

Orale proteïnekinaseremmers gericht tegen o.a. angiogenese (VEGF-remmers): sunitinib, pazopanib, sorafenib, carbozantinib, axitinib en lenvatinib

Auteur(s): Sophie Bunschoek en Maaike Huizenga: expertisegebied urologie-oncologie
Jaar: 2026

Algemeen

Angiogeneseremmers kunnen ingedeeld worden in de monoclonale antilichamen (zoals bevacizumab) die intraveneus toegediend worden en de proteïnekinaseremmers of tyrosinekinaseremmers (TKI's) die oraal toegediend worden. Een groot aantal van de proteïnekinaseremmers grijpen in op meerdere eiwitten. Dit overzicht is gericht op de orale proteïnekinaseremmers die onder andere de angiogenese remmen, zoals sunitinib, pazopanib, sorafenib, carbozantinib, axitinib en lenvatinib.

Bij behandeling met orale VEGF-remmers kan cardiotoxiciteit optreden.

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt de volgende cardiotoxiciteit bij orale VEGF-remmers gemeld. Hierbij is gekeken naar alle verschillende middelen. Bij het ene middel kan het zijn dat een bepaalde toxiciteit meer voorkomt dan bij het andere middel, maar overall gelden de meeste bijwerkingen en incidentie voor alle middelen:

- Verminderde ejectiefraction (LVEF) (FCK >10%)
- (congestief) hartfalen (soms fataal) (FCK 1-10%)
- Hypertensie (>10% , bijv. bij axitinib >50)
- Bloedingen (>10%, bijv. axitinib 26 %)
- Trombo-embolische aandoeningen (1-10 %)
- Myocardischemie (1-10 %)
- Myocardinfarct (,01-10 %)
- TIA/CVA (1-10 %)
- Bradycardie (0,1-1%)
- Verlengd Qt-interval (0.1-1 %)
- TTP (0,01-0,1%)

Incidentie/prevalentie

VEGF-remmers geven een verhoogd risico op cardiotoxiciteit wat zich meestal uit als een arteriële trombotische events. In een analyse van Vallerio et al (2021) was de incidentie in het eerste jaar van de follow-up van VEGF-gerelateerde cardiotoxiciteit 9,79% (n=81), voornamelijk bestaand uit arteriële trombotische events, gevolgd door hartritmestoornissen, longembolieën en hartfalen. De incidentie van de meeste grote cardiovasculaire events had een plateau bereikt na zes maanden, maar arteriële trombotische events bleef de incidentie stijgen.

Meta-analyses laten zien dat een zeer klein percentage (1,5 tot 2,5%) van de cardiovasculaire toxiciteit bij orale VEGF-remmers fataal kan zijn. (Schultz et al., 2012; Sivendran et al., 2012) Waarbij in twee meta-analyse bloeding dan de meest voorkomende fatale toxiciteit is. In een andere meta-analyse waren de oorzaken meer divers zoals hartfalen, longembolieën en bloeding.

Wanneer kan je de cardiotoxiciteit verwachten?

De meeste cardiotoxiciteit verwacht je tijdens de behandeling.

Aanbevelingen voor, tijdens en na de behandeling

Voor

Er wordt geadviseerd om vóór behandeling de tensie te meten en eventuele hypertensie adequaat te behandelen met antihypertensiva. Het valt te overwegen om bij patiënten een uitgangswaarde van de

linkerventrikelfunctie te bepalen. Weeg voor aanvang van de behandeling af of bij aanwezigheid van risicofactoren voor dissectie of aneurysma (bv. hypertensie, een voorgeschiedenis van aneurysma) een behandeling is geïndiceerd (Zorginstituut Nederland, z.d.-b).

Tijdens

Tijdens behandeling met VEGF-remmers kan diverse cardiotoxiciteit voorkomen, afhankelijk per middel. Onder andere hypertensie, hartfalen, aneurysma's of dissectie, Qt-verlening en bloedingen worden beschreven.

