

Kardiotoksiske effekter av trastuzumab

 Engelsk oversettelse av hele artikkelen på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. Brystkreft med overekspressjon av HER2-reseptor er en aggressiv variant som har dårlig prognose. Trastuzumab (Herceptin) er et monoklonalt antistoff som binder seg til HER2-reseptorene på cellenes overflate, slik at signaler som beforder cellevekst og celledeling stoppes. Tilleggsbehandling med trastuzumab gir halvert risiko for residiv hos pasienter som får behandling med kurativ hensikt, og forbedrer også overlevelsen ved metastatisk cancer. Imidlertid kan trastuzumab alene og administrert sammen med kardiotoksiske cytostatika – spesielt antrasykliner – gi hjertesvikt av varierende alvorlighetsgrad.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av artikler etter litteratursøk samt på anbefalinger fra norske og internasjonale faggrupper.

Resultater. Kombinasjonen trastuzumab og antrasykliner ble i en tidlig fase III-studie rapportert å gi hjertesvikt hos 27 % av pasientene. Mer enn ti års forskning har avdekket sentrale mekanismer for kardiotoksisitet ved trastuzumab. Risikofaktorer er identifisert, og anbefalinger for pasientovervåking og behandling er utarbeidet. Med disse anbefalingene synes forekomsten av hjertesviktutvikling å reduseres til om lag 5 %.

Fortolkning. Samlet sett er de gunstige effektene av trastuzumab overbevisende, men kardiotoksisitet er en betydelig utfordring. Alle som behandles med trastuzumab må kontrolleres regelmessig.

Jan Hysing

jan.hysing@sthf.no
Medisinsk avdeling
Sykehuset Telemark
Skien

Erik Wist

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Bedret diagnostikk og behandling har økt overlevelsen ved brystkreft (1). Samtidig har nye kirurgiske metoder, bl.a. brystbevarende operasjoner og vaktpostlymfeknuteknikk, gitt bedret livskvalitet. Primær brystkreftbehandling omfatter kreftkirurgi, strålebehandling, tilleggsbehandling med cytostatika (adjuvant behandling), endokrin behandling og behandling med monoklonale antistoffer.

Nasjonale retningslinjer for behandling av brystkreft ble først publisert i 1981. Etter hvert har Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) stadig forbedret retningslinjene for behandlingen. Brystkreft klassifiseres i dag etter TNM-inndeling, etter immunpatologiske kriterier og genanalyser. Ved diagnosetidspunkt overuttrykker ca. 15 % av brystkrefttumorer human epidermal vekstfaktor-reseptor 2 (HER2), og kalles HER2-positiv. Ved metastatisk brystkreft er denne andelen høyere (20–30 %). De HER2-positiv tumorene er aggressive med dårlig prognose (2).

År 2000 ble trastuzumab (Herceptin), et monoklonalt antistoff mot HER2, registrert som legemiddel i Norge. Trastuzumab har i kombinasjon med taxaner og vinorelbin høye responsrater ved metastatisk sykdom og gir om lag fem måneder økt median overlevelse (2). Ved lokalisert sykdom har adjuvant trastuzumab vist å redusere risiko for tilbakefall til nær det halve (3, 4). Bivirkningsprofilen er for flertallet av de behandlede gunstig, men enkelte utvikler alvorlig hjertesvikt (5). Ved anbefalte regimer og regelmessig kontroll av hjertet er det mulig å minimere toksisk hjertesvikt.

Hensikten med artikkelen er å oppsummere viten på dette feltet, spesielt med tanke på onkologer, kardiologer, nukleærmedisinere og allmennmedisinere.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på et skjønnsmessig utvalg av artikler etter litteratursøk. De store kliniske studiene er gjennomgått. Likeledes

har man studert norske og internasjonale retningslinjer for behandling med trastuzumab.

Antrasykliner og trastuzumab kan gi hjertesvikt

Antrasykliner har i forskjellige kombinasjonskurer i over 30 år vært med i førstelinjebehandlingen av brystkreft. Den doseavhengige kardiotoksiske effekten av antrasykliner har lenge vært kjent (6, 7), og relateres til stoffenes evne til å generere frie radikaler (8). Med innføring av trastuzumab var intensjonen å angripe spesifikt de HER2-reseptorpositive cancercellene. Kardiotoksiske effekter av trastuzumab var ikke kjent fra fase II-studiene (9, 10). I 2001 ble en avgjørende registreringsstudie publisert på behandling av metastatisk brystkreft med kombinasjonen doksorubicin/cyklofosamid pluss trastuzumab eller placebo. Overlevelsesdata i studien var gunstige ved trastuzumab, med en median forlenget overlevelse på 4,8 måneder innenfor en to års observasjonsperiode. Blant pasientene som fikk kombinasjonen av trastuzumab og doksorubicin/cyklofosamid, utviklet imidlertid 27 % tegn til hjertesvikt. 16 % fikk alvorlig invalidiserende hjertesvikt (NYHA III-IV) (2), og fatal hjertesvikt ble rapportert. Hjertesvikt som bivirkning kunne således hos enkelte bli så alvorlig at den overskygget de gunstige effektene av trastuzumab (11). Denne observasjonen førte til bred forskning som har gitt kunnskap om årsak til utvikling av hjertesvikt, samt om hvordan denne bivirkningen kan forebygges og behandles.

