



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Kardiologisk håndtering af cancerpatienter før, under og efter behandling med kardiotoxiske antineoplastika og stråleterapi

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir
2016 . Nr. 3

Kardiologisk håndtering af cancerpatienter før, under og efter behandling med kardiotoxiske antineoplastika og stråleterapi

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir 2016 Nr. 3

Udgivet maj 2016 af:
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab
Vognmagergade 7, 3. sal
DK-1120 København K
dcs@dadlnet.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg

Kardiologisk håndtering af cancerpatienter før, under og efter behandling med kardiotoxiske antineoplastika og stråleterapi

Kommissorium

I takt med at befolkningen bliver ældre, og prognosen for en række kardiologiske tilstande er forbedret, udvikler flere patienter med kardiovaskulære sygdomme og implanterede devices andre kroniske sygdomme som f.eks. cancer. Behandling med antineoplastika (kemoterapi og biologiske stoffer) og stråleterapi er forbundet med en risiko for kardiovaskulære bivirkninger, *kardiotoxicitet*, der påvirker hjertets pumpefunktion, koronararterier, klapper, ledningssystem og perikardiet. Kardiotoxicitet er en sjælden, men alvorlig bivirkning, og i mangel på randomiserede dobbelt-blindede studier indenfor dette område har DCS bestyrelse ønsket et holdningspapir omkring kardiologisk håndtering af patienter før, under og efter behandling med kardiotoxiske antineoplastika og stråleterapi.

Forfatter gruppe

Dorte Nielsen, Professor, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital (Dansk Onkologisk selskab)

Lars Videbæk, Overlæge, Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital (Dansk Cardiologisk Selskab)

Ulrik Overgaard, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital (Dansk Hæmatologisk Selskab)

Ann Bøcher Secher-Banke, Reservelæge, Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital (Dansk Cardiologisk Selskab)

Merete Vaage-Nielsen, Overlæge, Kardiologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital (Dansk Cardiologisk Selskab)

Tomas Zaremba, Overlæge, Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital (Dansk Cardiologisk Selskab)

Emil Fosbøl, 1. Reservelæge, Kardiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital (Dansk Cardiologisk Selskab)

Lena Specht, Professor, Overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet (Dansk Onkologisk Selskab)

Morten Schou, Overlæge, Kardiologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital (Dansk Cardiologisk Selskab) (Formand)

Holdningspapiret udgår fra DCS Arbejdsgruppe for Farmakologi, men repræsentanter fra DCS Arbejdsgrupper for Hjerterinsufficiens (Finn Gustafsson), Arytmi (Sam Riahi), Ekkokardiografi (Nikolaj Ihlemann), Interventionel Kardiologi og Koronar Patofysiologi (Hans-Henrik Tilsted) har revideret teksten. Ligeledes af repræsentanter fra Dansk Hæmatologisk Selskab (Henrik Frederiksen og Eirik Tjønnfjord) og Dansk Onkologisk Selskab (Michael Andersson og Søren Astrup).

Konklusion

Holdningspapiret omhandler anbefalinger vedrørende forebyggelse, monitorering og behandling af kardiotoxicitet induceret af antracykliner, trastuzumab, 5-FU og derivater og stråleterapi. Det er skrivegruppens konklusion, at der i høj grad mangler data fra multicenter og dobbeltblindede randomiserede studier, samt data fra større databaser/registre. Det anbefales, at onkologer, hæmatologer og kardiologer arbejder tæt sammen lokalt omkring disse patienter.

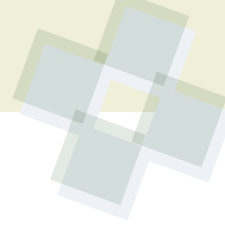
Antracykliner

Et antracyklin er en topoisomerase II inhibitor, og topoisomerase II inhibitorer (epirubicin, doxorubicin, idarubicin og daunorubicin samt atracenedioner (mitoxantrone)) kan medføre kardiotoxicitet(1). Epirubicin og doxorubicin anvendes ved brystkræft og ved en række hæmatologiske tilstande, og ofte er de en del af et kemoterapi regime. Myocytiskade induceret af antracykliner er afhængig af kumulativ dosis og beskrives ofte som irreversibel, men reversibilitet ses i klinisk praksis(2). Risikofaktorer for udvikling af kardiotoxicitet er høj alder, samtidig stråleterapi, kombinationskemoterapi og kendt kardiovaskulær sygdom. Kardiotoxiciteten inddeles i *tidlig* og *sen* og patienten præsenterer sig ofte med asymptomatisk påvirkning af left ventricular ejection fraction (LVEF), peri(myo)karditis, eller hertesvigtssymptomer(3,4). Sjældnere med arytmi eller angina. Incidensen af kardiotoxicitet er observeret til 8 % efter 30 års

