



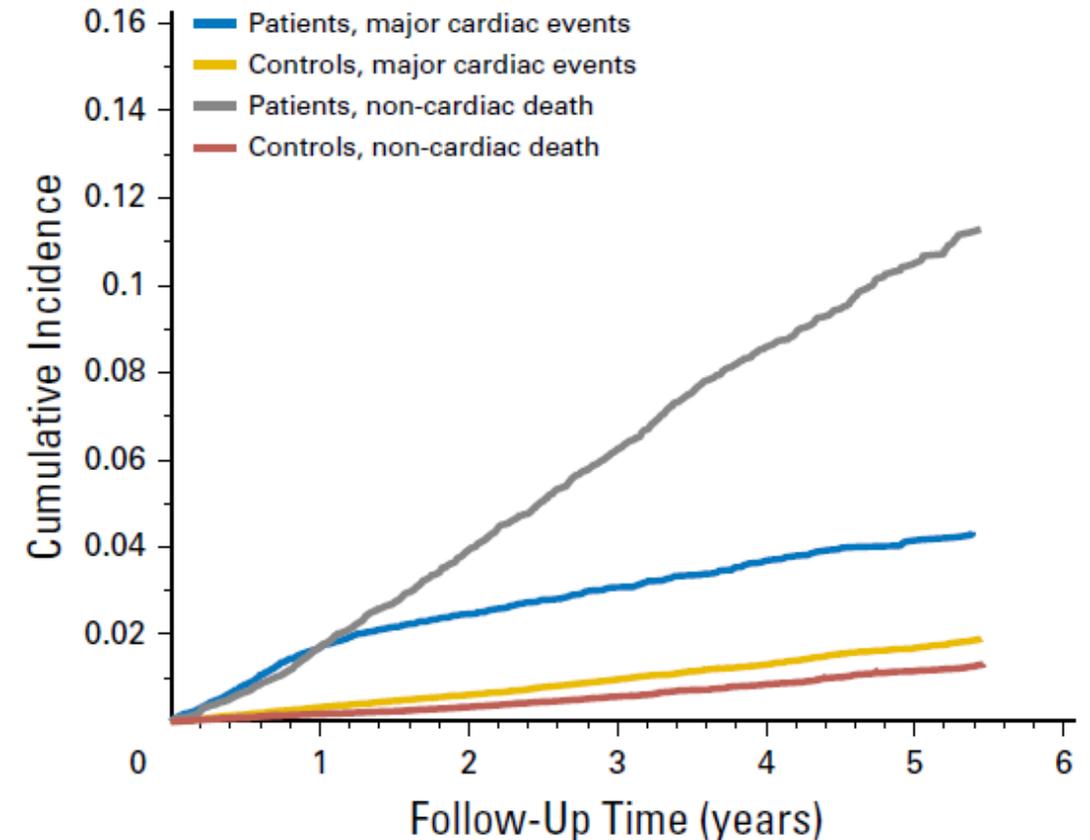
Kardio-Onkologie – ein neues Fachgebiet

Carsten Bokemeyer
DGHO Jahrestagung
30.09.2018

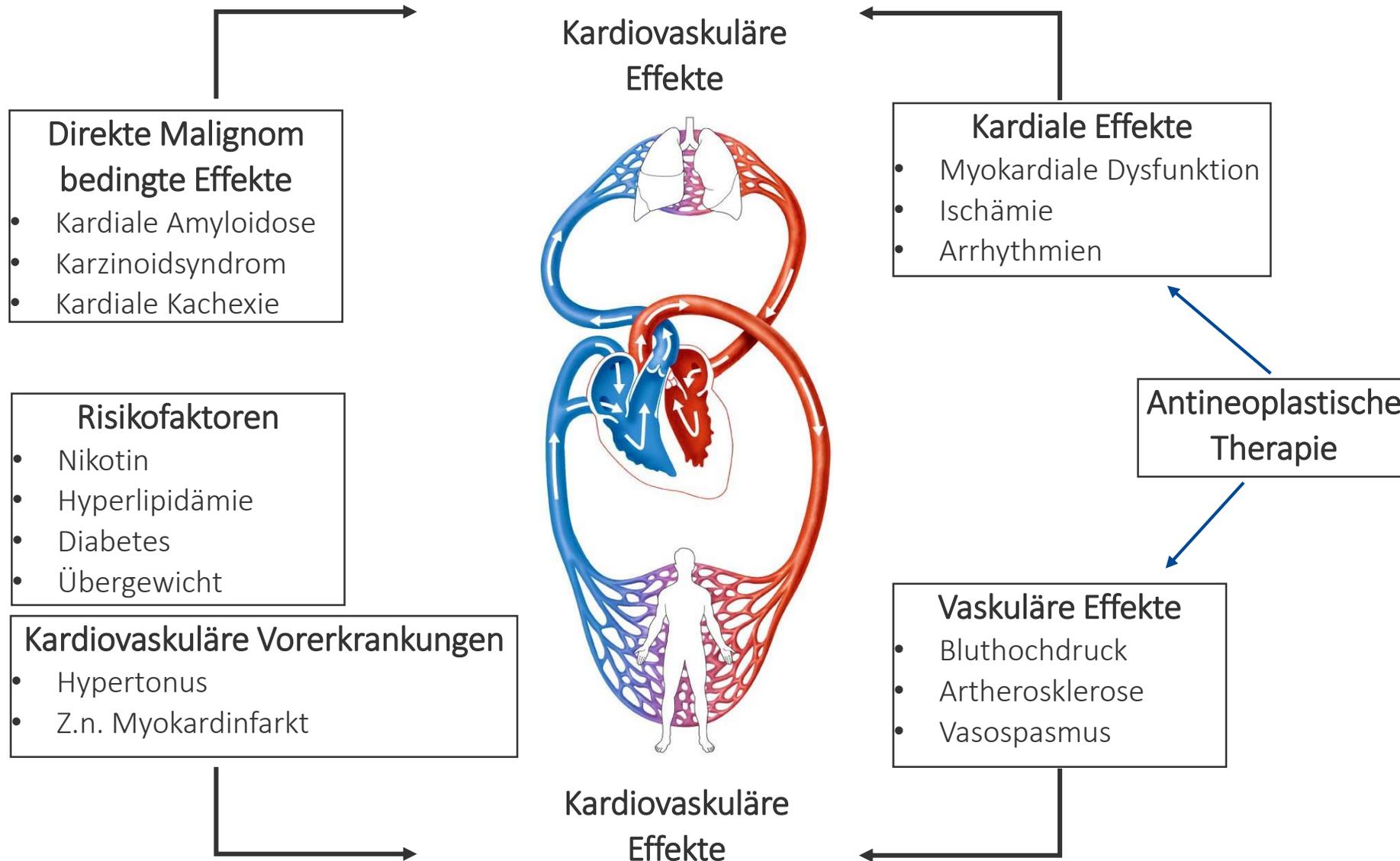
Conflicts of interest

- **1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**
 - Universitätsprofessor Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
 - Vorstand der DGHO, Co-Sprecher CCC Netzwerk, Vizepräsident Hamburger Krebsgesellschaft
- **2. Beratungstätigkeit**
 - Lilly AG, Sanofi, Merck-Serono, Bayer, MSD, Bristol-Myers, GSO
 - verschieden private und öffentliche Stiftungen
 - AOK Nordrhein / Hamburg
- **3. Aktienbesitz** : nein
- **4. Honorare**
 - Vortragshonorare bei wiss. Symposien (wechselnde Firmen)
- **5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**
 - Finanzierungen im Rahmen von wissenschaftlichen - klinischen Studien (verschiedene Firmen)
- **6. Gutachtertätigkeit**
 - v.a. für Forschungsförderer (DFG; DKH; Wilhelm Sander Stiftung, u.a.)
- **7. Andere finanzielle Beziehungen**
 - Reisefinanzierungen zur Teilnahme an Kongressen (projektbezogen, verschiedene Firmen)
- **8. Immaterielle Interessenkonflikte:**
 - Keine

- **Steigende Zahl onkologischer Patienten**
 - 2050: 27 Millionen Neudiagnosen pro Jahr
 - Anstieg Langzeitüberlebender um 30% in den nächsten 10 Jahren
- **Steigende Zahl antineoplastischer Substanzen**
- **Zunehmende Relevanz kardiovaskulärer Toxizität** auf Morbidität und Mortalität von Krebspatienten



retrospective, population-based, cohort study involving 18,540 women (age, 47–62 years) with breast cancer at 14 cancer centers in Canada, between 2007 and 2012.

