

Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität

Karin Oechsle

Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation
mit der Sektion Pneumologie

Onkologisches Zentrum

Universitätsklinik Hamburg - Eppendorf

11.01.2008

Spektrum tumortherapieinduzierter Kardiotoxizität

<u>Substanz</u>	<u>Dosisbereich</u>	<u>Art der Toxizität</u>
Adriamycin	400 – 500 mg/m ²	Kardiomyopathie, Arrhythmien, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod
Mitoxantrone	> 140 mg/m ²	
Cylophosphamid	> 100 mg/kg	Hämorrhagische Myokardnekrose Perikarderguss
Ifosfamid, Cisplatin, 5-FU	Standarddosis	EKG-Veränderungen, Myokardischaemie, Herzinfarkt
Trastuzumab	Standarddosis	Typ-II-myokardiale Dysfunktion
Radiotherapie	Dosen ab 30 Gy	Klappenstenosen, Pankarditis

Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität: Frühform

- Dosis-unabhängig
- bei ca. 40% der Patienten
- tritt unmittelbar nach oder während der Infusion auf
- QT-Verlängerung
- ST-Streckenveränderungen
- Arrhythmien Supraventrikuläre, selten ventrikuläre Tachykardie
- Perikarditis

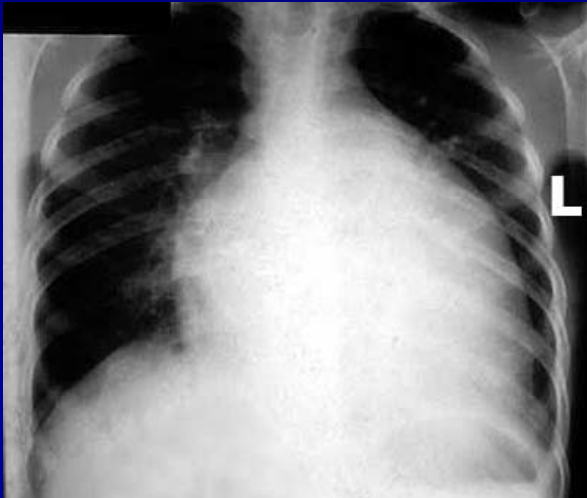
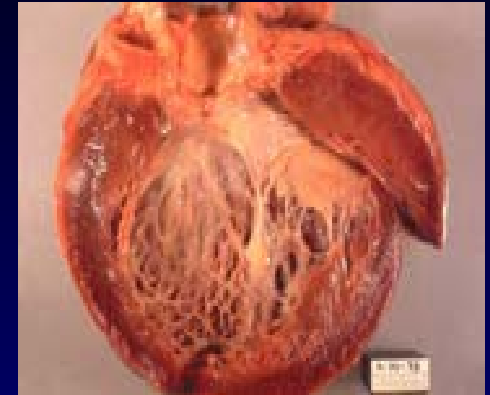
Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Spättoxizität

Chronische Toxizität

- innerhalb eines Jahres nach Therapie
- irreversibel

Spättyp

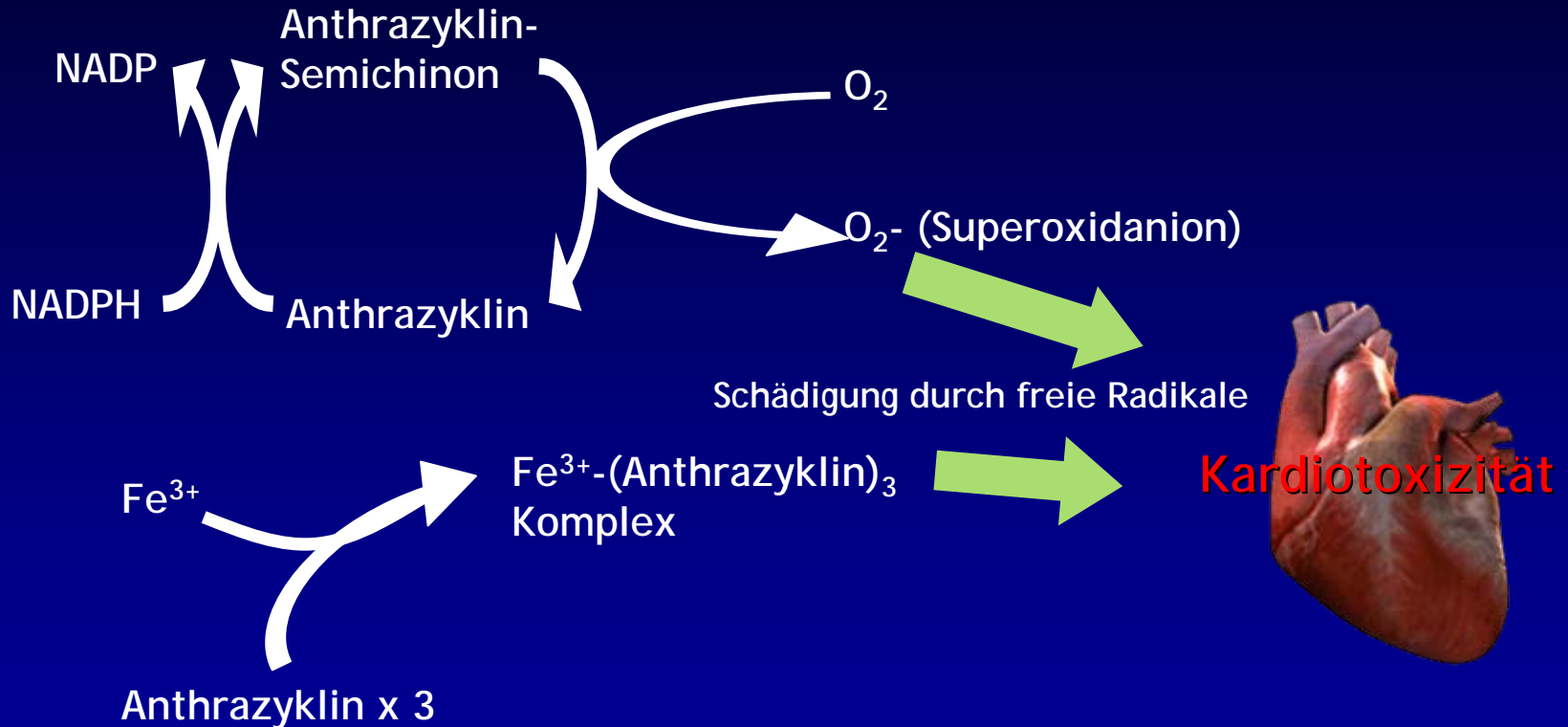
- mehrere Jahre nach Absetzen der Anthrazyklintherapie
- Herzinsuffizienz, Arrhythmien
- irreversibel



