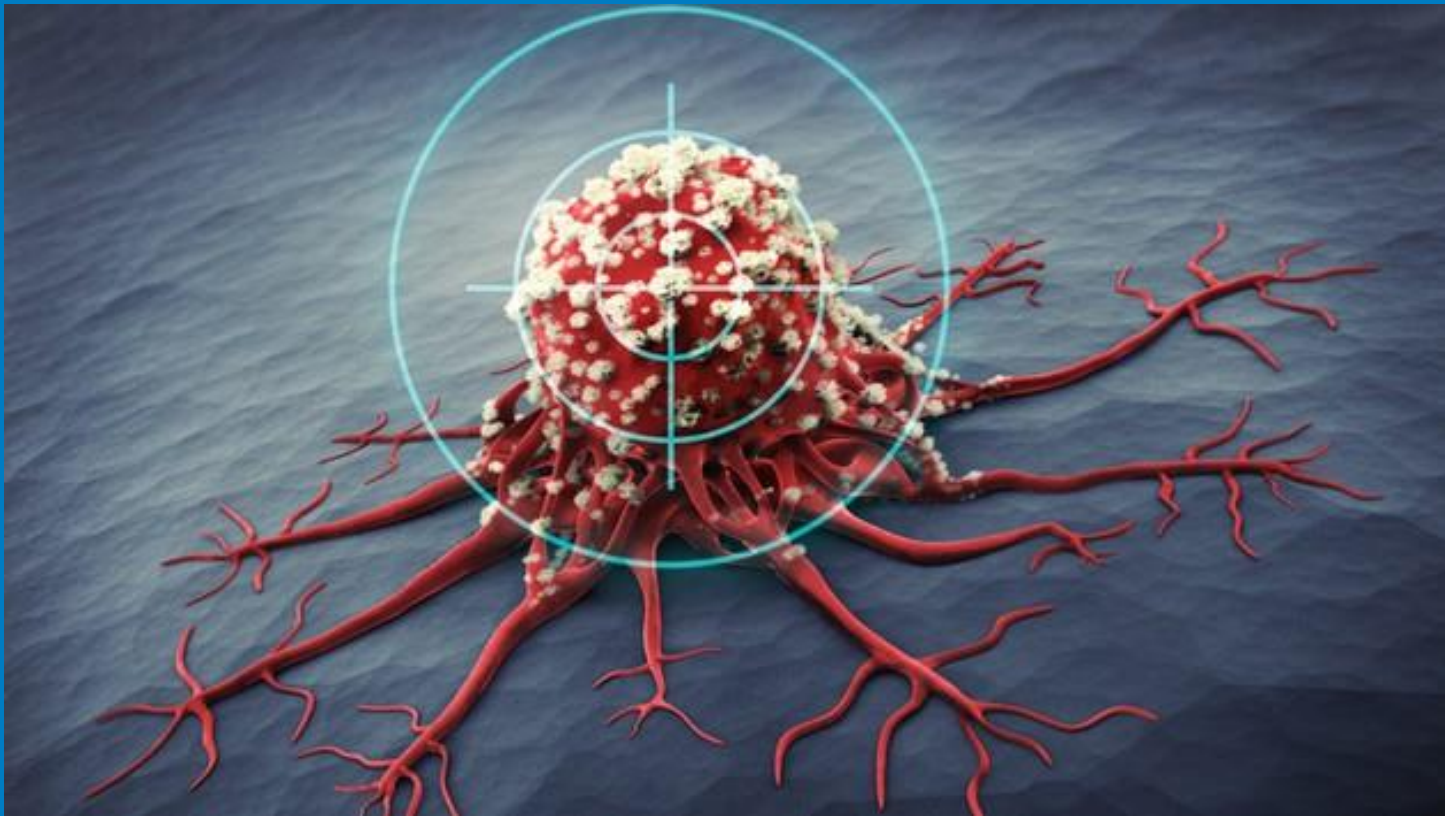


# Prof Carsten Tschöpe

## Kardio-Onkologie



# 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

## The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)

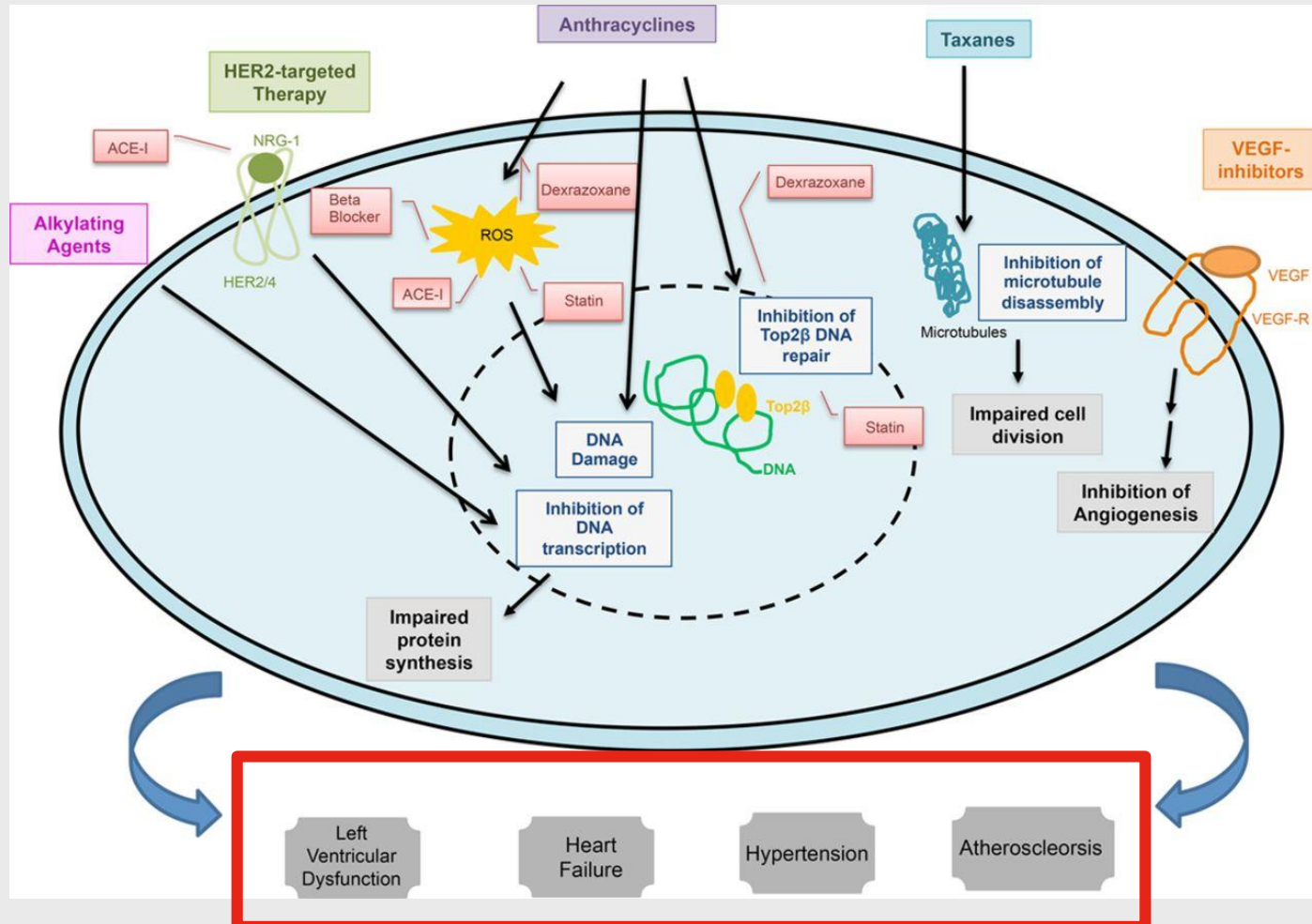
**Authors/Task Force Members:** Jose Luis Zamorano\* (Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti\* (Co-Chairperson) (Belgium), Daniel Rodriguez Muñoz (Spain), Victor Aboyans (France), Riccardo Asteggiano (Italy), Maurizio Galderisi (Italy), Gilbert Habib (France), Daniel J. Lenihan<sup>1</sup> (USA), Gregory Y. H. Lip (UK), Alexander R. Lyon (UK), Teresa Lopez Fernandez (Spain), Dania Mohty (France), Massimo F. Piepoli (Italy), Juan Tamargo (Spain), Adam Torbicki (Poland), and Thomas M. Suter (Switzerland)

**ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):** Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), António Vaz Carneiro (Portugal), and Stephan Windecker (Switzerland)

**Document Reviewers:** Stephan Achenbach (CPG Review Coordinator) (Germany), Giorgio Minotti (CPG Review Coordinator) (Italy), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Héctor Bueno (Spain), Daniela Cardinale (Italy), Scipione Carerj (Italy), Giuseppe Curigliano (Italy), Evandro de Azambuja (Belgium), Susan Dent (Canada), Cetin Erol (Turkey), Michael S. Ewer (USA), Dimitrios Farmakis (Greece), Rainer Fietkau (Germany), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Philippe Kohl (Belgium), Paul McGale (UK), Piotr Ponikowski (Poland), Juergen Ringwald (Germany), Marco Roffi (Switzerland),

# Pathophysiologie der Kardiotoxizität von Chemotherapeutika

Michelle W. Bloom et al. Circ Heart Fail. 2016



# Klinische Risikofaktoren für Kardiotoxizität

Zamorano JL et al Eur J Heart Fail. 2017

## Vorangegangene Krebstherapie

z. B. Chemotherapie mit Anthrazyklinen, Radiotherapie von Brustkorb und Mediastinum

## Vorbestehende Myokarderkrankungen

z. B. KHK, Kardiomyopathie, Klappenvitien, hypertensive Herzerkrankung, Sarkoidose

## Demographische Faktoren und Risikofaktoren

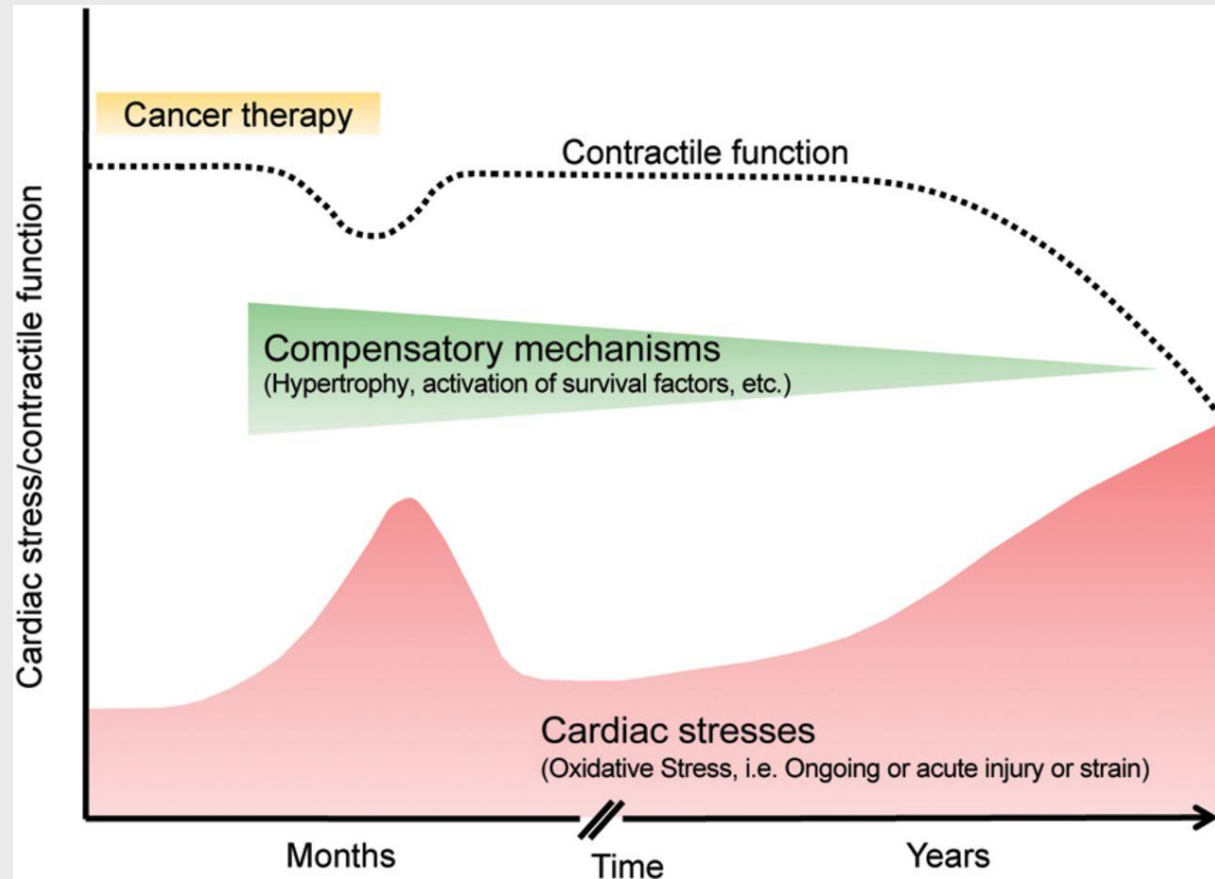
z. B. Alter (< 18 Jahre; > 50 Jahre für Trastuzumab, > 65 Jahre für Anthrazykline), Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie, familiäre Disposition, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum

*Hoog J et al, Herz 2016; 41: 684-689*

# Chemotherapeutika mit hohem Risiko eine CHF auszulösen

(Zamorano JL et al Eur J Heart Fail. 2017)

Chemotherapeutika	Inzidenz (%)
<b>Anthrazykline (dosisabhängig)</b>	
Doxorubicin	
– 400 mg/m <sup>2</sup>	3–5
– 550 mg/m <sup>2</sup>	7–26
– 700 mg/m <sup>2</sup>	18–48
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5–18
Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0,9–11,4
<b>Alkylanzien</b>	
Cyclophosphamid	7–28
Ifosfamid	
– <10 g/m <sup>2</sup>	0,5
– 12,5–16 g/m <sup>2</sup>	17
<b>Antimetabolite</b>	
Clofarabin	27
<b>Mitosehemmerstoffe</b>	
Doxetaxel	2,3–13
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Trastuzumab	1,7–20,1 <sup>a</sup>
<b>Tyrosinkinaseinhibitoren</b>	
Sunitinib	2,7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
<b>Proteaseinhibitoren</b>	
Carfilzomib	11–25



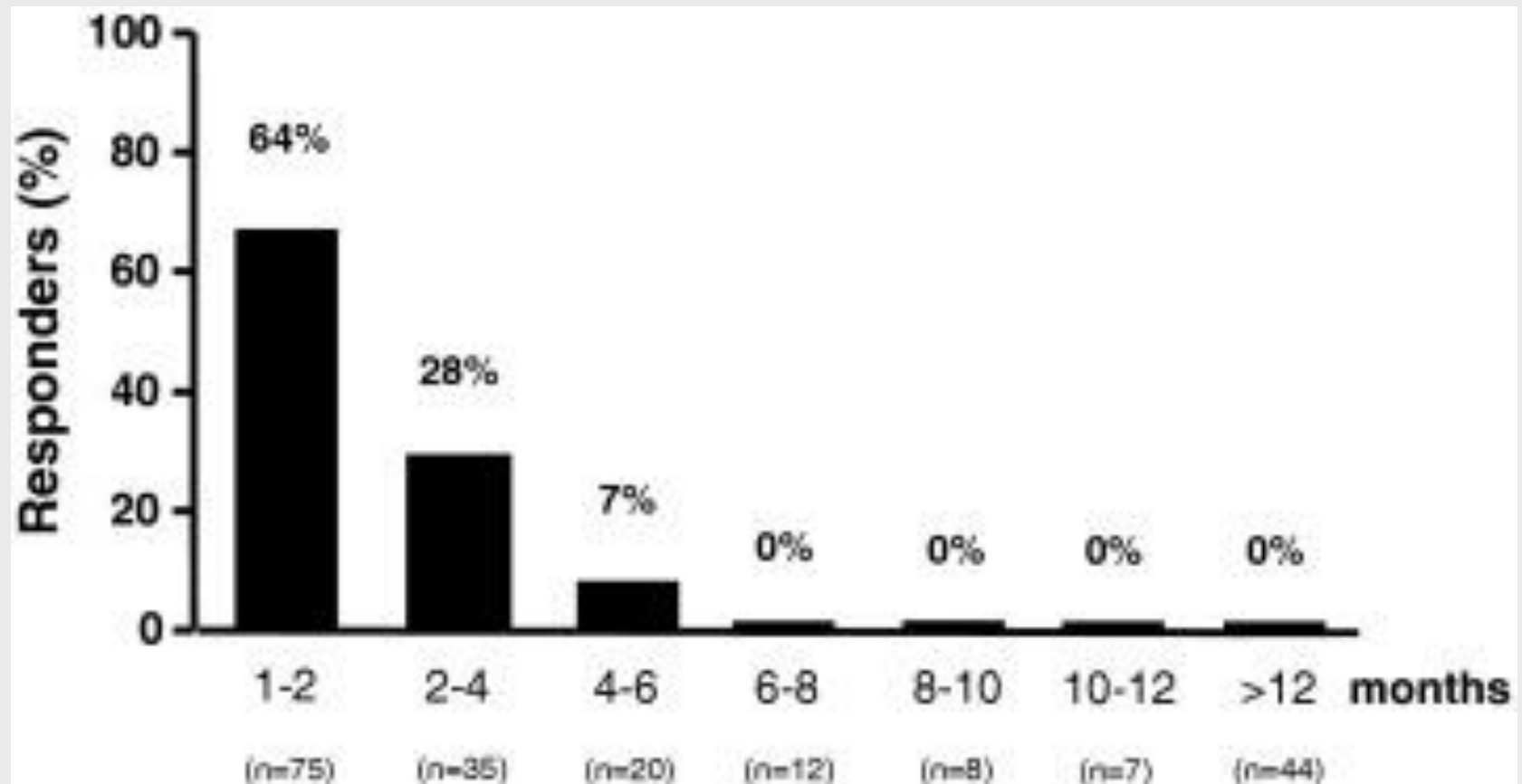
Hoog J et al, Herz 2016; 41: 684-689

Suter et al Eur Heart J 2013;34:1102-1111



