

Sunitinibgeïnduceerde hypertensie, trombotische microangiopathie en reversibele posterieure leukencefalopathiesyndroom

Auteurs E. Kapiteijn, A. Brand, J.R. Kroep en A.J. Gelderblom

Trefwoorden manifestaties van endotheliale schade, sunitinib

Samenvatting

In dit artikel wordt een 54-jarige patiënte beschreven met een suboptimaal behandelde hypertensie en een imatinibresistente gastro-intestinale stromaceltumor waarvoor behandeling met sunitinibmalaat werd gestart. Tijdens de laatste week van haar zesde 4-wekelijkse cyclus ontwikkelde ze oncontroleerbare hypertensie, visusverlies, epileptische insulden en haar laboratoriumuitslagen toonden een beeld passend bij trombotische microangiopathie (TMA). Een MRI van de hersenen liet tekenen zien van het reversibele posterieure leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS). De patiënte werd behandeld met intraveneus labetalol, nitroprusside en fenytoïne, en de sunitinib werd

gestopt. Later werden labetalol, enalapril en hydrochloorthiazide oraal gegeven. Tevens werden in totaal 6 eenheden 'fresh frozen plasma' in de eerste 4 dagen toegediend. De patiënte herstelde volledig. Deze casus toont dat sunitinib meerdere manifestaties (hypertensie, TMA en RPLS) van endotheliale schade kan veroorzaken. Gezien het toenemende gebruik van 'anti-vascular endothelial growth factor' (anti-VEGF)-middelen bij de behandeling van kankerpatiënten, moet men alert zijn op deze complicaties, omdat vroeger herkenning en snelle therapeutische interventie levensreddend kunnen zijn.

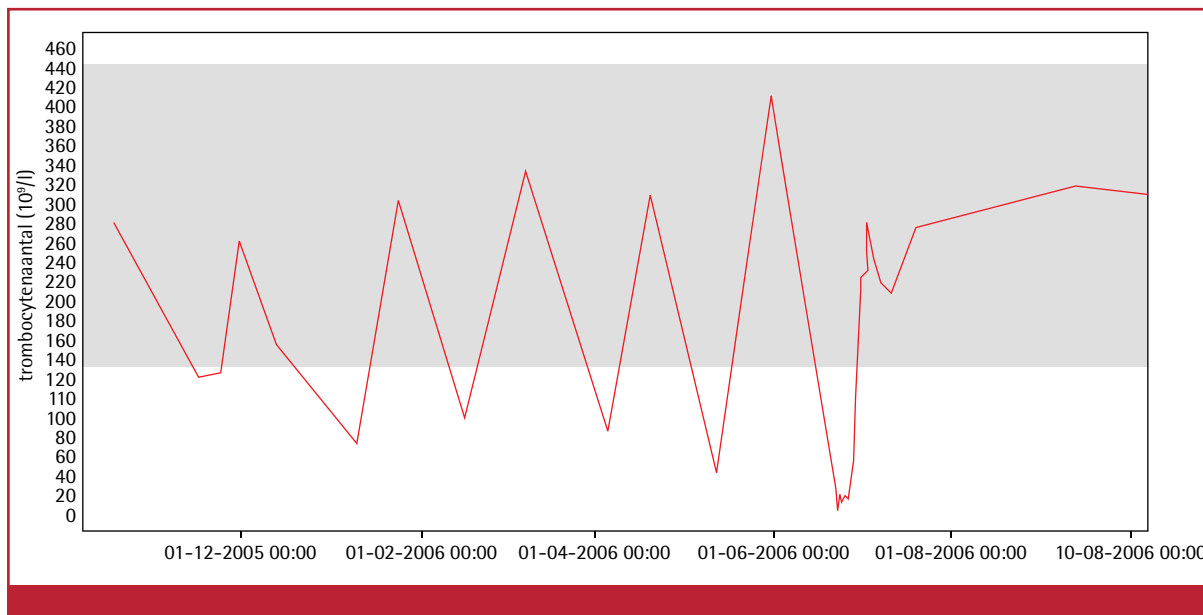
(*Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:247-51)

Inleiding

Small-moleculeremmers, ontworpen om tyrosinekinases die gemuteerd zijn of tot overexpressie komen in kankercellen intracellulair te remmen, hebben tot een betere behandeling geleid van onder andere chronische myeloïde leukemie, niercelcarcinomen en gastro-intestinale stromaceltumoren. Deze toegespitste therapie heeft geleid tot verbeterde antitumoractiviteit met minder toxische effecten dan traditionele chemotherapieschema's. Tyrosinekinaseremmers hebben echter ook een effect op normale varianten van tyrosinekinases in niet-kankercellen en dit kan leiden tot onverwachte toxiciteit.

Casus

Een 54-jarige patiënte met een suboptimaal behandelde hypertensie (bloeddruk 150/90) en een imatinibresistente gastro-intestinale stromaceltumor werd behandeld met sunitinibmalaat (Sutent[®], voorheen bekend als SU011248; Pfizer B.V.), een 'vascular endothelial cell growth factor receptor' (VEGFR)/c-kit/'platelet-derived growth factor receptor' (PDGFR)/FMS-like tyrosinekinase 3 (Flt3)-inhibitor). Sunitinib werd oraal gegeven in een dosering van 50 mg per dag gedurende een 4-wekelijks op- en een 2-wekelijks afschema sinds november 2005. Tijdens de 4-wekelijkse opcycli was er steeds trombocytopenie aanwezig, maar het



Figuur 1. Trombocytopenie geassocieerd met 4-wekelijkse opcycli van sunitinib bij de patiënte. Dit figuur is met toestemming van Oxford University Press overgenomen uit referentienummer 1.

trombocytenaantal herstelde zich tot een normale waarde gedurende het 2-wekelijkse afschema (zie *Figuur 1*).¹ Gedurende de behandeling met sunitinib werd er een regressie van 20% van de tumor gezien. Op 22 juni 2006, in de laatste week van de zesde 4-wekelijkse opkuur presenteerde de patiënte zich met visusverlies en epileptische insulsten. Haar bloeddruk was 210/110 mmHg. Er was geen papiloedeem aanwezig. De belangrijkste laboratoriumwaarden betroffen een hemoglobine waarde (Hb) van 7,5 mmol/l, een trombocytenaantal van $26 \times 10^9/l$, creatinine van $220 \mu\text{mol/l}$ en een lactaatdehydrogenase (LDH) van 6.505 U/l. In de perifere uitstrijk werden 18% schistocyten gezien. De D-dimeerwaarde was meer dan 5.000 ng/ml, de protrombinetijd bedroeg 12,7 seconden, de 'international normalized ratio' 1,1, de geactiveerde partiële tromboplastinetijd 24 seconden, het fibrinogeen 4,3 g/l en de 'a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13' (ADAMTS13)-activiteit gemeten op dag 2 was 40% (normaalwaarde 30-200%). Het reticulocytenaantal op dag 3 was $92 \times 10^9/l$ bij een Hb van 4,8 mmol/l. Een MRI van de hersenen op dag 1 toonde tekenen van posterieure leukocefalopathie met occipitale en pariëtale laesies met hoge intensiteit op een T2-gewogen scan (zie *Figuur 2*).¹

De hypertensie werd in eerste instantie behandeld met intraveneus labetalol en nitroprusside. De sunitinib werd gestopt. Later werden labetalol, enalapril

en hydrochloorthiazide oraal gegeven. In de eerste 4 dagen werden in totaal 6 eenheden 'fresh frozen plasma' (FFP) toegediend, in afwachting van de ADAMTS13-meting. Gedurende de daaropvolgende 6 dagen normaliseerde het trombocytenaantal ($247 \times 10^9/l$), het creatinine daalde naar $95 \mu\text{mol/l}$ en het LDH naar 1.036 U/l. De patiënte had geen insulsten meer onder fenytoïne en herstelde neurologisch volledig. Na ontslag op 11 juli 2006 werd de patiënte behandeld met opnieuw imatinib in een voor haar maximaal getolereerde dosering van dagelijks 800 mg. Na 4 maanden was er progressie van de tumor en werd overgaan op nilotinib in een fase III-studie. In verband met opnieuw progressie na 4 maanden werd teruggegaan naar imatinib. De patiënte onderging op 1 augustus 2007 nog een tumordebulking en ging nadien door met de imatinib. De tumor bleef echter na operatie progressief en uiteindelijk is de patiënte op 29 maart 2008 overleden.

Bespreking

Trombotische microangiopathie (TMA) kan veroorzaakt worden door maligne hypertensie, sepsis, uitgezaaide kanker, zwangerschap met of zonder (pre-) eclampsie of het 'hemolysis elevated liver-enzyme levels and a low platelet count' (HELLP)-syndroom. Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) worden ook gekenmerkt door TMA. Er wordt gedacht



Figuur 2. MRI-scan van de hersenen van de patiënte met posterieure leukoencefalopathie. Dit figuur is met toestemming van Oxford University Press overgenomen uit referentienummer 1.

dat TMA veroorzaakt wordt door een overmatige fragmentatie van erythrocyten die door een vernauwd vasculair lumen passeren. Dit gaat gepaard met fibrinoïde necrose en perivascuair oedeem. Tevens is er een overmatig trombocytenuitputting ten gevolge van geactiveerd en beschadigd endotheel.²⁻⁶ De plasmaconcentraties van ADAMTS13 zijn vaak erg laag bij TTP-patiënten. Patiënten met zulke lage plasmaconcentraties reageren over het algemeen goed op plasmaferese. Bij patiënten met een TMA ten gevolge van andere oorzaken lijkt een symptomatische behandeling het meest effectief.^{7,8}

Angiogeneseremmers kunnen de extracellulaire binding van VEGF aan de VEGFR blokkeren door anti-VEGF-antilichamen, (zoals bevacizumab), of ze kunnen de intracellulaire signaalroute van VEGFR verstoren door inhibitie van tyrosinekinases (zoals sunitinib). Sunitinib is een tyrosinekinaseremmer met als targets VEGFR-2 en PDGFR- β . Deze zijn beide de belangrijkste subtypes van VEGFR en PDGFR in de capillaire vasculatuur. De hypothese is dat sunitinib directe anti-VEGFR- en anti-PDGFR-effecten heeft die resulteren in schade aan het capillaire endotheel.

Recente casereports beschrijven het optreden van TMA gedurende de behandeling met VEGF-remmers.^{9,10} Frangie et al. vermeldden het optreden van

TMA tijdens behandeling met bevacizumab en sunitinib in verband met een gemetastaseerd niercancer. Het optreden van TMA en mesangiolyse (zoals bevestigd met een nierbiopsie in dit casereport) werd waarschijnlijk veroorzaakt door de inhibitie van de VEGFR-activering door anti-VEGF-antilichamen (bevacizumab) en door de inhibitie van de intracellulaire VEGFR-signalroute (sunitinib). Een studie van Sugimoto et al. suggereert dat downregulatie of neutralisatie van circulerend VEGF mogelijk een belangrijke rol speelt bij de inductie van hypertensie en proteïnurie bij patiënten met verschillende nierziekten, patiënten die anti-VEGF-middelen gebruiken en bij vrouwen met pre-eclampsie.^{11,12}

Recentelijk zijn meerdere publicaties verschenen over sunitinib en het optreden van hartfalen.^{13,14} Hierin wordt gesuggereerd dat het optreden van linkerventrikeldisfunctie het gevolg is van directe toxiciteit van sunitinib op de cardiomyocyten, die mogelijk wordt verergerd door hypertensie. De cardiovasculaire bijwerkingen waren bij de meeste gevallen medicamenteus te behandelen. Bij patiënten met coronaïrijden of cardiale risicofactoren moet men echter alert zijn op bovengenoemde bijwerkingen.¹⁴

Het reversibele posterieure leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) is een op MRI gebaseerde diagnose waarbij klinische symptomen kunnen optreden zoals bij de patiënte werden gezien. Het syndroom wordt meestal veroorzaakt door een hypertensieve trigger, zoals bij een zwangerschapsvergiftiging of bij het gebruik van immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine) of cytostatica (bijvoorbeeld cisplatin).^{15,16} RPLS wordt echter ook gezien bij normotensieve patiënten met een hypercoaguabele status, TTP of HUS.^{17,18} RPLS wordt waarschijnlijk veroorzaakt door beschadiging van cerebrale endotheelcellen en een verstoorde cerebrovasculaire autoregulatie, uiteindelijk leidend tot oedeem.¹⁵ Een gestoorde nierfunctie lijkt te predisponeren voor RPLS, mogelijk ten gevolge van een chronische uremie of volumeoverbelasting. Bij het RPLS laten T2-gewogen MRI-opnames, meestal op het hoogtepunt van de symptomen, karakteristieke diffuse hyperintensiteit zien in de pariëto-occipitale witte stof.¹⁶ Een belangrijk kenmerk van het RPLS is de reversibiliteit van de MRI-afwijkingen.¹⁵ Als adequate behandeling (zoals het starten van antihypertensiva of het stoppen van immunosuppressiva) evenwel wordt uitgesteld, bestaat er een groot risico op permanente neurologische schade door aanhoudende cerebrale infarcering of bloeding.^{19,20}

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Small-moleculeremmers, ontworpen om tyrosinekinases te remmen die gemuteerd zijn of tot overexpressie komen in kankercellen, hebben tot een betere behandeling geleid van onder andere chronische myeloïde leukemie, niercelcarcinomen en gastro-intestinale stromaceltumoren.
2. Angiogeneseremmers kunnen de extracellulaire binding van 'vascular endothelial cell growth factor' (VEGF) aan zijn receptor blokkeren door anti-VEGF-antilichamen (zoals bevacizumab), of ze kunnen de intracellulaire signaalroute van de VEGF-receptor verstoren door remming van tyrosinekinases (zoals sunitinib).
3. Sunitinib kan verschillende manifestaties van endotheliale schade veroorzaken (hypertensie, trombotische microangiopathie, het reversibele posterieure leuko-encefalopathiesyndroom en cardiotoxiciteit).
4. Gezien het toenemende gebruik van anti-VEGF-middelen in de behandeling van kankerpatiënten moet men beducht zijn op deze bijwerkingen, omdat vroege herkenning en snelle therapeutische interventie van levensbelang zijn.