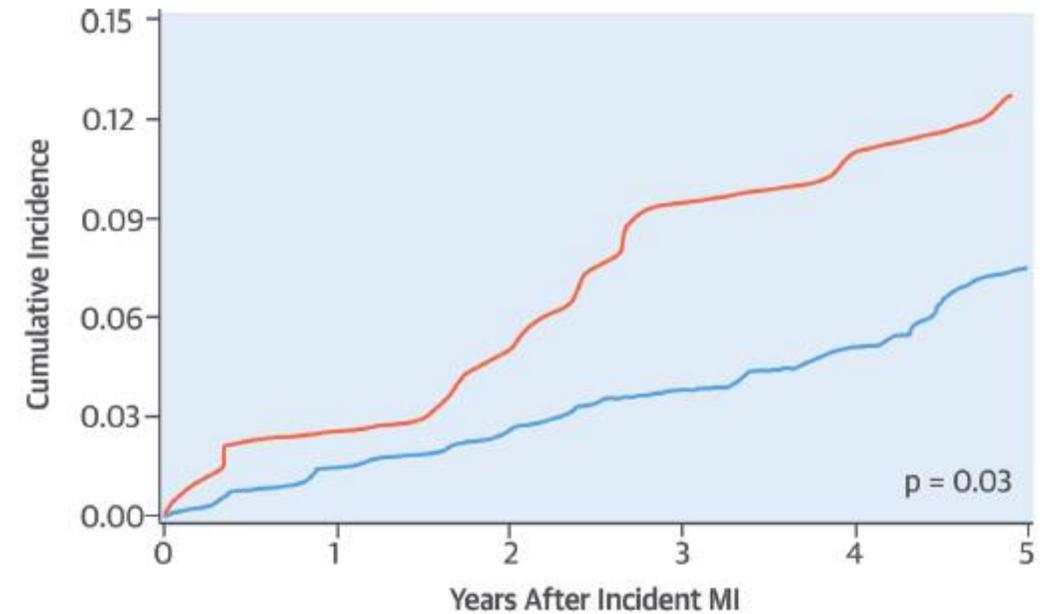




Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer

Tal Hasin, MD,^a Yariv Gerber, PhD,^{b,c} Susan A. Weston, MS,^c Ruoxiang Jiang, BS,^c Jill M. Killian, BS,^c Sheila M. Manemann, MPH,^c James R. Cerhan, MD, PhD,^c Véronique L. Roger, MD^c

Journal of the American College of Cardiology, 2016



Patients at Risk

No HF	877	813	783	676	572	460
HF	141	121	110	95	79	67

— No HF — HF



Circulation

Meijers et al. February 19, 2018

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

The Failing Heart Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors

increased intestinal tumor load of 2.4fold in APCmin mice

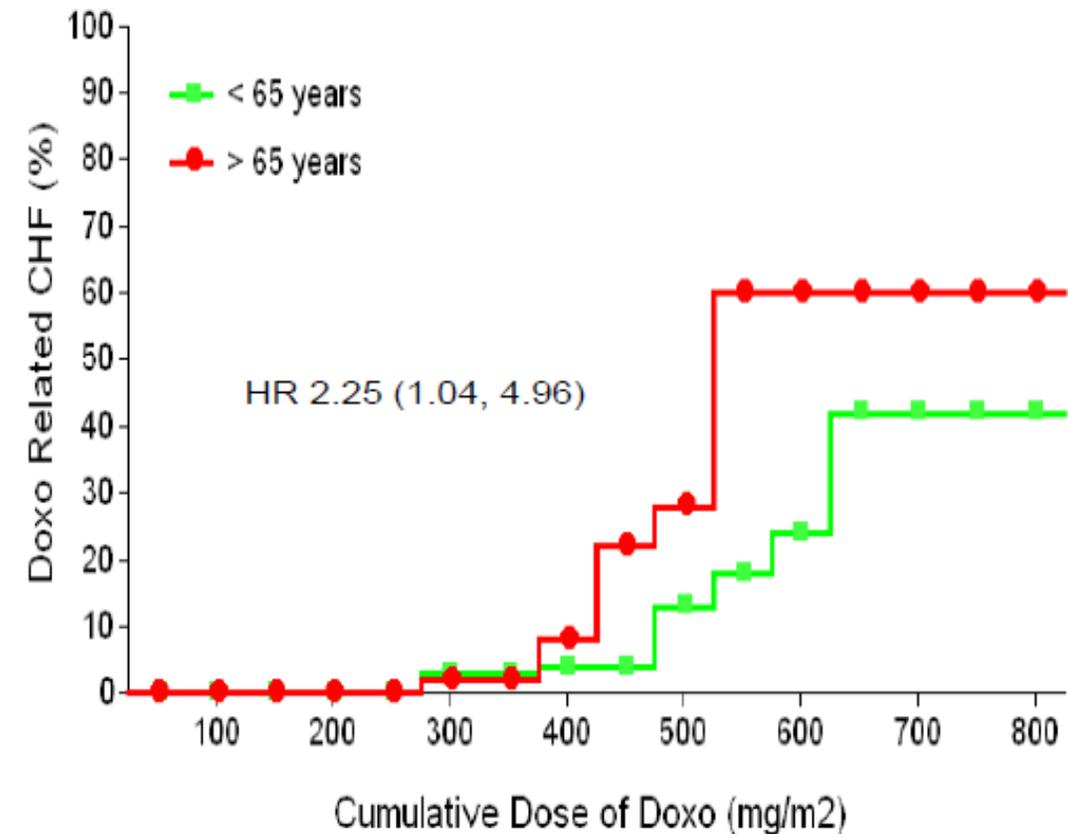
severity of left ventricular (LV) dysfunction and fibrotic scar strongly correlated with tumor growth (P=0.002 and P=0.016)

