

Bevacizumab bij de behandeling van de ziekte van Rendu-Osler-Weber

Bevacizumab in the treatment of Rendu-Osler-Weber disease

S.M. Platvoet-Sijtsma en K.G. van der Hem

Samenvatting

De ziekte van Rendu-Osler-Weber, ook wel hereditaire hemorrhagische teleangiëctasieën genoemd, is een relatief zeldzame congenitale aandoening welke zich uit in de formatie van teleangiëctasieën in huid en slijmvliezen, alsmede arterio-veneuze vaatmalformaties in verschillende organen. Tot heden bestaat de behandeling voornamelijk uit 'supportive care' en lokale therapie. Sinds 2006 is er een aantal 'case reports' verschenen waarin een gunstig effect van bevacizumab (een VEGF-antagonist) wordt beschreven op de bloedingsneiging vanuit de vaatmalformaties. Ook wij beschrijven een patiënt met Rendu-Osler-Weber die opmerkelijk goed repondeerde op behandeling met bevacizumab. Het mogelijke werkingsmechanisme wordt uiteengezet.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:119-23)

Summary

Rendu-Osler-Weber disease, also known as hereditary hemorrhagic telangiectasia, is a relatively rare congenital condition that leads to formation of telangiectasia in skin and mucous membranes, as well as arteriovenous malformations in multiple organs. To date therapy consists mainly of supportive care and local therapy. Since 2006 several case reports have reported a beneficial effect of bevacizumab (a VEGF-antagonist) on bleeding tendency from arteriovenous malformations. We report another patient with Rendu-Osler-Weber responding remarkably well to treatment with bevacizumab. The possible mechanism of action is discussed.

Inleiding

Rendu-Osler-Weber (hereditaire hemorrhagische teleangiëctasieën), is een relatief zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door teleangiëctasieën in huid en slijmvliezen leidend tot epistaxis, gastro-intestinale bloedingen en ferriprive anemie, arterio-veneuze vaatmalformaties in verschillende organen en pulmonale hypertensie. Het is een autosomaal dominant overervende ziekte met een prevalentie variërend van bijna 1 op 40.000 in Noord-Engeland tot ongeveer 1 op 1.300 op de Nederlandse Antillen. De prevalentie in Nederland ligt rond 1 op 5.000.¹⁻³ De man-vrouwverhouding is 1:2. De diagnose kan klinisch

worden gesteld aan de hand van de zogenoemde Curaçao-criteria (zie *Tabel 1*).¹

Genetisch is een drietal mutaties bekend (zie *Figuur 1*, pagina 121). Type 1 is de meest ernstige vorm welke reeds op jonge leeftijd wordt gekenmerkt door epistaxis en arterioveneuze (AV)-malformaties in de longen en hersenen, veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor het endoglin (ENG)-eiwit. Type 2 wordt gekenmerkt door AV-malformaties in de lever en pulmonale hypertensie, als gevolg van een mutatie in het *activin-receptor-like-kinase-1* (ALK-1)-gen. Type 3 is een gecombineerd ziektebeeld met juveniele *polyposis coli* en wordt veroorzaakt door een mutatie

Auteurs: mw. drs. S.M. Platvoet-Sijtsma, AIOS interne geneeskunde, dr. K.G. van der Hem, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Zaans Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. S.M. Platvoet-Sijtsma, AIOS interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Zaans Medisch Centrum, Koningin Julianaplein 58, 1502 DV Zaandam, tel.: 075 650 27 79, e-mailadres: sytsma.s@zaansmc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bevacizumab, hereditaire hemorrhagische teleangiëctasieën, Rendu-Osler-Weber, therapie, VEGF

Key words: bevacizumab, hereditary hemorrhagic telangiectasia, Rendu-Osler-Weber, therapy, VEGF

Tabel 1. De Curaçao-criteria: klinische criteria ter diagnostiek van Rendu-Osler-Weber.