opfølgning af voksne, der har overlevet en cancer i barnealderen(5). Randomiserede og observationelle studier, der har undersøgt effekten af primær profylakse med statin, beta blokker og angiotensin converting enzyme inhibitorer (ACE-I) er små og af varierende kvalitet, og der er stor risiko for publikationsbias(6). Kardioprotektion med dexrazoxan er også omdiskuteret(7). Optimal behandling af kardiovaskulære risikofaktorer, tilstande og symptomer inden start af et antracyklin er derfor anbefalingen. Såfremt enten minor eller major kardiotoxicitet i form af fald i LVEF forekommer, er det i observationelle studier vist, at hurtig henvisning til optitrering i ACE-I og betablokker øger sandsynligheden for remission af venstre ventrikel funktion og hertesvigtssymptomer(8,9). Ved fald i LVEF til < 0.50 anbefales det at patienten henvises til hertesvigt-klinik mhp regelret udredning og behandling af hertesvigt og ophør/pausering af antracyklin behandling. Der vil sædvanligvis være indikation for livslang behandling med en ACE-I og betablokker. Såfremt kardiotoxicitet forekommer og antracyklin pauseres, skal genoptagelse af antracyklin vurderes i relation til cancerens aggressivitet, kemoterapeutiske alternativer, sværhedsgraden af fald i LVEF og hertesvigtssymptomer, og fra onkologisk/hæmatologisk side har man mulighed for at ændre på infusionstid eller ændre til et liposomalt antracyklin(10) (sparsom evidens). Antracykliner kan inducere et stort fald i LVEF og klinisk præsentation med svær hertesvigt, til tider med svær overhydrering og evt. med højre ventrikel svigt(11). Hjertetransplantation er ikke muligt før efter 5 års cancer recidiv frihed(12), men venstre ventrikel assist device er en mulighed, såfremt højre ventrikel funktion og almen tilstand tillader det. Cardiac Recynchronization Therapy bør også overvejes, såfremt patient i øvrigt opfylder kriterier for dette(13).

Trastuzumab

Trastuzumab (Hereceptin) benyttes som supplerende medicinsk behandling ved lokal, lokalavanceret samt dissemineret mamma-cancer samt metastatisk ventrikel cancer,



Tabel 1: Antracykliner

Præparat:	Antracykliner
Cancertyper	Mammacancer Hæmatologiske cancere
Kardiotoksicitet*#	Minor: Fald i LVEF på > 10 % point, men LVEF fortsat > 50 %, +/- hertesvigt symptomer Major: Fald i LVEF til < 50 % eller >10 % point, når LVEF <50 % ved baseline, +/- hertesvigt symptomer
Klinisk præsentation	Variierende fra asymptomatisk nedsat LVEF til fulminant hertesvigt. Tidlig præsentation ifm behandlingen og sen præsentation flere år efter i form af kronisk hjerteinsufficiens. Peri(myo)karditis lignende billede (tidlig)
Forebyggelse	Optimal håndtering af kardiovaskulære risikofaktorer og tilstande. Overholdelse af anbefalet kumulative max. dosis Flere igangværende randomiserede kliniske studier
Monitorering	Se afsnit om LVEF monitorering
Behandling	Indstilling/Pausering af antracyclin (Hovedregel). Minor Kardiotoks.: Gentag LVEF bestemmelse, midlertidig hertesvigtsterapi ved fortsat påvirkning mhp genoptagelse af antracyclin, alternativt kemoterapi regime. Revurdering af hertesvigtsterapi efter endt antracyclin behandling. Major Kardiotoks.: Livslang hertesvigtsterapi ved LVEF <50, devices overvejes. Evt. genoptagelse af antracyclin, alternativt kemoterapi regime (samråd mellem kardiolog/onkolog/hæmatolog).

*Modificeret efter Khouri et al. *Circulation* 2012(14). # LVEF: uanset målemetode

når tumoren udtrykker receptoren HER-2. Indholdsstoffet trastuzumab er et antistof rettet mod den tyrosin-kinase koblede HER-2, der fremmer celle proliferation og overlevelse, og som ligeledes findes på kardielle myocytter(15). Den kardiotoksiske effekt er en påvirkning af myokardiet med udvikling af venstre ventrikel dysfunktion. Myokardie påvirkningen, som potenseres af forudgående behandling med andre kardiotoksiske antineoplastika samt velkendte kardiovaskulære risikofaktorer, er i nogen grad reversibel, når behandlingen pauseres eller indstilles. Et nylig publiceret studie tyder på, at pertuzumab, et andet HER-2 antistof, kan benyttes sammen med trastuzumab, uden at risikoen for kardiotoksicitet øges(16). Den kliniske præsentation er med varierende symptomatologi fra asymptomatisk nedsat LVEF til fulminant hertesvigt(17). I en Cochrane analyse af randomiserede kliniske studier er forekomsten af symptomatisk hertesvigt ved trastuzumab behandling for mammacancer opgjort til 3 % med en relativ risiko på 5 og en forekomst af asymptomatisk fald i LVEF på 11 % med en relativ risiko på ≈ 2(18). Observationelle studier tyder på en højere incidens i uselekterede mammacancer populationer(19). Evidensen for primær profylakse under trastuzumab behandling er endnu sparsom med et enkelt observationelt studie, der har vist en beskyttende

effekt af beta-blokade under behandling og med færre hertesvigt indlæggelser i løbet af 3 års opfølgning(20). Der er flere igangværende randomiserede kliniske studier, som undersøger den protektive effekt af beta-blokade og ACE-I(21). Kardiotoksicitet inddeles i minor og major som ved brug af et antracyclin, og patienten monitoreres og hertesvigt-terapi iværksættes ligeledes som ved brug af antracykliner (Tabel 2)(14).

