

Kardiovaskulære bivirkninger av cytostatika

Sammendrag

En rekke cytostatika kan forårsake kardiale og vaskulære bivirkninger, og risikoen forbundet med et behandlingsregime må veies opp mot dets antatte gevinst. De viktigste kardiovaskulære bivirkningene av cytostatika omtales i artikkelen, med hovedvekt på antrasyklinenes evne til å indusere kardiomyopati og eventuell kronisk hjertesvikt. Barn har spesielt høy risiko for tilstanden, som kan gi seg til kjønne lenge etter gjennomgått kurativ cytostatisk kjemoterapi.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Karin Agnethe Semb*

kasemb@online.no

Erling Jakobsen

Onkologisk avdeling

Det norske radiumhospital
0310 Oslo

*Nåværende adresse:
Sykehuset i Vestfold
3103 Tønsberg

Flere av de mest brukte cytostatiske legemidlene kan indusere kardiale og/eller vaskulære bivirkninger. I denne presentasjonen skiller vi mellom akutte effekter som inntreffer under eller rett etter cytostatikainfusjonen og bivirkninger av kronisk karakter.

Akutt kardiotoxicitet

Antrasykliner kan indusere cytostatikabivirkninger av varierende alvorlighetsgrad. Doksorubicin er det mest brukte legemidlet blant antrasyklinene (1) (tab 1). Noen timer etter injeksjon av doksorubicin eller andre antrasykliner forekommer relativt ofte ufarlige supraventrikulære arytmier, eventuelt ventrikulære rytmeforstyrrelser og forbigående hjertesvikt. En subakutt, perikardittliknende sykdom kan opptre inntil et par uker etter behandling. Antiflogistika eller steroider lindrer symptomene. Disse effektene er doseavhengige og forhindrer ikke videre bruk av antrasykliner (1–3).

Sennepsgassforbindelsen cyklofosfamid kan i store enkeltdoser, som ved høydosebehandling med stamcellestøtte, utløse ulike kardiotoxicke akutteffekter, fra asymptomatiske EKG-forandringer til fatal myokarditt. Risikoen øker ved gjennomgått behandling med andre kardiotoxicke cytostatika eller mediastinal strålebehandling. Det beslektede legemidlet ifosfamid er mindre skadelig for hjertet, mens busulfan assosieres med endokardial fibrose (2, 3).

Om lag 1–2 % av infusjoner med antimitotikken fluorouracil (5-FU) forårsaker anginaliknende brystmerter, hjerteinfarkt eller kardiogen sjokk, med debut opptil 18 timer etter infusjonen. Frekvensen øker ved store doser, langtidsinfusjoner og hos pasienter med kjent koronarsykdom. For sistnevnte må alternativer til 5-FU overveies før behandlingsstart. Nitrater og opiatlindring plager, men fluorouracil seponeres allikevel alltid hvis slike bivirkninger opptrer, da risikoen for kardial død er betydelig ved fortsatt behandling (2–4).

Taxanene paklitaxel og docetaxel er lovende nyvinninger innen behandling av ovarial-, bryst- og lungekreft (5). Paklitaxel kan medføre akutte rytme- og ledningsforstyrrelser, og begge taxanene kan forårsake hypersensitivetsreaksjoner med blodtrykkfall, bradykardi og bronkospasme. Antakelig skyldes dette økt histaminfrigjøring forårsaket av løsningsmidlene for taxanene. Etter premedikasjon med steroider og antihistamin opptrer slike reaksjoner kun ved 0,5 % av infusjonene (3, 5).

Etoposid og vinkaalkaloidene vinkristin og vinblastin er som taxanene planteekstrakter. Førstnevnte gir hypotensjon ved rask infusjon og administreres derfor over minst 30 minutter (6). Vinkristin kan gi autonom kardial dysfunksjon hos barn, og både vinkristin og vinblastin assosieres med hjerteinfarkt (2, 3).

