

Hartfalen tgv chemotherapie

CNE ICD en hartfalen

P.J. Perik

Agenda

- Voorbeeld uit de praktijk
- Achtergrond chemotherapie
- Soorten chemotherapie
- Type cardiotoxiciteit
 - Incidentie, prevalentie
 - Pathofysiologie
 - Risicofactoren
- Diagnostiek
- Therapie
- Richtlijnen

Casus

- Vrouw, 37 jaar
- Augustus 2005: slecht gedifferentieerd
mammacarcinoom, Ø 2 cm
 - Oestrogeen- en progesteronreceptor positief, HER2
positief
- September 2005: borstamputatie met
lymfeklierdissectie
 - 1/17 lymfeklieren micrometastase

Casus

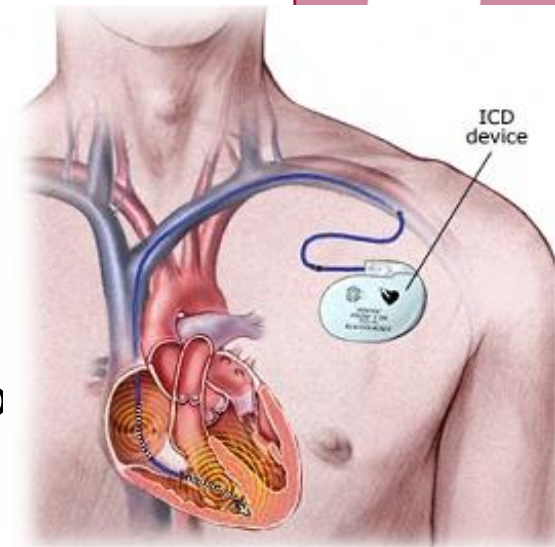
- Oktober 2005: start adjuvante chemotherapie met 4 kuren doxorubicine (= adriamycine), gevolgd door wekelijks paclitaxel + trastuzumab vanaf januari 2006
- Geen cardiale risicofactoren
 - Geen hypertensie, rookt niet, normaal serum cholesterol en negatieve familie-anamnese voor hartaandoeningen
- LVEF voor chemotherapie 51%

Casus

- Juli 2006: LVEF 36% en progressieve dyspnoe na 12 kuren paclitaxel + trastuzumab
 - Behandeling gestaakt en patiënte werd verwezen naar de cardioloog
- Echocardiogram:
 - Gedilateerde linker ventrikel met verminderde functie (LVEF 15-20%)

Casus

- Conclusie: cardiomyopathie ten gevolge van behandeling met chemotherapie
- Follow-up:
 - ICD
 - Cardiale medicatie: bumetanide, digoxine, captopril
 - Huidige behandeling voor mammacarcinoom: Zoladex en Arimidex (hormoontherapie)



Chemotherapie

- Chemotherapie is de behandeling van kanker met cytostatica
- Vaak wordt combinatietherapie toegepast
- Doelgerichte therapie / immunotherapie – ‘smart drugs’
 - Borstkanker – trastuzumab (Herceptin®)
- Chemoradiatie: gelijktijdig chemotherapie en radiotherapie

- Niet alleen effect op tumorcellen, maar ook op gezonde lichaamscellen, vooral snelgroeiende weefsels zoals slijmvliezen van darmen, mond, beenmerg, haarcellen

Hartschade door chemotherapie?

Denk aan chemotherapie als oorzaak van hartfalen bij patiënten die zijn behandeld met chemotherapie vanwege

- borstkanker
- zaadbalkanker
- leukemie
- maligne lymfoom
- sarcoom
- tumoren op kinderleeftijd
- bestraling van de thorax (bijv. borstkanker, totale lichaamsbestraling bij maligne lymfomen, longkanker)

Veelvoorkomende bijwerkingen

- Misselijkheid en braken
- Diarree
- Obstipatie
- Gingivitis
- Concentratiestoornissen
- Alopecia
- Infecties
- Anemie
- Bloedingen

Minder frequente bijwerkingen

- Zenuwstelsel, bijvoorbeeld paresthesieën
- Ogen, huid, nagels
- Nierinsufficiëntie
- Leverfalen
- Pulmonale toxiciteit
- Cardiale toxiciteit

Doel chemotherapie

- In-opzet curatief – genezend
- Aanvullend – adjuvant
- Neo-adjuvant, bijvoorbeeld chemotherapie voor operatie of radiotherapie
- Palliatief, gericht op klachtenvermindering

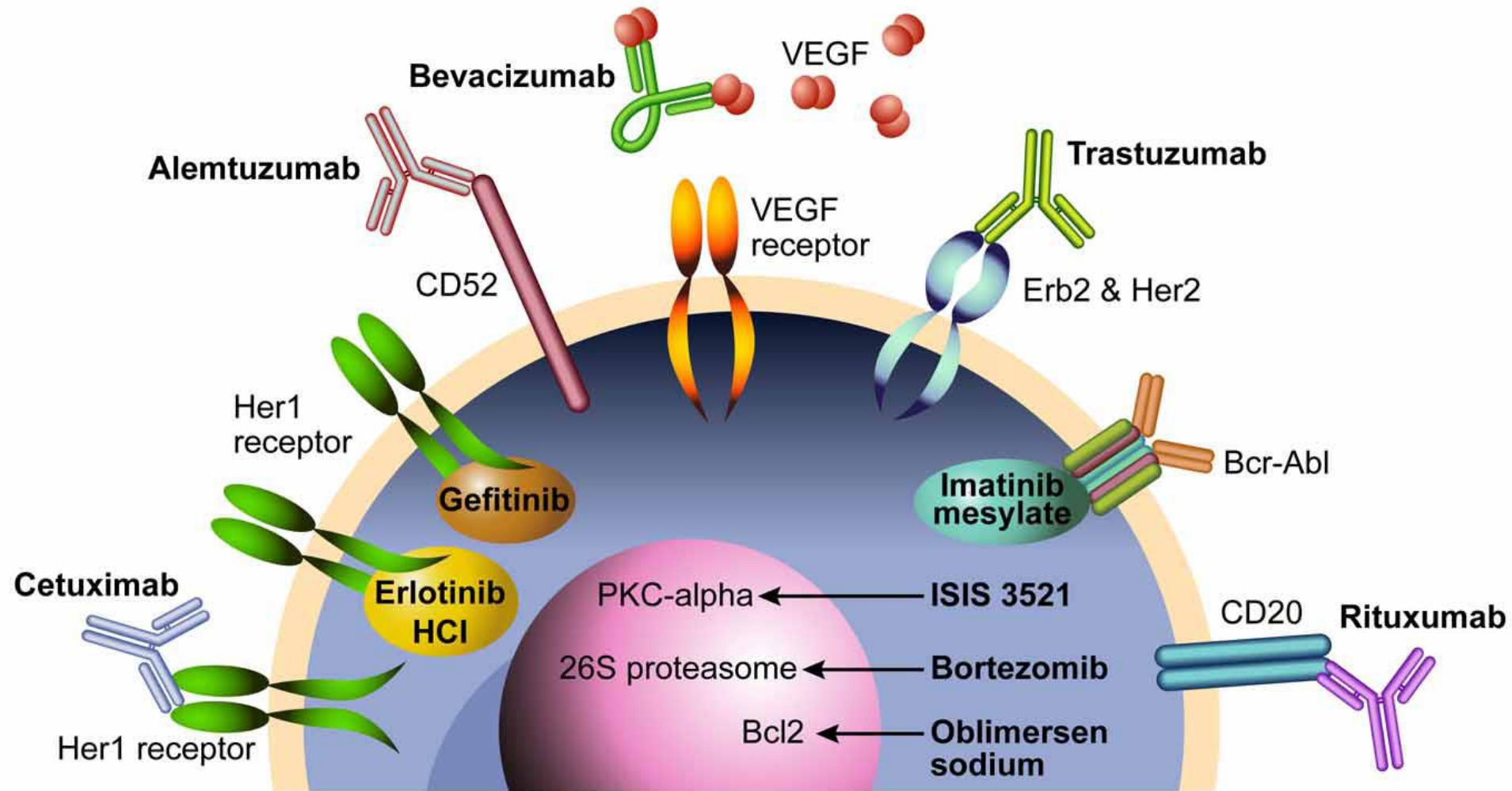
Toedieningsvormen

- Tabletten of capsules
- Intramusculair, subcutaan
- Intraveneus
- Transcutaan
- In het ruggenmerg
- In een lichaamsholte, bijvoorbeeld blaas

Chemokuur

- Serie toedieningen gevolgd door een rustperiode
- Hoge dosis chemotherapie, gevolgd door stamceltransplantatie
 - Bijvoorbeeld behandeling van maligne lymfoom

Targeted therapy



Cytostaticum		Indicatie	Cardiovasculaire bijwerking
Anthracyclines	Doxorubicine	Lymfoom	Hartfalen
	Daunorubicine	Leukemie	
	Epirubicine	Mammacarcinoom Ovariumcarcinoom Sarcoom	
	Mitoxantrone	Leukemie MS	
Pyrimidine analogen	Fluorouracil (5-FU) Capecitabine	Colorectaal carcinoom Mammacarcinoom	Coronairspasme, myocardischemie
Alkylerende agentia	Cyclofosfamide	Mammacarcinoom	Myocarditis
	Cisplatin	Urogenitale tumoren	Trombose, endotheelschade
Antimicrotubulaire agentia	Paclitaxel Docetaxel	Colorectaal carcinoom Mammacarcinoom Prostaatca	Bradycardie, Hartfalen (vooral icm doxorubicine)

Immunotherapie

Klasse / agens	Medicament	Indicatie	Cardiovasculaire bijwerking
Anti-HER2	Trastuzumab (Herceptin®)	Mammacarcinoom	Hartfalen
	Lapatinib	Maagcarcinoom	Hartfalen
	Peruzumab	Mammacarcinoom	Hartfalen
Angiogenese remmers	Bevacizumab	Gastro-intestinale tumoren	Hypertensie
	Sunitinib	Niercelcarcinoom	Endovasculaire schade
	Sorafenib	Hepatocellulair carcinoom	Endovasculaire schade
BCR-ABL remmers	Imatinib	Leukemie	Oedeem, hartfalen
	Dasatinib	Maagcarcinoom	QT verlenging
	Nilotinib	Maagcarcinoom	QT verlenging

