

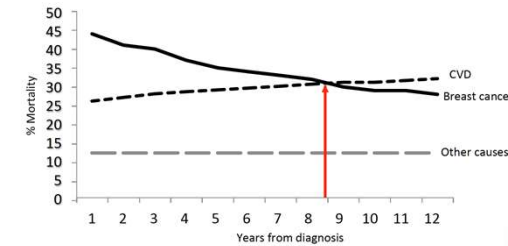
## Onko-Kardiologie: Ein praxisorientierter Überblick

Prof. Gabriela Kuster Pfister, Universitätsspital Basel



## Kardiovaskuläres Outcome nach Krebserkrankung

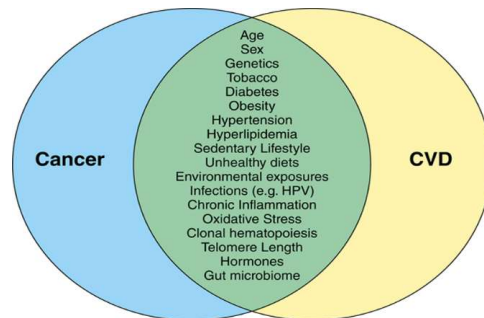
Among 63,566 breast cancer patients from Jan 1992 - Dec 2000, CVD was leading cause of death, followed by breast cancer.



Among women who died as a result of CVD, only 25% were also categorized as having CVD as a co-morbid condition at time of breast cancer diagnosis.

Patnaik et al.  
Breast Cancer Res 2011

## Geteilte Risikofaktoren



Handy CE et al., Circulation 2018

## Krankheitsbedingte Interaktionen

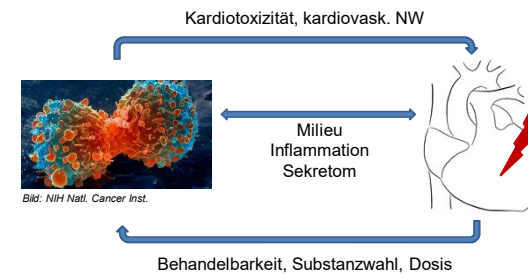
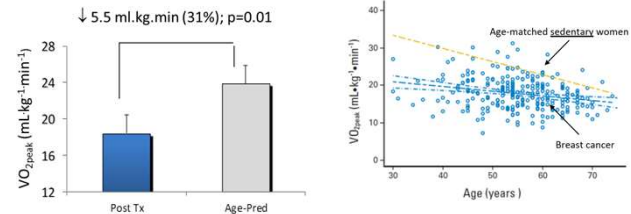


Bild: NIH Natl. Cancer Inst.

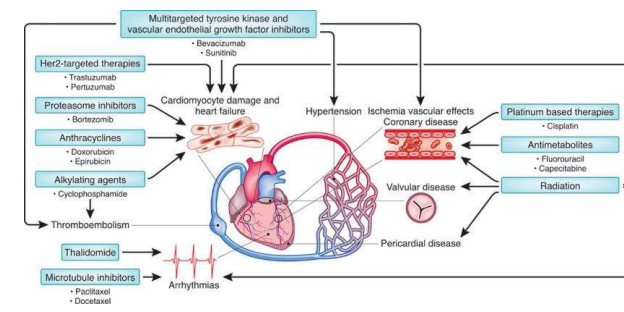
## Kardiorespiratorische Fitness nach Chemotherapie



| Cohort                         | 40yrs | 50yrs | 60yrs | 70yrs |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Patients After Therapy (n=140) | 21.05 | 19.51 | 17.97 | 16.44 |
| Healthy controls (n=107)       | 29.82 | 26.32 | 22.82 | 19.32 |

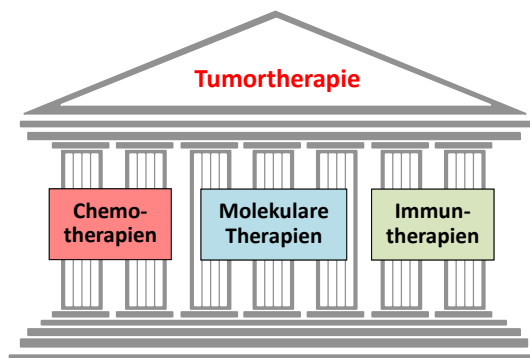
Jones et al. J Clin Oncol 2012

## Übersicht kardiovaskuläre Nebenwirkungen



Lenneman and Sawyer, Circ Res 2016

## Hauptpfeiler der systemischen Tumorthherapie



## Medikamente, die zu Herzinsuffizienz führen können

### Cancer therapy

#### Anthracycline chemotherapy

(doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin)