Pathomechanismus:

Kardiomyopathie durch Lipidperoxidation an der Mitochondrienmembran der Kardiomyozyten:
Myokardfibrose

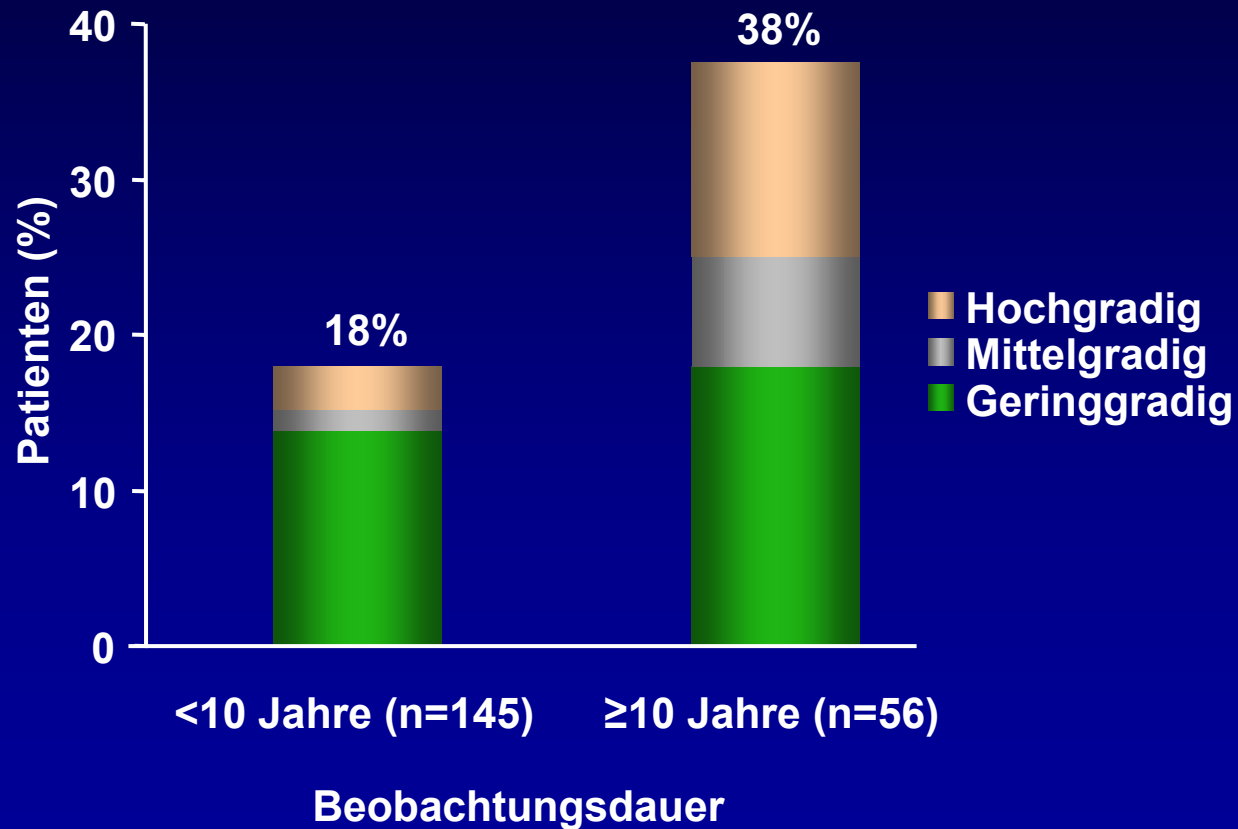
Mechanismus der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität



NADP = Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat; NADPH = reduziertes NADP

Verschlechterung der Herzfunktion nach Anthrazyklintherapie

Anteil Patienten mit auffälligem Echokardiographie-Befund



Risikofaktoren für anthrazyklininduzierte Kardiotoxizität

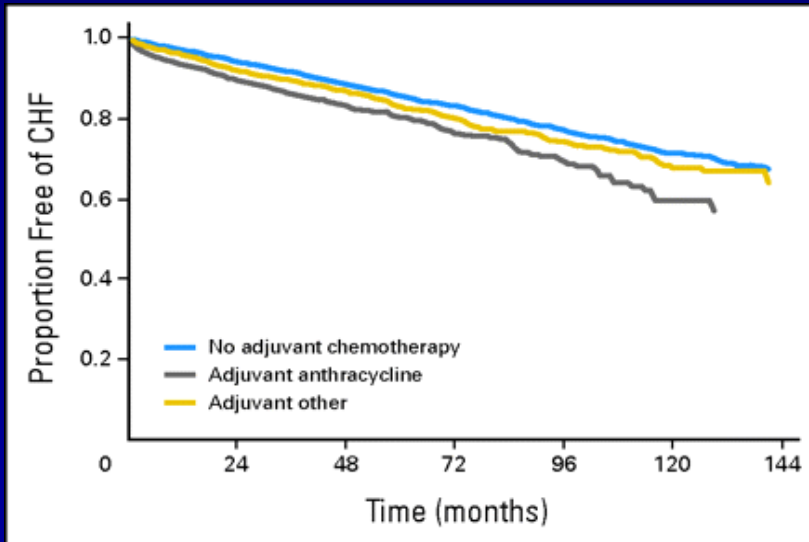
- Hohe kumulative Anthrazyklindosis (>450 mg/m² Adriamycin)
- Hohe Einzeldosen
- Kurze Infusionsdauer/Bolusgabe (Schwellendosis für Adriamycin bei Dauerinfusion: 700 mg/m²)
- Gleichzeitige oder vorherige Mediastinalbestrahlung
- Weibliches Geschlecht
- Hohes oder sehr junges Alter (Mädchen mehr betroffen als Jungen)
- Koexistierende Herzerkrankung und / oder Hypertonie
- Gleichzeitige Verabreichung anderer Chemotherapeutika (v.a. Cyclophosphamid, Ifosfamid)
- Diabetes
- Rauchen

Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie bei älteren Patienten

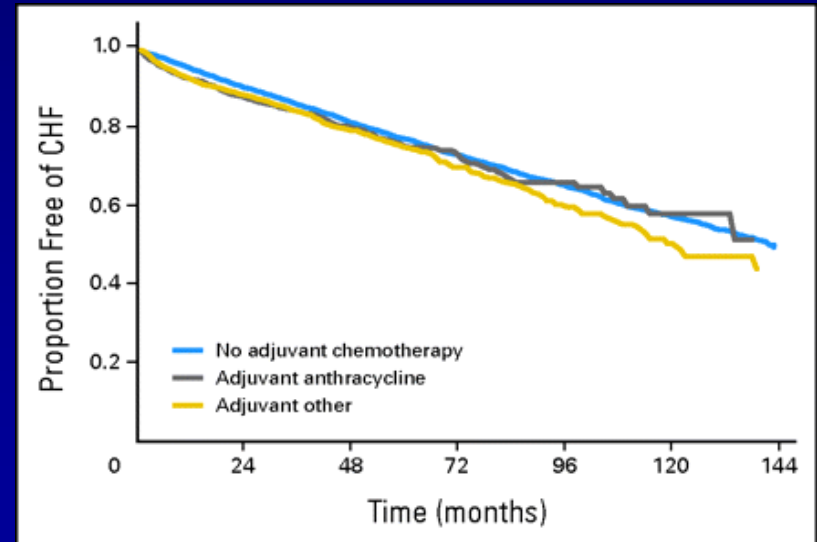
Retrospektive Analyse: 43 000 Patientinnen mit Mammakarzinom, Alter 66 – 80 Jahre

- Anthrazyklin-haltige adjuvante CTX: 11%
- Nicht-Anthrazyklin-haltige adjuvante CTX: 9%
- Keine adjuvante CTX: 80%

Alter 66 – 70 Jahre: HR 1,26



Alter 70 – 88 Jahre



Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie bei älteren Patienten

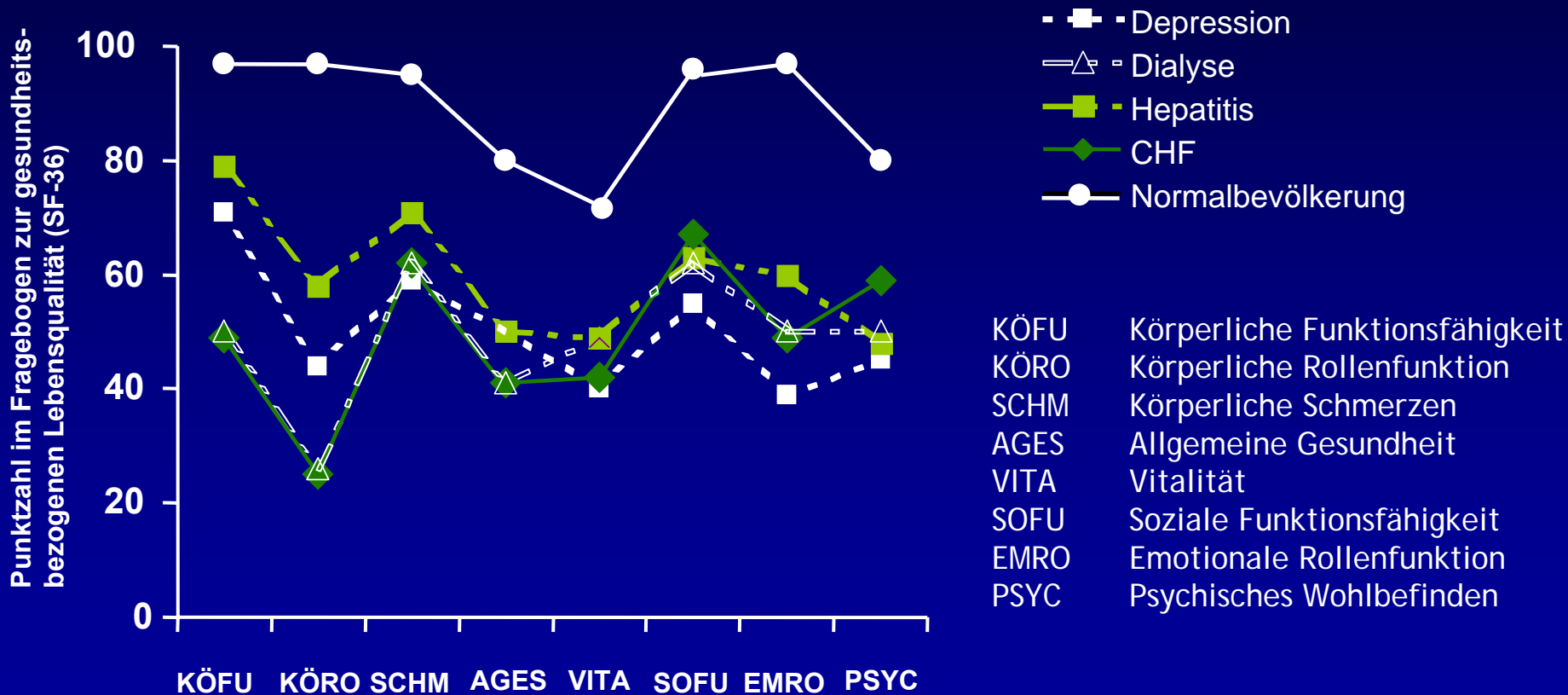
Anthrazyklin-haltige CTX häufiger bei jungen Patienten, mit geringeren Komorbiditäten und fortgeschrittener Erkrankung (je $p < 0,01$)

Risikofaktoren für CHF durch Anthrazyklin-haltige CTX:

- Alter: HR 1,79
- Schwarze Hautfarbe: HR 1,40
- Trastuzumab-Therapie: HR 1,46
- Arterielle Hypertonie: HR 1,47
- Koronare Herzerkrankung: HR 1,58
- Diabetes: HR 1,74

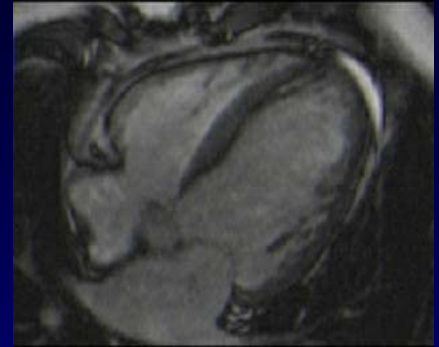
Kardiomyopathie und Lebensqualität

CHF im Vergleich zur Normalbevölkerung und chronisch Kranken



Überwachung unter Anthrazyklintherapie

- EKG, Routinelabor, Röntgen-Thorax
 - kein prädiktiver Wert
 - Erfassung zusätzlicher Risikofaktoren
- Bestimmung der Ejektionsfraktion (Echo, Nukl.-EF)
 - sollte in Ruhe >45% sein
 - bei Abfall >10% zum nächsten Zyklus evtl. Therapie absetzen
 - nur bedingt geeignet für akute Schäden (1 – 3 Monate nach Applikation), besser für Langzeitkontrolle
- Myokardbiopsie
 - sensibel und spezifisch, aber zu aufwendig
- „early marker“ für Myokardschaden
 - Troponin (Tn I)
 - B-type natriuretic peptide (BNP)