serpinA3 and A1, fibronectin, ceruloplasmin, and PON1 elevated in human patients with chronic HF (N=101)

→ serpinA3 resulted in marked proliferation of human colon cancer (HT-29) cells,

Risikofaktoren

- Hohe kumulative Anthrazyklindosis
- Hohe Einzeldosen
- Kurze Infusionsdauer
- Mediastinalbestrahlung
- Weibliches Geschlecht
- Hohes oder sehr junges Alter
- Kardiale Vorerkrankungen



Swain SM, Whaley FS, Ewer MS Cancer 2003

Von Hoff D et al. Am J Med 1977

Dexrazoxan zur Prävention der Anthrazyklin-Kardiotoxizität

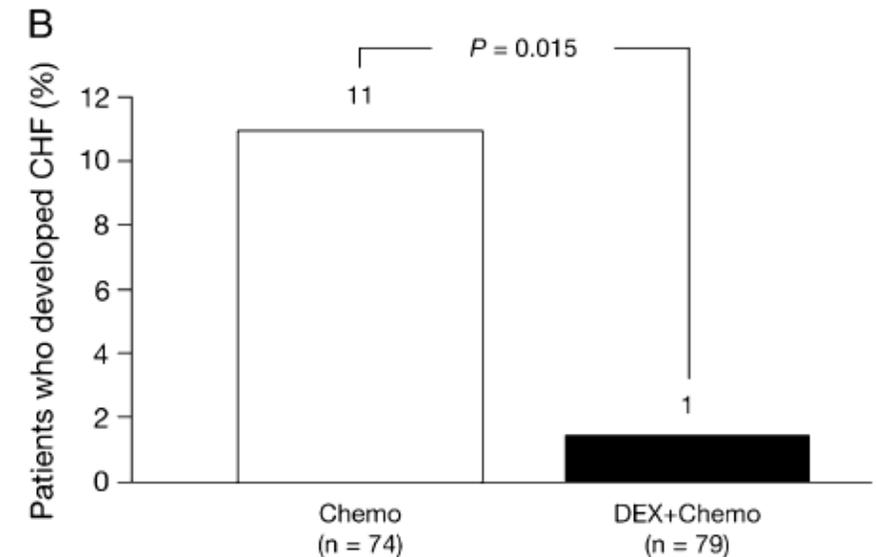
Zugelassen in Deutschland (2007): **Cardioxane®**

- Intrazellulärer Eisenfänger → verhindert Radikalbildung
- bindet Topoisomerase IIβ → reduziert Doxorubicin-induzierte DNA Doppelstrangbrüche
- Vorbeugung von chronischer Kardiotoxizität durch Doxorubicin bei Erwachsenen bei Reexposition
- 2017 Kontraindikation bei Kindern >300 mg/m² Anthrazykline aufgehoben (EMA)