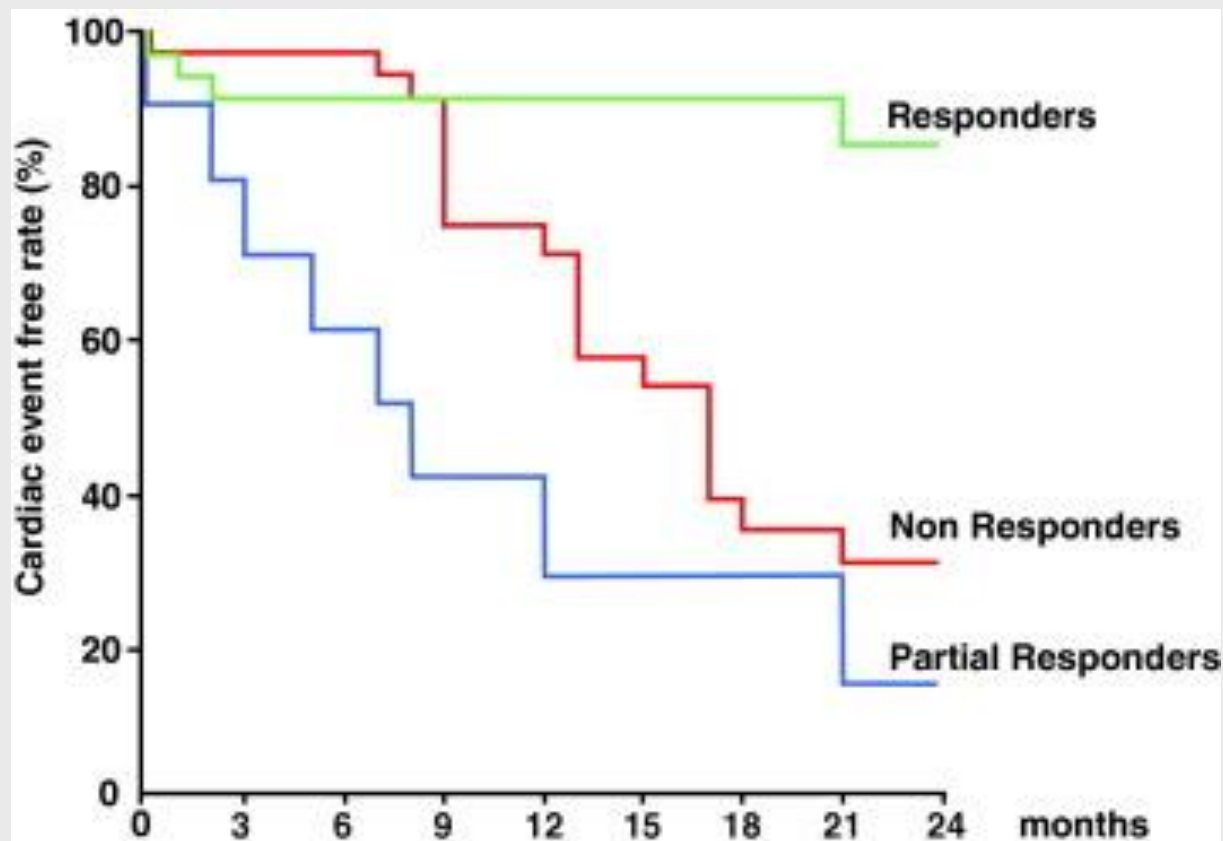
# Effekt einer CHF Therapie nach Auftreten einer Herzinsuffizienz unter Anthrazyklinen

(Cardinale et al, JACC 2010 55: 213-220)



# Prognose einer effektiven CHF Therapie nach Auftreten einer Herzinsuffizienz unter Anthrazyklinen

*(Cardinale et al, JACC 2010 55: 213-220)*



# Echokardiographische Diagnosekriterien der Kardiotoxizität

Zamorano JL et al Eur J Heart Fail. 2017

Echokardiographische Techniken	Diagnosekriterien	Anmerkung
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	Absinken um >10 Prozentpunkte auf einen Wert unterhalb 50 %	2-D nach der Simpson Methode oder 3-D
Global Longitudinal Strain (GLS)	Relative Abnahme um >15 % gegenüber des Ausgangswertes	Nicht als Absolutwert, nur im Verlauf beurteilbar, da relevante systematische Unterschiede zwischen einzelnen Herstellern und Softwareprodukten bestehen

Empfohlen zB nach dem 4. Circle HER/Anthrazyklin und im Verlauf nach dem 1. und dem 5. Jahr