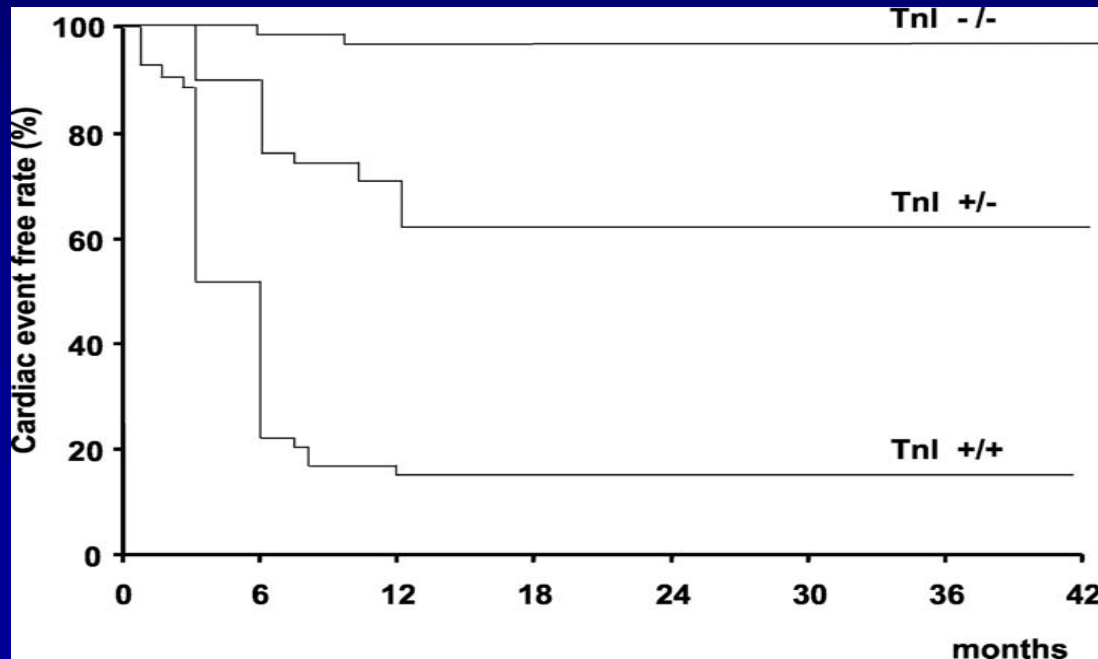
Jensen, Ann Oncol 2002

Troponin I als prognostischer Marker

703 Patienten mit Hochdosis-CTX

Tropininmessung direkt nach CTX, nach 1 Monat, nach 3, 6 und 12 Monaten

- Troponin negativ initial + nach 3 Monate (Tnl-/-): kardiales Risiko 1%
- Troponin initial neg., nach 1 Monate positiv (Tnl-/+): 37 %
- Troponin initial und nach 1 Monat positiv (Tnl+/+): 84%



Cardinale et al,
Circulation 2004

Strategien zur Minimierung von Kardiotoxizität

- Begrenzung der Anwendung von Anthrazyklinen
- Änderung des Verabreichungsschemas bei Anthrazyklintherapie
- Rückgriff auf weniger kardiotoxische Anthrazykline
- Verkapselung der Anthrazykline in Liposomen
- Einsatz kardioprotektiver Wirkstoffe



Wexler, Semin Oncol 1998

Richardson & Johnson, Blood Rev 1997

Liposomales Doxorubicin: Caelyx[®]

	N Pat	Kum Dosis von Caelyx	LVEF		Δ
			vor Caelyx	nach Caelyx	
alle Pat	41	660 mg/m ²	63 %	61 %	-2 %
keine Anthrazyklinvortherapie	34	654 mg/m ²	63 %	62 %	-1%
mit Anthrazyklinvortherapie	7	770 mg/m ²	63 %	56 %	-7 %

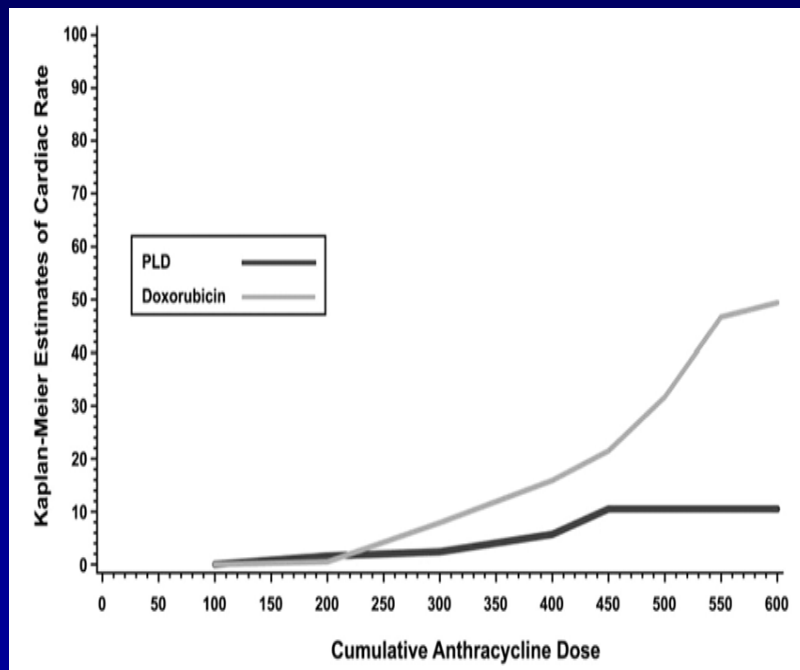
Caelyx[®] vs. Doxorubicin bei Mammakarzinom

Randomisierte Phase III – Studie,

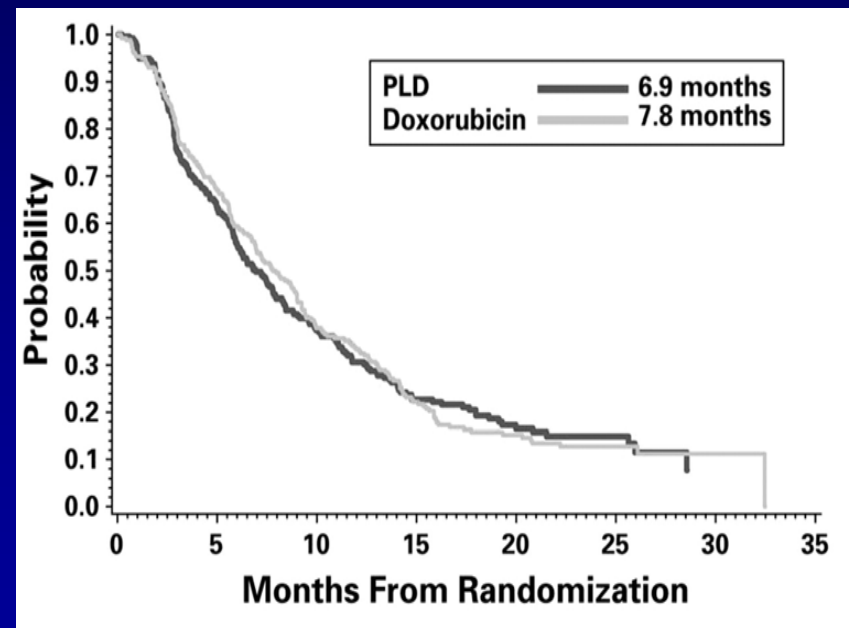
509 Patientinnen mit metastasiertem Mamma-Ca, Erstlinientherapie;