Acuut hartfalen is zeldzaam

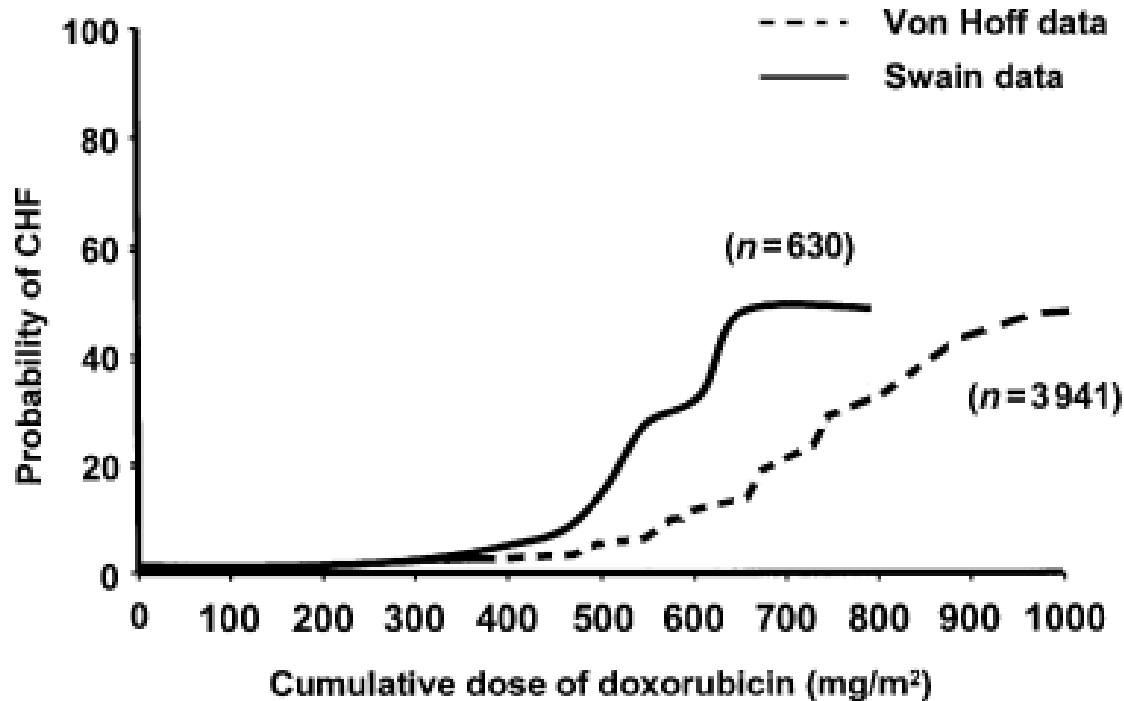
- Cyclofosfamide: vooral als onderdeel hoge dosis chemotherapie in kader stamceltransplantatie¹
- 5-fluorouracil: 5% acuut longoedeem²
- Anthracyclines³: <1% acuut hartfalen, vaak reversibel
 - mogelijk wel aanzet tot blijvende schade later
 - Incidentie vroeg ontstane, chronische toxiciteit 1,6-2,1%

1. Gottdiener et al. Arch Intern Med. 1981;141:758

2. Saif et al. Expert Opin Drug Saf. 2009;8:191

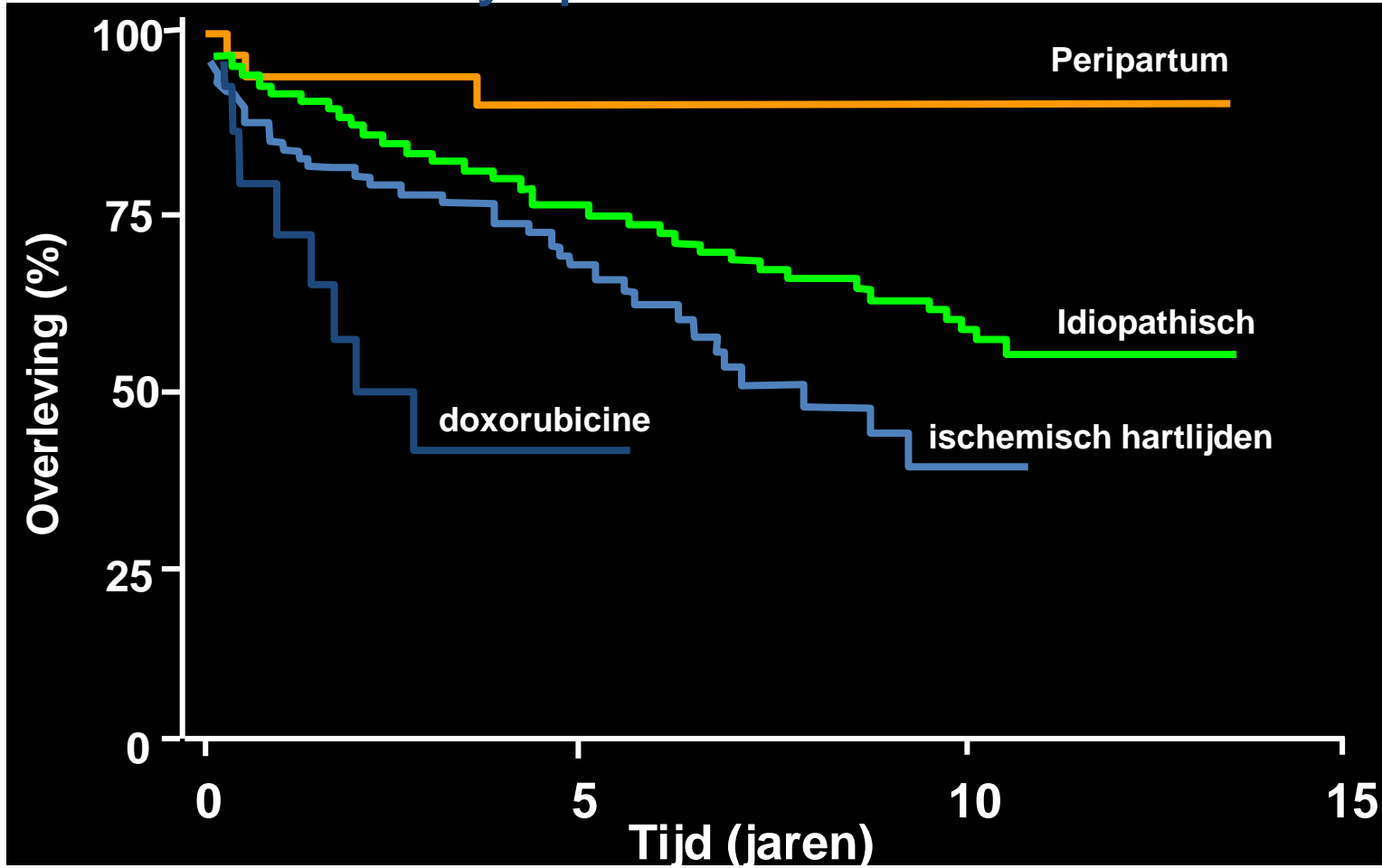
3. Wojnowski et al. Circulation. 2005;112:3754

Chronische anthracycline cardiotoxiciteit afhankelijk van cumulatieve dosis



Estimation of doxorubicin-induced CHF			
	400 mg/m ²	550 mg/m ²	700 mg/m ²
Von Hoff	3%	7%	18%
Swain	5%	26%	48%

Slechte prognose anthracycline cardiomyopathie



2 typen cardiotoxiciteit

Non-reversible damage type I

Pathophysiology

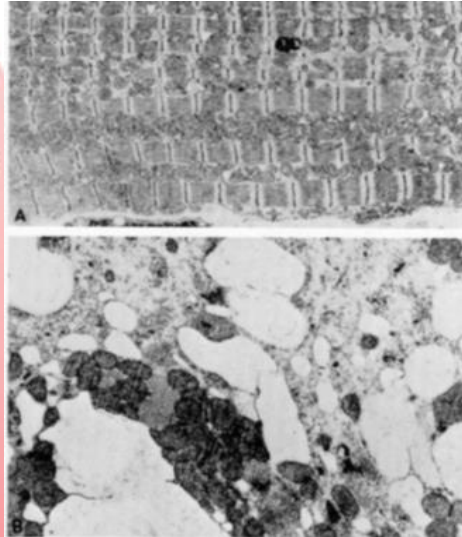
Cell loss (necrosis/apoptosis)

Manifestation

Cardiomyopathy / heart failure
myocardial infarction
thrombosis

Diagnosis

Injury marker release
progressive contractile dysfunction
cardiac remodeling



**Progressive
cardiovascular
disease**

Reversible dysfunction type II

Pathophysiology

cellular dysfunction
(mitochondrial/protein dysfunction)

Manifestation

Temporary contractile dysfunction
vasospastic angina
arterial hypertension

Diagnosis

No injury marker release
reversible contractile dysfunction
reversible arterial hypertension

