

# 2016 ESC POSITION PAPER ON CANCER TREATMENTS AND CARDIOVASCULAR TOXICITY DEVELOPED UNDER THE AUSPICES OF THE ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/37/36/2768.full.pdf>  
European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801 doi:10.1093/eurheartj/ehw211

## Kvalitetsutvalget har innhentet felles uttalelse fra

- Lege Geeta Gulati, Hjerateavdelingen, Akershus universitetssykehus, Lørenskog
- Overlege, ph.d., Seksjonsleder Cecilie Kiserud, Seksjon for seneffekter, Avdeling for Kreftbehandling, Oslo universitetssykehus Radiumhospitalet
- Overlege professor Svend Aakhus, Hjerteklinikken, St. Olavs Hospital/Det medisinske fakultet, NTNU og Kardiologisk avd., Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

## Deres vurdering for norske forhold gjengis

### Bakgrunn

Moderne kreftbehandling har ført til at flere overlever kreft, samtidig som seneffektene av selve kreftbehandlingen blir et økende problem. Kreftbehandling kan ha både en direkte toksisk effekt på hjertet og dessuten fremme progresjon av hjerte- og karsykdom over tid. For enkelte pasienter vil kardiopulmonale bivirkninger sette grenser for valg av kreftterapi, og derved for pasientens mulighet til helbredelse. Samarbeidet mellom dedikerte kardiologer og onkologer for

å gi disse pasientene best mulig medisinsk behandling og oppfølging, blir derfor meget viktig.

European Society of Cardiology (ESC) har utarbeidet en konsensusrapport for kardiopulmonologi. Den er godt gjennomarbeidet, velskrevet og inneholder en del praktiske råd. Det fremheves at det foreløpig ikke foreligger nok data for evidensbaserte retningslinjer.

Kardiopulmonale sykdommer før, under og etter kreftbehandling grupperes og omtales i kategoriene myokarddysfunksjon og hjertesvikt, koronarsykdom, klaffesykdom, arytmi (spesielt forlenget QT-tid), arteriell hypertensjon, tromboembolisk sykdom, perifer vaskulær sykdom og hjerneslag, pulmonal hypertensjon og perikardkomplikasjoner. Kardiopulmonale problemer hos barn, eldre og gravide er omtalt i separate, men korte avsnitt.

### Kardiotoksisk kreftbehandling

Dokumentet tar for seg kreftbehandling med kjente kardiopulmonale bivirkninger som antracykliner, anti-human epidermal vekst faktor reseptor 2 (HER2)-behandling, vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-inhibitorer og tyrosinkinase inhibitorer (TKI). Strålebehandling omtales særskilt; viktig er det at moderne stråleterapi gir betydelig mindre kardiopulmonale bivirkninger enn man så tidligere.

Myokardtoksisk effekt av kreftbehandling defineres som fall i venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon (EF) på >10

prosentpoeng til en verdi under normalverdi for modaliteten (anført 50 % ved ekkokardiografi). Antracykliner og anti-HER2 behandling gir vanligst en myokardtoksisk bivirkning. VEGF-inhibitorer/TKI gir hypertensjon, mens cisplatin-behandling og stråling mot hjertet begge øker forekomst av koronarsklerose. Strålingsindusert klaffesykdom utvikles over lang tid.

## Diagnostikk

Dokumentet fremhever betydningen av en klinisk og bildediagnostisk *baseline*-undersøkelse. EKG er obligat siden enkelte cytostatika forlenger QT-tiden, spesielt arsentriskid og noen av TKI-ene. Ekkokardiografi er foretrukket bildediagnostisk metode hos alle som skal gjennomgå potensielt kardiotoxisk behandling. EF-måling er fortsatt den anbefalte metode tross lav reproducerbarhet, som imidlertid bedres ved kontrast og ytterligere ved 3D-teknikk. Myokardtoksisk effekt defineres som fall i EF > 10 prosentpoeng til en verdi under 50 %. Myokard-*strain* er en lovende parameter for myokardfunksjon, 15 % relativ reduksjon anføres som indikator for kardiotoxisitet og prøves i pågående studier. MR er en god metode, men har begrenset tilgjengelighet. MUGA er en mulighet, men gir kun EF og utsetter dessuten pasienten for stråling. Det er viktig å benytte samme modalitet gjennom oppfølgingen, siden estimatene for EF varierer mellom metodene. Biomarkører som troponin og natriuretiske peptider nevnes som nyttige, men hvordan de skal benyttes presist hos kreftpasienter er mindre sikkert. Troponin er først og fremst viktig i risikostratifisering.