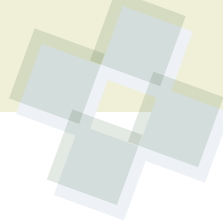
Tabel 2: Trastuzumab

Præparat:	Trastuzumab
Cancertyper	HER-2-positiv : - primær mammacancer - metastatisk mammacancer - metastatisk ventrikelcancer
Kardiotoksicitet*#	Minor kardiotoks.: Fald i LVEF på > 10 % point, men LVEF fortsat > 50 %, +/- hertesvigtsymptomer Major kardiotoks.: Fald i LVEF til < 50 % eller >10 % point, når LVEF <50 % ved baseline, +/- hertesvigtsymptomer
Klinisk præsentation	Variierende fra asymptomatisk nedsat LVEF til fulminant hertesvigt. Tidlig præsentation ifm behandlingen og sen præsentation flere år efter iform af kronisk hjerteinsufficiens.
Forebyggelse	Optimal håndtering af kardiovaskulære risikofaktorer og tilstande Flere igangværende randomiserede kliniske studier
Monitorering	Se afsnit om LVEF monitorering
Behandling	Indstilling/Pausering af trastuzumab (Hovedregel). Minor kardiotoks.: Gentag LVEF bestemmelse, midlertidig hertesvigtsterapi ved fortsat påvirkning mhp genoptagelse af trastuzumab. Revurdering efter endt trastuzumab behandling Major Kardiotoks.: Livslang hertesvigtsterapi ved LVEF <50, devices overvejes. Evt. genoptagelse af trastuzumab (samråd mellem kardiolog/onkolog).

*Modificeret efter Khouri et al. *Circulation* 2012(14). #LVEF: uanset målemetode

5FU (5-fluorouracil og derivater)

Gruppen omfatter 5-fluorouracil (intravenøs behandling (bolus og kontinuerlig infusion)), capecitabin (peroral behandling) og S-1 (ikke godkendt, alene eksperimentelt). Anvendes ofte i kombination med andre kemoterapeutika. Påvirker sandsynligvis kar eller myokardium. De patofysiologiske mekanismer er relativt ukendte, men karspasmer er en mulig årsag(22). Kardiotoksicitet præsenterer sig hyppigst som angina pectoris, men Akut Koronart Syndrom (AKS) inkl STEMI, hjerterytmeforstyrrelser, hypotension, nedsat pumpefunktion, hertestop og pludselig død kan forekomme. Større studier har vist en prævalens på symptomatisk kardiotoksicitet på 1–4 %, men prævalensen kan afhænge af dosis, tidligere hertesygdom, administrationsform samt anden samtidig kemoterapi(23). Elektrokardiografiske studier har vist asymptomatisk myokardiel iskæmi og asymptomatiske arytmier tydende på at subklinisk manifestation kan være relativ hyppig(24). Kardiotoksiciteten forekommer hyppigst i første serie, men kan forekomme på ethvert tidspunkt i forløbet. Symptomdebut er oftest under selve behandlingen, men kan forekomme så længe stoffet er i kroppen (1 døgn efter infusion af 5-FU og flere døgn efter tabletoptagelse). Der findes ingen veldefi-



nerede risikofaktorer, men tidligere hjertesygdom er i nogle studier vist at være en disponerende faktor. Patienterne skal have foretaget EKG inden behandlingsstart samt informeres om at henvende sig ved brystsmarter/åndenød/hjertebanken. Ved mistanke om kardiotoxicitet seponeres/pauseres 5-FU præparatet og kardiologisk tilsyn/indlæggelse iværksættes. De fleste tilfælde af 5-FU-induceret kardiotoxicitet er reversible, da symptomerne oftest ophører timer til dage efter ophør med 5-FU. Observation for AKS anbefales ved præsentation af kardiotoxicitet for at udelukke myokardieinfarkt/irreversibel myokardieskade. Monitorering med telemetri til symptomfrihed, typisk i 12-24 timer efter pumpefjernelse (5-FU) og evt. længere ved capecitabin og S-1 (længere udskillelsestid) anbefales i situationer, hvor patienter har været observeret for AKS.

Ofte håndteres patienten som en AKS patient, og diagnosen kardiotoxicitet stilles retrospektivt. Ofte er invasiv koronarangiografi (KAG), myokardiescintigrafi eller Hjerter-CT hensigtsmæssig før videre onkologisk behandling. Profylakse af kardiotoxicitet ved næste serie af kemoterapi i form af statin, hjertemagnyl, calcium antagonist eller nitroglycerin kan overvejes, men der foreligger ingen dokumentation(25). Ved svære tilfælde anbefales ophør med 5-FU, ved lettere tilfælde kan dosisreduktion overvejes, og næste infusion kan foregå under telemetri. Dokumenteres iskæmisk hjertesygdom behandles dette efter guidelines.