1. Herhaaldelijke, spontane epistaxis
2. Multipele teleangiëctasieën op karakteristieke plaatsen, zoals in het gelaat of de mondholte
3. Viscerale laesies, zoals gastro-intestinale teleangiëctasieën of arterioveneuze malformaties in longen, lever of hersenen
4. Een eerstegraads familielid met Rendu-Osler-Weber

De klinische diagnose 'Rendu-Osler-Weber' kan definitief worden gesteld wanneer 3 van bovenstaande criteria aanwezig zijn. Wanneer 2 criteria aanwezig zijn is de diagnose mogelijk. Bij minder dan 2 criteria is het onwaarschijnlijk dat een patiënt Rendu-Osler-Weber heeft.

in het *MADH-4*-gen, dat codeert voor het SMAD-4-eiwit. De eiwitproducten van genoemde genen zijn betrokken bij de 'transforming growth factor beta' (TGF- β)/'bone morphogenetic protein' (BMP) 'pathway' en komen voornamelijk tot expressie op vasculaire endotheelcellen. Deze 'pathway' heeft een belangrijke rol in de embryogenese, groei en differentiatie van cellen, waaronder de angiogenese.⁴⁻⁷ Het ziektebeeld Rendu-Osler-Weber kenmerkt zich klinisch bij uitstek door een gedisreguleerde angiogenese. De behandeling van Rendu-Osler-Weber bestaat uit 'supportive care', waaronder algemene maatregelen, zoals adequate bloeddrukregulatie en terughoudendheid met anticoagulantia. Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van (intraveneuze) ijzersuppletie, tranexaminezuur, oestrogenen en zo nodig erythrocytentransfusie. Bij recidiverende bloedingen uit AV-malformaties kunnen lokale therapieën zoals argonplasma-coagulatie (APC) en endovasculaire 'coiling' worden overwogen.⁵

In 2006 verscheen een 'case report' waarin werd beschreven dat een 73-jarige vrouw met Rendu-Osler-Weber, die bevacizumab ontving wegens een maligne mesothelioom, gedurende deze behandeling een significante afname van de bloedingsneiging uit de AV-malformaties vertoonde.⁸ Sindsdien is ruim een dozijn 'case reports' verschenen die dit opmerkelijke effect van bevacizumab bij patiënten met Rendu-Osler-Weber beschrijven.⁹⁻¹¹

'Case report'

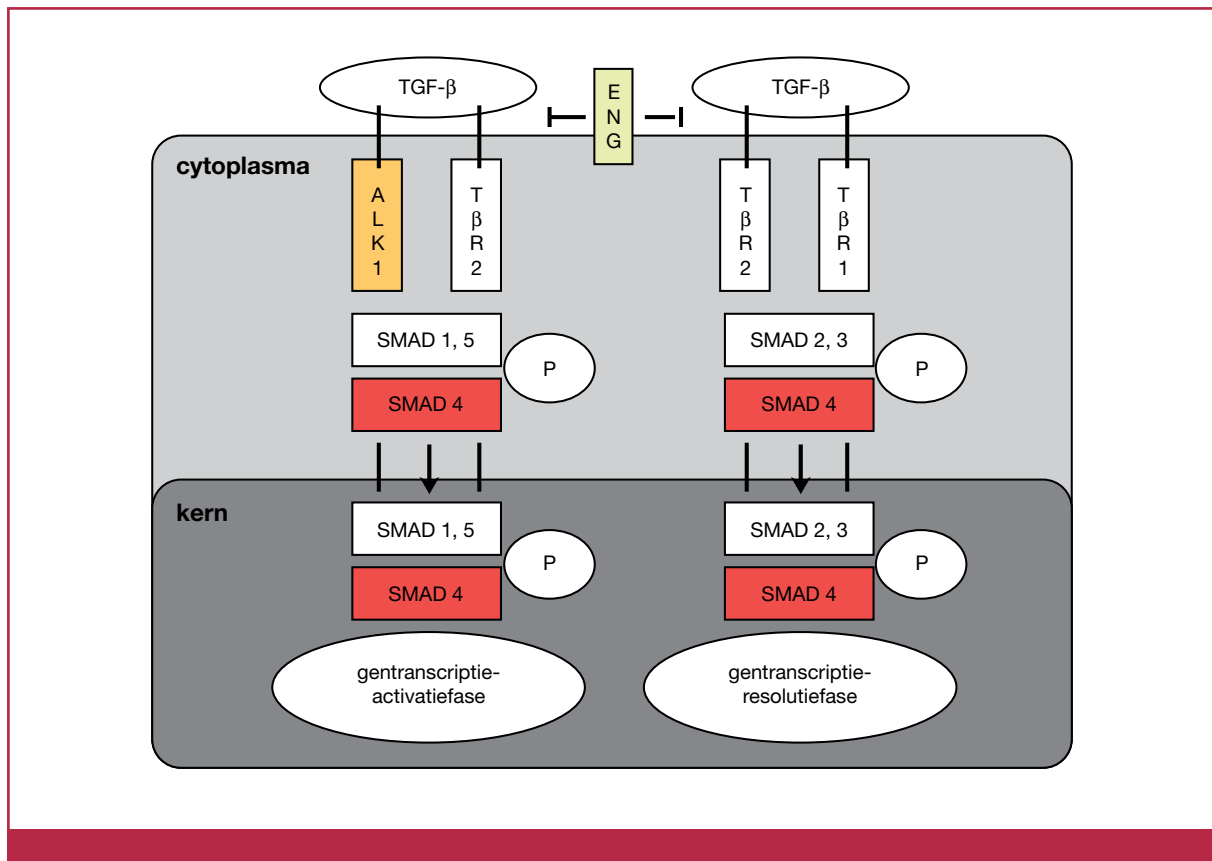
Een 53-jarige man met Rendu-Osler-Weber type 1 werd met regelmaat poliklinisch gezien wegens een persisterende ferriprievae anemie op basis van occult

gastro-intestinaal bloedverlies, ondanks tranexaminezuur viermaal daags 1.000 mg en vierwekelijkse 400 mg ferrioxidesaccharaat-infusies (vanwege orale ijzerintolerantie). In het verleden was hij behandeld met KNO-cauterisaties en verschillende malen argonplasmacoagulaties in het dunnedarmtraject.

Tevens was hij sinds 2006 bekend met een diffuus grootcellig B-cel-lymfoom (stadium IV-A, IPI 2) in complete remissie na een zestal R-iCHOP-14-chemotherapiekuren.

Vanwege de persisterende anemie werd in juni 2009 gestart met bevacizumab; de eerste 2 giften 10 mg/kg en vervolgens 5 mg/kg intraveneus elke 2 weken voor 5 giften in totaal. Met dit beleid normaliseerden binnen enkele weken het hemoglobine en ferritine (zie *Figuur 2*, pagina 122). Intraveneuze ijzersuppletie bleek nadien gedurende een jaar niet meer nodig en patiënt voelde zich opmerkelijk beter dan ooit. De frequentie van de epistaxis verminderde van minimaal dagelijks tot hooguit eens per week. Potentiële bijwerkingen, zoals hypertensie en proteïnurie, als gevolg van bevacizumab werden niet vastgesteld.

Helaas ontwikkelde hij in oktober 2010 een recidief diffuus grootcellig B-cel-lymfoom, waarop hij werd behandeld met DHAP/VIM/DHAP in combinatie met rituximab, waarna wederom een complete remissie werd bereikt, gevolgd door zevalin-BEAM en een autologe stamceltransplantatie in januari 2011. Voorafgaand aan zijn conditioneringsregime werd hij wederom behandeld met een viertal giften bevacizumab om een potentieel hemorrhagische diathese tijdens de trombopene fase met mucositis te minimaliseren. Het transplantatiebeloop was ongecompliceerd. Hierna heeft patiënt gedurende 8 maanden geen erythrocytentransfusies of intraveneuze ijzersuppletie meer ontvangen.



Figuur 1. De 'transforming growth factor beta pathway'. TGF-β bindt aan zijn receptoren; hetzij aan de heterodimeer ALK-1 - TβR2, hetzij aan de heterodimeer TβR1 - TβR2. Vervolgens worden de SMAD-eiwitten 1-5 gefosforyleerd, welke in de celkern doelgenen activeren. Bij Rendu-Osler-Weber type 1 is het endoglineiwit aangedaan, bij type 2 betreft de mutatie het *activin-receptor-like-kinase-1*-gen en bij type 3 is het *MADH-4*-gen gemuteerd, leidend tot een afwijkend SMAD-4-eiwit. ALK1=activin-receptor-like-kinase-1, ENG=endoglin, TGF-β='transforming growth factor beta', TβR1=TGF-β-receptor type 1, TβR2=TGF-β-receptor type 2.