Hoog J et al, Herz 2016; 41: 684-689



# Management am Beispiel der Anthrazyklin-Kardiotoxizität

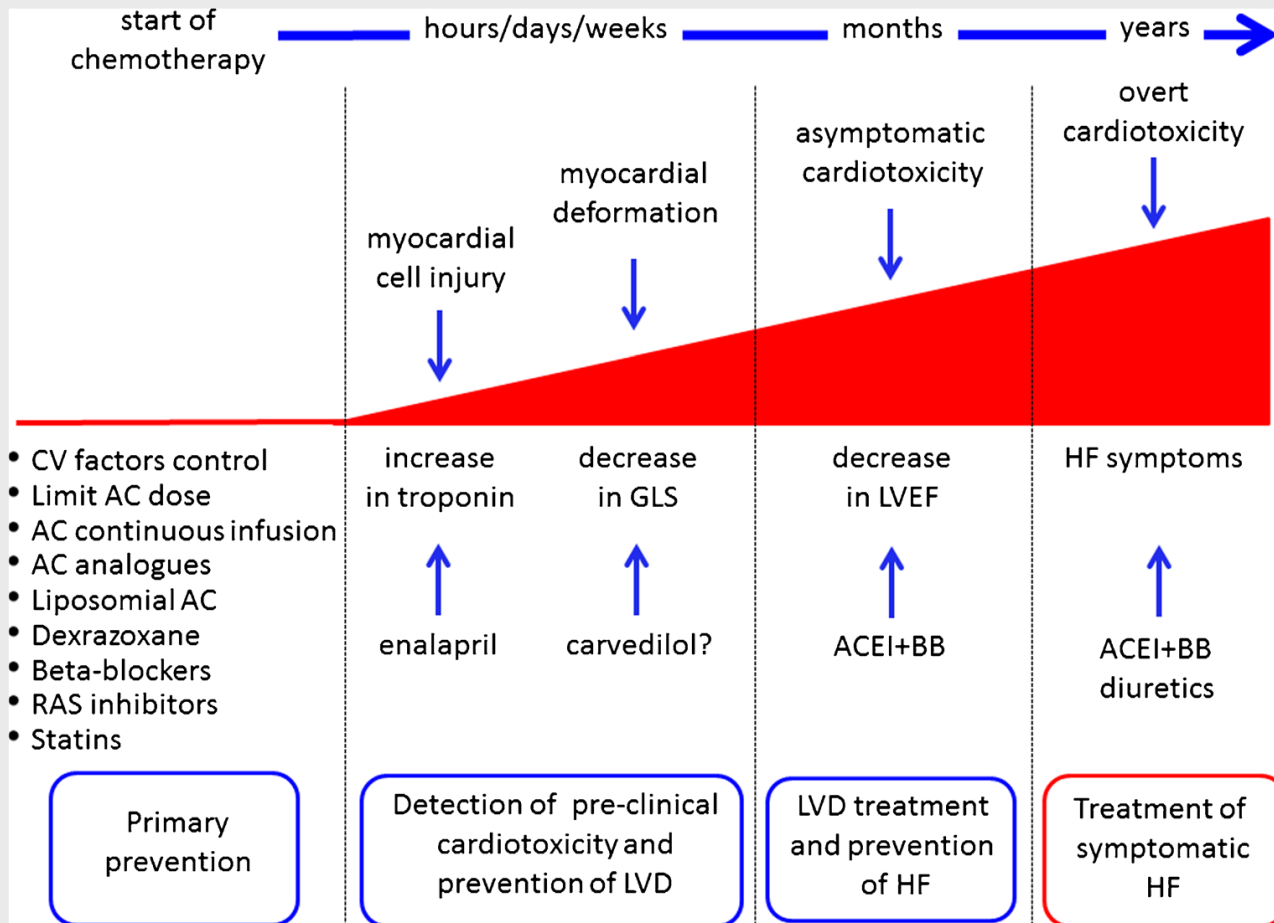
Zamorano JL et al Eur J Heart Fail. 2017

1. **Globales Screening (inkl. Echo) um Risiko-Patienten zu identifizieren**
2. **Alle RF einstellen**
3. **Basisechokardiographie und Biomarker Abnahme vor Therapiebeginn bei Patienten mit erhöhtem Risiko**
4. **Troponin T ( BNP) nach jedem Cyclus**
5. **EKG Kontrollen (QT Intervalle)**
6. **Echo-Kontrolle nach dem zB 4. Zyklus**
7. **Kontrolle nach dem 1. und 5. Jahr**

(Ähnliches gilt auch auch bei anti-HER2 oder VEGF-Inhibitoren)

# Mögliche Interventionsstrategien zur Reduktion des HF Risiko's und Therapie bei Patienten unter Chemotherapie

Cardinale D et al, Curr Cardiol Rep 2016 18: 51



# Koronare Ischämie durch Radio- und Chemotherapie

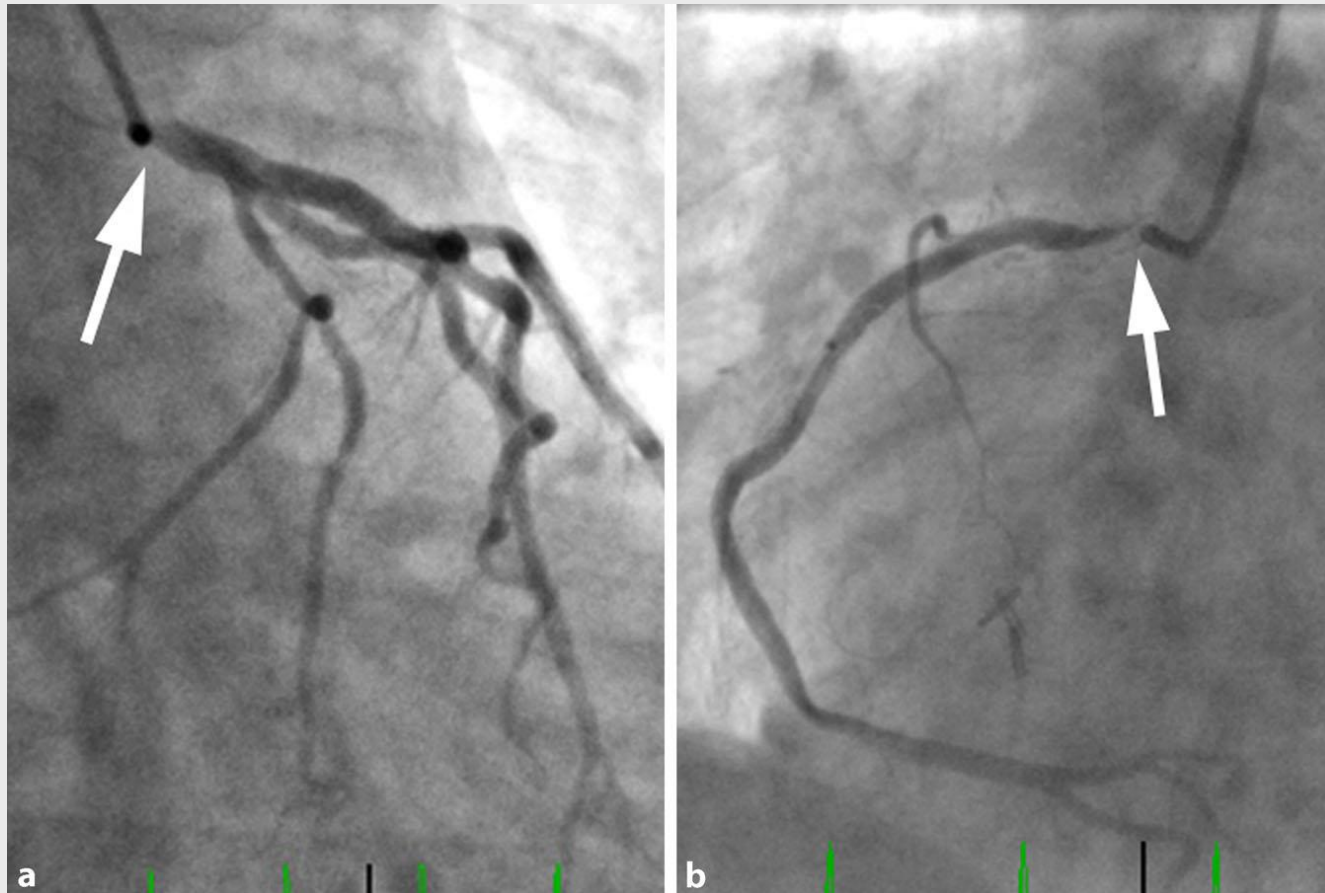
(Zamorano JL et al Eur J Heart Fail. 2017)

Pathophysiologische Mechanismen	Beispiel
Vasospasmen	5-Flourouracil
Endothelschäden, Plaqueruptur	5-Fluorouracil VEGF-Inhibitoren Radiotherapie
Prokoagulatorische Aktivität und Thrombose	Platinkomplexe (Cisplatin) VEGF-Inhibitoren

*VEGF* „vascular endothelial growth factor“

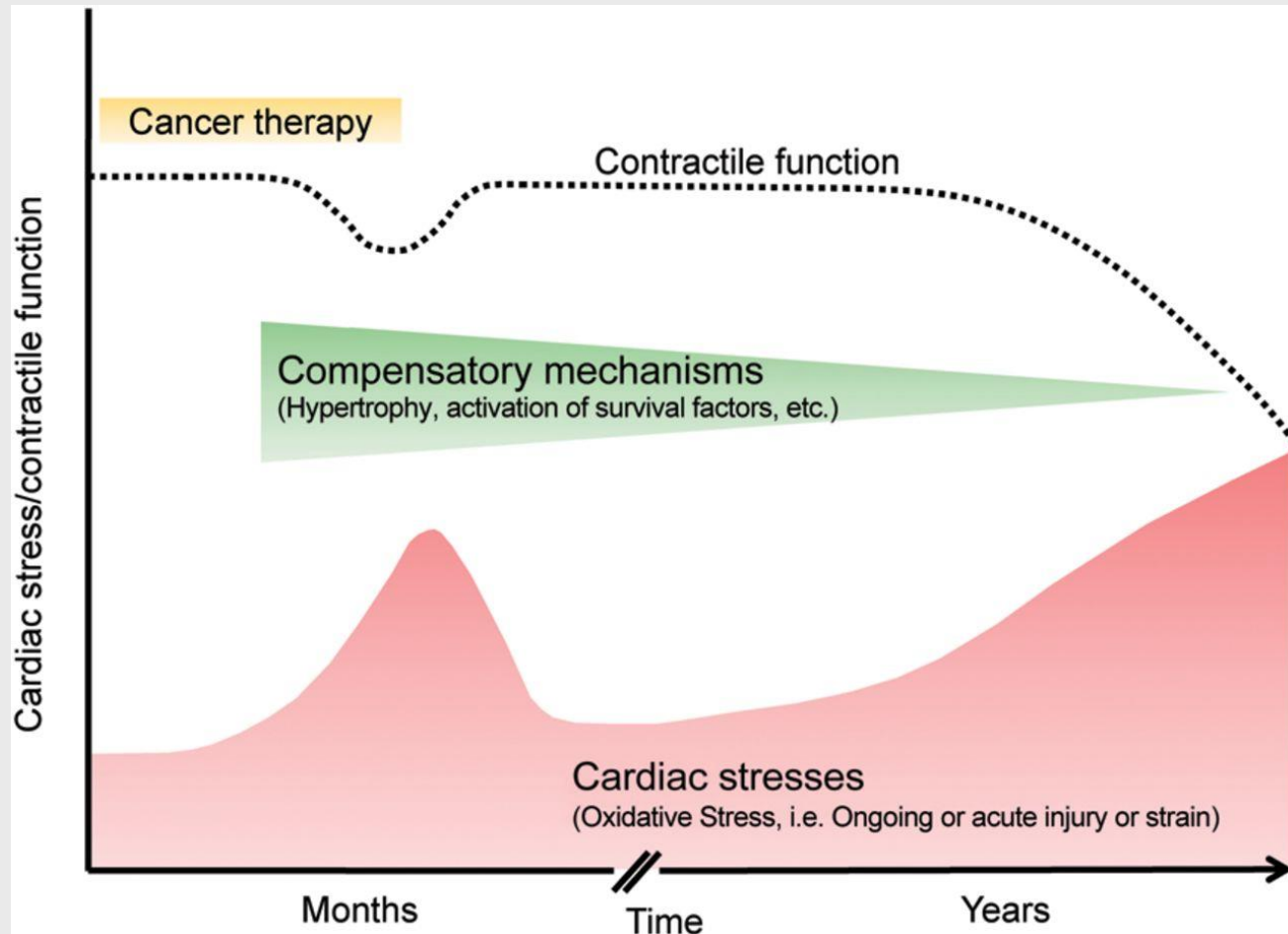
Hoog J et al, Herz 2016; 41: 684-689

**Hochgradige ostiale Stenose des linken Hauptstamms  
und der rechten Koronararterie (bei einer 51-jährigen Patientin 31 Jahre  
nach **Radiochemotherapie bei M. Hodgkin**  
(Hoog J et al, Herz 2016; 41: 684-689)**



# Graphic representation of the temporal relation between the administration of a cardiotoxic agent (e.g. anthracyclines) and the development of contractile dysfunction.