Dexrazoxan bei Anthrazyklin-Reexposition: CX-CS-002 Studie

164 Frauen mit metast. Mammakarzinom und vorangegangener Anthrazyklintherapie

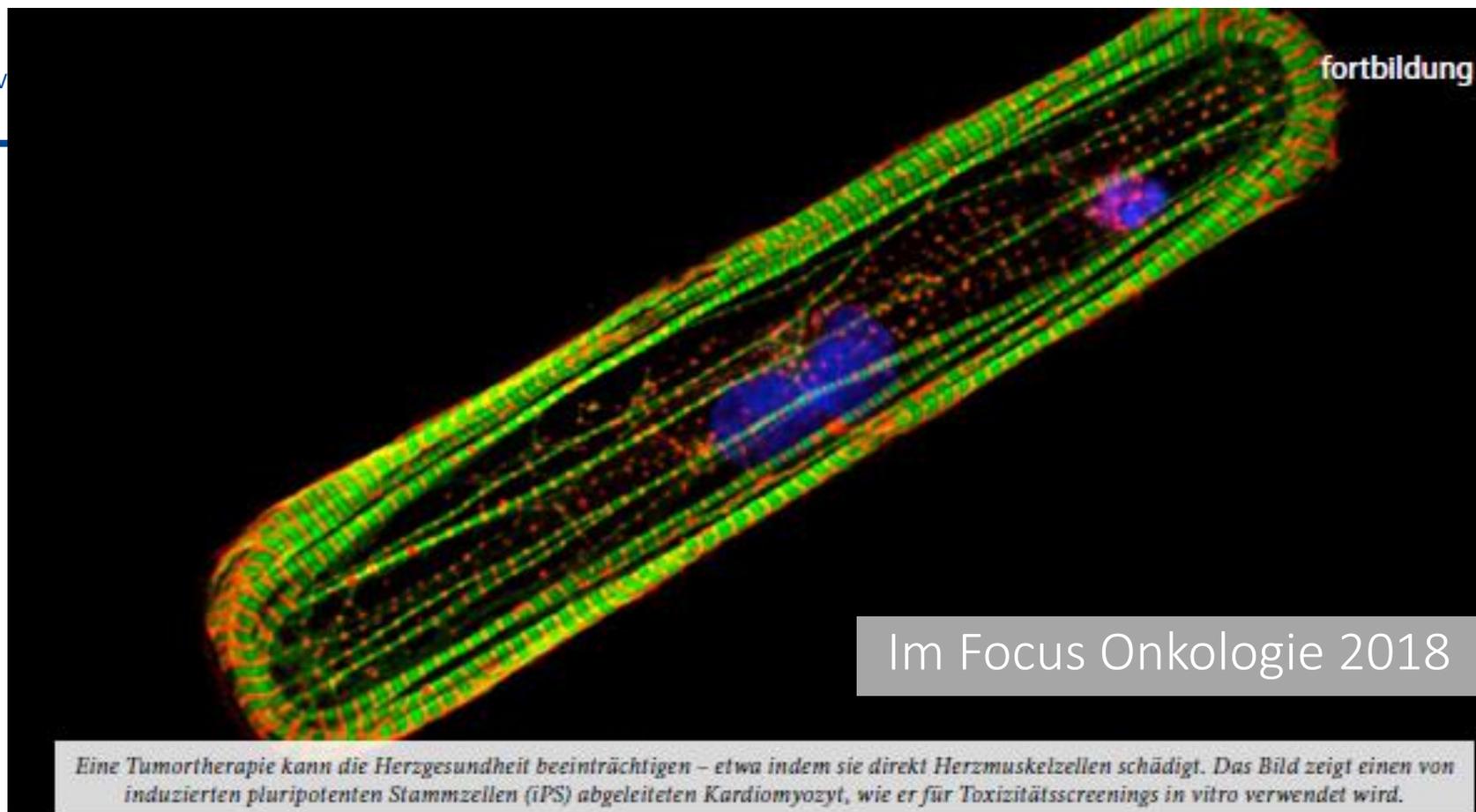
➔ **Kein Unterschied in PFS und OS**



Kardiotoxizität	Zytostatika	Risikofaktoren
Arrhythmie	Anthrazykline, 5-FU, Paclitaxel, Cisplatin	Infusionsgeschwindigkeit, Anthrazykline: Bolusgaben
Kardiomyopathie	Anthrazykline, ATRA	kardiale VE, Dosis, kurze Infusionszeit, AZ, Alter
Perikarditis	Cyclophosphamid / Ifosfamid	Hohe Dosierung (>100 mg/kg)
Myokardischämie	5-Fluorouracil, Cisplatin, Anthrazykline, Vincaalkaloide	Kardiale Vorerkrankungen, Kombination 5-FU / Cisplatin
Perikarditis	Anthrazykline, Actinomycin D, Cyclophosphamid / Ifosfamid	

Kardiotoxizität	Substanz
Myokardischämie	Erlotinib, Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib
Arrhythmie	Sunitinib, Sorafenib, Trastuzumab, Imatinib, Rituximab, Ibrutinib
Bradykardie	Thalidomid
QT-Zeit-Verlängerung	Nilotinib, Dasatinib, Lapatinib
Art. Hypertonie	Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Ponatinib, Carfilzomib
Ventrikuläre Dysfunktion	Sunitinib, Sorafenib, Dasatinib, Lapatinib, Trastuzumab, Imatinib, Bortezomib
Kongestives Herzversagen	Trastuzumab, Carfilzomib, Bortezomib
Perikarderguss	Dasatinib
Venöse Thrombembolien	Erlotinib, Lenalidomid, Thalidomid, Carfilzomib
pAVK	Nilotinib, Ponatinib
Myokarditits	Ipilimumab, Nivolumab