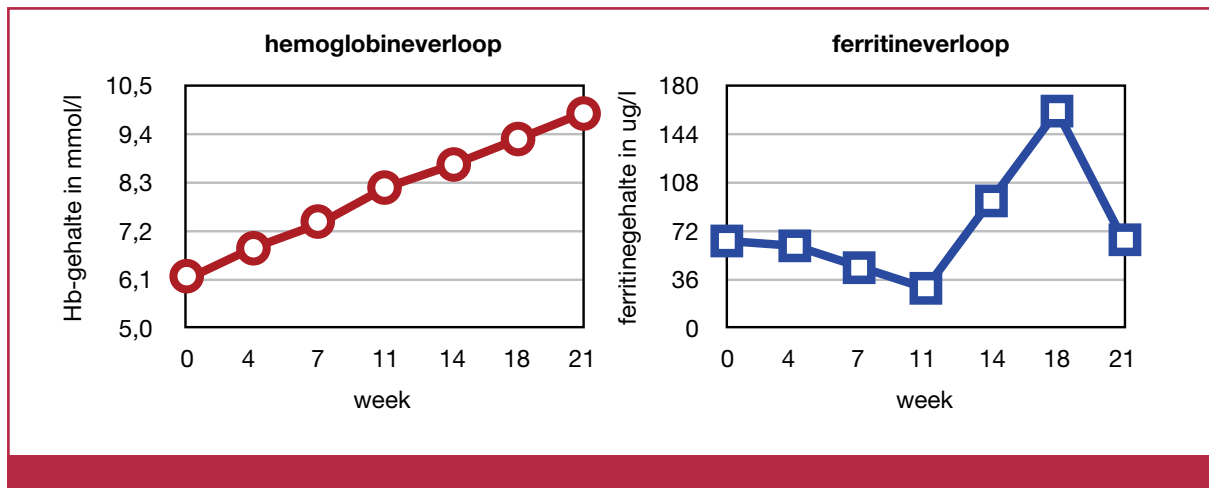
Beschouwing

Het is niet bekend op welke wijze bevacizumab leidt tot een afname in bloedingsneiging uit AV-malformaties bij patiënten met Rendu-Osler-Weber.

Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monokonaal antilichaam dat zich bindt aan 'vascular endothelial growth factor' (VEGF), dat daardoor wordt weggevangen uit de circulatie. Bevacizumab is momenteel in Nederland geïndiceerd voor de behandeling van verschillende gemetastaseerde maligniteiten, zoals het coloncarcinoom, mammacarcinoom, niet-kleincellig longcelcarcinoom en niercelcarcinoom. Daarnaast wordt het 'off-label' gebruikt bij de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De meest voorkomende bijwerkingen van het gebruik van bevacizumab betreffen dosisafhankelijke hypertensie en proteïnurie.¹² Daarnaast kan het gebruik van bevacizumab leiden tot

congestief hartfalen, met name wanneer het wordt gebruikt in combinatie met chemotherapeutische middelen zoals anthracyclines.^{13,14}

VEGF is van cruciaal belang bij de ontwikkeling en het in stand houden van het cardiovasculaire en lymfatische systeem. Wanneer VEGF aan zijn receptor bindt, leidt dit tot verhoogde vasculaire permeabiliteit, endotheelceloverleving, migratie en proliferatie.¹⁵ Bij Rendu-Osler-Weber-patiënten is zowel een verhoogde concentratie van VEGF als TGF-βaantoonbaar.^{16,17} Dit kan mogelijk worden verklaard door aangetoonde mutaties in de TGF-βreceptor, welke leiden tot verhoogde spiegels van TGF-β, wat een stimulator is voor de transcriptie van VEGF.^{16,17} Daarnaast zou VEGF-transcriptie kunnen worden geïnitieerd door potentiële weefselhypoxie binnen vaatmalformaties.¹⁸ Bevacizumab zou de hemorrhagische diathese van AV-malformaties kunnen verminderen door het weg-



Figuur 2. Het verloop van het hemoglobine- en ferritinegehalte gedurende bevacizumab-therapie.

Week 0 toont een uitgangshemoglobine (Hb)-gehalte van 6,2 mmol/l en een uitgangsferritinegehalte van 64 ug/l. Bevacizumab is toegediend in week 2, 4, 7, 9 en 11. Na het staken van de bevacizumab-toediening is er een verdere stijging van het Hb-gehalte. Venofer werd toegediend in week 2, 6 en 10.

vangen van VEGF uit de circulatie en daarmee stabilisatie van vaatpermeabiliteit induceren.¹⁵⁻¹⁷

Immuunmodulatoire geneesmiddelen (zogenoemde IMID's) zoals thalidomide en lenalidomide, zijn inmiddels ook aangetoond effectief bij Rendu-Osler-Weber. Hun werkingsmechanisme bestaat onder andere uit het verlagen van VEGF-transcriptie en daarmee circulerende VEGF-spiegels.¹⁹⁻²¹ Gespeculeerd kan worden dat tyrosinekinaseremmers (TKI's) van de VEGF-sigtaaltransductie-‘pathway’, zoals sunitinib en sorafinib, eveneens een gunstig effect zouden kunnen vertonen bij Rendu-Osler-Weber.

Het anti-hemorragisch effect van bevacizumab bij Rendu-Osler-Weber lijkt van tijdelijke aard. In onze ervaring hield dit effect ruim 6 maanden aan. Continue onderhoudstherapie lijkt blijvend werkzaam.²² De kosten van een kortdurende behandeling bestaande uit 4 giften bij een gemiddelde patiënt bedragen ongeveer € 5.000,-.

Conclusie

Rendu-Osler-Weber is een relatief zeldzame aandoening, waar tot voor kort geen gerichte therapeutische behandeling voor bestond. Uit deze en andere ‘case reports’ blijkt dat bevacizumab een opmerkelijk gunstig effect heeft op de bloedingsneiging. Doordat bevacizumab VEGF in de circulatie wegvangt, leidt dit tot een antagonering van de door VEGF geïnduceerde vasculaire permeabiliteit.

Referenties

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-7.
2. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, De Coteau PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet A* 2003;116:324-8.
3. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 1992;29:527-30.
4. Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost* 2010;8:1447-56.
5. Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008;14:1269-80.
6. Marchuk DA, Srinivasan S, Squire TL, Zawistowski JS. Vascular morphogenesis: tales of two syndromes. *Hum Mol Genet* 2003;12:97-112.
7. Goumans MJ, Liu Z, Ten Dijke P. TGF- β signaling in vascular biology and dysfunction. *Cell Res* 2009;19:116-27.
8. Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol* 2006;85:631-2.
9. Cruikshank RP, Chern BW. Bevacizumab and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Med J Aust* 2011;6:324-5.
10. Bose P, Holter JL, Selby GB. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2009;360:2143-4.
11. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, Tibballs J, Van den Driesen R, Delriviere L. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl* 2008;14:210-3.
12. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor:

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Een hemorrhagische diathese bij patiënten met Rendu-Osler-Weber kan opmerkelijk worden verminderd door een kortdurende behandeling met een VEGF-antagonist zoals bevacizumab.**

systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.

13. Yardley DA. Integrating bevacizumab into the treatment of patients with early-stage breast cancer: focus on cardiac safety. *Clin Breast Cancer* 2010;10:119-29.

14. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632-8.

15. Buysschaert I, Carmeliet P, Dewerchin M. Clinical and fundamental aspects of angiogenesis and anti-angiogenesis. *Acta Clin Belg* 2007;62:162-9.

16. Ciurulli A, Liso A, D'Ovidio F, Mestice A, Pasculli G, Rizzi R, et al. Vascular endothelial growth factor serum levels are elevated in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Haematol* 2003;110:29-32.

17. Sadick H, Riedel F, Naim R, Goessler U, Hörmann K, Hafner M, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β 1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica* 2005;90:818-28.

18. Sánchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Corbi A, Attisano L, Bernabéu C. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor-beta pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem* 2001;276:38527-35.

19. Pardali E, Goumans MJ, Ten Dijke P. Signaling by members of the TGF-beta family in vascular morphogenesis and disease. *Trends Cell Biol* 2010;20:556-67.

20. Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, Van den Brink S, Freitas C, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* 2010;16:420-8.

21. Bowcock SJ, Patrick HE. Lenalidomide to control gastrointestinal bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia: potential implications for angiodysplasias? *Br J Haematol* 2009;146:220-2.

22. Oosting S, Nagengast W, De Vries E. More on bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2009;361:931.

Ontvangen 19 januari 2012, geaccepteerd 14 maart 2012.