HER2-reseptoren tilhører klassen for «epidermal growth factor reseptors», som i større eller mindre grad finnes på de fleste cellyper. Kardiomyocytene er relativt rikelig utstyrt med HER2-reseptorer. Når hjertet eksponeres for antrasykliner, vil signalveier

Hovedbudskap

- Trastuzumab, et antistoff mot HER2, har bedret prognosen ved HER2-positiv brystkreft
- Tegn til hjertesvikt oppstår hos 5 % ved trastuzumabbehandling
- Kontroller av hjertets ejsjonsfraksjon er viktig for å oppdage og motvirke hjertesvikt
- Ved utvikling av hjertesvikt må det tas pause i trastuzumabbehandling

som fører til død av kardiomyocytene aktiveres. Som en motreaksjon for å holde liv i kardiomyocytene, aktiveres signalisering fra blant annet HER2/HER4-dimeren. Dette signalet blokkeres av trastuzumab, noe som kan føre til at den kardiotoxiske effekten av antrasykliner forsterkes (12).

Hvordan forebygge og håndtere hjertesvikt ved trastuzumabbehandling

Den nevnte registreringsstudien viste at kombinasjonen doksorubicin/cyklofosamid og trastuzumab, ikke skal benyttes samtidig (2). Da de monoklonale antistoffene har lang halveringstid i blod, må man ifølge produktomtalen vente opptil seks måneder med å bruke antrasykliner dersom trastuzumab er gitt først (13), men dette er i ferd med å mykes noe opp.

På grunnlag av flere store studier ble det utarbeidet anbefalinger for regelmessig kontroll av hjertefunksjonen hos pasientene som får trastuzumab (14). En analog algoritme anbefales av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) (fig 1) (15). I disse kontrollene inngår sykehistorie, klinisk undersøkelse samt en ekkokardiografisk undersøkelse eller en nukleærmedisinsk bestemmelse (GTSPECT eller MUGA) av ejejsjonsfraksjonen. De nukleærmedisinske metoder og ekkokardiografi ansees som tilnærmet likeverdige metoder for kontroll av ejejsjonsfraksjon (14). Ekkokardiografi kan i tillegg gi informasjon om andre patologiske forhold, eksempelvis om pasienten på forhånd har nedsatt ejejsjonsfraksjon på grunn av klaffesykdom eller gjennomgått infarkt. Beslutningsparameter for videre behandling eller stopp i behandlingen er ejejsjonsfraksjonen, hos de pasientene som ikke har symptomer. I litteraturen beskrives imidlertid også tilfeller av klinisk

alvorlig diastolisk hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon (16).

Det foreligger opplysninger om risikoen for hjertesvikt relatert til mange ulike behandlingsprotokoller (16). I HERA-studien ble utført kirurgi, fulgt av minimum fire cellegiftskurer inklusive antrasykliner og deretter trastuzumab i 12 måneder. Dette ga en risiko for utvikling av symptomatisk hjertesvikt på 1,9%, mens 5,1% måtte avslutte trastuzumabbehandling relatert til kardiale problemer (17). Den aktuelle pasienten hadde fra tidligere ikke myokardinfarkt, klaffefeil eller kardiomyopati.