initiale Herzfunktion normal

Caelyx 50 mg/qm alle 4 Wochen vs. Doxorubicin 60 mg/qm alle 3 Wochen



$P < 0,001$, HR 3,16



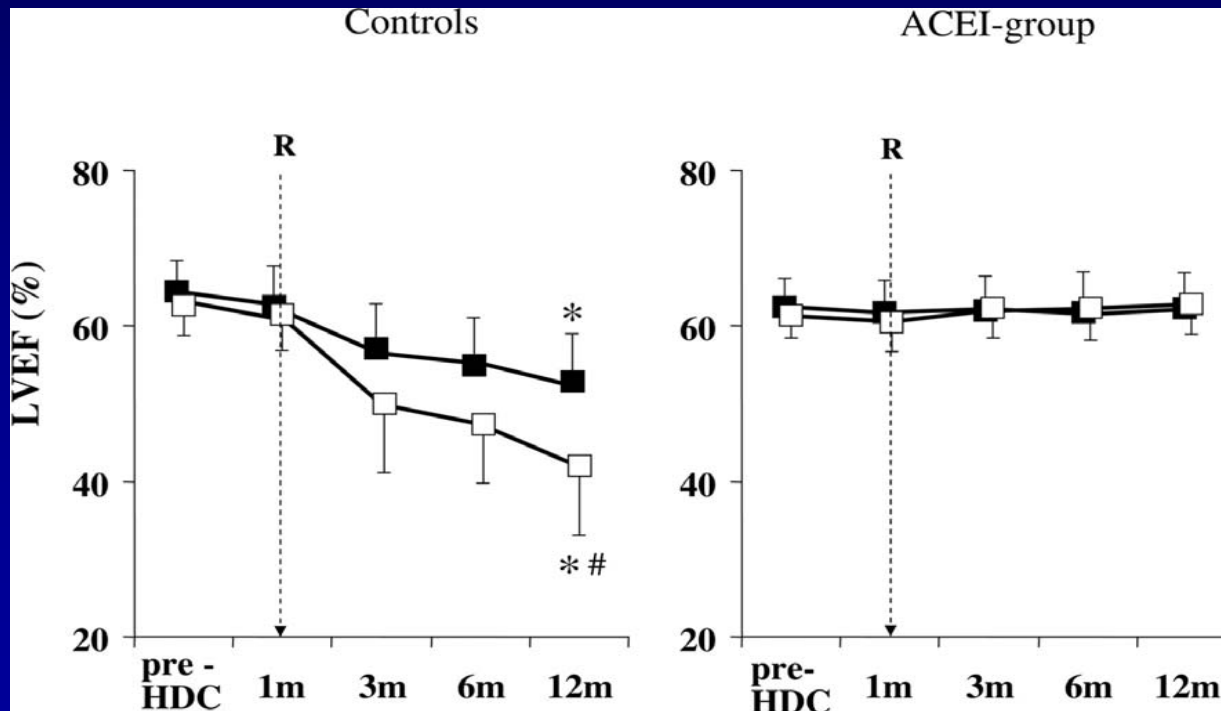
Kein Unterschied im PFS und OS

Kardioprotektion durch ACE-Hemmer

Rationale: Verhinderung der Progression von linksventrikulärer Dysfunktion durch ACE-Hemmer; Protektive Wirkung ?

473 Patienten mit Hochdosis-CTX;

Bei Troponin-Abstieg nach CTX: Randomisierung +/- Enalapril



Reduktion der LV-Funktion um > 10%:
37% vs. 0% (ACE); $p < 0,001$

Cardinale et al,
Circulation 2006

Prävention der Anthrazyklin-Kardiotoxizität durch Dexrazoxane

Zugelassen in Deutschland seit Mitte 2007: **Cardioxane**[®]

Bis-dioxopiperazin Struktur mit chelatbildenden Eigenschaften
(cyclischer EDTA-Abkömmling)

- intrazellulärer Eisenfänger verhindert Radikalbildung
- kein Einfluß auf in vitro Aktivität und Pharmakokinetik von Adriamycin
- Indikation (Deutschland):
Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei Patienten mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Krebserkrankung nach vorheriger anthrazyklinhaltiger Behandlung.