1-10 %



Im Focus Onkologie 2018

Eine Tumorthherapie kann die Herzgesundheit beeinträchtigen – etwa indem sie direkt Herzmuskelzellen schädigt. Das Bild zeigt einen von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) abgeleiteten Kardiomyozyt, wie er für Toxizitätsscreenings in vitro verwendet wird.

Auftreten, Risiken, Prävention und Management

Kardiotoxizität antineoplastischer Substanzen

Antonia Beitzen-Heineke¹, Dirk Westermann², Carsten Bokemeyer¹ – ¹Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation mit Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf; ²Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Hamburg

Pathomechanismus

- Vasokonstriktion
 - Reduziertes NO
 - Erhöhtes Endothelin-1
- Gefäßrarefizierung

→ Gutes Ansprechen auf Antihypertonika!

Drug	Number of studies included	Number of patients	Incidence of all grades of HTN, %	Incidence of stage 3-4 HTN, %
Bevacizumab ¹⁶⁵	20	6754	23.6	7.9
Sunitinib ¹⁶⁷	13	4999	21.6	6.8
Sorafenib ¹⁶⁸	13	2492	15.3	4.4
Axitinib ¹⁶⁹	10	1908	40.1	13.1
Vandetanib ¹⁷⁰	11	3154	24.2	6.8
Regorafenib ¹⁷¹	5	750	44.4	12.5

HTN = hypertension; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Pathomechanismen

Bevacizumab

- Folge unkontrollierter Hypertonie durch on target Effekte
- direkte kardiale Effekte?

Trastuzumab

- Hemmung kompensatorischer Mechanismen der Kardiomyozyten auf Stressbindungen durch on-target Effekte

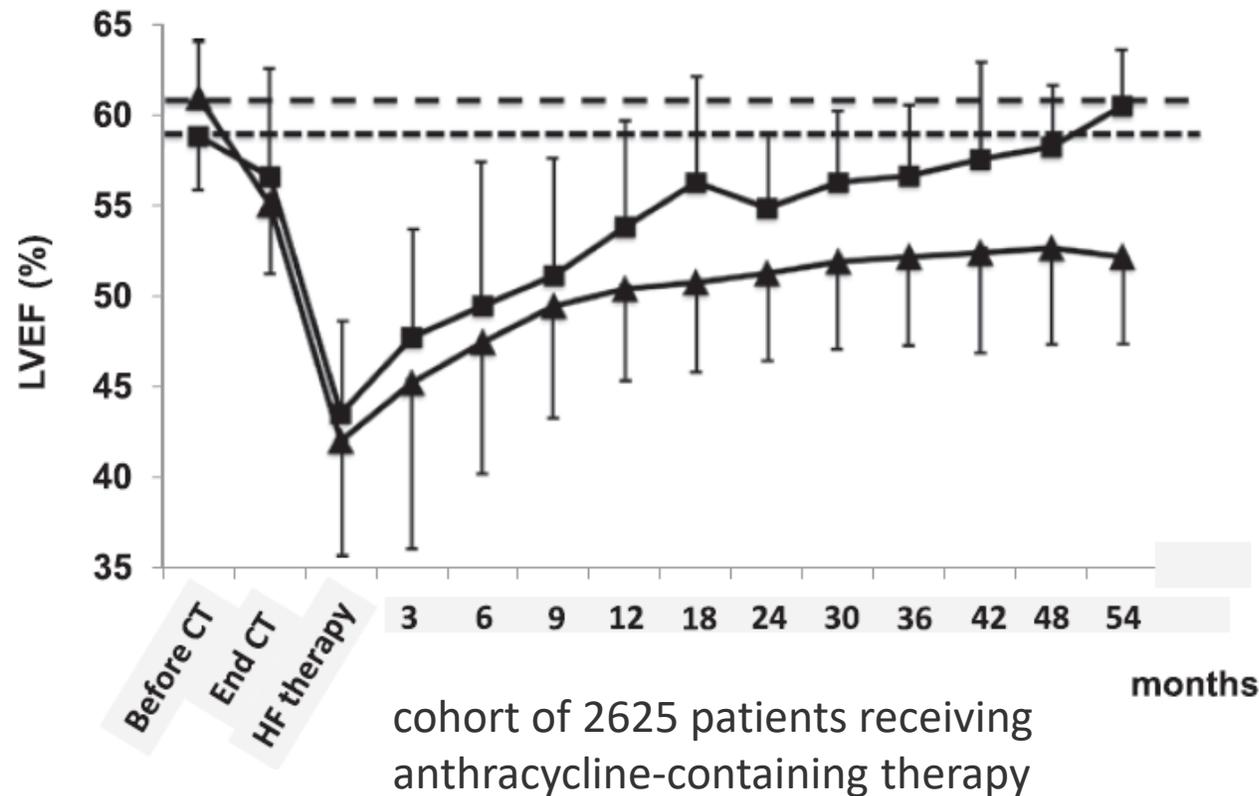
Chemotherapy agents	Incidence (%)
Monoclonal antibodies	
Trastuzumab	1.7–20.1 ^{28a}
Bevacizumab	1.6–4 ^{14b}
Pertuzumab	0.7–1.2
Small molecule tyrosine kinase inhibitors	
Sunitinib	2.7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylate	0.2–2.7
Lapatinib	0.2–1.5
Nilotinib	1
Proteasome inhibitors	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5