Tabel 3: 5-Fluorouracil og derivater

Præparat:	5-fluorouracil og derivater
Cancertyper	Kolorektal-, anal-, hoved hals-, bryst-, pancreas- og ventrikel cancer. Ofte i kombination med andre kemoterapeutika.
Kardiotoxicitet	Karspasmus, myokardiel iskæmi, hjerterytmeforstyrrelser, hypo- eller hypertension, nedsat myokardiefunktion
Klinisk præsentation	Angina pectoris, AKS, akut hjertesvigt, hjertestop (ekstremt sjældent)
Forebyggelse	Ingen studier, men maksimal primær- og sekundær profylakse af kardiologiske tilsande må anses for hensigtsmæssig
Monitorering	Baseline EKG Klinisk vurdering og EKG ved mistanke om kardiotoxicitet
Behandling	Pausering/Indstilling af 5-FU infusion Behandle kardiologiske symptomer efter guidelines dvs indlæggelse til vurdering for AKS/arytmi. Hvis AKS udelukkes kan hjertemagnyl, statin og calciumantagonist kan forsøges som symptom behandling/profylakse. Stillingtagen til genoptagelse af 5-FU sammen med onkolog.

Tabel 4: Billeddiagnostiske billedmodaliteter

	Tilgængelighed	Præcision	Egnet til serielle målinger	Ulemper
Ekkokardiografi	+++	+(+)	+(+)	Variierende indblik – ved sparsomt indblik overvej kontrast.
MUGA scanning	++	++(+)	++(+)	Stråling
MR scanning	+	+++	+++	Metalimplantater, tilgængelighed

Monitorering: Imaging

Monitorering af venstre ventrikels funktion i et cancerbehandlingsforløb kan gøres med ekkokardiografi, MUGA eller MR scanning(26,27). Undersøgelserne har hver for sig fordele og ulemper (Tabel 4), men ofte vil serielle bestemmelser af LVEF være det primære, hvorfor det anbefales, at den valgte undersøgelse er præcis og kun har beskedne undersøgelses- og observatør variation. De tre undersøgelser har ikke samme normalreference, hvorfor resultater fra forskellige undersøgelsesmodaliteter ikke umiddelbart kan sammenlignes. 2D ekkokardiografi er behæftet med en betydelig observatør-variation, som mindskes ved 3D ekkokardiografi(27).

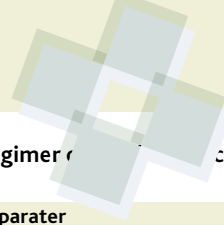
I kardiologien er LVEF < 0.40 ofte brugt som inklusions kriterie i større, randomiserede kliniske undersøgelser. Historisk og internationalt set er denne grænse sat til LVEF < 0.50 (uanset målemetode) ved vurdering af kardiotoxicitet. Da ingen entydig grænse for nedsat LVEF findes, foreslår skrivegrup-

pen, at patienter med LVEF < 0.50 henvises til hjertesvigt klinik mhp. vurdering, og at denne grænse for systolisk dysfunktion benyttes i klinisk praksis(14).

European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines foreslår at patienter i behandling med trastuzumab og antracykliner skal have bestemt LVEF ved baseline, +3 mdr+6 mdr, +9 mdr, +12 og +18 mdr(28). Dette er imidlertid en klasse IC rekommendation og et dansk studie har vist, at LVEF ikke kan forudsige, hvem der udvikler kardiotoxicitet defineret som klinisk hjertesvigt(29). Der er derfor regional variation af antallet af billeddiagnostiske scanninger, der foretages i DK (alle versus risiko patienter/patienter med symptomer), og skrivegruppen foreslår et prospektivt, randomiseret multicenter studie til at finde den mest sikre og omkostningseffektive strategi for monitorering.

Monitorering: Avancerede ekkokardiografiske mål

Observationelle studier foreslår, at estimater for diastolisk dysfunktion og global longitudinal strain (GLS) af venstre ventrikel kan forudsige kardiotoxicitet(30,31) og at disse ekko-mål kunne være et udtryk for tidlig minor kardiotoxicitet(32). Et studie har vist, at GLS kan identificere patienter, der har gavn af beta-blokade ved behandling med antracykliner og trastuzumab(33). GLS og betablokker studiet rummer imidlertid en række svagheder – single center, open design, mangel på randomisering, og mangel på power. Ingen studier har belyst, hvor mange patienter, der får frataget kemoterapi, får cancer recidiv eller dør såfremt klinikerne reagerer på ændringer i diastole mål eller GLS. Monitorering med avancerede ekkokardiografiske er lovende, men anbefales



ikke aktuelt, og der er behov for mere forskning indenfor området.

Monitorering: Kardielle biomarkører

Observationelle data foreslår, at troponiner og natriuretiske peptider kan prediktere kardiotoxicitet og død ved behandling med antracycliner og trastuzumab(31,34). Et enkelt observationelt studie har vist, at BNP ikke kan erstatte en MUGA scanning ved monitorering(35). Et andet studie har vist, at troponin kan identificere patienter, der har gavn af ACE-I's, men studiet har flere metodologiske svagheder – åbent design/ manglende placebo-kontrol og ingen events i interventions-gruppen(36). Ingen studier har belyst hvor mange patienter, der får frataget kemoterapi, som får cancer recidiv eller dør ved implementering af kardielle biomarkører, og det er ikke undersøgt, hvor mange billeddiagnostiske undersøgelser man kan spare ved at indføre monitorering med kardielle biomarkører. Monitorering med kardielle biomarkører i form af troponiner eller natriuretiske peptider anbefales derfor ikke, og der er behov for mere forskning indenfor området.