**Normalization of
cardiovascular
function**

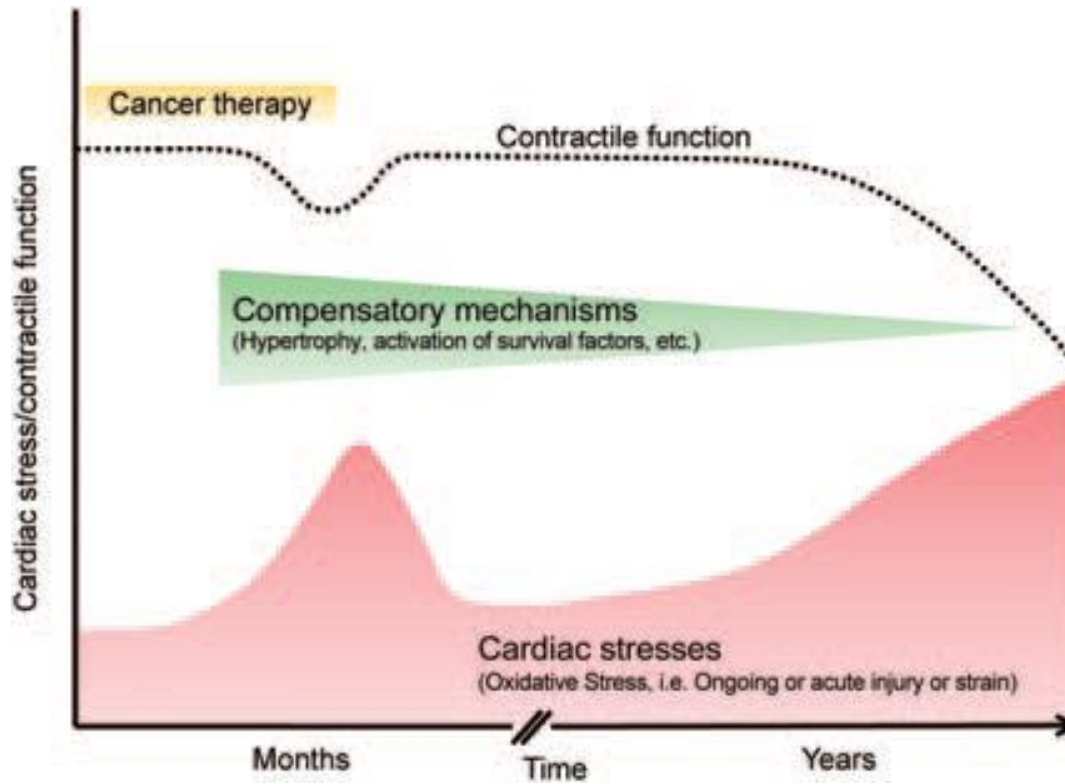
Hartfalen, mechanismen

Medicament	Frequentie	Mechanisme	Reversibiliteit
Anthracyclines	Gerelateerd aan cumulatieve dosis	Myocyt dood	Nee
Cyclofosfamide	Zeldzaam	Myocarditis	Gedeeltelijk
Cisplatin	Zeldzaam	Endotheelschade ?	Onbekend
Trastuzumab	Variabel	Disfunctie contractiele eiwitten	Ja
Lapatinib	Variabel	Disfunctie contractiele eiwitten	Ja
Bavacizumab	Zeldzaam	Hypertensie?	Ja
Sunitinib	Zeldzaam	Mitochondriale disfunctie	Gedeeltelijk
Sorafenib	Zeldzaam	Mitochondriale disfunctie	Onbekend
Imatinib	Zeldzaam	Mitochondriale disfunctie	Ja

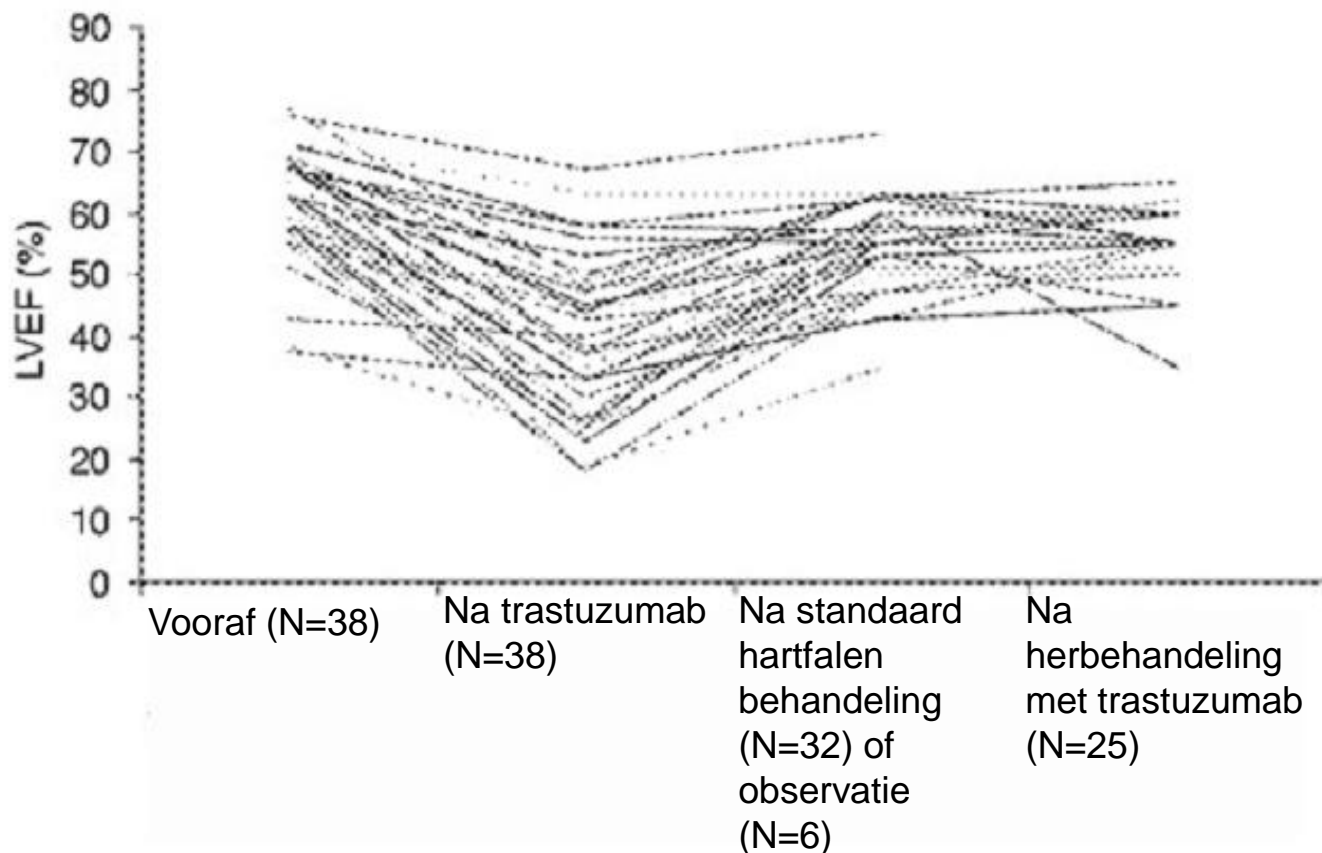
Risicofactoren anthracycline cardiomyopathie

- Gerelateerd aan behandeling:
 - Cumulatieve dosis
 - Dosis per kuur, frequentie en snelheid van infusie
 - Andere cardiotoxische behandelingen (bijv. combinatie cytostatica, radiotherapie)
- Patiëntgebonden:
 - Pre-existent cardiovasculair lijden
 - Hogere leeftijd, overgevoeligheid / metabole stoornissen
 - Risicogedrag

Beloop in de tijd

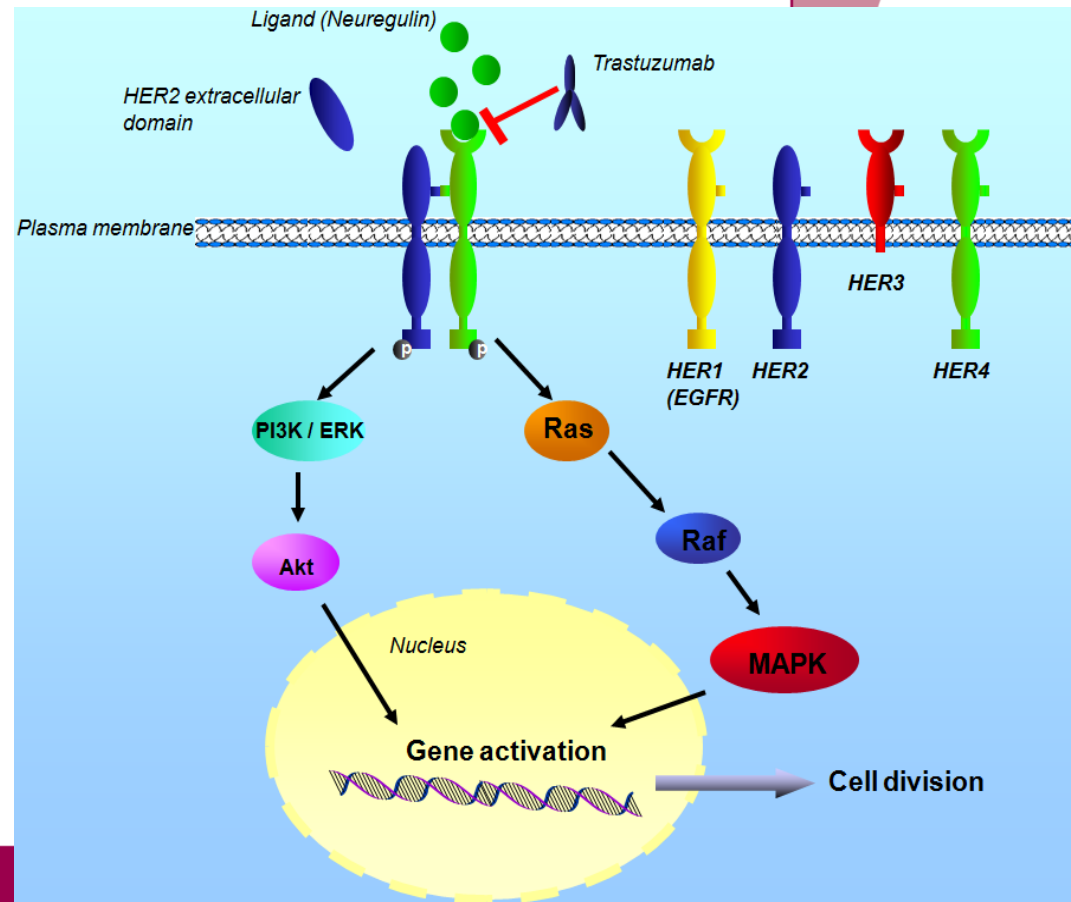


Reversibiliteit trastuzumab cardiotoxiciteit



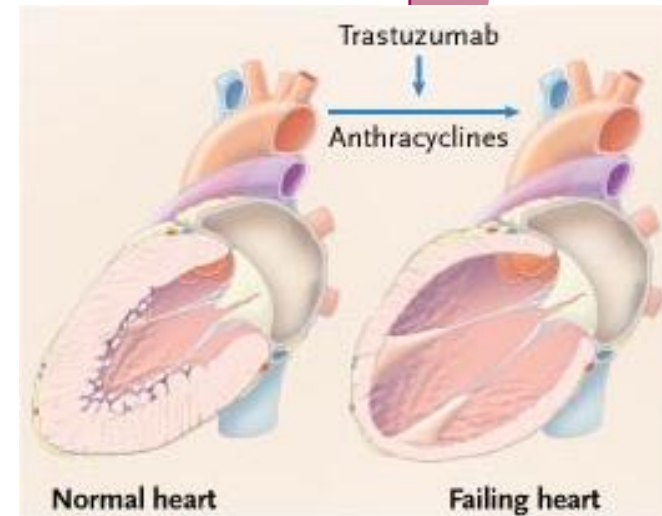
Type 2 cardiotoxiciteit ~ Trastuzumab

- Monoonaal antilichaam gericht tegen HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)
- Ca. 20% mammacarcinoom patiënten heeft tumor HER2-overexpressie
 - geassocieerd met prognose tov HER2-negatieve tumoren