#### HER2-targeted therapies

(trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine T-DM1, lapatinib, neratinib, tucatinib)

#### VEGF inhibitors

TKIs (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib) and antibodies (bevacizumab, ramucicromab)

#### Multi-targeted kinase inhibitors:

second and third generation BCR-ABL TKIs (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)

#### Proteasome inhibitors

(carfilzomib, bortezomib, ixazomib)

#### Immunomodulatory drugs

(lenalidomide, pomalidomide)

#### Combination RAF and MEK inhibitors

(dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib, encorafenib+binimetinib)

#### Androgen deprivation therapies

GnRH agonists (goserelin, leuprorelin)

Antiandrogens (abiraterone)

#### Immune checkpoint inhibitors:

anti-programmed cell death 1 inhibitors

(nivolumab, pembrolizumab)

anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated

protein 4 inhibitor (pilotumab)

anti-programmed death-ligand 1 inhibitors

(avelumab, atezolizumab, durvalumab)

McDonagh TA et al., Eur Heart J 2021

## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie

### (Akut)

<1%  
direkt n. Infusion  
Transiente LV-Dysfunktion

**Früh,  
chronisch progressiv**  
2%  
<1 Jahr n. Therapie  
Dilatative CMP

**Spät,  
chronisch progressiv**  
2-5%  
>1 Jahr, z.T. erst 10-20  
Jahre n. Therapie  
Dilatative CMP

| Medikament   | Relative Kardiotoxizität | Kritische Schwellendosis (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>*</sup> * Inzidenz >5% |
|--------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Doxorubicin  | 1                        | 400                                                                       |
| Epirubicin   | 0.7                      | 900                                                                       |
| Daunorubicin | 0.75                     | 800                                                                       |
| Idarubicin   | 0.53                     | 150                                                                       |

**Kinder/Jugendliche 250 mg/m<sup>2</sup>**

## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Risikofaktoren

### Therapieabhängige RF

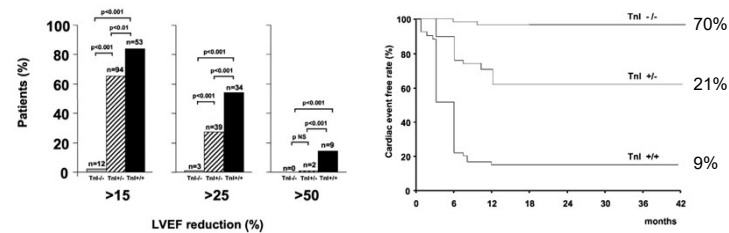
- Kumulative Dosis >400 mg/m<sup>2</sup>
- hohe Einzeldosis
- Vorangegangene Radiotherapie
- Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan), Trastuzumab (Herceptin), Paclitaxel (Taxol)
- Kombination mit Immuno- oder Targeted Therapy (TKIs)

### Patientenabhängige RF

- Alter <18 oder >65 Jahre
- Weibliches Geschlecht
- Kv RF oder kv Grunderkrankung
- Arterielle Hypertonie, KHK
- Diabetes
- Niereninsuffizienz
- Genetische Prädisposition

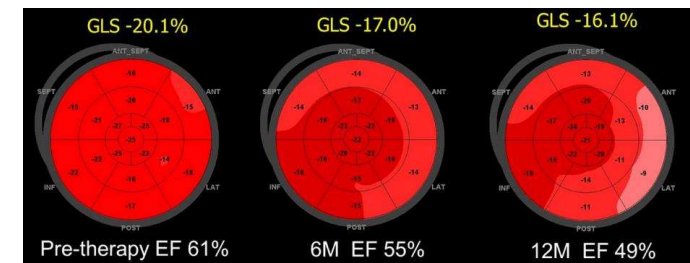
## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Monitoring; Biomarker

Trop Bestimmung nach Chemo sowie n. 1 Monat (Cut-off > 0.07 ng/ml)



Cardinale D et al., Circulation 2004

## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Monitoring; Echo



Relative Strain-Abnahme von 15% gilt als diagnostisch für eine subklinische kardiale Dysfunktion und als Prädiktor einer späteren Abnahme der LVEF.

Thavendiranathan P et al.  
J Am Coll Cardiol 2014

## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Monitoring; Echo

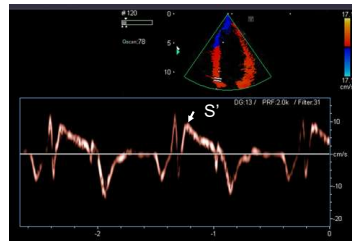
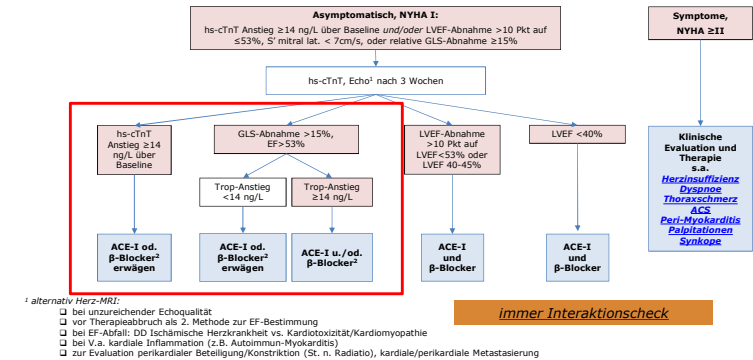


Table 4. ROC Curve Analysis for TVI and Strain Imaging

| Echocardiographic Variables | Cutoff Value | Sensitivity (95% CI) | Specificity | PPV  | NPV  |
|-----------------------------|--------------|----------------------|-------------|------|------|
| S' (cm/s)                   | 0.60         | 0.93 (0.59-0.99)     | 0.99        | 0.96 | 0.98 |
| Longitudinal strain         | 2.00         | 0.75 (0.51-0.98)     | 0.92        | 0.90 | 0.92 |
| Radial strain               | 0.80         | 0.66 (0.57-0.98)     | 0.81        | 0.60 | 0.95 |

Fallah-Rad N et al.  
J Am Coll Cardiol 2011

## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Algorithmus USB

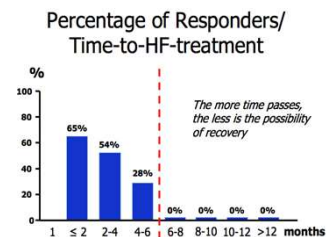


## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Frühzeitiger Therapiebeginn

Asymptomatische LV-Dysfunktion:

Behandlung bei LVEF-Abnahme  $\geq 10$   
Prozentpunkte auf  $< 53\%$

Kombinationstherapie ACE-I und BB



Cardinale D et al. JACC 2010

## Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie: Neu in HF Guidelines 2021

| Recommendation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| It is recommended that cancer patients at increased risk for cardiotoxicity, defined by a history or risk factors of CV disease, previous cardiotoxicity or exposure to cardiotoxic agents, undergo CV evaluation before scheduled anticancer therapy, preferably by a cardiologist with experience/interest in Cardio-Oncology. | I                  | C                  |
| Treatment with an ACE-I and a beta-blocker (preferably carvedilol) should be considered in cancer patients developing LV systolic dysfunction, defined as a 10% or more decrease in LVEF and to a value lower than 50%, during anthracycline chemotherapy. <sup>845,862</sup>                                                    | IIa                | B                  |
| A baseline CV risk assessment should be considered in all cancer patients scheduled to receive a cancer treatment with the potential to cause heart failure. <sup>844,865</sup>                                                                                                                                                  | IIa                | C                  |

McDonagh TA et al., Eur Heart J 2021

## Kardiale Dysfunktion unter anti-Her2 Therapie

- Her2: human epidermal growth factor receptor
  - Monoklonale Antikörper: Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta), Trastuzumab-Emtansine (T-DM1, Kadcyla)
  - Tyrosin Kinase Inhibitor: Lapatinib (Tyverb)
  - Therapie des Mamma-Ca, gastrointestinaler Tumore
- 
- Asymptomatische LV Dysfunktion 3 - 20%
  - Schwere Herzinsuffizienz 0.4 - 3.6%
  - Meist (aber nicht immer!) reversibel

Zamorano JL et al., Eur Heart J 2016

## Kardiale Dysfunktion unter anti-Her2 Therapie: Risikofaktoren

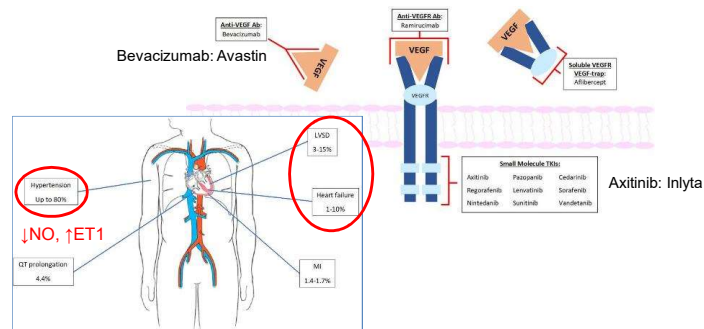
- Gleichzeitige > vorangegangene Anthrazyklin-Therapie
- St. n. Radiotherapie