EKG

Det er skrivegruppens holdning, at optagelse af et EKG inden behandlingsstart skal overvejes hos alle patienter, som skal gennemgå potentiel kardiotoxisk behandling, og at dette kan være udgangspunkt for monitoreringen af patienten. EKG ved behandlingsstart er ligeledes en del af den overordnede risikostratificering af patienten, og ved abnormiteter skal kardiologisk vurdering overvejes. Der foreligger ikke studier, der viser en klinisk gevinst ved EKG-monitorering af patienter under behandling med kemoterapi. Om EKG-monitorering og klinisk stillingtagen til f.eks. asymptomatisk non-sustained VT, atriflimren eller 1. og 2. grads AV blok resulterer i en bedret kardiovaskulær sikkerhed eller øget forekomst af cancer recidiv pga seponering af kemoterapi kræver yderligere undersøgelser(37).

Tabel 5: Kemoterapi regimer og kardiotoxicitet inkl. præparater som sjældent giver kardiotoxicitet

Navn på Regime	Præparater	Kardiotoxiske præparat	Kardiotoxicitet og hyppighed
CHOP	Cyklofosfamid, Doxorubicin, Vinkristin, Prednisolon	1)Doxorubicin 2)Cyklofosfamid	1)CHF/nedsat LVEF (++++) 2)Perimyokarditis, CHF (+)
R-CHOP	CHOP+Rituximab	1)Doxorubicin 2)Cyklofosfamid	1)CHF/nedsat LVEF (++++) 2)Perimyokarditis,CHF (+)
ABVD	Doxorubicin (=Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin(Velbe), Dacarbazin	1)Doxorubicin	1)CHF/nedsat LVEF (++++)
DA (+/- E)	Daunorubicin, Ara-C (Cytosar/Cytarabine) Evt. Etoposid	1)Daunorubicin 2)Etoposid 3) Cytosar	1)CHF/nedsat LVEF (++++) 2)Infusionsrelateret hypotension (++) 3)Pericarditis (+)
Hyper CVAD	Cyklofosfamid, Vinkristin, Doxorubicin, Dexamethason Fludarabine	1)Doxorubicin 2)Cyklofosfamid	1)CHF/nedsat LVEF (++++) 2)Perimyokarditis, CHF(+)
FLAG-Ida	Fludarabine, Cytosar Idarubicin, G-CSF	1)Idarubicin 2) Cytosar	1)CHF/nedsat LVEF (++++) 2)Pericarditis(+)
FLEGMA	Fludarabine, Etoposide, G-CSF, Mitoxantrone	1) Etoposide 2) Mitoxantrone	1)Infusionsrelateret hypotension (++) 2) CHF/nedsat LVEF (++)
ACE	Amsakrine, Cytosar, Etoposid	1) Amsakrine 2) Cytosar 3) Etoposid	1) Arytmier, CHF, hypotension (++) 2) Pericarditis (+) 3) Infusionsrelateret hypotension(++)
(R)ICE	Rituximab, Ifosfamid, Cytosar, Etoposid	1) Ifosfamid 2) Cytosar 3) Etoposid	1) CHF/nedsat LVEF, arytmier (++) 2) Pericarditis (+) 3) Infusionsrelateret hypotension (++)
(R)DHAP	Rituximab, Cisplatin, Cytosar, Dexametason	1) Cisplatin 2) Cytosar	1)Iskæmi (++) ,hypertension(+++), CHF (++) 2) Pericarditis (+)
(R)CODOX	Rituximab, Cyclofosfamid, Oncovin, Doxorubicine, Methotrexate	1) Cyklofosfamid 2) Doxorubicin	1) Perimyokarditis, CHF (+) 2)CHF/nedsat LVEF (++++)
(R)IVAC	Rituximab, Etoposid, Cytosar, Ifosfamid	1) Etoposid 2) Ifosfamid	1) hypotension (++) 2) CHF/nedsat LVEF, arytmier (++)
EC	Epirubicin, cyclofosfamid	1) Epirubicin 2) Cyklofosfamid	1)CHF/nedsat LVEF (+) 2)Perimyokarditis, CHF(+)
FOLFIRI	5-FU, irinotecan	1) 5-FU	1) Arytmier og lign. (++++)
FOLFOX	5-FU, oxaliplatin	1) 5-FU	1) Arytmier og lign. (++++)
FOLFIRINOX	5-FU, irinotecan, oxaliplatin	1) 5-FU	1) Arytmier og lign. (++++)
CAP(E)OX	Capecitabin (5-FU), oxaliplatin	1) Capecitabin (5-FU)	1) Arytmier og lign. (++++)
VIDE	Vinkristin, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid,	1) Doxorubicin, 2) Etoposid, 3) Ifosfamid	1) CHF/nedsat LVEF (++++) 2) Pericarditis (+) 3) Infusionsrelateret hypotension (++)
VAC	Vinkristin, Dactinomycin, Cyklofosfamid,	1) Cyklofosfamid	1) CHF/nedsat LVEF (+) 2) Pericarditis (+)
VAI	Vinkristin, Daktinomycin, Ifosfamid	1) Ifosfamid	1) CHF/nedsat LVEF (+) 2) Pericarditis (+)
T-DM1 (Kadcyla, trastuzumab emtansine)	Trastuzumab konjugeret til vinca alkaloid	1) Trastuzumab	CHF/nedsat LVEF (++++)
BEP	Bleomycin, Etoposid, Cisplatin	1) Cisplatin 2) Etoposid	1)Iskæmi (++) ,hypertension(+++), CHF (++) 2) Infusionsrelateret hypotension (++)