- **Inzidenz symptomatischer Linksherzinsuffizienz mit Trastuzumab allein 2%**
- **erhöhtes Risiko in Kombination mit Anthrazyklinen**
- **dosisunabhängig**
- **unter laufender Therapie**
- **in 60-70% reversibel**
- **keine ultrastrukturellen morphologischen Auffälligkeiten**

- Protektiver Effekt von ACE-hemmern und β -Blockern bei Brustkrebspatientinnen unter Trastuzumab+Anthrazyklin Therapie

Guglin ME. American College of Cardiology Annual Scientific Session. 2018; Orlando, FL/USA

- Verbesserung der LVEF nach CTx durch frühzeitige Einleitung einer Herzinsuffizienztherapie:



98% of cases (n=221) of cardiotoxicity in the first year

11% patients full recovery

71% patients had partial recovery

Cardinale *et al.*, *Circulation*, 2015

- Increased vWF levels after Cisplatin therapy indicate endothelial damage by Cisplatin

Nuver et al. J Clin Oncol 2005;20;23(36):9130-7.
- Longterm cardiovascular toxicity in pts with testicular cancer: incidence of atherosclerosis 8% after 20years

Haugnes HS et al. J Clin Oncol. 2010;28(30):4649-57
- Gradual decline in diastolic dysfunction after cisplatin-based chemotherapy in pts. with testicular cancer

Altena et al. Annals of oncology 2011
- Cisplatin causes venous and arterial embolisms in 11% of pts

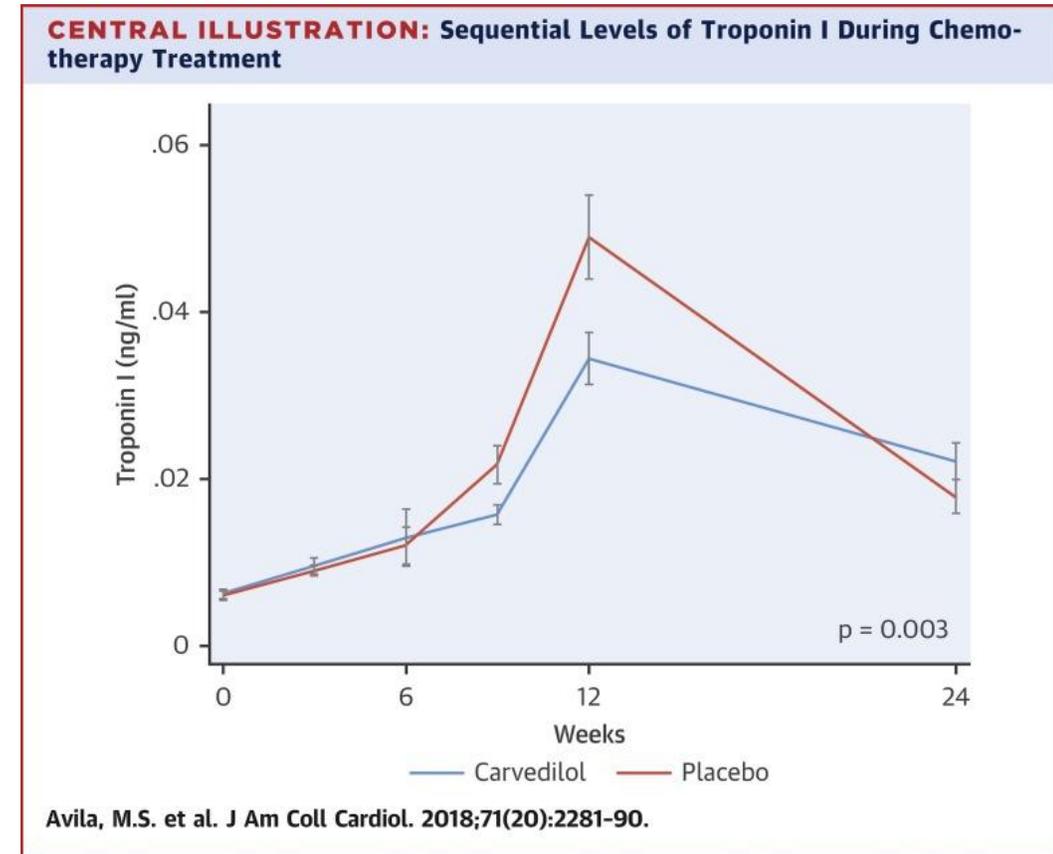
Moore RA et al. Journal of clinical oncology 2011;1;29(25):3466-73.

