

Cardiotoxiciteit vraagt

Cardiotoxiciteit is vaak de reden om de dosering van antracyclines te verlagen of het gebruik te stoppen. Cardiotoxiciteit treedt op bij een cumulatieve dosering, die per antracycline verschillend is. Hoe bereken je cumulatieve doseringen en hoe kan de toxiciteit worden vastgesteld?

Tekst | Jan-Dietert Brugma, Ryan Boedhram en Birgit Koch

De groep van antracene derivaten bestaat uit vier antracyclines (daunorubicine, doxorubicine, epirubicine en idarubicine) en een antracenedion (mitoxantron). In dit artikel worden met antracyclines alle antracene derivaten bedoeld.

Antracyclines zijn antibiotische cytostatica die tussen twee basenparen aan het DNA binden, waardoor een structuurverandering optreedt en er interferentie is met de DNA- en RNA-synthese. Primair binden antracyclines aan topo-isomerase-II en remmen dit enzym. Door deze remming worden dubbelstrengs DNA-breuken geïntroduceerd. Daarnaast vormen antracyclines radicalen (waterstofperoxide), waardoor DNA-breuken ontstaan. De vorming van radicalen wordt gestimuleerd door ijzer. Antracyclines zijn

sterke binders van ijzer en bevorderen op deze manier de vorming van radicalen. De radicaalvorming bij mitoxantron is veel minder dan bij de andere antracyclines [1].

Antracyclines maken voornamelijk deel uit van de behandeling van verschillende vormen van leukemie en mammacarcinomen. De meest voorkomende bijwerkingen bij deze behandelingen zijn myelosuppressie en cardiotoxiciteit. Myelosuppressie wordt op basis van hematologische monitoring gecontroleerd en kan voor tijdelijke dosisbeperking zorgen. Cardiotoxiciteit wordt echter door de cumulatieve dosering bepaald en is irreversibel. Bij 0,3-30% van de patiënten die behandeld zijn met doxorubicine, is het optreden van acute cardiotoxiciteit de reden voor beperkte toepassing van antracyclines [2].



Cardiotoxiciteit

Cardiotoxiciteit is het gevolg van beschadiging van hartspiercellen door vrije radicaalvorming, remming van cardiale lipideperoxidatie, beïnvloeding van de calciumhomeostase en immunologische reactie op oxidatieve stress [3]. Zowel reversibele cardiale schade als irreversibele cardiomyopathie leiden tot klachten van hartfalen.

Cardiotoxiciteit door antracyclines kan op basis van een elektrocardiogram (ECG), echocardiografie en radionuclide-ventriculografie worden gediagnosticeerd, waarmee de hartfunctie kan worden vastgesteld. Op het ECG is de toxiciteit van antracyclines waar te nemen door tachycardie, het vlakker worden van de T-golf, slechte R-golfprogressie en een verlengd QT-interval [4].

Cardiotoxiciteit door antracyclines is van hartfalen te onderscheiden, omdat bij hartfalen vooral vergroting van de linkerventrikel van het hart optreedt, ter compensatie van de verminderde cardiale output, terwijl bij

Berekenen cumulatieve dosering

$$CDD = \left(\frac{a * DA}{LO} \right) + \left(\frac{b * DB}{LO} \right) + \dots + \left(\frac{x * DX}{LO} \right)$$

De verschillende grootheden zijn als volgt gedefinieerd:

CDD = cumulatieve doxorubicine-dosisequivalenten, uitgedrukt in cumulatieve doxorubicinedosering (mg/m²),

a, b en x = doxorubicine-dosisequivalenten van respectievelijk antracyclines A, B en X;

DA, DB en DX = doseringen van respectievelijk antracyclines A, B en X (mg)

LO = lichaamsoppervlakte (m²)

Rekenvoorbeeld:

Patiënt Jansen (187 cm, 100 kg, 2,26 m²) wordt voor zijn leukemie behandeld met in totaal 179 mg idarubicine en 88 mg mitoxantron. De cumulatieve dosering aan antracyclines is:

$$CDD = \left(\frac{2 * 179 \text{ mg}}{2,26 \text{ m}^2} \right) + \left(\frac{2,2 * 88 \text{ mg}}{2,26 \text{ m}^2} \right) = 158 \text{ mg/m}^2 + 86 \text{ mg/m}^2 = 244 \text{ mg/m}^2$$

actie



cardiotoxiciteit door antracyclines meer tachycardie wordt waargenomen ter compensatie. De vergroting van het hart kan op

een echocardiografie zichtbaar worden gemaakt [5, 6].

Berekenen

Een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van cardiotoxiciteit naast leeftijd, vrouwelijk geslacht, voorgeschiedenis van hartklachten, bestraling en comediatie, is de cumulatieve antracyclinedosering [3, 4]. De cumulatieve antracyclinedosering kan worden berekend door de dosering van de toegepaste antracyclines om te zetten naar doxorubicine-dosisequivalenten, in mg/m^2 lichaamsoppervlak. Bij een cumulatieve doxorubicine-equivalente dosering van $450 \text{ mg}/\text{m}^2$ is bij 5% een verminderde contractiliteit van het hart beschreven. Boven een cumulatieve dosering van $450 \text{ mg}/\text{m}^2$ doxorubicine neemt het risico op cardiotoxiciteit exponentieel toe [2]. Echter onder de grens van $450 \text{ mg}/\text{m}^2$ blijft er altijd een risico op cardiotoxiciteit aanwezig.