**CAVE:**  
Signifikant erhöhtes Risiko für Mamma-Karzinom Rezidiv bei Therapie-Unterbruch von >1 Zyklus Trastuzumab

- Arterielle Hypertonie, Diabetes
- Langzeit-Therapie (Maintenance; "dose-duration relationship")

Zamorano JL et al., Eur Heart J 2016  
Yu AF et al., Breast Cancer Res Treat 2015

## VEGF-Signal-Inhibitoren



Dobbin SJH et al., Heart 2018

## VEGF-Signal-Inhibitoren: arterielle Hypertonie

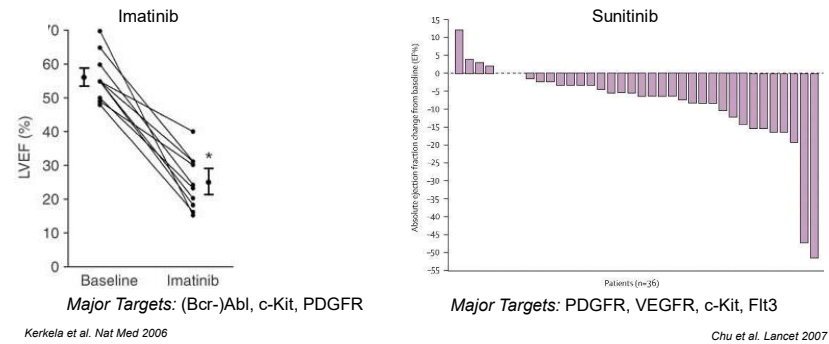
### Empfohlen:

- ACE-Hemmer / Sartane: Nephroprotektion
- Calcium Antagonisten (Amlodipin, Nifedipin, Lercanidipin): Vasodilatation
- Betablocker (Nebivolol, Carvedilol): Vasodilatation, Th. der Herzinsuffizienz

### CAVE: Rebound Hypotonien

- gegen Ende Dosierungsintervall
- nach Dosisreduktion oder Absetzen

## Kardiotoxizität von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren

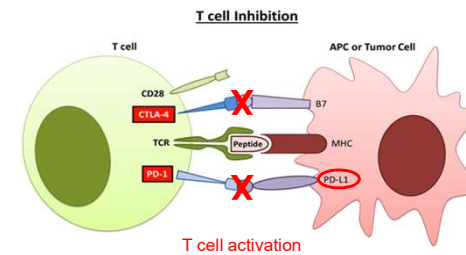


Kardiologie-Symposium Luzern 2021

21.10.2021

21

## Immun-Checkpoint-Inhibitoren



### Monoklonale Antikörper gegen

- **CTLA-4** (cytotoxic T-Lyc associated protein 4: Ipilimumab)
- **PD-1** (programmed cell death protein 1: Pembrolizumab und Nivolumab)
- **PD-L1** (PD-1 ligand 1: Atezolizumab, Duvalumab)

Image source: Genscript.com

Kardiologie-Symposium Luzern 2021

21.10.2021

22

## Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Myokarditis



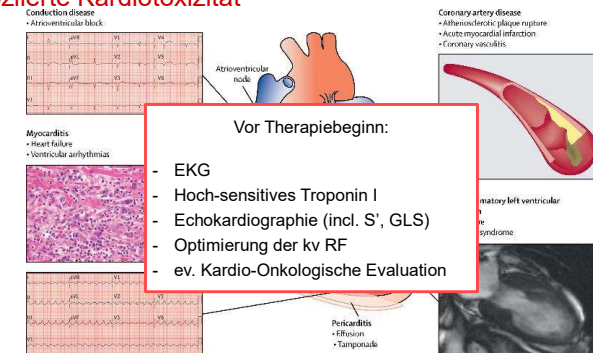
Läubli H et al. J Immunotherapy Cancer 2015

Kardiologie-Symposium Luzern 2021

21.10.2021

23

## ICI-assoziierte Kardiotoxizität



Lyon AR et al. Lancet Oncology 2018

Kardiologie-Symposium Luzern 2021

21.10.2021

24



### Take Home Messages

- Kardiovaskuläre Komplikationen (Herzinsuffizienz, KHK, art. HT) gehören zu den häufigsten und prognostisch ungünstigsten NW von Tumortherapien.
- Durch kardiologisches Monitoring (high-sensitivity Biomarker und Echoparameter) kann eine Kardiotoxizität frühzeitig erkannt werden.
- Für eine erfolgreiche Behandlung einer Tumortherapie-induzierten myokardialen Dysfunktion / Herzinsuffizienz ist ein frühzeitiger Beginn einer Herzinsuffizienztherapie entscheidend.
- Eine enge Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Kardiologen ist essentiell.

### Vielen Dank