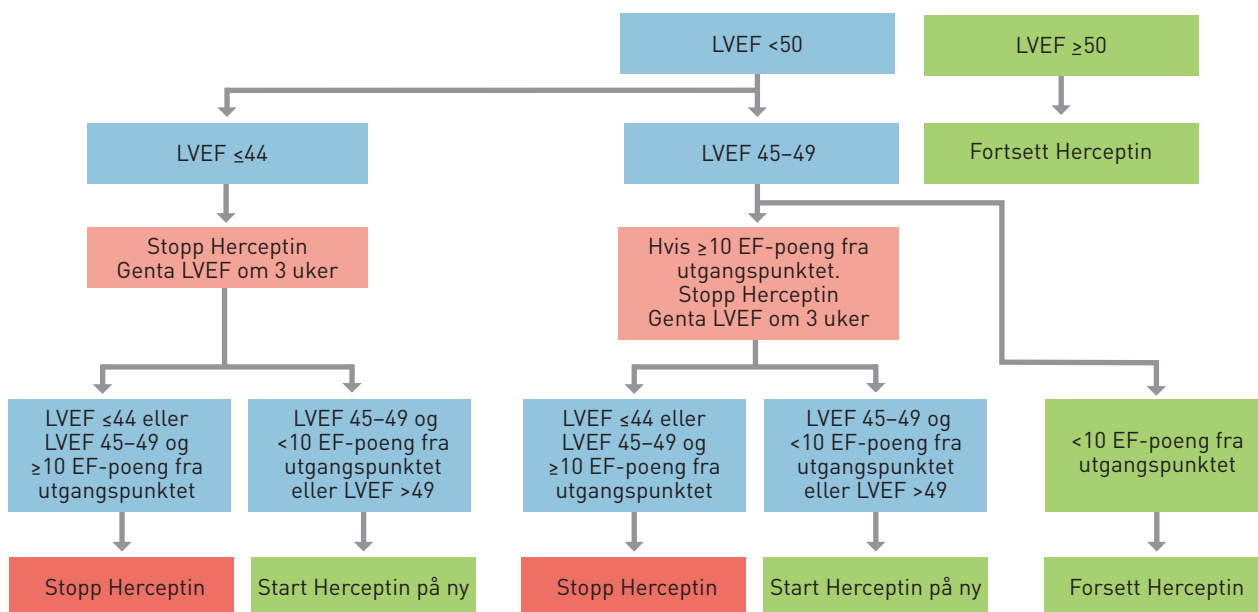
I praksis vil risikoprofil og risikovurdering ofte være annerledes hos pasienter med residiv og metastatisk sykdom. Pasienter med residiv er eldre og har fått cytostatika før. Det er dokumentert at høy alder, hypertensjon, og høy kroppsmasseindeks (BMI) er risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt under antrasyklinbehandling (7). Ved trastuzumabbehandling antas risikoen for utvikling av hjertesvikt å være økt ved tidligere koronarsykdom, klaffesykdom, diabetes eller antrasyklinbehandling (18). Pasienter med metastaser kan få langvarig behandling med trastuzumab. Endring i ejejsjonsfraksjon ble i en slik kohort observert hos 28% av de undersøkte. I samme undersøkelse ble trastuzumabbehandling midlertidig stoppet hos 15% av pasientene, men kunne gjenopptas under nøye overvåkning hos de fleste. Bare 3% av pasientene måtte avslutte behandlingen med trastuzumab (18).

Myokardskademerkørene troponin T og troponin I viser en tidlig stigning etter hver injeksjon med trastuzumab hos de pasientene som etter hvert utvikler hjertesvikt (19). Bruk av troponiner for overvåkning av brystkreftpasienter inngår imidlertid ikke i dagens anbefalinger.

Ved fall i ejejsjonsfraksjon under 44% skal det umiddelbart tas en pause i behandlingen med trastuzumab (14, 18). Likeledes må man også ta pause hvis ejejsjonsfraksjonen har falt mer enn 10%, og målingen viser 45–49%. Mange pasienter vil da få en gradvis bedring av ejejsjonsfraksjonen og regress av hjertesviktsymptomer (14, 18, 20, 21). Langtidsoppfølging av pasientene som utviklet hjertesvikt viser at ca. 80% gjenvinner sin tidligere kardiale funksjon (22, 23). Det britiske United Kingdom National Cancer Research Institute anbefaler å gi betablokker og ACE-hemmer ved tegn til utvikling av hjertesvikt (14). Internasjonalt er det imidlertid ikke enighet om dette, med mindre pasientene har symptomer på hjertesvikt. Studier viser at pasienter som er betablokkert eller blir behandlet med ACE-hemmer har mindre risiko for å utvikle hjertesvikt (24, 25). Profylaktisk behandling antas derfor å ha effekt, men anbefales ikke hos normotensive, av frykt for å maskere symptomer. For hypertenikere anbefales det at ACE-hemmer inngår i behandlingsregimet (14).

Diskusjon

Behandling med trastuzumab hos pasienter med HER2-positive tumorer er en viktig forbedring i brystkreftbehandlingen som krever gode rutiner, årvåkenhet og tverrfaglig samarbeid. Preeksisterende hjertesykdom må identifiseres før oppstart med cytostatika, for eventuelt alternativt regime, og pasientene må kontrolleres regelmessig. Erfaringer viser at enhver tidligere myokardskade, også forbigående, disponerer for utvikling av denne typen hjertesvikt. Dette gjelder for eksempel ved post partum-kardiomyopati eller gjennomgått virusmyokarditt med forbigående lav ejejsjonsfraksjon. Stadig flere kardiologer får henvist trastuzumabbehandlede pasienter til kontroll. Kardiologen kan



Figur 1 Beslutningsalgoritme ved kontroll av ejejsjonsfraksjonen hos pasienter som behandles med trastuzumab. Tallene angir beslutningsgrenser for venstre ventrikkels ejejsjonsfraksjon (forkortet LVEF) i prosent. Omarbeidet og gjengitt med tillatelse fra NBCG (15)

konsentrere seg om måling av ejejsjonsfraksjon og vurdering av hjertets globale pumpefunksjon. Kontrollalgoritmen for stopp og gjenoppstart av trastuzumabbehandling er imidlertid svært detaljert, ned mot grensen for metodenes nøyaktighet. En spesiell utfordring oppstår derfor når pasienter behandles ved to sykehus med ulike kontrollmetoder, eksempelvis MUGA og ekkokardiografi, da de to metodene har litt ulike måleverdier.