Thomas M. Suter, and Michael S. Ewer Eur Heart J 2013;34:1102-1111



# Herzrhythmusstörungen und Beispiele assoziierter Chemotherapeutika

Zamorano JL et al Eur J Heart Fail. 2017

Herzrhythmusstörungen	Chemotherapeutika
<b>Bradykarde Rhythmusstörungen</b>	
Sinusbradykardie	z. B. Cisplatin, 5-FU, Cyclophosphamid, Methotrexat, Rituximab
AV-Block und Schenkelblockierungen	z. B. Anthrazykline, 5-FU, Cisplatin, Rituximab
<b>Tachykarde Rhythmusstörungen</b>	
Supraventrikuläre Tachykardie	z. B. Anthrazykline, Doxorubicin, Interleukin-2, Interferone
Ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern, plötzlicher Herztod	Alkylanzien, Arsentrioxid, 5-FU, Doxorubicin, Interleukin-2, Interferone, Methothrexat, Rituximab, Romidepsin

*5-FU* 5-Fluorouracil, *AV* atrioventrikulär

Hoog J et al, Herz 2016; 41: 684-689



# Zusammenfassung der therapeutischer Möglichkeiten kardialer Nebenwirkungen von Chemotherapeutika

Suter et al Eur Heart J 2013;34:1102-1111

	Hypertension			Cardiac Dysfunction			Heart Failure	
	Grade I <sup>a</sup> 140-159/ 90-99mmHg	Grade II 160-179/ 100-109mmHg	Grade III ≥ 180/ ≥ 110mmHg	Mild LVEF ↓ >15%, LVEF > 50%	Moderate LVEF 50-40%	Severe LVEF <40%	Mild NYHA II	Severe NYHA III-IV
<b>Chemotherapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· treat hypertension</li> <li>· continue CT</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>· continue CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· hold CT</li> <li>· consider therapy for LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> <li>· treat LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· hold CT</li> <li>· treat HF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> <li>· treat HF</li> </ul>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>· continue CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· continue CT</li> <li>· consider therapy for LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> <li>· consider therapy for LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· continue CT</li> <li>· treat HF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> <li>· treat HF</li> </ul>
<b>Signaling Inhibitors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· treat hypertension</li> <li>· continue CT</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· continue CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· continue CT</li> <li>· consider therapy for LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· hold CT</li> <li>· treat LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· hold CT</li> <li>· treat HF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> <li>· treat HF</li> </ul>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>· rare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· hold CT if LVEF is &lt;40%</li> <li>· treat HF</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>· confirm LVEF after 3 weeks</li> <li>· stop CT</li> <li>· treat HF</li> </ul>	
<b>Angiogenesis Inhibitors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· treat HTN</li> <li>· continue CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· treat HTN</li> <li>· consider holding CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· treat HTN aggressively</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· check for HTN</li> <li>· Continue CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· check for HTN</li> <li>· discuss CT if bevacizumab or sunitinib</li> <li>· consider therapy for LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· check for HTN</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> <li>· treat LVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· check for HTN</li> <li>· hold CT</li> <li>· treat HF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· check for HTN</li> <li>· stop CT, discuss alternatives</li> <li>· treat HF</li> </ul>

# Zusammenfassung der therapeutischer Möglichkeiten kardialer Nebenwirkungen von Chemotherapeutika

Zamorano JL et al Eur J Heart Fail. 2017

Chemotherapy drug	Potential cardioprotective measure
All chemotherapy drugs	Identify and treat cardiovascular risk factors
	Treat comorbidities (CAD, HF, PAD, HTN)
	QTc prolongation and torsade de pointes: - Avoid QT prolonging drugs - Manage electrolyte abnormalities
	Minimize cardiac irradiation
Anthracyclines and analogues	Limit cumulative dose (mg/m <sup>2</sup> ): - Daunorubicin <800 - Doxorubicin <360 - Epirubicin <720 - Mitoxantrone <160 - Idarubicin <150
	Altered delivery systems (liposomal doxorubicin) or continuous infusions
	Dexrazoxane as an alternative
	ACE-Is or ARBs
	β-blockers
	Statins
	Aerobic exercise
Trastuzumab	ACE-Is
	β-blockers

**Primärprävention bei hoch Risikopatienten oder hohen Dosierungen mit ACEI und Carvedilol\* und Eisen-Chelat.**

\* Metoprolol war ineffektiv

# NOAKs bei LE Patienten mit Krebserkrankung?

Konstantinides S et al., Eur Heart J 2014; 35:3033-69

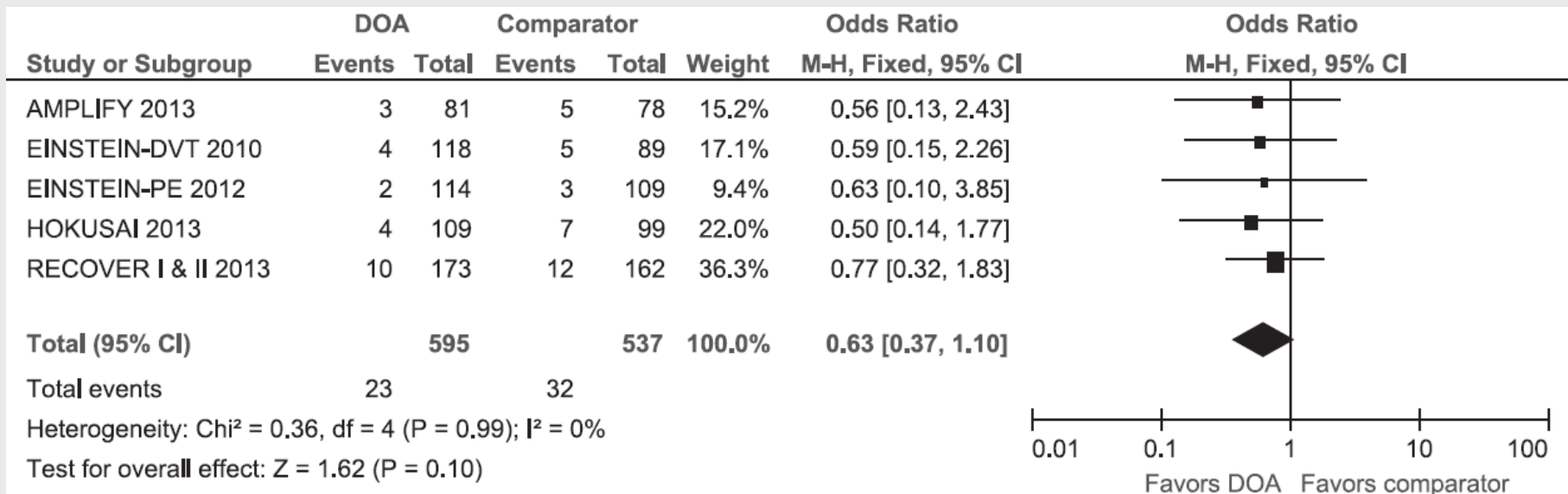
Zufällig erkannte (inzidentelle) LE bei Patienten mit Krebserkrankung sollte wie eine symptomatische LE behandelt werden.	<b>Ila</b>	<b>C</b>
Bei Krebspatienten mit LE sollte eine Therapie mit einer gewichtsadaptierten Dosis von <u>subkutanem NMH</u> über die ersten 3 bis 6 Monate erfolgen.	<b>Ila</b>	<b>B</b>
Bei Patienten mit einer Krebserkrankung und LE sollte die Antikoagulation über die ersten 3 – 6 Monate hinaus auf unbestimmte Zeit oder bis zur Heilung der Krebserkrankung fortgeführt werden.	<b>Ila</b>	<b>C</b>