Het wordt geadviseerd om tijdens behandeling regelmatig de bloeddruk te controleren. Een eventuele hypertensie moet worden behandeld met antihypertensiva. Bij een ongecontroleerde ernstige hypertensie wordt aanbevolen het middel qua dosering reduceren of te staken (Zorginstituut Nederland, z.d.-a). Bij ernstige, aanhoudende hypertensie ook denken aan het reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) en een MRI van de hersenen overwegen (Zorginstituut Nederland, z.d.-c).

Bloedingen of trombo-embolische events kunnen plaatsvinden. Controleer aan het begin van elke behandelcyclus het bloedbeeld. Vooral bij gelijktijdige behandeling met antistollingsmiddelen, wordt periodieke controle van de bloedplaatjes en PT of INR en een lichamelijk onderzoek aanbevolen (Zorginstituut Nederland, z.d.-a).

Bij ontwikkeling of achteruitgang van hartfalen staken van de behandeling overwegen. De dosering onderbreken of verlagen bij een ejectiefractie < 50% of > 20% onder de uitgangswaarde zonder klinisch bewijs voor hartfalen (Zorginstituut Nederland, z.d.-a).

Wees voorzichtig bij een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, bestaande hartziekte, bradycardie, een elektrolytstoornis of het gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het Qt-interval verlengen (Zorginstituut Nederland, z.d.-a).

Na

Wanneer er gestart is met antihypertensiva is het belangrijk om de bloeddruk te blijven vervolgen. Hiervoor wordt geen termijn en duur vermeld. Het wordt aanbevolen om de LVEF te monitoren na behandeling. Hiervoor wordt geen termijn en duur vermeld. Het wordt aanbevolen dit per patiënt te evalueren. Het profiel van de opgedane cardiotoxiciteit, de patiëntkenmerken zullen hiervoor bepalend zijn (Floyd & Morgan, 2024).

Literatuur

European Society of Cardiology (ESC) (2022) *ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)*. 43, 4229–4361 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Floyd, J., & Morgan, J. P. (2024, 21 juni). *Cardiotoxicity of cancer chemotherapy agents other than anthracyclines, HER2-targeted agents, and fluoropyrimidines*. UpToDate. Geraadpleegd op 23 juni 2024, van https://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-cancer-chemotherapy-agents-other-than-anthracyclines-her2-targeted-agents-and-fluoropyrimidines?search=proteinkinase%20remmers%20cardiotoxiciteit&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H1443964929

Teske, A. J., Linschoten, M., Kamphuis, J. A. M., Naaktgeboren, W. R., Leiner, T., Van Der Wall, E., Kuball, J., Van Rhenen, A., Doevendans, P. A., Cramer, M. J., & Asselbergs, F. W. (2018). *Cardio-Oncology: An overview on outpatient management and future developments*. *Netherlands Heart Journal*, 26(11), 521–532. <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1148-7>

Vallerio, P., Orenti, A., Tosi, F., Maistrello, M., Palazzini, M., Cingarlini, S., Colombo, P., Bertuzzi, M., Spina, F., Amatu, A., Lombardo, R., Prata, I., Scaglione, F., Vighi, G., Severgnini, B., Siena, S., Giannattasio, C., Boracchi, P., & Sartore-Bianchi, A. (2022). Major adverse cardiovascular events associated with VEGF-targeted anticancer tyrosine kinase inhibitors: a real-life study and proposed algorithm for proactive management. *ESMO Open*, 7(1), 100338. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100338>

Zorginstituut Nederland. (z.d.-a). *Sunitinib*. Geraadpleegd op 23 juni 2024 van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sunitinib#waarschuwingen-en-voorzorgen>

Zorginstituut Nederland. (z.d.-b). *Pazopanib*. Geraadpleegd op 23 juni 2024 van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/pazopanib#waarschuwingen-en-voorzorgen>

Zorginstituut Nederland. (z.d.-c). *Axitinib*. Geraadpleegd op 23 juni 2024 van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/axitinib#waarschuwingen-en-voorzorgen>