Incidentie trastuzumab cardiotoxiciteit

- Fase 2 studie: 27% hartfalen bij combinatie met doxorubicine¹
- Adjuvante studies
 - Trastuzumab na anthracycline^{2,3}
 - Hartfalen 0,6 zonder vs. 3,6% met
 - LVEF daling 7 vs. 17%
 - Zonder anthracycline (docetaxel, carboplatin)⁴
 - Hartfalen 0,4%, LVEF daling 9,4%
 - Trastuzumab vooraf aan anthracycline⁵
 - Hartfalen 0%, LVEF daling 3,5%



Risicofactoren trastuzumab cardiotoxiciteit

Matig gedefinieerd

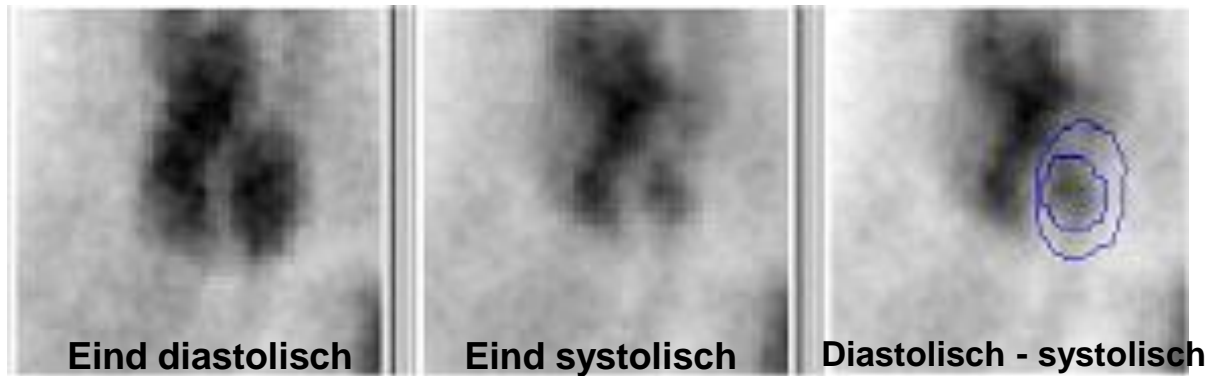
- Hogere leeftijd
- Lagere LVEF voor start trastuzumab
- Preëxistente cardiovasculaire aandoeningen
- Genetische polymorfismen HER2 gen (Val-655)?¹
- Korte tijd tussen anthracyclines en start trastuzumab?²
- Aanvullend radiotherapie?

1. Beauclair et al. Ann Oncol 2007;18:1335

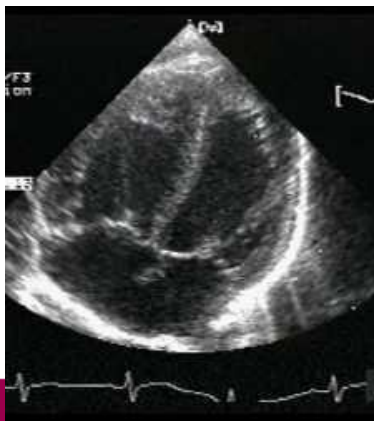
2. Guarneri et al. J Clin Oncol 2006;24:4056

Huidige detectiemethoden voor cardiotoxiciteit

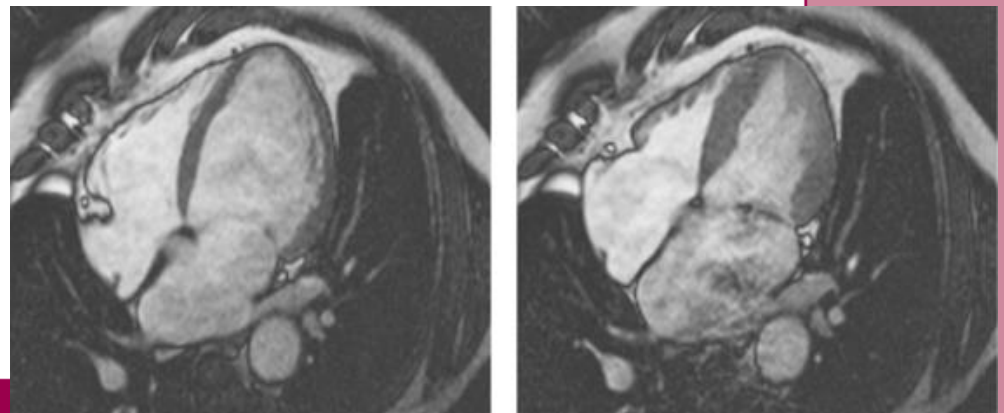
MUGA



Echo



MRI

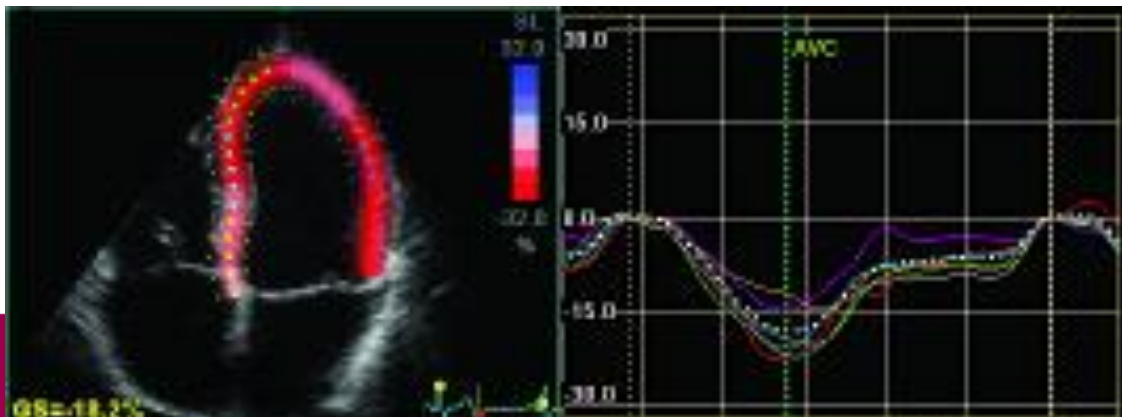
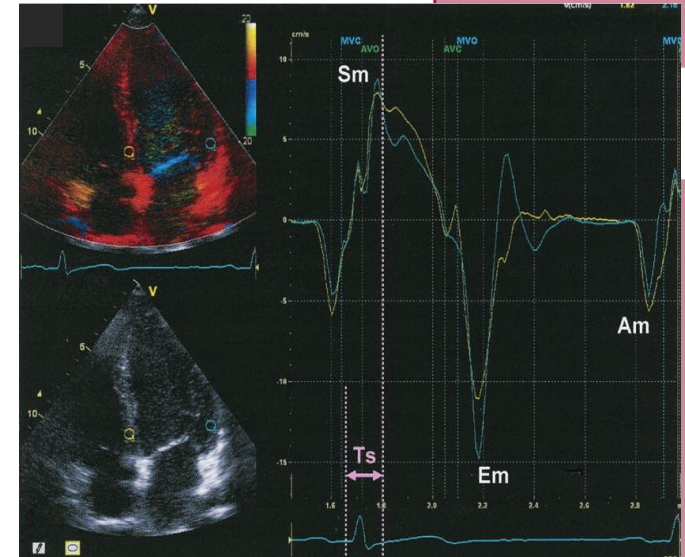


Diagnose

- LVEF
 - Meest toegepast, bij gebrek aan beter
 - Ongevoelige maat
 - Echo of MUGA
 - Echo verdrijft MUGA als gouden standaard, vanwege parameters als diastolische functie en strain, 3D
 - MRI
 - Detectie van fibrose met gadolinium?
- Oncologie richtlijn (ESMO) onderschrijft zowel echo, MUGA als MRI¹