Anwendung: als 15-minütige IV-Infusion 30 Minuten vor Gabe des Anthrazyklins

Dosis: Verhältnis 20:1 bei Doxorubicin, Verhältnis 10:1 bei Epirubicin

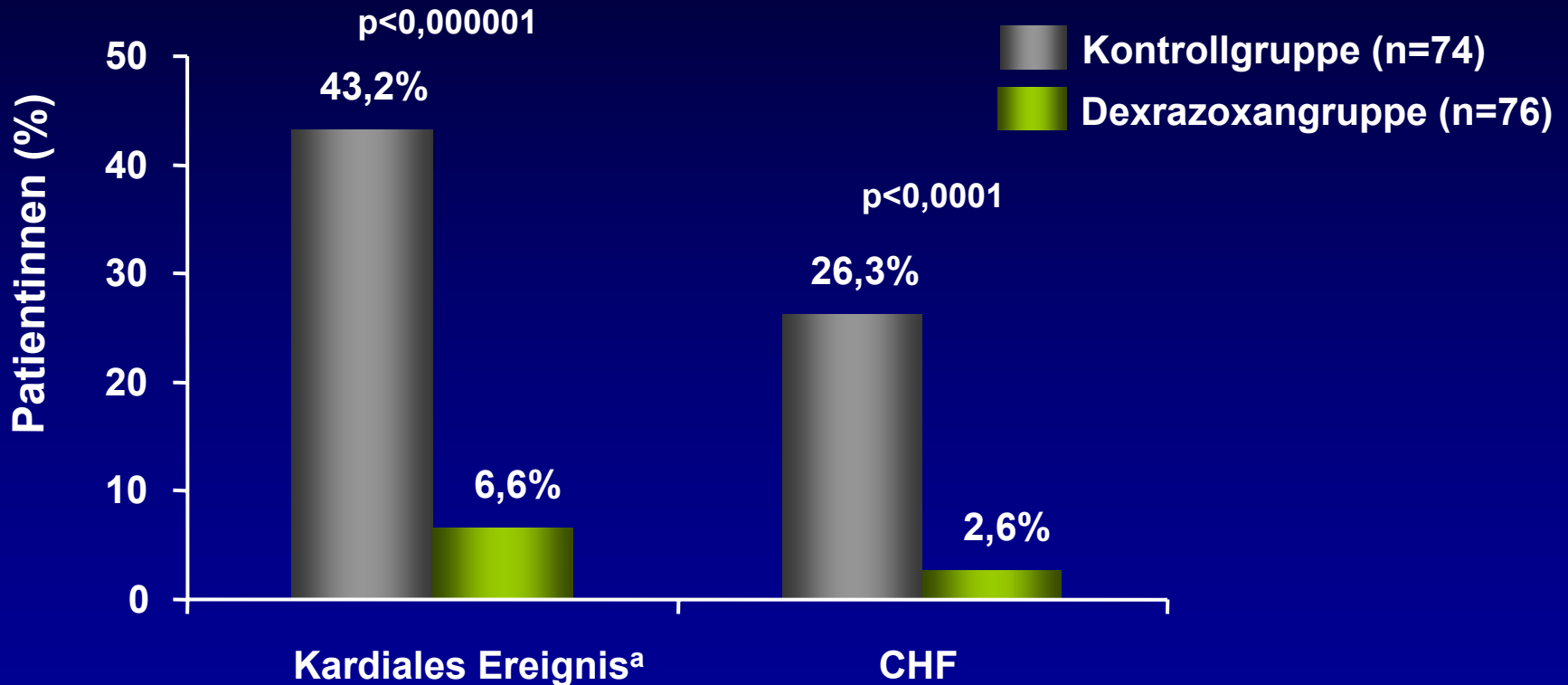
Wirksamkeit von Dexrazoxan bei Mammakarzinom: Studie NYU 83-05

- 150 Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom
 - Doxorubicin
 - ↳ 50 mg/m² (FDC-Regime)
 - Doxorubicin + Dexrazoxan
 - ↳ Dosisverhältnis Dexrazoxan:Doxorubicin = 20:1
- Dexrazoxan wurde ab der ersten Anthrazyklingabe gleichzeitig verabreicht

Speyer et al., N Engl J Med 1988

Speyer et al., J Clin Oncol 1992

Studie NYU 83-05: Häufigkeit von kardialen Ereignissen und CHF



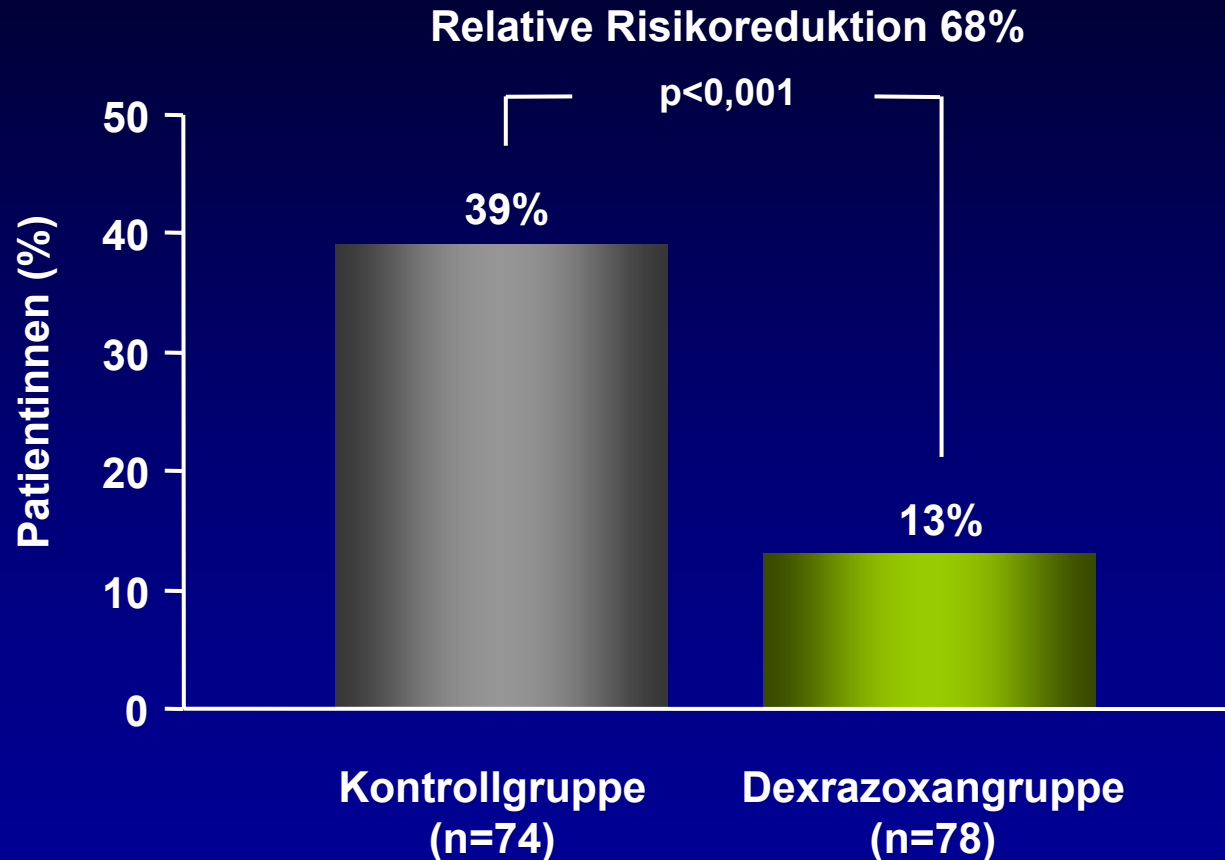
^aVerminderung der LVEF gegenüber Baseline um $\geq 20\%$ und/oder auf $< 45\%$ oder klinische CHF

Dexrazoxane bei Anthrazyklin-Reexposition: Studie CX-CS-002

- 164 Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom (MBC) und vorangegangener Anthracyclinexposition*
- Randomisierte Zuordnung zur einer Anthracyclin*-basierten Chemotherapie mit oder ohne Dexrazoxan
- Dosisverhältnis von 20:1 (Dexrazoxan:Doxorubicin) oder 10:1 (Dexrazoxan:Epirubicin)
- Maximal sechs Zyklen