Antrasykliner kan, selv i anbefalte doser, gi kardiotoxiske effekter som manifesterer seg 5–20 år etter at dosen er gitt. Om trastuzumab vil kunne gi slike senbivirkninger er ukjent, men muligheten er til stede. Enkelte pasienter med metastatisk sykdom får trastuzumab regelmessig i over fem år. Hvilken effekt langtidsbehandling og akkumulert dose vil ha på hjertet er ikke klarlagt, og utfordringen er økende i takt med økt langtidsbruk av trastuzumab.

Konklusjon

Innføring av trastuzumab i standard behandling av HER2-positiv brystkreft representerer et stort fremskritt, både i adjuvant behandling og i behandling av metastatisk sykdom. Utvikling av hjertesvikt under pågående behandling med trastuzumab er en alvorlig komplikasjon. Fenomenet ses hos ca. 5 % ved adjuvant behandling, hvis risikofaktorer for hjertesvikt ikke foreligger (17, 20). Ved metastatisk sykdom er komplikasjonen hyppigere.

Det er viktig at risikopasienter identifiseres og at pasientgruppen følges med bestemmelse av ejejsjonsfraksjonen hver tredje måned. Kontrollene kan gjennomføres ekkokardiografisk av kardiolog eller ved nukleærmedisinsk undersøkelse (MUGA). Ved fall i ejejsjonsfraksjon under 44 %, må det tas pause i trastuzumabbehandling. Hvis ejejsjonsfraksjonen har falt mer enn 10 %, må man også ta pause ved verdier 45–49 %. Konvensjonell behandling for hjertesvikt/ventrikkeldysfunksjon med ACE-hemmer og betablokker kan initieres ved symptomer, eller mangel på bedring av ejejsjonsfraksjon.

Vi takker cand.pharm. Janne Beheim i firma Roche for litteraturhenvisninger og nyttige diskusjoner om trastuzumabs effekter og bivirkninger.

Jan Hysing (f. 1952)

er dr.med. og overlege i kardiologi ved Sykehuset i Telemark. Han har en variert bakgrunn fra ulike deler av indremedisinen og har blant annet publisert artikler om relaterte emner som: nyrefysiologi, lipider, kardiologi, hematologi, belastningsskader og hjerneslag.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt støtte til kurs og konferansereiser fra: AstraZeneca, MSD, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, og Schering-Plough, Sanofi-Aventis, Merck Serrano og Guidant.

Erik Wist (f. 1948)

er professor i onkologi ved Universitetet i Oslo. Han er leder av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) og fagleder for brystkreftonkologien ved Oslo universitetssykehus.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt reisestøtte til internasjonale møter fra Roche og vært møteleder for Roche (Rochedagen).

Litteratur

- Kaldager M, Zelen M, Langmark F et al. Effect of breast-cancer screening on mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363: 1203–10.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–84.
- Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3859–65.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
- Ryberg M, Nielsen D, Cortese G et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1058–67.
- Tveteraas IH, Lundgren S, Bruslerud Ø, et al. Antibiotika med cytostatisk effekt. I: Dahl O, Lehne G, Baksaas I et al, red. *Medikamentell kreftbehandling Cytostatikahåndboken* 7. utg. Oslo: Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 2009.
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737–44.
- Pegram MD, Lipton A, Hayes DF et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with

HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2659–71.

- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424–33.
- Chien KR. Herceptin and the heart—a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006; 354: 789–90.
- Felleskatalogen over farmasøytiske spesialpreparater. Produktomtale: Herceptin. Oslo: felleskatalogen.no, 2010.
- Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009; 100: 684–92.
- Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG). www.nbcg.no/adjuvant_behandling/5.kontroll.av.hj.57-1.pdf [11.10.2011].
- Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2008; 14: 437–44.
- Smith I, Procter M, Gelber RD et al; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
- Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4107–15.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–54.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1231–8.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820–6.
- Procter M, Suter TM, de Azambuja E et al. Long-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3422–8.
- Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3416–21.
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258–62.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–81.

Mottatt 16.8. 2010, første revisjon innsendt 19.1. 2011, godkjent 11.8. 2011. Medisinsk redaktør Jon Amund Kyte.