Voordelen echocardiografie

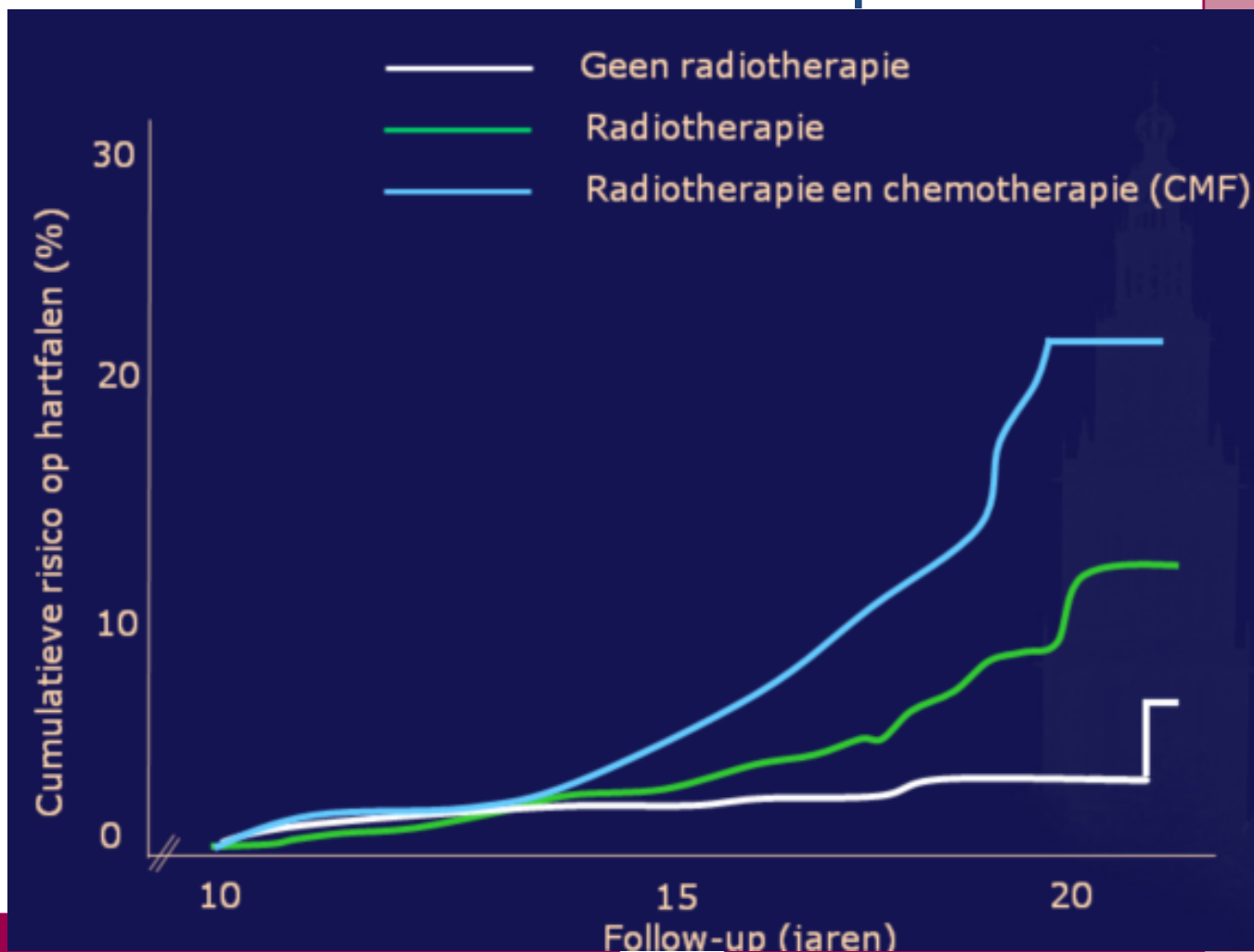
- Eenvoudig beschikbaar
- Geen stralingsbelasting
- Goede LVEF bepaling
- Aanvullende informatie over klepparaat, pericard
 - Diastolische functie
- Nieuwe parameters zoals myocard strain



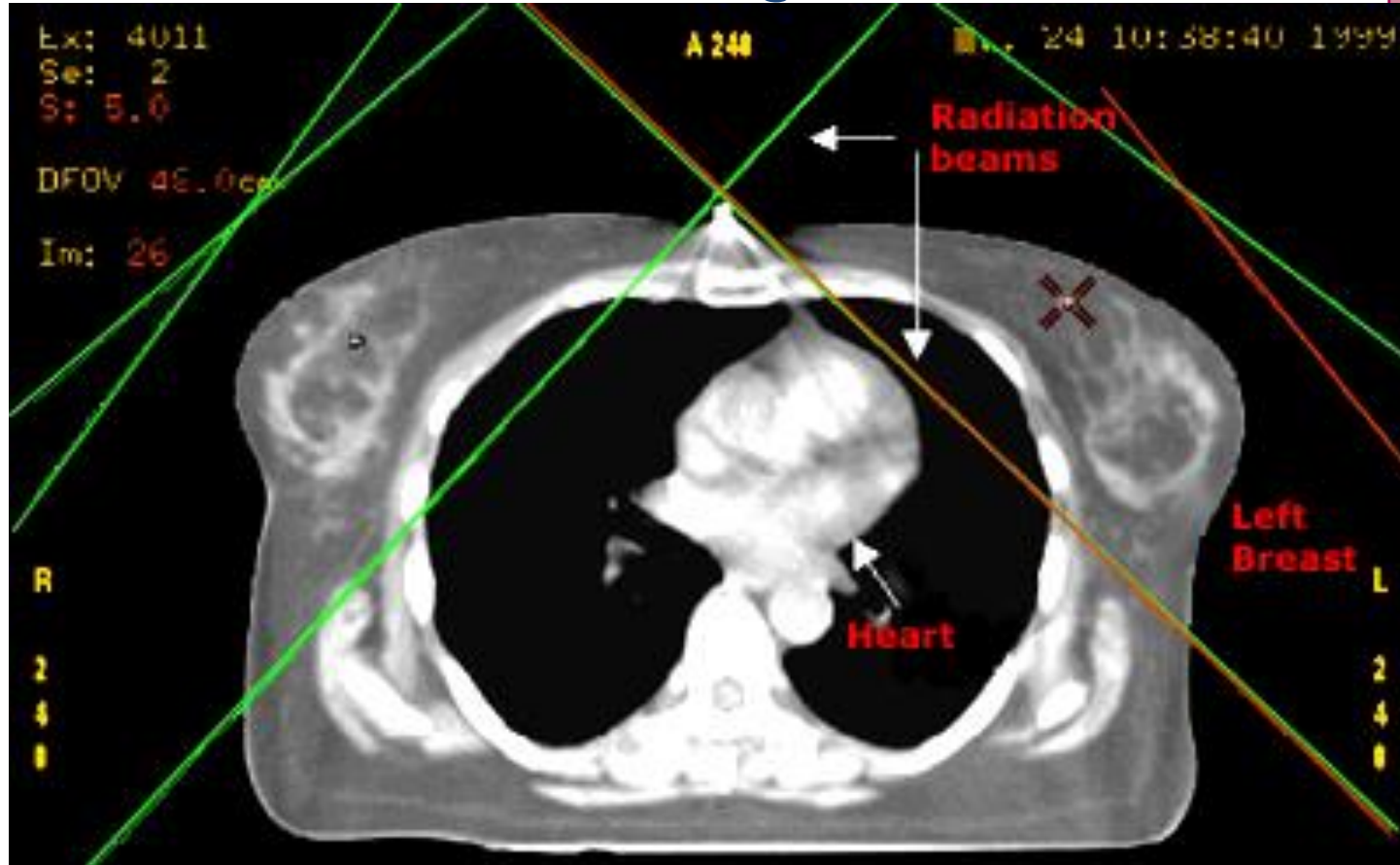
Cardiotoxiciteit van radiotherapie

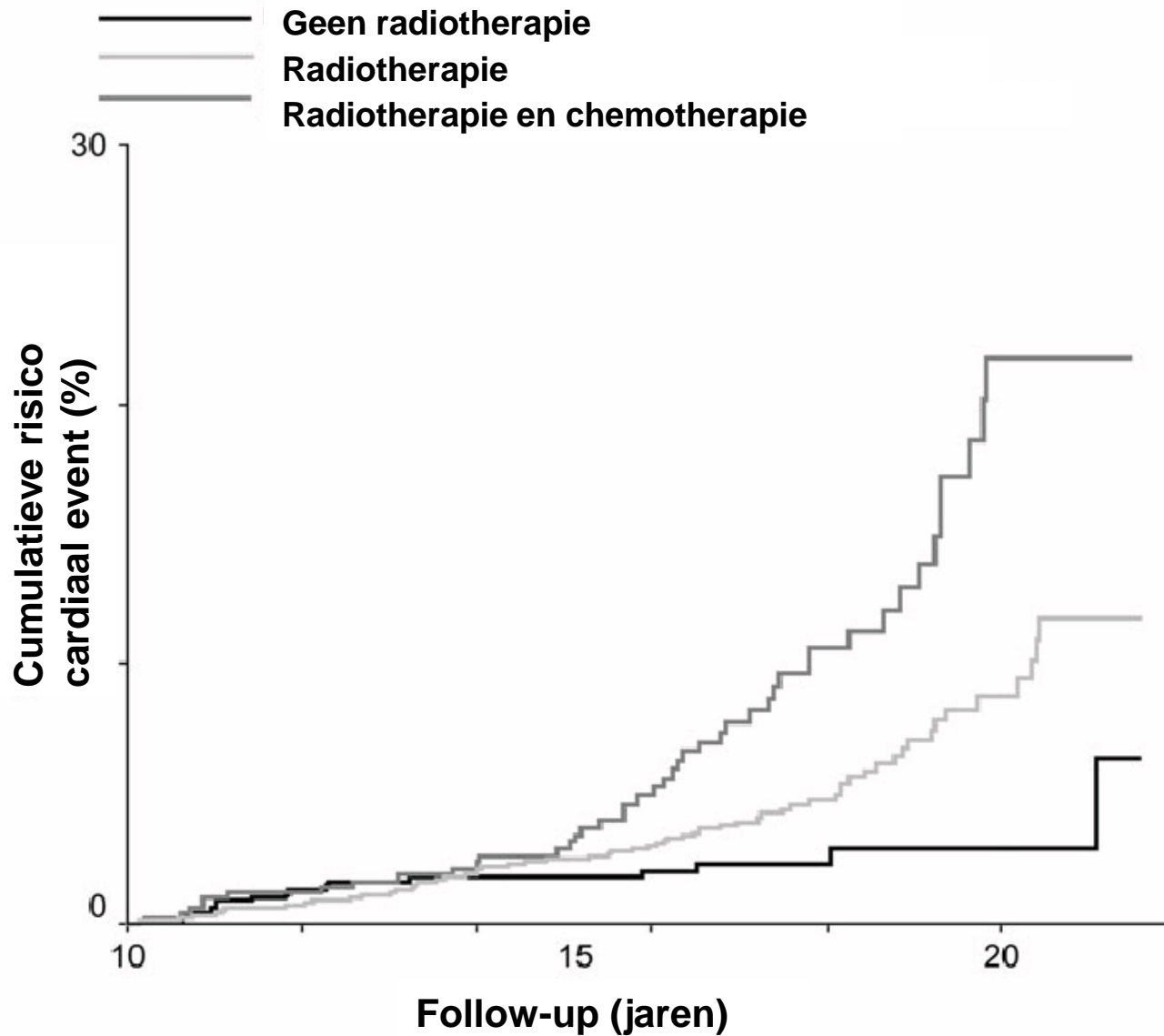
- (sub)acuut
 - Pericarditis
 - Ischemie
 - Aritmieën
- Chronisch:
 - Coronairlijden (schade aan intima van coronairen)
 - Kleplijden (fibrotische veranderingen van klepbladen)
 - Myocardfibrose (kan lijden tot diastolische dysfunctie)
 - Cardiomyopathie / systolisch hartfalen
 - Celfibrose van geleidingssysteem (kan lijden tot aritmieën)