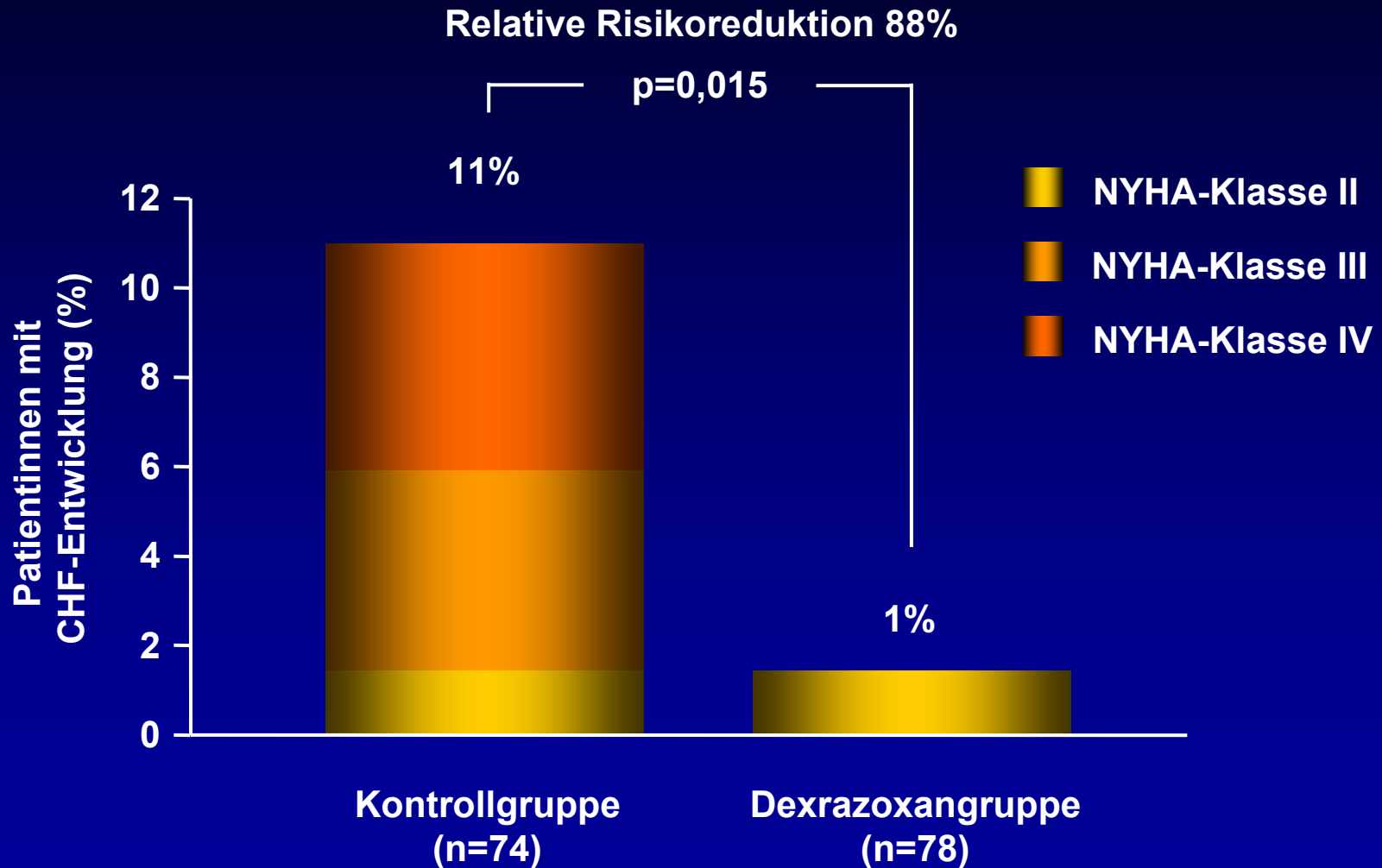
*Doxorubicin oder Epirubicin

Studie CX-CS-002: Häufigkeit von kardialen Ereignissen^a

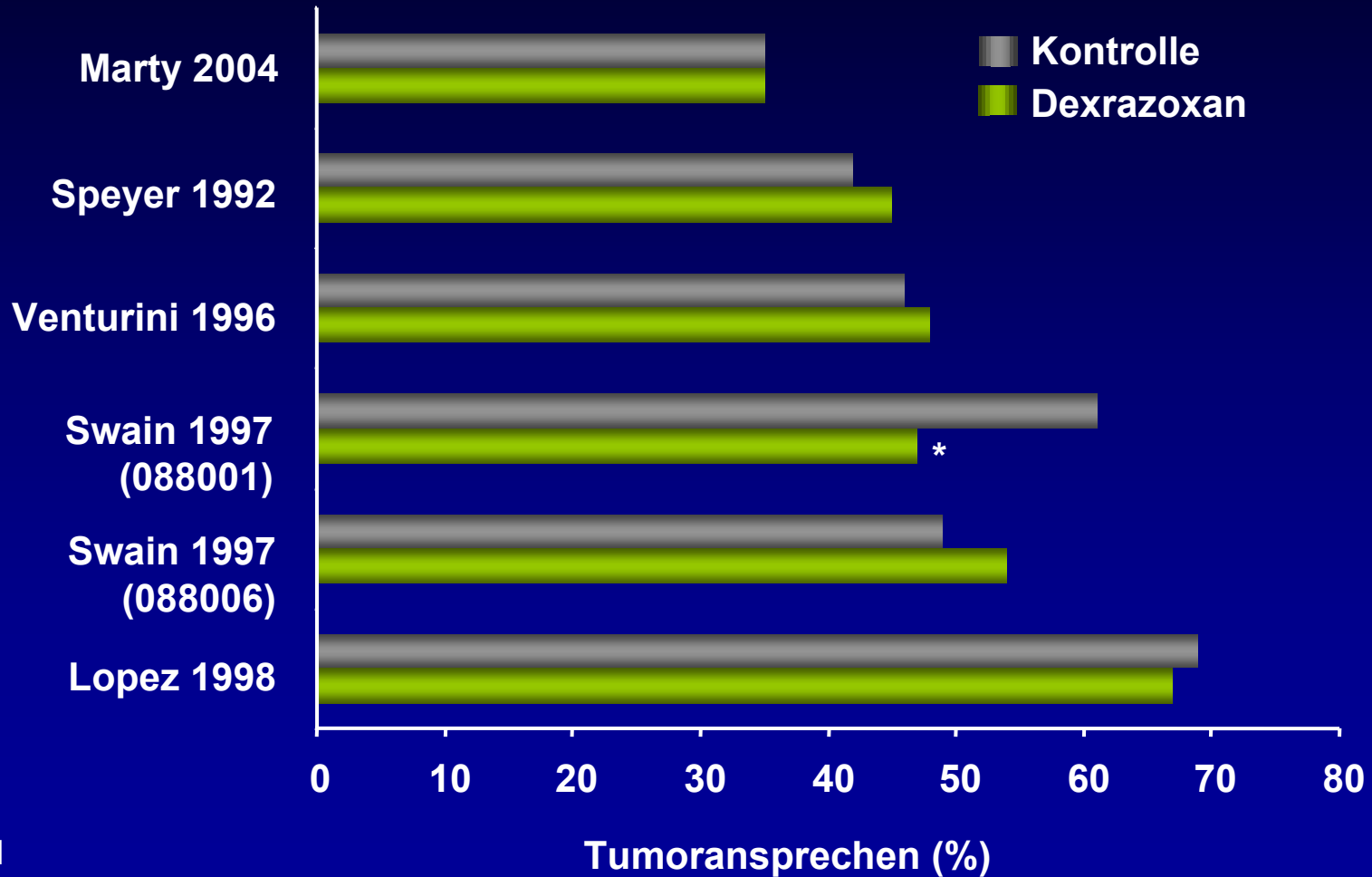


^aAbnahme der LVEF gegenüber Baseline $\geq 10\%$ (bei Messung durch MUGA-Scan) bzw. $\geq 15\%$ (bei echokardiographischer Messung), oder Abnahme des Absolutwerts der LVEF auf unter 45%, oder klinische Zeichen einer CHF

Studie CX-CS-002: Häufigkeit von CHF

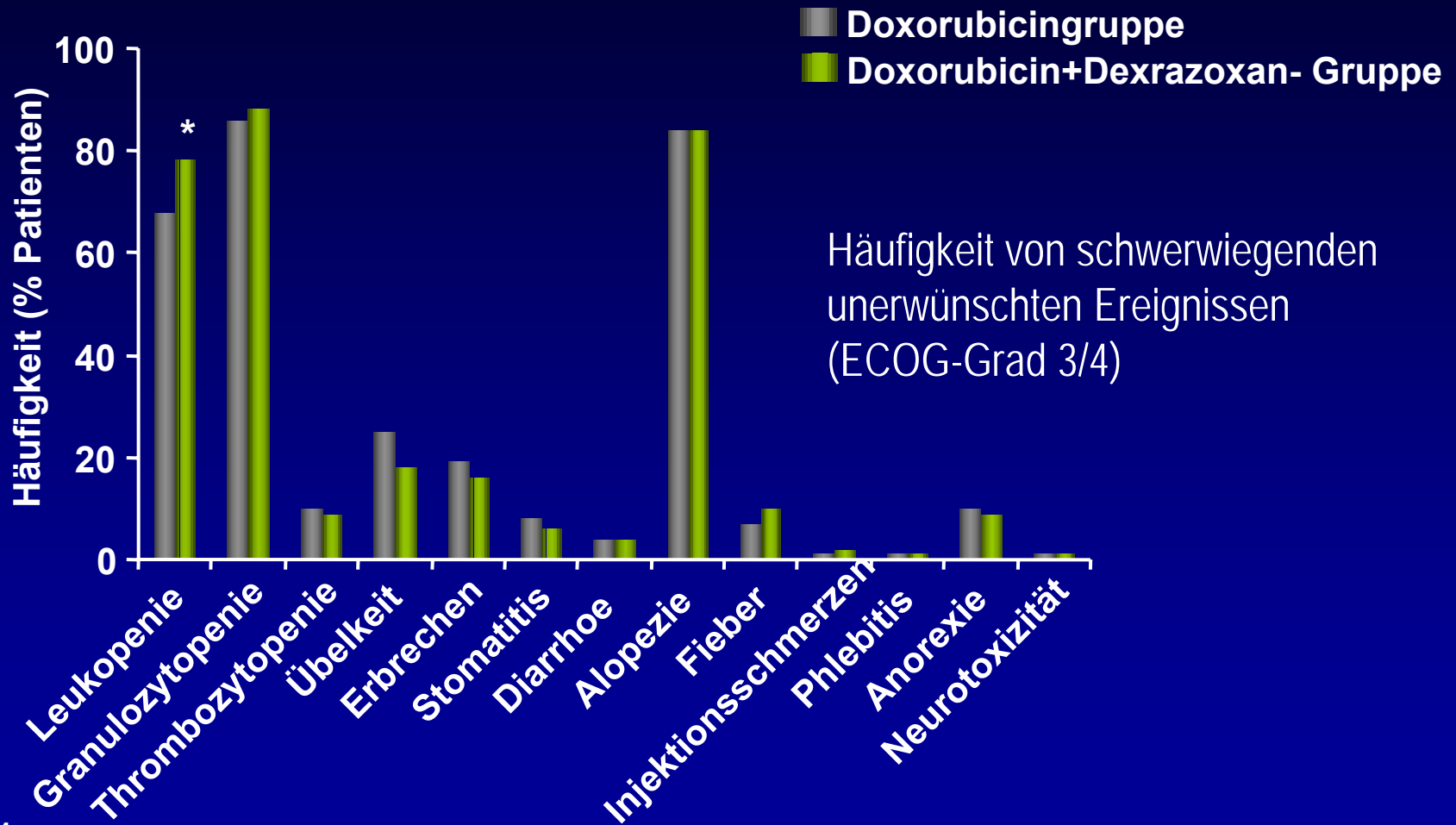


Tumoransprechraten: Mammakarzinom-Studien



*p<0,01

Dexrazoxane: Nebenwirkungsprofil



*p<0,01

ASCO-Guidelines: Dexrazoxan

- keine Routineempfehlung für Patienten mit initialer Adriamycintherapie
- Einsatz bei Patienten mit ≥ 300 mg/m² kumulativer Anthrazyklindosis (auch Epirubicin), die von Therapie profitieren (EBM II)
- Einsatz in adjuvanter Situation nur in Studien (EBM V)
- Keine allgemeine Empfehlung für
 - HD-Anthracyklin
 - andere Tumortypen außer Mammakarzinom
 - Pat. mit klassischen Risikofaktoren

[Basis 7 randomisierte Studien]

L. Schuchter, J Clin Oncol 2002

Zulassung :

164 Mamma-Ca-Patientinnen mit (85) oder ohne (79) Dexrazoxane:

Vorherige Doxorubicindosis um 250 mg/m²

Reduktion Kardiomyopathie: 39% vs 13 %, p <0.001

M. Marty, Ann Oncol 2006

Zusammenfassung / Diskussion

- Dosisabhängige, irreversible Kardiotoxizität setzt der klinischen Verwendung von Anthrazyklinen Grenzen
- Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie ist mit signifikanter Morbidität und Mortalität verbunden (2-Jahres-Mortalitätsraten von 25–50%)
- Engmaschiges Monitoring unter Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie mit Echokardiographie
- Dexrazoxane: endgültiger Stellenwert ? Kosten – Risiko-Analyse: nach Risikokala ?