Bij de beschreven patiënte waren verschillende predisponerende factoren aanwezig voor het RPLS: hypertensie, hypercoagulopathie, TMA en nierfalen. Hierdoor kan het effect van het stoppen van de sunitinib, het starten van antihypertensieve behandeling en het toedienen van FFP niet afzonderlijk worden geëvalueerd. De genomen maatregelen hebben wel geleid tot een volledig herstel van de patiënte.

In de literatuur wordt RPLS met hypertensie beschreven in relatie tot het gebruik van bevacizumab (Avastin®).²¹⁻²³ Mogelijk wordt dit veroorzaakt door een effect van deze VEGF-inhibitor op de bloed-hersenbarrière of door bevacizumabgeïnduceerde vasospasmen. Sorafenib (VEGFR-2/PDGFR-β/FLT3/c-Kit en RAF-kinase-inhibitor) kan eveneens RPLS veroorzaken.²⁴ Andere neurologische verschijnselen die geassocieerd zijn met sunitinib, betreffen het optreden van coma en reversibele cognitieve afwijkingen bij patiënten met een pre-existente arteriosclerotische leukencefalopathie.^{25,26}

Conclusie

Dit casereport beschrijft dat sunitinib multiple manifestaties van endotheliale schade kan veroorzaken (hypertensie, TMA en het RPLS). Gezien het toenemende gebruik van anti-VEGF-middelen bij de behandeling van kankerpatiënten moet men beducht zijn op deze bijwerkingen, omdat vroege

herkenning en snelle therapeutische interventie van levensbelang zijn.

Referenties

1. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol* 2007;18:1745-7.
2. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens Res* 2005;28:89-95.
3. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35.
4. Franchini M. Thrombotic microangiopathies: an update. *Hematology* 2006;11:139-46.
5. Baron JM, Baron BW. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its look-alikes. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005;3:868-74.
6. Kwaan HC, Boggio LN. The clinical spectrum of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:673-80.
7. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
8. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.

9. Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8:177-8.
10. Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1481-2.
11. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003;278:12605-8.
12. Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, George S, Maki RG, Quigley M, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:282-4.
13. Machiels JP, Bletard N, Pirenne P, Jacquet L, Bonbled F, Duck L. Acute cardiac failure after sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19:597-9.
14. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-9.
15. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
16. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77:24-8.
17. Yano Y, Kario K, Fukunaga T, Ohshita T, Himeji D, Yano M, et al. A case of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by transient hypercoagulable state induced by infection. *Hypertens Res* 2005;28:619-23.
18. Hawley JS, Ney JP, Swanberg MM. Thrombotic thrombocytopenic purpura-induced posterior leukoencephalopathy in a patient without significant renal or hypertensive complications. *J Postgrad Med* 2004;50:197-9.
19. Schwartz RB. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:1743.
20. Weingarten K, Barbut D, Filippi C, Zimmerman RD. Acute hypertensive encephalopathy: findings on spin-echo and gradient-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:665-70.
21. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006;354:980-2.
22. Ozcan C, Wong SJ, Hari P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006;354:980-2.
23. Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 2006;63:1475-8.
24. Govindarajan R, Adusumilli J, Baxter DL, El-Khoueiry A, Harik SI. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24:e48.
25. Arnaud L, Schartz NE, Bousquet G, Sarandi F, Verola O, Madelaine I, et al. Transient sunitinib-induced coma in a patient with fibromyxoid sarcoma. *J Clin Oncol* 2008;26:1569-71.
26. Van der Veldt, Van den Eertwegh AJ, Hoekman K, Barkhof F, Boven E. Reversible cognitive disorders after sunitinib for advanced renal cell cancer in patients with preexisting arteriosclerotic leukoencephalopathy. *Ann Oncol* 2007;18:1747-50.

Ontvangen 3 juli 2008, geaccepteerd 29 juli 2008.

Correspondentieadres

Mw. dr. E. Kapiteijn, fellow Oncologie
Mw. dr. J.R. Kroep, internist-oncoloog
Dhr. dr. A.J. Gelderblom, internist-oncoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Oncologie en Algemene Interne
Geneeskunde
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 34 86
E-mailadres: h.w.kapiteijn@lumc.nl

Mw. prof. dr. A. Brand, internist-hematoloog

Sanquin Bloedbank Regio Zuidwest
Afdeling Immunohematologie
Postbus 2184
2301 CD Leiden

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.