- **Vor Therapiebeginn und in der Nachsorge**
 - persönliche und familiäre Anamnese
 - Blutdruck, EKG, Echokardiographie (LVEF), Röntgen Thorax
 - *BNP, Troponin*

**Keine Empfehlungen zur Häufigkeit:
nach individuellem Risikoprofil!**
- **Prävention**
 - Konsequente Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren
 - ausgeglichener Elektrolythaushalt
 - Aspirin/Antikoagulantien (Thrombembolie-Risiko)
 - ACE-Hemmer, β -Blocker

200 pts HER2 neg. breast cancer, anthracycline therapy (240 m²), randomized to receive Carvedilol vs. Placebo

- $\geq 10\%$ reduction in LVEF in 13-14% of patients in both groups
- Significant levels of Troponin I, but lower levels in Carvedilol group
- Lower incidence of diastolic dysfunction in Carvedilol group



Avila MS et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity:
The CECCY Trial. J Am Coll Cardiol. 2018

- **Kardiovaskuläre Problematik von zunehmender Bedeutung in der Hämatologie/Onkologie**
- **Kenntnis des kardiotoxischen Potentials antineoplastischer Substanzen**
 - Individuelle Risikoeinschätzung
 - Individuelles Monitoring
- **Die frühzeitige Diagnose einer Kardiomyopathie ist essentiell!**
 - Frühzeitige Einleitung einer Herzinsuffizienztherapie
- **Ein besseres Verständnis der Pathomechanismen ist notwendig für die Entwicklung präventiver Maßnahmen**
- **Der Zusammenhang von Herzschäden und Krebsinzidenz und Verlauf muss näher untersucht werden**
 - **Enge Zusammenarbeit von Kardiologen und Onkologen notwendig**

Kommentar zum 2016 Positionspapier der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zu kardiovaskulären Komplikationen onkologischer Therapien

R. Pfister¹, S. Achenbach², F. Bönner³, O.J. Müller^{4,5}, M. Hallek⁶, M. Kochanek⁶, C. Bokemeyer⁷,
F. Weißinger⁸, D. Lüftner⁹, S. Baldus¹, M. Kelm³

Das Fachgebiet der Hämatologie und Onkologie stellte mit ca. 30% den größten Teil der Medikamenten-Neuzulassungen in den letzten Jahren. Alleine im Jahr 2015 wurden in Europa 13 und in USA 14 neue Präparate zur Tumorbehandlung zugelassen [1,2]. Viele der altbekannten Chemotherapeutika wie auch der neuen, v.a. zielgerichteten, molekularen onkologischen Wirkstoffe können akute oder verzögert auftretende kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen. Als Folge verbesserter onkologischer Behandlungserfolge sind auch immer mehr Krebspatienten gefährdet, kardiovaskuläre Langzeitkomplikationen zu erleben, die zur Morbidität und auch Mortalität bei diesen Patienten beitragen können. Für die optimale Patientenbehandlung ist deshalb eine zunehmende kardio-onkologische Kooperation und Spezialisierung mit Detailwissen aus beiden beteiligten Disziplinen bezüglich des therapeutika-spezifischen Nebenwirkungsprofils, sowie der Diagnostik und Behandlung von kardialen Nebenwirkungen notwendig



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit