

Organisation

Handläggare

Tania Nicolaescu, Onkolog Västerås Sjukhus

Johanna Erlaby, Onkolog Region Värmland

Dora Norring, Kardiolog Region Värmland

Max Flogegård, Hematolog Region Dalarna

Charlott Mörth, Onkolog Eskilstuna

KARDIOTOXCITET VID BEHANDLING MED R-CHOP

”Tidigt upptäckt antracyklin kardio-toxicitet är potentiellt reversibel”

Studier vid Non Hodgkins Lymfom visar en 4.6 - 10% incidens för symtomatisk hjärtsvikt vid behandling med R-CHOP och upp till 20% för symtomatisk och asymtomatisk hjärtsvikt (1–4).

Mål: att kunna ge de mest effektiva onkologiska behandlingar till minsta möjliga kardiovaskulära risk

Rekommendationer:

1. För patienter som behandlas i kurativt syfte bör man sträva efter en behandlingsregim som innehåller antracykliner, eftersom det är den mest effektiva behandlingen (5). Etoposid kan användas i stället för antracykliner i utvalda fall när antracykliner anses vara kontraindicerade. Det är dock viktigt att veta att etoposid är mindre effektivt, 5 år TTP (tid till progress) 57% vs 62%, $p=0.21$, 5 år OS 49% vs 64%, $p=0.02$, med liknande data vid 10 års uppföljning (6,7).
2. Tidigt upptäckt antracyklin kardio-toxicitet (redan under behandling och första året efter avslutad behandling) är potentiellt reversibel (3). Därför rekommenderas monitorering under och efter antracyklinbehandling för att identifiera patienter med subklinisk/asymtomatisk hjärtskada, dvs patienter som riskerar att utveckla irreversibel hjärtsvikt (tabell 1).
3. Hos patienter med risk för cancerterapi-relaterad hjärtdysfunktion dvs. med multipla riskfaktorer för hjärtsvikt eller med befintlig hjärtsvikt där antracyklin-kemoterapi anses vara nödvändig, bör följande åtgärder övervägas:
 - Diskussion med kardiologen för ställningstagande till kardioprotektiva åtgärder: beta-blockerare, ACE hämmare, statin.
 - Tät uppföljning med biomarkörer, EKG och hjärteknografi (tabell 1).
 - Infusionstiden av doxorubicin kan förlängas till >6 timmar (8).
 - Liposomal doxorubicin (9).
4. Vid utveckling av symtomatisk eller asymtomatisk hjärtdysfunktion, rekommenderas diskussion med kardiologen.

Tabell 1. Förslag för monitorering, det gäller patienter med NHL som planeras för en kumulativ dos doxorubicin> 250mg/m² kroppsytta.

	Baseline	Kur 1	Kur 2	Kur 3	Kur 4	Kur 5	Kur 6	3 månader	6 månader	12 månader
Läkarbesök										
EKG										
NT-proBNP Troponin ^α										
Hjärtkografi ^β										

Varje kur är 14 eller 21 dagar.

- Biomarkörer och EKG baseline, vid kur 2, 4, 6 och vid 3, 6 och 12 månader efter avslutad behandling OCH hjärtkografi om biomarkörerna är >ULN eller symtom.

- Hjärtkografi baseline, inför 4e kur och vid 3 och 12 månader efter avslutad behandling för alla.

Stöd för tolkning av biomarkörerna och av ekokardiografi

Troponin

Troponin är ett mått på myokardskada och har ett högt negativt prediktivt värde på 93% för cancerterapi-relaterad hjärtdysfunktion men lägre specificitet 87% (10). Det finns ingen konsensus avseende troponin tolkning under antracyclinbehandling men ett förhöjt troponin kan motivera tätare ekokardiografi undersökningar. Förhöjd troponin med dynamik ska alltid diskuteras med kardiolog och tolkas tillsammans med kliniska bilden och EKG.

NT-proBNP

Förhöjd NT - proBNP inger misstanke till late-onset kardiotoxicitet och hjärtsvikt. NT - proBNP ökar med ålder och med andra sjukdomstillstånd som infektion, njursvikt, KOL exacerbation, rytmrubbningar, malignitet, det är därför viktigt med baseline dosering.

