na behandeling met carfilzomib. - In de eerste casus werd een 59-jarige vrouw behandeld met carfilzomib, daratumumab en dexamethason. Voorafgaand aan deze behandeling had de patiënt o.a. bortezomib gehad, waarbij ze een normale rechterventrikelfunctie had en een RVSP van 34 mmHg. Na de vierde cyclus carfilzomib ontstond benauwdheid bij inspanning. De rechterventrikelfunctie bleek verminderd en de RVSP was 74 mmHg. Na staken van carfilzomib verdween na circa 4 maanden de PAH en bijbehorende symptomen. De patiënt had cumulatief 496 mg/m² carfilzomib toegediend gekregen. - In de tweede casus werd een 56-jarige vrouw behandeld met carfilzomib. Na vier maanden behandeling ontwikkelde de patiënt benauwdheid en bleek de RVSP 120 mmHg te zijn. Na vaststelling van het ontstaan van PAH werd carfilzomib gestaakt en een behandeling met sildenafil en macitentan gestart. Na twee maanden was de RVSP 38 mmHg en de macitentan werd vervolgens gestopt. Een maand later was de RVSP weer verhoogd naar 70 mmHg. De patiënt had cumulatief 6133 mg/m² carfilzomib toegediend gekregen. Opmerkingen auteurs - Beide patiënten hadden in een eerder stadium al bortezomib gekregen, maar de PAH ontstond pas na behandeling met carfilzomib. Opmerkingen SHB - Voor patiënt 1 is de hartkatheterisatie één maand na staken van carfilzomib uitgevoerd, voor patiënt 2 is dit tijdens de behandeling van carfilzomib gedaan. Deze resultaten zijn dus niet vergelijkbaar. - Naast daratumumab werd ook dexamethason gegeven. Corticosteroïden zijn beoordeeld als niet gecontra-indiceerd bij PH.
Mcgregor PC, Boosalis V, Aragam J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: A case report. <i>SAGE Open Medical Case Reports</i> 2021 Jan 18; 9: 1-4. Case report	Resultaten Case report van een 71-jarige man die behandeld werd met carfilzomib, bendamustine en dexamethason. Eerder had de patiënt een behandeling met bortezomib gehad. Voorafgaand aan de therapie met carfilzomib werd een echo gemaakt waarop geen tekenen van PH gezien werden. 2 maanden na de start van deze behandeling ontstond acute dyspneu. Dit was na de vierde cyclus van de behandeling. Na een nieuwe echo bleek de patiënt o.a. een vergrote rechterventrikel en een verhoogde systolische PAP (geschat op 56-61 mmHg) te hebben. Vervolgens werd de behandeling met carfilzomib gestaakt en twee weken later was de gemiddelde PAP weer gedaald (28 mmHg, normaalwaarde voor de

	PAP is ≤ 20 mmHg). Anderhalve maand later waren rechterventrikel grootte en systolische functies weer normaal. Opmerkingen auteurs - De gemiddelde PAP werd niet direct gemeten. De auteurs vermoeden dat deze hoger dan 20 mmHg was. - Er kunnen in deze casus meer redenen zijn voor een verslechterde rechterventrikelfunctie, want de patiënt had obesitas, hypertensie en in de voorgeschiedenis een longembolie gehad. Opmerkingen SHB - Naast carfilzomib werd ook bendamustine en dexamethason gegeven. Corticosteroïden zijn beoordeeld als niet gecontra-indiceerd bij PH.