Cardiotoxiciteit van radiotherapie



“Nieuwe radiotherapie” *hart buiten bestralingsveld*



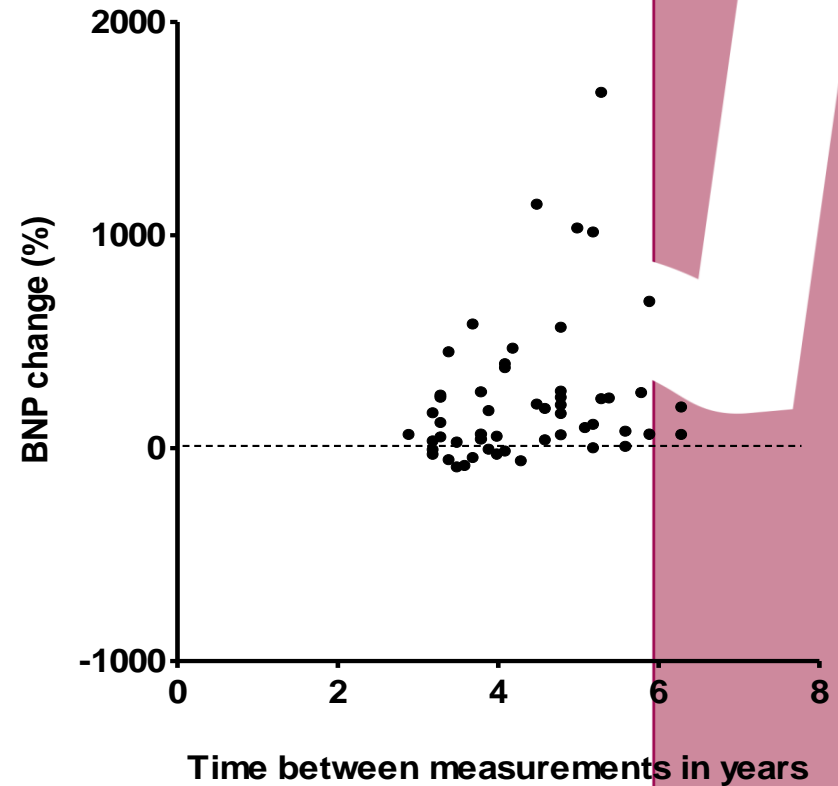
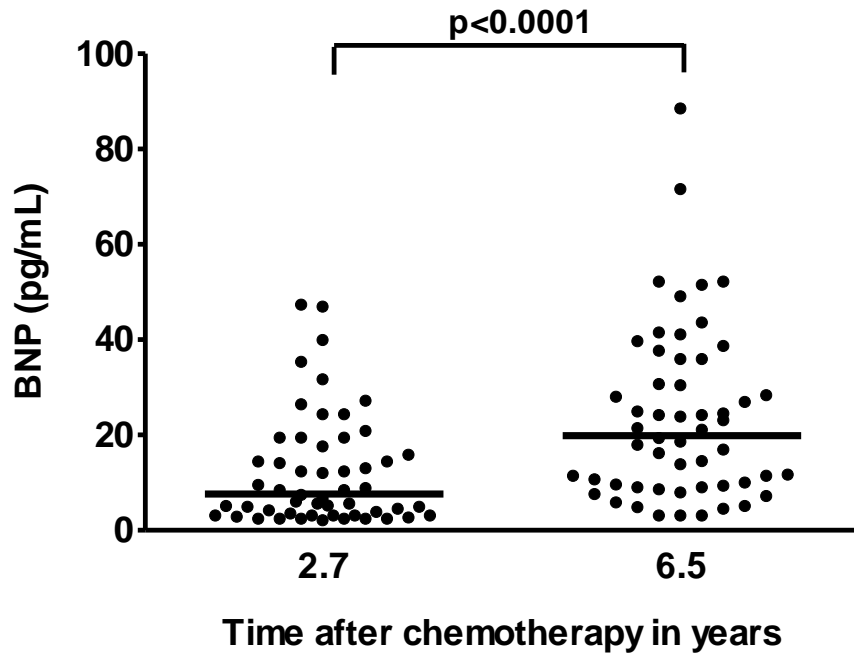


Diagnose

- Biomarkers
 - Troponine heeft relatie tav voorspellen klinische cardiotoxiciteit op langere termijn¹
 - HS-CRP, NT-proBNP, growth differentiation factor (GDF)-15, myeloperoxidase (MPO), placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase receptor (sFlt)-1, galectine (gal)-3,
 - Mogelijk relatie, maar vooral “statistisch”²
- Genetica...nog onduidelijk
- “Targeted imaging” (111In-DTPA-trastuzumab SPECT, 111In-antimyosine)
 - klinisch niet toepasbaar

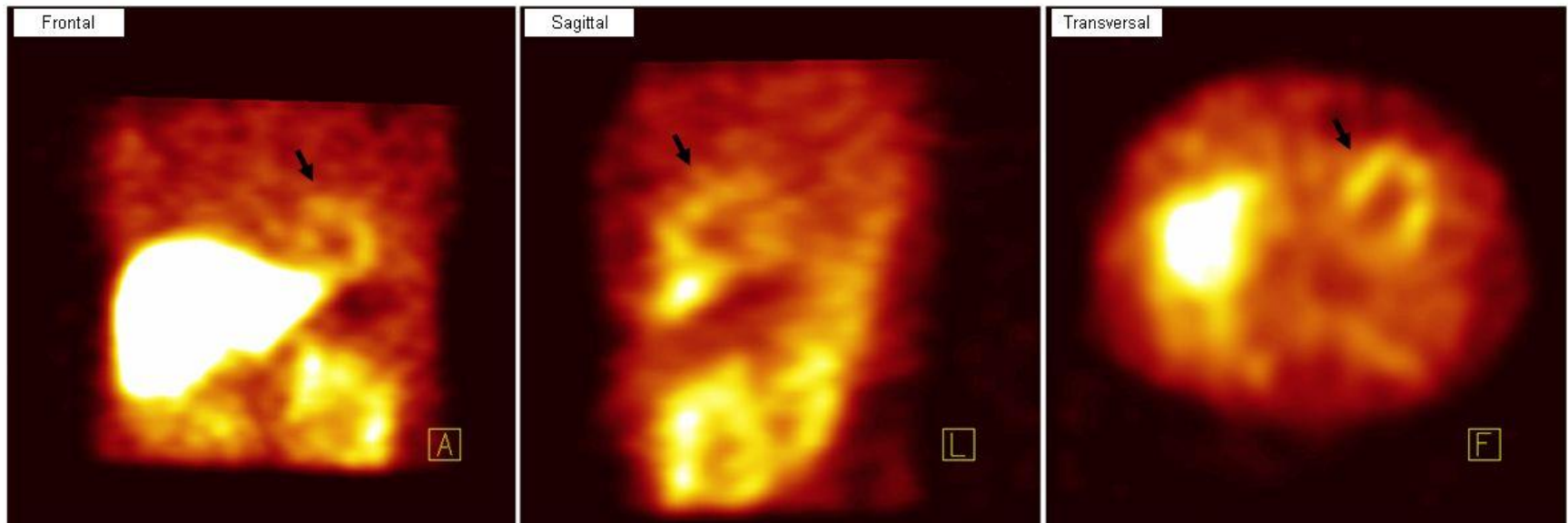
Plasma BNP stijgt in de tijd na FEC

54 mammacarcinoompatiënten,
behandeld met adjuvant FEC; seriële BNP meting



Klinische betekenis?