Ett NT- proBNP >300 ng/l och sviktsymtom (dyspne, fatigue, ödem) talar för symtomatisk hjärtdysfunktion (11).

Ett NT – proBNP <125 ng/l utesluter hjärtsvikt med hög sannolikhet, observandum dock att normal proBNP kan förekomma med hjärtsvikt med bevarad systolisk funktion.

Hos patienter med konstant högt NT-pro BNP kan en ökning på 50–100% eller mer från den initiala koncentrationen tyda på dekomensation.

Ekokardiografi

Ekokardiografi är förstahandsval i basal bedömning av eventuell myokardiell dysfunktion före implementerad cancerterapi. 3D metod, där endokardium är väldefinierad, är att föredra men 2D biplan Simpson metod är också acceptabel.

Cancerterapi relaterad dysfunktion (CTRCD) är definierad som >10 % LVEF reduktion under den lägsta normalnivå (EF 50 %)

Global longitudinal strain (GLS) är en känslig markör för systoliskt ejektionsfunktionssänkning. 2/3D strain är mycket användbar metod för subklinisk vänsterkammardysfunktionsdetektion. Rutinmässig användning av vänster kammare strain mätning är därför rekommenderad.

En GLS sänkning >15% betraktas som patologisk

Remiss hjärtultraljud vid förhöjt NT-proBNP.

Frågeställning i remissen: systolisk och diastolisk vänsterkammarmfunktion, LV global longitudinal strain (GLS), hypertrofi, klaffel, tecken på genomgången hjärtinfarkt. Remissen ska innehålla information om NT-proBNP, symtom, kliniska tecken och EKG-fynd.

Tabell 2: Rekommenderad handläggning av patienter som behandlas med antracykliner.

Normal LVEF vid start	Monitorering enligt tabell 1
LVEF 40-50% baseline eller multipla riskfaktorer	Antarcyklinbehandling under tät monitorering med ekokardiografi varannan kur och biomarkörer inför varje kur; Överväg förlängd doxorubicinbehandling på 6 timmar eller Liposomal doxorubicin
Minskning av GLS med 15% jmf. med baseline eller Stigande Troponin och/eller NT-proBNP och Asymtomatisk patient och LVEF >50%	Kardiologen bör kontaktas Oftast kan behandlingen ges! Kardioprotektiv behandling
>10% LVEF reduktion till 40-49% Asymtomatisk patient	Gråzon, individuell bedömning Kardiologen bör kontaktas Hjärtsvikt behandling
>10% LVEF reduktion till < 40% och/eller Symtomatisk patient	Avbryt behandlingen Kardiologen bör kontaktas Hjärtsvikt behandling

LVEF, vänsterkammarens ejektionsfraktion

GLS, global longitudinal strain, ett mått på hela vänstra kammarens funktion, mer sensitiv än LVEF och kan upptäcka hjärtsjukdomar i ett tidigare skede

Table of contents:

1. Linschoten M, Kamphuis JAM, van Rhenen A, Bosman LP, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e295–308.
2. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressivenon-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2003 Feb;14(2):277–81.
3. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981–8.
4. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Mar 18;7.
5. Upshaw JN, Nelson J, Rodday AM, Kumar AJ, Klein AK, Konstam MA, et al. Association of Preexisting Heart Failure With Outcomes in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Cardiol*. 2023 May 1;8(5):453.
6. Moccia AA, Schaff K, Freeman C, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv*. 2021 Mar 9;5(5):1483–9.
7. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):408–408.
8. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. In: van Dalen EC, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
9. Visco C, Pregnolato F, Ferrarini I, De Marco B, Bonuomo V, Sbisà E, et al. Efficacy of R-COMP in comparison to R-CHOP in patients with DLBCL: A systematic review and single-arm metanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jul;163:103377.
10. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settlemeyer S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020 Feb 12;22(2):350–61.
11. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun 20;21(6):715–31.