Frekvensen opgøres som : + sjælden (<1%), ++ usædvanlig (1-5%), +++almindelig (6-10%), og ++++ hyppig (>10%). Maximal kumulativ dosis for daunorubicin/doxorubicin < 550mg/m². Epirubicin kumulativ totaldosis <900 -1.000 mg/m². Mitoxantrone 140 mg/m², for Idarubicin er der ingen konsensus om maximal kumulativ dosis, cardiomyopati er rapporteret hos 5% af patienter som fik kumulative idarubicin IV doser på 150 to 290 mg/m².

Forkortelser: CHF: congestive heart failure (klinisk hjertesvigt)

OBS Flere regimer eksisterer og der kan også forskellige lokale forkortelser



Kemoterapi regimer og kardiotoxicitet

Tabel 5 anvendes som en hjælp i den kliniske hverdag, når den hæmatologiske eller onkologiske patient indlægges på kardiologisk afdeling via FAM eller præhospital visitation. Det skal pointeres, at kardiotoxicitet er en meget sjælden, men alvorlig bivirkning for de præparater, der i øvrigt ikke er nævnt i teksten, og at dialog med hæmatolog/onkolog som regel er nødvendig før diagnosen kardiotoxicitet stilles.

Stråleterapi og kardiokulære komplikationer

Radioterapi anvendes i behandlingen af mange kræftsygdomme (Tabel 6). Det er en lokal behandling og direkte stråleskade forekommer kun i det bestrålede område. De relevante patientgrupper er derfor patienter med brystkræft, lunge- og lungehindekræft, spiserørskræft, kræft i thymus, lymfomer med mediastinalinvolvering, samt medulloblastom behandlet med total cranio-spinal strålebehandling. Kumulerede stråledoser, der anvendes til disse tumorer, varierer mellem 20 gray (Gy) til over 60 Gy. Risikoen for signifikant kardiotoxicitet afhænger af hvilken dosis hjertet får og hvilke dele af hjertet der rammes (38,39,40,41). Analyser af store patientmaterialer finder en excess relative risk (ERR) for hjertesygdom på 0,10 per Gy og for hjertedød på 0,08 per Gy. Moderne teknik med højkonform og åndedrætstilpasset strålebehandling gør det muligt at skåne de normale væv inkl. hjertet langt bedre end tidligere (42,43,44).

Koronarsygdom manifesterer sig typisk > 10 år efter behandlingen som angina pectoris, ustabil angina eller, akut myocardiinfarkt. Klapsygdom manifesterer sig typisk som aorta- eller mitralinsufficiens, evt. som aortastenose. Perikardiesygdom, som ses sjældent med moderne stråleteknik, manifesterer sig i den akutte fase med pleuritsmerter, feber, takykardi, perikardiel gnidningslyd og EKG-forandringer. Få patienter udvikler kronisk, konstriktiv perikardit. Sygdom i ledningssystemet manifesterer sig typisk som arytmier (39).

Stråleinduceret hjertesygdom forebygges ved anvendelse af moderne avanceret stråleteknik, hvorved hjertedosis kan holdes

Tabel 6: Cancerformer der bestråles i thorax og potentielle kardiokulære komplikationer

Cancerformer:	Potentielle kardiokulære komplikationer:
Bryst cancer	
Lunge cancer	Koronarsygdom
Lungehinde cancer	Perikarditis
Spiserørs cancer	Aorta- og mitral insufficiens
Lymfomer med mediastinal involvering	Arytmier
Thymus cancer	
Medulloblastom	