^{111}In -DTPA-trastuzumab SPECT scintigrafie kort na anthracycline

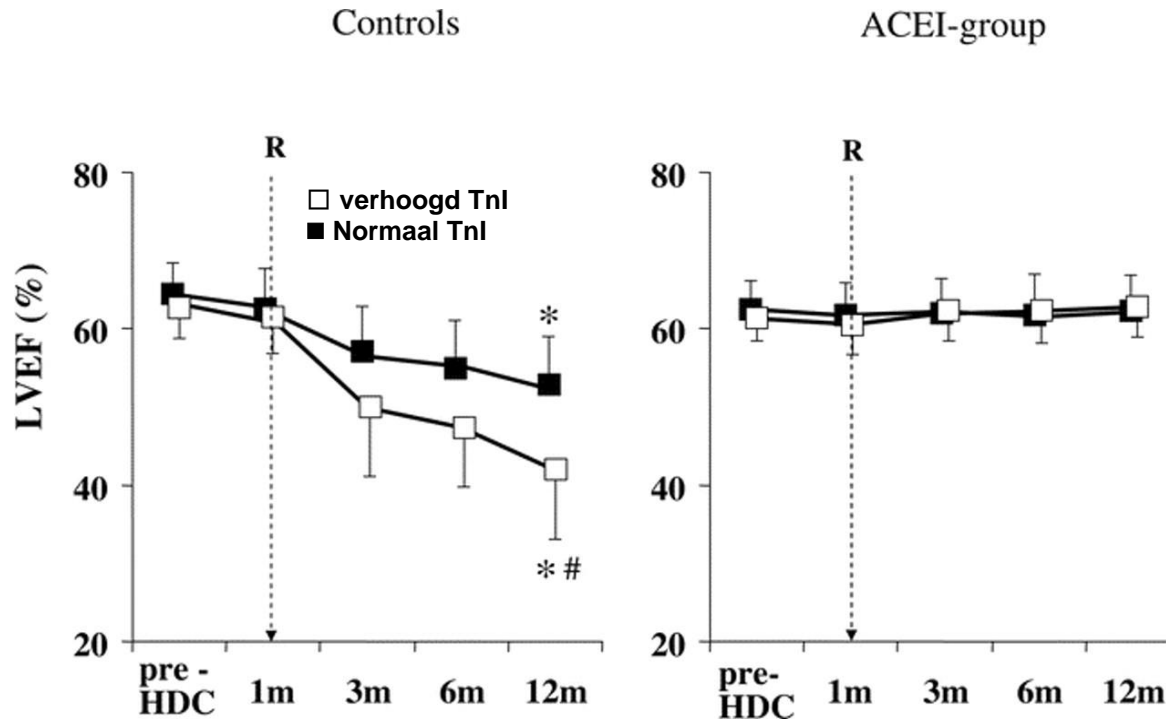


Myocardaankleuring bij 5/10 patiënten na anthracyclines
Niet bij patiënten met hartfalen door cardiale oorzaak (0/10)

Preventie

- Anthracyclines:
 - Verlaging cumulative dosis
 - Cardiotoxiciteit zeldzaam bij doxorubicine dosis $< 300 \text{ mg/m}^2$, $\leq 5\%$ na 400 mg/m^2
 - Liposomaal doxorubicine
 - Wekelijkse toediening zou cardiotoxiciteit kunnen verminderen
 - cumulatieve doxorubicine dosis kan hierbij zelfs ca. 200 mg/m^2 hoger zijn
 - Continue vs. bolus infusie
- T.a.v. trastuzumab:
 - langere tijd tussen anthracycline chemotherapie en start trastuzumab?
 - Geen anthracyclines

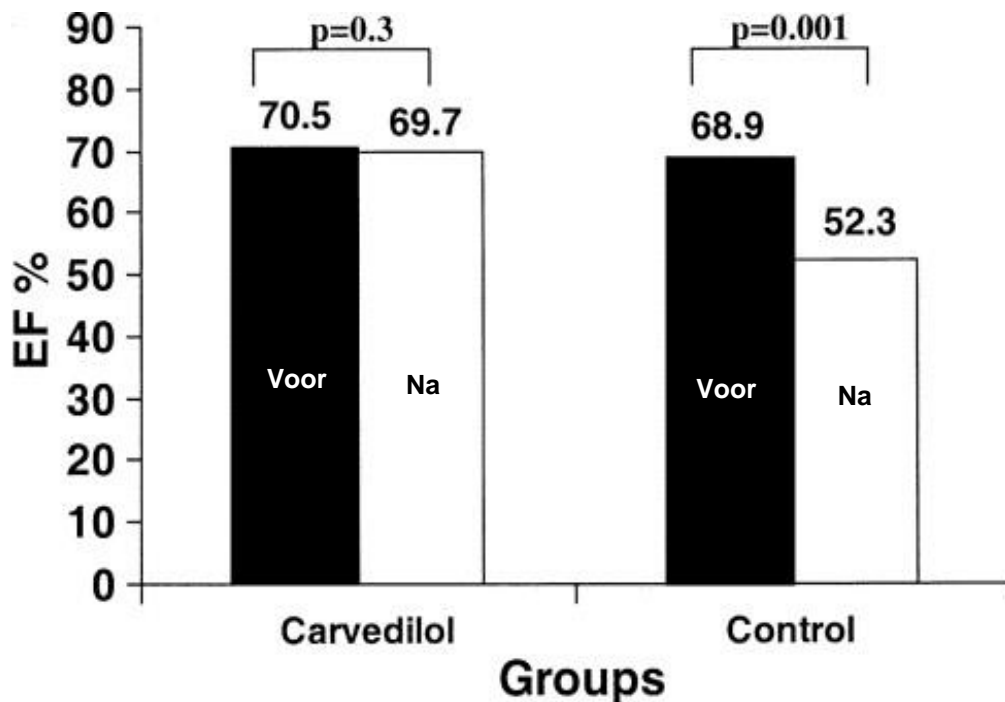
Enalapril



Enalapril bij verhoogd troponine tijdens anthracycline chemotherapie

- N=473, verhoogd troponine 114 → randomisatie
- Start 1dd2,5mg, daarna titratie tot 1dd20mg

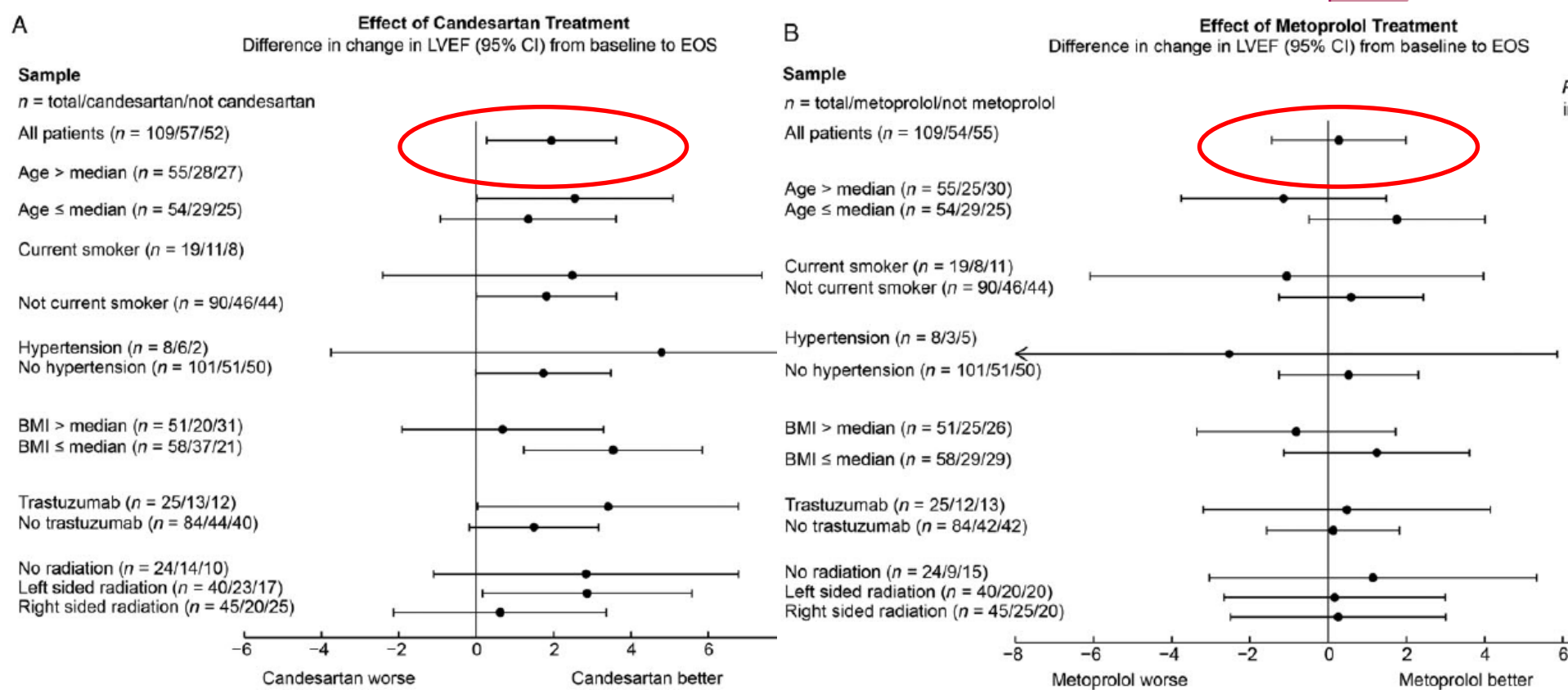
Carvedilol



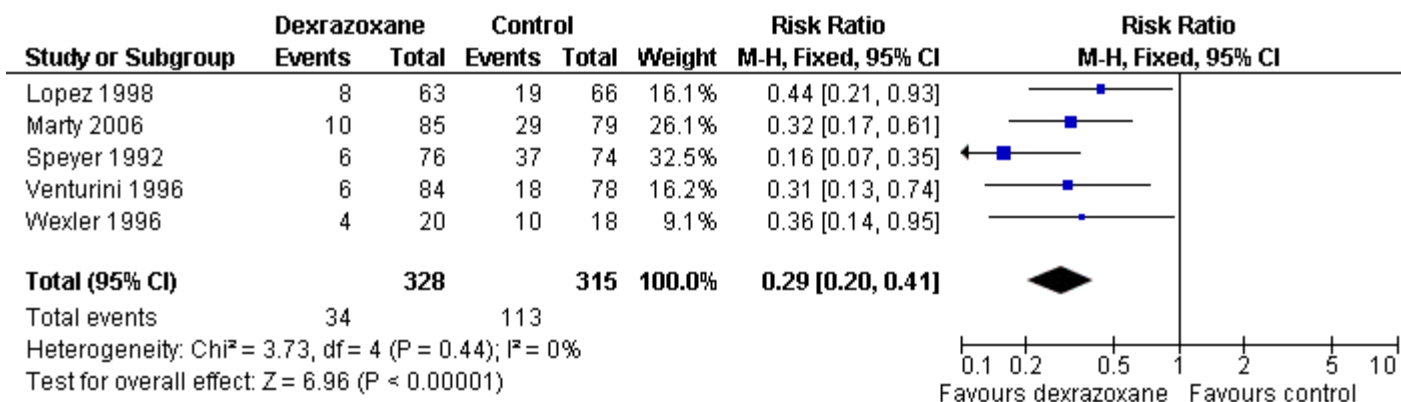
Carvedilol 1dd12,5mg 6 maanden tijdens anthracycline
chemotherapie