*„Evidence regarding treatment of cancer-related PE with the new oral anticoagulants is limited.“*

# NOAKs bei Krebserkrankung: Effektivität in Metaanalysen

**Metaanalyse** von 1132 Patienten mit Krebserkrankung eingeschlossen in die “Mega-trials”

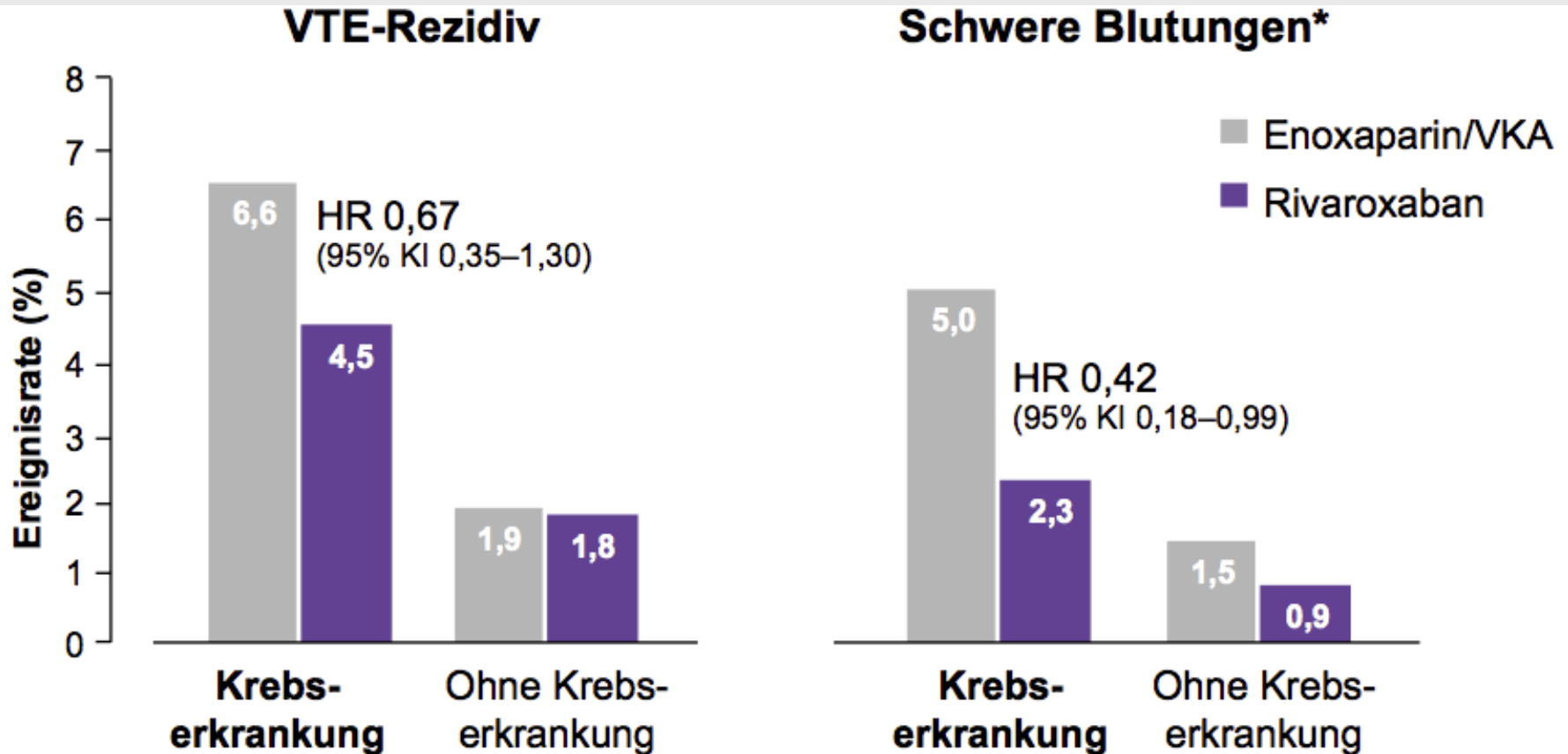
Patienten mit Krebserkrankung scheinen von der Therapie mit NOAKs zu profitieren (Primärer Endpunkt NOAK: 3,9% vs. Warfarin 6,0%; OR 0,63 [95% KI 0,37-0,10]).



**NOAKs: non-inferior zur VTE/Rezidiv und Tod**

# EINSTEIN DVT / PE Subanalysen: Rivaroxaban bei Krebserkrankung

Prins M et al. Lancet Haematol 2014;1:e37–e46



Außer Rivaroxaban haben andere NOAKs einen Warnhinweis bei Krebspatienten.