In de tabel zijn de verschillende cumulatieve doseringen per antracycline weergegeven. Daarnaast worden doxorubicine-dosisequivalente doseringen vermeld, zodat de doseringen van verschillende antracyclines bij elkaar kunnen worden opgeteld. Deze zijn gebaseerd op de overleving na het bereiken van cumulatieve doseringen antracyclines. Met behulp van de formule in het kader kan de cumulatieve dosering worden berekend.

Verminderen cardiotoxiciteit

De cardiotoxiciteit van antracyclines kan

verminderd worden door de toedieningssnelheid te verlagen [3]. Ook kunnen de liposomale vormen van doxorubicine (Caelyx) en daunorubicine (DaunoXome) gebruikt worden. Bij deze middelen is de cardiotoxiciteit aanzienlijk verminderd, omdat het distributievolumen van het geneesmiddel sterk is afgenomen ten opzichte van de niet-liposomale vorm [7]. Het gebruik van radicaalvangers is omstreden. Dexrazoxan heeft mogelijk geen gunstig effect bij mitoxantron en het therapeutische effect van antracyclines in combinatie met radicaalvangers is mogelijk verminderd [8, 9].

Conclusie

Met behulp van de beschreven gegevens in de tabel en de gegeven formule is het mogelijk de cumulatieve dosering antracycline en antracenedion te berekenen en inzicht te krijgen in het verhoogde risico op cardiotoxiciteit. Er zijn in de kliniek verschillende mogelijkheden om cardiotoxiciteit in beeld te krijgen. Medicatiebegeleiding door de ziekenhuis-apotheek bij berekening van deze cumulatieve doseringen is in de praktijk gewenst. <

J-D. C. Brugma is apotheker en promovendus bij het Institute for Medical Technology Assessment in Rotterdam. R.R. Boedhrum is ziekenhuisapotheker in opleiding en dr. B.C.P. Koch is ziekenhuis-apotheker. Alle auteurs werken in de ziekenhuisapotheek van het Erasmus MC in Rotterdam.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Werkzame doseringen per antracycline, cumulatieve toxische doseringen per antracycline en doxorubicine-dosisequivalenten

Geneesmiddel	Werkzame dosering (mg/m^2)	Cumulatieve toxische dosering per antracycline (ondergrens) (mg/m^2)	Cumulatieve toxische dosering (bovengrens) per antracycline (mg/m^2)	Doxorubicine-dosisequivalent [5]
Daunorubicine [10]	30-60 gedurende 3 dagen per 3 weken	400	550	0,5
Doxorubicine [11]	25-60 per 3 weken	400	550	1
Epirubicine [12]	60-120 per 3 weken	720	900	0,5
Idarubicine [13]	8-12 gedurende 3-5 dagen	150	290	2
Mitoxantron [14]	10-14 per 3 weken of 12 gedurende 5 dagen	80	120	2,2

LITERATUURREFERENTIES

- 1 DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy, A pathophysiologic approach, 6e ed, New York, McGraw-Hill, Medical Publishing Division 2005; 2301-5.
- 2 Bar J, Davidi O, Goshen Y, et al. Pregnancy outcome in women treated with doxorubicin for childhood cancer. Am J Obstet Gynecol. 2003; 183(3):583-7.
- 3 De Boer S, Dingemans JA, Huijbers EJM, et al. Late cardiotoxiciteit bij antracyclinegebruik – de keerzijde van succes. PW 2006; 37: 1154-7.
- 4 Keefe DL. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Semin Oncol 2001; 28 (4 Suppl 12): 2-7.
- 5 Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of Antitumor Drugs. Chem Res Toxicol 2008; 21: 978-989.
- 6 Birtle AJ. Anthracyclines and cardiotoxicity. Clinical oncology 2000; 12:146-152.
- 7 Sharpe M, Easthope SE, Keating GM, et al. Polyethylene glycol-liposomal doxorubicin: a review of its use in the management of solid and hematological malignancies and AIDS-related Kaposi's sarcoma. Drugs. 2002; 62(14): 2089-126.
- 8 Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. The provincial systemic treatment disease site group. Cancer Prev Control. 1999 (3): 145-159.
- 9 Swain SM, Whaley FS, Gerber MC. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J. Clin Onco. 1997 (4): 1318-1332.
- 10 Product Information: CERUBIDINE(R) intravenous injection, daunorubicin HCl intravenous injection. Bedford Laboratories, Bedford, OH, 2008.
- 11 Skeel RT. Handbook of Cancer Chemotherapy, 3rd. Little, Brown and Company, Boston, MA, 1991.
- 12 Product Information: ELLENCE(R) IV injection, epirubicin hydrochloride IV injection. Pharmacia & Upjohn Company, New York, NY, 2007.
- 13 Anderlini P, Benjamin RS, Wong F.C, et al. Idarubicin Cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. J. Clin. Oncol 1995 (13): 2827-34.
- 14 Coleman RE, Maisey MN, Knight RK, et al. Mitoxantrone in advanced breast cancer - a phase II study with special attention to cardiotoxicity. Eur J Cancer Clin Oncol 1984 (20):771-6.