N=25 in beide groepen

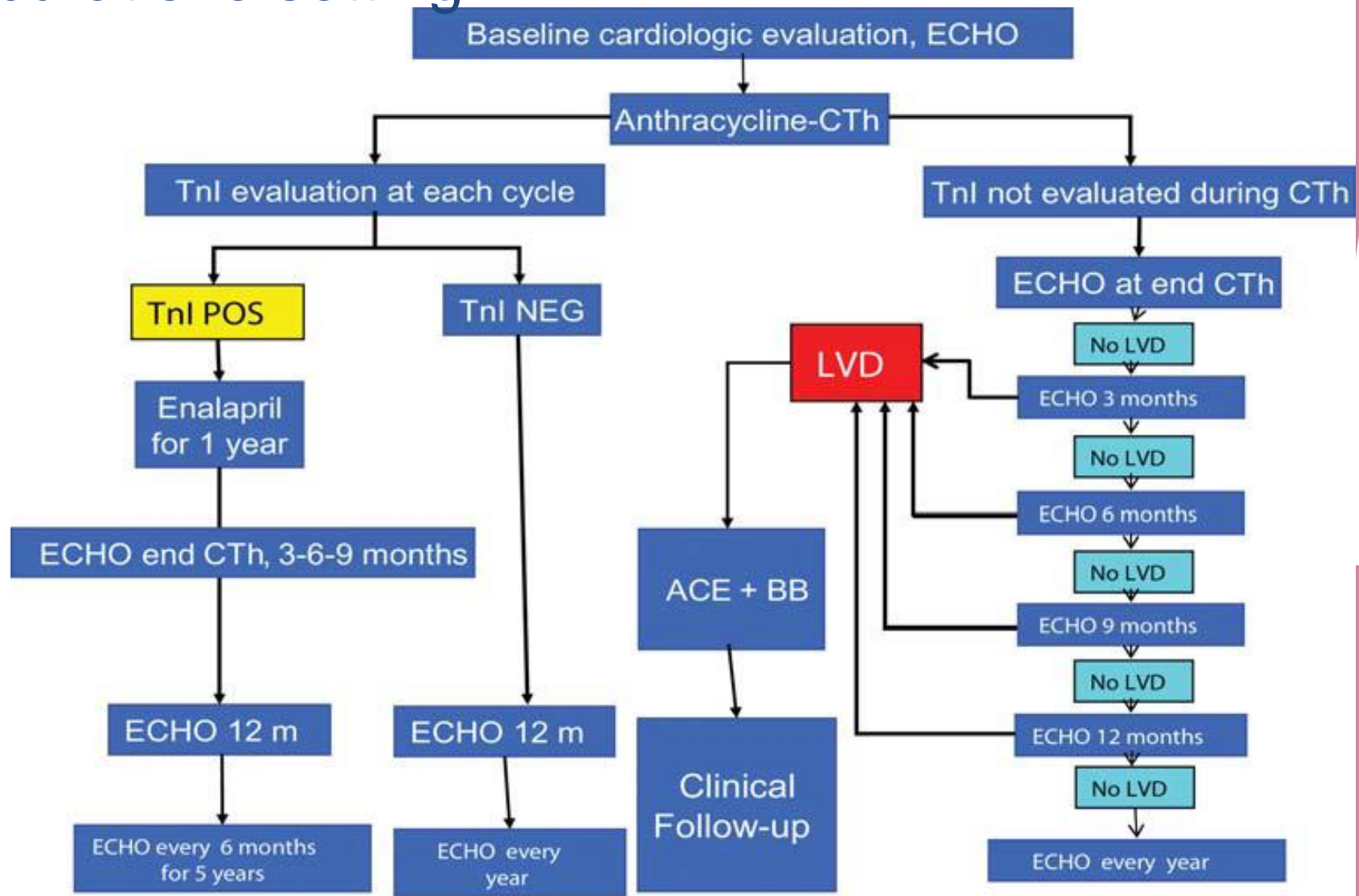
Candesartan voorkomt LVEF daling tijdens anthracycline chemotherapie



Dexrazoxane



Algoritme ESMO anthracycline chemotherapie, curatieve setting



CTh, chemotherapy; TnI, Troponin I

ESMO aanbevelingen, voor chemoTx

- Verhoogd risico op cardiotoxiciteit bij
 - Doxorubicine > 500 mg/m²
 - Liposomaal doxorubicine > 900 mg/m²
 - Epirubicine > 720 mg/m²
 - Mitoxantrone > 120mg/m²

(klasse I A)

- LVEF meting blijft standaard (echo, MUGA, MRI)

(klasse I A)

Levels of evidence

- I Evidence from at least one large, randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomised trials without heterogeneity
- II Small, randomised trials or large, randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III Prospective cohort studies
- IV Retrospective cohort studies or case-control studies
- V Studies without the control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs ...), optional
- D Moderate evidence against the efficacy or for adverse outcomes, generally not recommended
- E Strong evidence against the efficacy or for adverse outcomes, never recommended

ESMO aanbevelingen, tijdens chemoTx

- Troponine of BNP kan patiënten met verhoogd risico identificeren
- Indien LVEF $\downarrow \geq 15\%$, LVEF $\geq 50\%$
→ continueren chemotherapie
- Indien LVEF $\downarrow \geq 15\%$ en LVEF $< 50\%$
→ uitstellen en reëvaluatie na 3 weken
 - overweeg hartfalenmedicatie
 - Indien vervolgens LVEF $< 40\%$ → stop chemotherapie

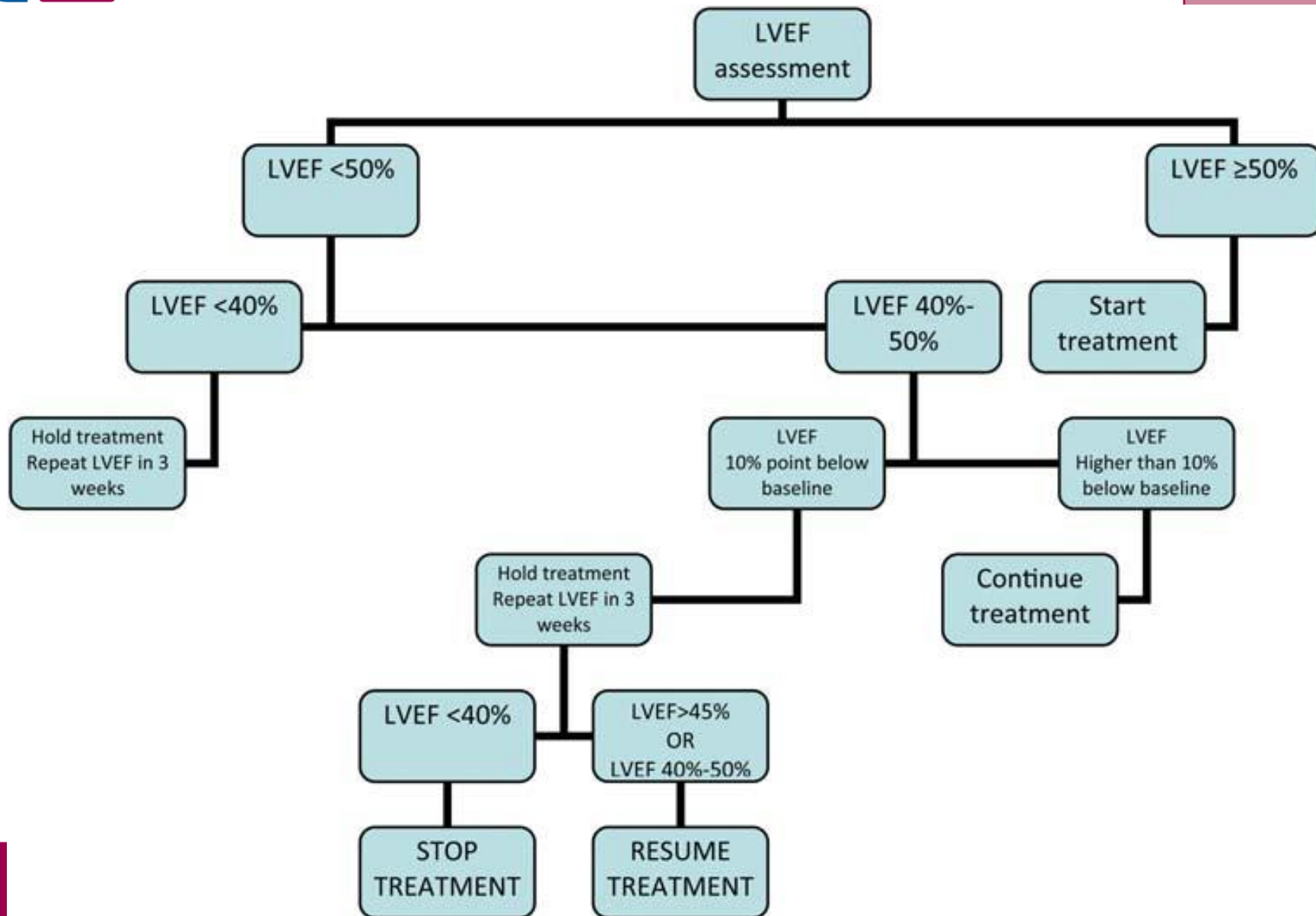
(Klasse III B)

(Klasse II B)

ESMO aanbevelingen, bij LV disfunctie

- Subklinische cardiotoxiciteit (ook troponine verhoging)
→ start enalapril
- Dexrazoxane bij cumulatieve dosering doxorubicine
>300mg/m²

(Klasse III B)



Conclusie

- Onderscheid type 1 en 2 cardiotoxiciteit
 - Anthracyclines vs. Immunotherapie
 - Incidentie bij type 1 afhankelijk van cumulatieve dosis
 - Immunotherapie als “molecular modifier” en waarschijnlijk grotendeels reversibel
- Lastige diagnose, voorspellen moeilijk
- Preventie mogelijk, echter weinig valide bewijs
 - Richtlijnen hierdoor beperkt