Kronisk kardiotoxicitet

Den farligste kroniske kardiologiske cytostatikabivirkningen er utvilsomt antrasyklinindusert kardiomyopati (tab 1). Risikoen øker med stigende (kumulativ) dose antrasyklin inntil en terskeldose, for så å stige eksponentielt (1). En studie blant om lag 4 000 kreftpasienter viste at under 10 % av dem som hadde fått opptil 550 mg doksorubicin per kvadratmeter kroppsoverflate, utviklet hjertesvikt. Ved doser på om lag 700 mg/m² fikk 18 % hjertesvikt (1). Selv om

terskeldosene er forskjellige, gjelder ovennevnte forhold i prinsippet for alle antrasykliner samt mitoksantron, et antrasyklinliknende stoff. Mitomycin kan forverre kardiomyopati (2).

Data fra studier med moderne diagnostiske metoder tyder på at en mild form for hjertesvikt kan inntreffe på lavere kumulative antrasyklindoser enn hittil antatt (7). Hvorvidt dette gir økt risiko for senere utvikling av fulminant hjertesvikt, vites ikke. Konsekvensene av slike funn er at aksjonsgrensene for kumulative antrasyklindoser stadig forskyves nedover.

Pasienter som får antrasykliner som barn utgjør en særegen risikogruppe og må derfor følges spesielt nøye over lang tid. Kronisk hjertesvikt inntreffer på lavere antrasyklindoser hos barn enn hos voksne, og utviklingen til manifest sykdom kan ta lengre tid. Mens voksne pasienter kan utvikle hjertesvikt allerede ett år etter behandling, har man hos barn observert en latenstid på over ti år. Eldre (over 70 år) og pasienter med annen hjertesykdom eller personer som har fått mediastinal strålebehandling, har også økt risiko for kardiale antrasyklindobivirkninger.

Kardiomyopati kan forebygges ved å unngå høye antrasyklinkonsentrasjoner. Flere studier har vist at langtidsinfusjoner av antrasykliner har like god antitumoreffekt og gir langt lavere forekomst av kardiale bivirkninger enn bolusinfusjoner (6). Til barn administreres doksorubicin derfor vanligvis som langtidsinfusjon, opptil en totaldose på 450 mg/m². Til voksne kan inntil 750 mg/m² doksorubicin gis som ukentlig lavdose (20 mg totalt), mot 550 mg/m² ved dosering hver

Hovedbudskap

- Hjertesvikt etter antrasyklinbehandling er den klart mest truende kardiale langtidseffekten av cytostatikabehandling
- Akutte kardiovaskulære bivirkninger av cytostatika kan være dramatiske, men får sjelden varige konsekvenser for pasienten dersom de håndteres korrekt
- Langvarig oppfølging av helbredede kreftpasienter er nødvendig for å kartlegge omfang og alvorlighetsgrad av bivirkninger, og dernest forbedre behandlingsregimene

Tabell 1 Kardiale bivirkninger av cytostatika

Substanser	Akutte					Kroniske	
	Myo-/ perikarditt	Ventri- kulære arytmier	Ulike EKG-end- ringer	Angina Infarkt	Hypo- tensjon	Kardio- myopati Hjerte- svikt	Kommentarer
<i>Antrasykliner</i>							
Doksorubicin	+	+	+			+++	
Daunorubicin	++	+	+			+++	
Epirubicin	+	+	+			+++	
Idarubicin	+	+	+			+++	
Mitoksantron	+	+	+			+++	Strukturlikhet med antrasykliner
<i>Andre antibiotika</i>							
Mitomycin							Kan forverre antrasyklin-kardiomyopati
Bleomycin	+		+				
<i>Alkylerende stoffer</i>							
Cyklofosamid	++		++				Kun ved høye doser
Ifosfamid						++	
Busulfan							Endokardial fibrose
<i>Antimetabolitter</i>							
Fluorouracil		+	+	+	+		
Metotreksat			+				
<i>Taxaner</i>							
Paklitaxel			++			++	Bradykardi, bronkospasme
Docetaxel						++	
<i>Plantealkaloïder</i>							
Etoposid				+	+		Hjerteinfarkt
Vinblastin				+			Hjerteinfarkt
Vinkristin				+			Hjerteinfarkt, autonom kardial dysfunksjon

+ sjelden eller av liten klinisk betydning
 ++ middels hyppighet eller klinisk betydning
 +++ hyppig eller klinisk relevant

3. uke. Den nylig EU-godkjente substansen liposomalt doksorubicin er et interessant alternativ som gir lavere doksorubicinkonsentrasjoner i myokard (1).

Doksorubicin er også forsøkt erstattet av mindre kardiotoxiske substanser. Epi- og idarubicin kan gis i høyere kumulative doser enn dokso- og daunorubicin før de induserer kardiomyopati, men har til gjengjeld lavere relativ antitumoreffekt. Totalt sett er det derfor ingen holdepunkter for at de forårsaker mindre kardiomyopati enn dokso- eller daunorubicin (1, 2, 6).

Jernkelatoren dexrazoxane, som nå er godkjent for bruk i USA, Canada og enkelte europeiske land, beskytter myokard mot antrasyklinindusert oksidativt stress, men beheftes med betydelig beinmargstoksisitet (1–3).

Akutt vaskulær toksisitet

Akutt vaskulær toksisitet domineres av tromboembolier. Uvisst av hvilken grunn ledsages de fleste intensive cytostatikaregimer av økt tromboseforekomst. Ved kjemoterapi for utbredt kreftsykdom sees tromboser spesielt hyppig, da metastatisk sykdom i seg selv medfører hyperkoagulabilitet (8).

Visse grupper brystkreftpasienter tilbys postoperativ adjuvant systemisk behandling i form av antiøstrogenet tamoksifen og/eller cytostatikakurer for å redusere tilbakefallsrisikoen. Flere studier viser at både tamoksifen og cytostatikakombinasjonene medfører en beskjedent økt risiko for tromboembolier (8, 9). I Norge har man derfor valgt å avvende oppstart av tamoksifen til etter avslutning av eventuelle cytostatikakurer.

Kronisk vaskulær toksisitet

Den viktigste bivirkningen i denne gruppen er Raynauds fenomen, dvs. anfallsvis vasospasmer i fingrer eller tær, utløst av kulde eller stress. Om lag 30–40% av pasienter som har fått kombinasjonskjemoterapi mot testikkelkreft rapporterer om slike symptomer i varierende grad (8, 10). Plagene debuterer 3–6 måneder etter avsluttet behandling, og avtar gradvis hos halvparten av pasientene. Fenomenet knyttes til både cisplatin og vinblastin samt totaldose og administrasjonsmåte av bleomycin. Pasientene bør unngå senere arbeid med vibrerende redskap. Kalsiumkanalblokkere kan forsøkes ved behandlingstrengende plager.

Av uklare årsaker er cisplatinbasert kjemoterapi også assosiert med hyperkolesterolemi, fedme og vedvarende hypertensjon (7, 8, 10).

Konklusjon

Blant kardiovaskulære bivirkninger av cytostatika er antrasyklinindusert kardiomyopati og hjertesvikt den mest alvorlige. Nyere forskning tyder på at myokardskader kan inntreffe etter langt lavere antrasyklindoser enn hittil antatt. Dette maner til ytterligere forsiktighet ved design av kurative antrasyklinholdige behandlingsregimer.

Litteratur

- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47–58.
- Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19: 529–42.
- Steinherz LJ, Yahalom J. Chemotherapy. Section 5 Cardiac toxicity. I: DeVita VT jr., Hellman S, Rosenberg SA, red. *Cancer: Principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2739–56.
- Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini R, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1053 patients. *Tumori* 1962; 68: 209–10.
- Pazdur R, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Cohen PR, Raber MN. The taxoids: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere). *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 351–86.
- Dahl O, Christoffersen T, Kvaløy S, Baksaas I, red. *Cytostatikaboken*. Oslo: Institutt for farmakoterapi, Den Norske Kreftforening, 1999: 3–411.
- Meinardi MT, Van der Graaf WTA, Gietema JA, Van den Berg MP, Sleijfer DT, De Vries EGE et al. *Heart* 2002; 88: 81–2.
- Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19: 580–96.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286–94.
- Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll H-J. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2923–32.