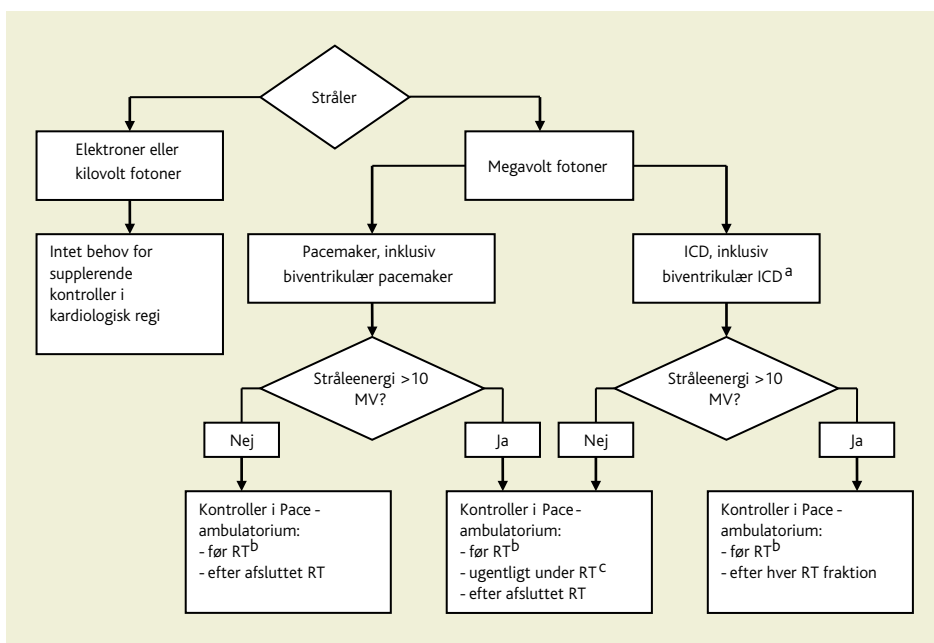
på et minimum, med mindre svulsten ligger helt tæt op mod hjertet. Den samlede stråledosis holdes så lavt som muligt og der gives små enkeltfraktioner.

På grund af den ofte meget sene udvikling af stråleinduceret hjertesygdom er systematisk opfølgning vanskelig og anbefales ikke. Behandling af traditionelle risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom er vigtig da stråling adderer risiko, ligesom skærpet opmærksomhed på symptomer på hjertesygdom er essentiel.

Stråleterapi af patienten med en arytmi-device (=CIED, herunder Brady-pace-maker (Brady-PM), Implanterbar Cardiac Defibrillator (ICD) og Cardiac Resynchronization Therapy (CRT))

Nylig forskning viser, at stråleenergi har større betydning for udvikling af device-svigt end stråledosis (45,46,47,48,49). CIED-svigt er relativt sjældent forekommende (1,5-7 %), ikke varigt, og som regel er der tale om re-setting af devicen til nominal setting under stråling, hvilket er et normalt respons fra CIED ved udsættelse for ekstern påvirkning. Oversens af støj under stråleterapi forekommer ligeledes meget sjældent. Der er store lokale forskelle på, hvorledes patienten med en device håndteres før og efter stråleterapi, og skrivegruppens anbefalinger er i tråd med ny dansk forskning (50) illustreret ved nedenstående figur:

Det anbefales således ikke at omplacere eller inaktivere devicen, placere magnet på ICD enheden under strålebehandling, inaktivere anti-takykardi terapien eller anvende telemetri under behandling. Ved stråleterapi i form af kV fotoner og elektroner skal devi-



RT= radiation therapy (stråling)

^aOm muligt, hjemmemonitorering vælges frem for kontroller i pacemakerambulatoriet.

^bHvis sidste kontrol er mere end 3 måneder gammel.

^cÆndres til efter hver fraktion hvis der forekommer et reset.



cen ikke kontrolleres i pacemaker-klinik. Ved stråleterapi i form af MV fotoner anbefales det, at brady-PM og CRT-P kontrolleres før og efter endt behandling ved brug af ≤ 10 MV, og ugentlig ved brug af > 10 MV. ICD og CRT-D devices kontrolleres før, ugentlig og efter endt behandling ved brug af ≤ 10 MV og efter hver stråleterapi fraktion ved brug af > 10 MV. Anvendt stråleenergi skal sættes i relation til risiko for device svigt og vurderes individuelt. Patienter med loop rekorder kan modtage strålebehandling. Loop rekorderen skal aflæses før strålebehandling. Såfremt looprekorderen er placeret direkte i strålefeltet, kan den eksplanteres.

Organisering

Kardiologer, hæmatologer og onkologer bør være i tæt dialog om patienter, der udvikler kardiotoxicitet, og f.eks skal det fra kardiologisk side være muligt at tilbyde kardiologisk ekspertise mhp kardiologisk vurdering og ekkokardiografi, samt evt. hurtig optitring af ACE-I og beta-blokkere, så kemo-terapi evt. kan genoptages. Skrivegruppen opfordrer i øvrigt til øget forskning omkring problemstillingens omfang, den optimale monitorering, samt efterfølgende kardiologiske behandling.

Referencer

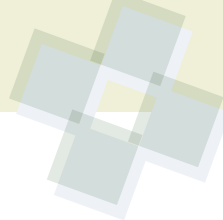
1. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management.. *Circulation*. 2004; 109: 3122-31.
2. Appel JM, Sander K, Hansen PB, Møller JE, Krarup-Hansen A, Gustafsson F Left ventricular assist device as bridge to recovery for anthracycline-induced terminal heart failure. *Congest Heart Fail*. 2012; 18:291-4.
3. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7: 214-20.
4. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep*. 1978; 62: 873-9.
5. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, Donaldson SS, Green DM, Sklar CA, Robison LL, Leisenring WM; Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer:

retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009; 8; 339.

6. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013; 13: 2900-9.
7. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (6): CD003917.
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 213-20.
9. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015; 131: 1981-8.
10. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12;CD005006.
11. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D, Myers SL, Yuan Y, Tang WH, Gonzalez-Stawinski G, Young JB, Taylor DO, Starling RC. Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support).. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 240-8.
12. Sigurdardottir V, Bjortuft O, Eiskjær H, Ekmeahag B, Gude E, Gustafsson F, Hagerman I, Halme M, Lommi J, Mared L, Riise GC, Simonson S. Long-term follow-up of lung and heart transplant recipients with pre-transplant malignancies. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 1276-80.
13. Oliveira GH, Qattan MY, Al-Kindi S, Park SJ. Advanced heart failure therapies for patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 1050-8.
14. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, Jones LW. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*. 2012; 126: 2749-63.
15. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007; 357: 39-51.
16. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-

positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 724-34.

17. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5: 154-66.
18. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4.
19. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2504-12.
20. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013; 6: 420-6.
21. Heck SL, Gulati G, Ree AH, Schulz-Menger J, Gravdehaug B et al. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Trial. *Cardiology*. 2012; 123: 240-7.
22. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014; 15: 47.
23. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39: 974-84.
24. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, Lleshi A, Meneguzzo N, Viel E, Scalone S, Tartuferi L, Buonadonna A, Ejiófor L, Schmoll HJ. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1059-64.
25. Kim HY, Yoon SJ, Kim HT, Lee JS. A randomized phase II study of irinotecan plus cisplatin versus irinotecan plus capecitabine with or without isosorbide-5-mononitrate in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23: 2925-30.
26. Basar EZ, Corapcioglu F, Babaoglu K, Anik Y, Gorur Daglilog G, Dedeoglu R Are cardiac magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography good options against echocardiography for evaluation of anthracycline induced chronic cardiotoxicity in childhood cancer survivors?. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 31: 237-52.
27. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, Summers AR, Singal



- PK, Barac I, Kirkpatrick ID, Jassal DS. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3429-36.
28. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 2012; Suppl 7: 155-66.
29. Nielsen D, Jensen JB, Dombernowsky P, Munck O, Fogh J, Brynjolf I, Havsteen H, Hansen M. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 1806-10.
30. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1375-80.
31. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 596-603.
32. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2751-68.
33. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15: 324-31.
34. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One*. 2014; 6: 9.
35. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, Hesse B, Kjaer A. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 87-93.
36. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006; 114: 2474-81.
37. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, al-Sarraf M, Revels S, Olivenstein A, Bhasin S, Kerpel-Fronious S, Turi ZG. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 509-14.
38. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl 3): 77-85.
39. Aleman BMP, Specht L, Chen MH. Heart, coronary arteries, aorta and great vessels, arteries and veins, microcirculation. In: Rubin P, Constine LS, Marks LB, eds. *ALERT Adverse Late Effects of Cancer Treatment. Volume 2: Normal Tissue Specific Sites and Systems*. Berlin: Springer-Verlag, 2014: 287-324.
40. Brodin NP, Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Bentzen SM, Specht L. An interactive decision-support tool for risk-based radiotherapy plan comparison for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 433-45.
41. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, van der Kaaij, Ramadan S, Meulemans B, Henry-Amar M, Aleman B, Raemaekers J, Meijnders P, Moser E, Kluin-Nelemans H, Feugier P, Casasnova O, Fortpied C, Specht L. Cardiovascular disease after therapy for Hodgkin lymphoma: A detailed analysis of 9 collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* (in press)
42. Maraldo MV, Brodin P, Aznar MC, Vogelius IR, Munck af Rosenschöld P, Petersen PM, Specht L. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with different highly conformal radiotherapy techniques for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 2113-8.
43. Petersen PM, Aznar MA, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, Josipovic M, Klausen TL, Andersen F, Specht L. Prospective phase II trial of image guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath hold. *Acta Oncol* 2015; 54: 60-6.
44. Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, Lundemann M, Brodin NP, Vogelius IR, Berthelsen AK, Specht L, Petersen PM. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold and/or IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 169-74.
45. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LB, Riahi S. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015; 38: 343-56.
46. Zaremba T, Jakobsen AR, Thøgersen AM, Riahi S, Kjærsgaard B Effects of high-dose radiotherapy on implantable cardioverter defibrillators: an in vivo porcine study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013; 36: 1558-63.
47. Zaremba T, Jakobsen AR, Thøgersen AM, Oddershede L, Riahi S The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study. *Europace*. 2014; 16: 612-6.
48. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, Dougherty AH, Gomez DR, Rozner MA Radiotherapy-Induced Malfunction in Contemporary Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Clinical Incidence and Predictors. *JAMA Oncol*. 2015; 1: 624-32.
49. Bambatti M, Mathew R, Strang B, Dean J, Goyal A, Hayward JE, Long L, DeMeis P, Smoke M, Connolly SJ, Morillo CA, Amit G, Capucci A, Healey JS. Management of patients with implantable cardioverter-defibrillators and pacemakers who require radiation therapy. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 2148-54.
50. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Riahi S Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace*. 2015. *Review*