Akosman C, Ordu C, Eroglu E, Oyan B. Development of acute pulmonary hypertension after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and the review of the literature. Am J Ther. 2015 May-Jun;22(3):e88-92. Case report	Resultaten - Case report van een 57-jarige man die werd behandeld met bortezomib (1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8 en 11, en daarna iedere 21 dagen) en dexamethason (40 mg op dezelfde dagen als bortezomib). Drie dagen na de eerste dosis ontwikkelde de patiënt koorts, dyspneu, hypotensie en hypoxie. Na onderzoek bleek dat PAH was ontstaan met een geschatte systolische PAP van 70 mmHg. Na zes dagen was dit gedaald naar 40 mmHg. Na non-respons op andere behandelingen is opnieuw bortezomib aan de patiënt gegeven met 60 mg dexamethason, waarna geen verhoogde PAP ontstond. De maximale PAP was 35 mmHg. Opmerkingen auteurs - Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden kan de kans op longschade verminderen, omdat dit het mechanisme van pro-inflammatoire cytokines kan tegengaan. Opmerkingen SHB - Naast bortezomib werd ook dexamethason gegeven, waardoor het niet met zekerheid te zeggen is dat de PAH uitsluitend door bortezomib is ontstaan. - Naast bortezomib werd ook dexamethason gegeven. Corticosteroïden zijn beoordeeld als niet gecontra-indiceerd bij PH.
Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring. BMC Cancer. 2014 Dec 4;14:915. Case report	Resultaten - Retrospectieve studie naar de bijwerkingen van carfilzomib. Van 67 patiënten bleken 12 patiënten een cardiale of vasculaire bijwerking te hebben. Daarvan hadden 2 patiënten PAH. - Case-report van één van de patiënten die pulmonale hypertensie ontwikkelde. Een 72-jarige man werd 5 cycli behandeld met carfilzomib monotherapie, daarna werden cyclofosfamide, thalidomide en prednison hieraan toegevoegd. Na de derde cyclus met deze combinatietherapie kreeg de patiënt symptomen als hoest en kortademigheid. Een echo liet een RVSP van 55 mmHg zien en een vergrootte rechterventrikel met verminderde rechterventrikelfunctie. Voorafgaand aan de behandeling had de patiënt een RVSP van 35 mmHg en een normale rechterventrikelgrootte en -functie. Opmerkingen auteurs - Het is aan te raden om bij patiënten met cardiale risicofactoren de volgende onderdelen regelmatig te monitoren: cardiopulmonale symptomen (dyspneu, oedeem), bloeddruk, hartslag, saturatie, gewicht en viscositeit bij patiënten met veel tumormutaties.

	Opmerking SHB De patiënt kreeg naast carfilzomib ook cyclofosfamide, thalidomide en prednison toegediend, waardoor het niet met zekerheid te zeggen is dat de PAH uitsluitend door carfilzomib veroorzaakt is.
Tamura S, Koyama A, Shiotani C, Kurihara T, Nishikawa A, Okamoto Y, et al. Successful Bortezomib/dexamethason e Induction Therapy with Lenalidomide in an Elderly Patient with Primary Plasma Cell Leukemia Complicated by Renal Failure and Pulmonary Hypertension. Internal Medicine. 2014;53(11):1171-1175. Case report	Resultaten - Case-report van een 76-jarige man die behandeld werd met bortezomib, dexamethason en lenalidomide. De patiënt was eerder al gediagnosticeerd met chronisch hartfalen. Bij de start van de therapie was de gemiddelde PAP al verhoogd (59 mmHg). Na veertien dagen was de gemiddelde PAP verder verhoogd naar 69 mmHg. Lenalidomide is vervolgens gestaakt en de patiënt kreeg een behandeling met tolvaptan en furosemide. De PAH verbeterde niet en een nieuwe behandeling met beraprost en bosentan werd gestart. De gemiddelde PAP daalde naar 48 mmHg. Opmerkingen auteurs - De ontstane PAH bij deze patiënt is vermoedelijk geassocieerd met MM. Opmerkingen SHB - De behandeling met bortezomib wordt door de auteurs niet in verband gebracht met de verergering van de PAH.
Chulani S, Strachan P. Acute pulmonary hypertension after bortezomib therapy. Chest 2022 162(4): A2339-A2340 Case report Alleen abstract	Resultaten - Case report van een 57-jarige man die behandeld werd met bortezomib, dexamethason en lenalidomide. Voorafgaand aan de behandeling is een normale PAP en rechterventrikelfunctie en grootte gemeten. Tijdens de behandeling kreeg de patiënt klachten zoals dyspneu en pijn op de borst. De PAP bleek toen verhoogd (53/31 mmHg met een gemiddelde van 38 mmHg), waarna gestart werd met sildenafil en gestopt met bortezomib. Ook bleek de rechterventrikel vergroot en was de rechterventrikeldruk verhoogd (53/6 mmHg). Drie maanden later was de PAP gedaald naar 33/7 mmHg met een gemiddelde van 14 mmHg en was rechterventrikelfunctie en grootte hersteld.. Opmerkingen SHB - Naast bortezomib werd ook dexamethason gegeven en lenalidomide. Corticosteroïden zijn beoordeeld als niet gecontra-indiceerd bij PH.
Hrustanovic-Kadic M, Bilal J, El-Kersh K. Carfilzomib-Induced Pulmonary Hypertension. American Journal of Therapeutics 2020 27:6 (E693-E694). Case report Letter to the editor	Resultaten - Case report van een 77-jarige vrouw die behandeld werd met carfilzomib, pomalidomide en dexamethason. Voorafgaand aan de behandeling had de patiënt een geschatte RVSP van 26-31 mmHg. Gedurende zes maanden kreeg de patiënt 7 cycli van deze behandeling. Tijdens een controle bleek de RVSP te zijn gestegen naar 65-70 mmHg en het rechterventrikel te zijn vergroot. Naar aanleiding hiervan werd de carfilzomib gestaakt, terwijl de behandeling met de andere twee middelen continueerde. Op de vijfde en achtste maand na staken van carfilzomib bleek de RVSP weer gedaald naar 31-36 mmHg en waren rechterventrikel functie en grootte weer normaal. Opmerkingen SHB - Naast carfilzomib werd ook dexamethason en pomalidomide gegeven. Corticosteroïden zijn beoordeeld als niet gecontra-indiceerd bij PH.

Powelson J, Antkowiak M, Rehman HT. Pulmonary hypertension as a complication of carfilzomib therapy. Chest 2019 156:4 (A750). Case report Alleen abstract	Resultaten - Case-report van een 53-jarige man die werd behandeld met carfilzomib. De patiënt ontwikkelde kort na aanvang van de therapie klachten, zoals dyspneu en druk op de borst. Na onderzoek bleek de patiënt een systolische PAP van > 55 mmHg en vergroot rechterventrikel te hebben. Ook de wiggedruk bleek verhoogd (23 mmHg, normaalwaarde 4-12 mmHg). Opmerkingen auteurs - Het is moeilijk aan te tonen dat carfilzomib de oorzaak was van de PAH, maar gezien de tijdlijn lijkt dit wel aannemelijk. Opmerkingen SHB - De patiënt had hypertensie in de voorgeschiedenis.
---	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension	Mogelijke associatie met pulmonaire hypertensie: Selectieve proteasoomremmers (carfilzomib)
Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology	Carfilzomib can potentially cause cardiac, renal, and pulmonary toxicities. Careful assessment before initiating treatment with carfilzomib and close monitoring during treatment is recommended.
HOVON Concept richtlijn behandeling multipel myeloom 2021	Bij carfilzomib is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen. De te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (in geval van hartfalen cave cardiale toxiciteit van carfilzomib, streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Velcade (bortezimib) 04-06-21	4.8 Bijwerkingen Bij de behandeling van MM: Pulmonale hypertensie (zelden, $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) Bij de behandeling van mantelcellymfoom: Pulmonale hypertensie (soms, $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
SPC Kyprolis (carfilzomib) 15-06-22	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Pulmonale hypertensie Pulmonale hypertensie is gemeld bij patiënten die met Kyprolis werden behandeld. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. Evalueer zoals geïndiceerd. Stop Kyprolis in geval van pulmonale hypertensie tot herstel of terugkeer tot beginwaarde en overweeg op basis van een baten-risicobeoordeling of opnieuw met Kyprolis kan worden gestart (zie rubriek 4.2). 4.8 Bijwerkingen Pulmonale hypertensie (vaak, $\geq 1/100$, $< 1/10$)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	12 april 2024