## Bilediagnostikk under kreftbehandling

Bilediagnostikk av hjertefunksjonen er anbefalt før og etter oppstart av antracyklin-behandling og hver 3. måned under trastuzumab-behandling. De som har vært behandlet med høydose antracykliner ( $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> doxorubicin eller ekvivalenter) eller har fått kardioprotektiv behandling under kreftbehandlingen, bør vurderes for langtidsoppfølging med bildediagnostikk 1 og 5 år etter avsluttet kreftbehandling. Pasienter med mediastinal strålebehandling anbefales en vurdering for iskemisk hjertesykdom 5 år etter avsluttet behandling og

deretter hvert 5 år. Det er ikke anført hvilken teknikk som anbefales. Dersom halsregionen også er bestrålt, anbefales også ultralyd av carotider. Om strålebehandling omfatter hjertet, anbefales ekkokardiografi 10 år etter behandlingen og deretter hvert 5. år.

## Forebyggende behandling (kardioproteksjon)

### Før kreftbehandling

Pasienter med eksisterende kardiovaskulær sykdom eller økt risiko for dette, inkludert tidligere antracyklinbehandling, anbefales best mulig medisinsk behandling før kreftbehandlingen starter. Fysisk aktivitet anbefales. Optimalisering av blodtrykk er spesielt viktig hos dem som skal behandles med VEGF-inhibitorer/TKI. ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere (ARBs) og non-dihydropyridin kalsiumblokkere er anbefalt brukt i første linje, men ACE-hemmere og betablokkere anbefales hos dem med hjertesvikt eller med øket risiko for dette. Det argumenteres for bruk av nebivolol eller karvedilol, som har vasodilaterende effekt, siden VEGF-inhibitorer/TKI påvirker NO-signalene. Diltiazem og verapamil frarådes fordi de kan øke plasmakonsentrasjonen av VEGF-inhibitorene. Diuretika brukes med forsiktighet pga. fare for elektrolyttforstyrrelser som igjen kan gi forlenget QTc-tid.

### Under kreftbehandling

Pasienter som behandles med antracykliner og/eller trastuzumab og som utvikler symptomatisk hjertesvikt, behandles konsvensjonelt med ACE-hemmer/ARB, gjerne i kombinasjon med betablokker. Det samme gjelder pasienter med asymptomatisk hjertesvikt der venstre ventrikkels EF har falt > 10 prosentpoeng til en verdi < 50 % under kreftbehandlingen.

### Etter kreftbehandling

For dem som utvikler hjertesvikt gjelder samme anbefalinger som for hjertesviktbehandling ellers. De som blir satt på hjerteprotektive medikamenter, anbefales i prinsippet livslang behandling.

## Konklusjon

Vi vurderer dette ESC-dokumentet som meget nyttig for alle som håndterer pasi-

enter som skal gjennomgå eller har gjennomgått kreftbehandling. Det er fremhevet at mange av anbefalingene bygger på klinisk skjønn og erfaring, og at det per i dag ikke foreligger forskningsdata tilstrekkelig for evidensbaserte retningslinjer. Det er verdt å nevne at onkologisk fagmiljø i USA nylig ga ut en tilsvarende kardiokologisk anbefaling (Armenian SH et al. J Clin Oncol 2016) som fikk tilslutning fra AHA og kompletterer den foreliggende fra ESC.

For en kardiolog vil følgende være viktig å merke seg:

- Ekkokardiografi er den foretrukne bildediagnostiske metoden.
- Kardiotoxisitet defineres som fall i EF >10 prosentpoeng til en verdi < 50 %.
- Kardiokulære risikofaktorer inklusiv hypertensjon håndteres etter vanlige retningslinjer.
- Det anbefales medikamentell hjertesviktbehandling ved asymptomatisk hjertesvikt med signifikant fall i EF, og hos dem som har høy risiko for å utvikle hjertesvikt.
- Hjertesvikt og perikarditt kan utvikles både tidlig og sent etter kreftbehandling, klaffefeil vanligvis flere tiår etter.

Kreftbehandlingen som anføres er i tråd med den kliniske praksisen i Norge, og de kardiokologiske anbefalingene er relevante for oss. Dokumentet vil derfor legge

føringer når det skal etableres en samlet strategi for at alle landets kreftpasienter skal få en mest mulig lik og god kardiokulær oppfølging.

## Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 3.2.2017)

Samarbeid mellom kardiologer og onkologer er i ferd med å ta form flere steder i landet, og vi hilser dette velkommen. Fagekspertene har ovenfor gitt en kortfattet og god oversikt over uttalelsen fra ESC, med presisering av hovedpunktene. Både originaldokumentet og fagekspertenes oppsummering er oppdatert og lesverdig. I mangel av randomiserte studier er anbefalinger i dokumentet basert på klinisk skjønn og konsensus. Kvalitetsutvalget anbefaler uten forbehold at NCS gir sin tilslutning («endorsement») til ESC kardiokologi-dokumentet.

## Kvalitetsutvalget presiserer

### Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Kvalitetsutvalget i NCS

Ole-Gunnar Anfinssen  
Leder  
(sign.)

Tonje Amb Aksnes  
(sign.)

Vernon Bonarjee  
(sign.)

**NCS har i styremøte 21.3.2017 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.**