

# Kardiotoksicitet ved antracyklinbehandling: betydning af infusionsvarigheden

## - Analyse af et Cochrane-review

Klinisk assistent Jon Michael Appel, overlæge Marianne Ryberg & overlæge Dorte Lisbet Nielsen

Herlev Hospital, Kardiologisk Afdeling og Onkologisk Afdeling

Antracykliner er effektive og bredspektrede kemoterapeutika, som anvendes ved en række maligne sygdomme, herunder specielt brystkræft, leukæmier og malignt lymfom. Brugen af antracykliner er behæftet med flere bivirkninger, hvoraf den alvorligste er kronisk kardiotoksicitet, hvilket medfører kardiomyopati og følgende kronisk hjertesvigt. Risikoen for udvikling af kardiomyopati øges med stigende kumuleret antracyklindosis og øges desuden af en række risikofaktorer, bl.a. venstre ventrikel-dysfunktion, iskæmisk hjertesygdom og strålebehandling, der inkluderer hjerteregionen [1-3]. Desuden synes ældre mennesker, kvinder og børn at have øget risiko for kardiotoksicitet.

Variierende tal er opgivet, men en incidens for antracyklin-induceret kardiomyopati på helt op til 38% er anført, afhængigt af dosis, undersøgelsesmetode og opfølgning [4]. Risikoen for udvikling af kardiomyopati er ikke begrænset til en periode efter antracyklinbehandling, men persisterer formentlig livslangt.

### Cochrane-metaanalysen

Der er for nylig publiceret en Cochrane-oversigt, hvori man har undersøgt betydningen af infusionsvarigheden for udvikling af kardiotoksicitet ved antracyklinbehandling af kræftpatienter [5]. Undersøgelsens primære formål var at bestemme kardiotoksiciteten hos kræftpatienter ved antracyklinbehandling med forskellig infusionsvarighed. Det sekundære mål var at bestemme effekten af disse regimener på tumorrespons og overlevelse samt indvirkningen på øvrige bivirkninger og på livskvalitet.

I analysen indgik der randomiserede undersøgelser, hvori man sammenligner incidensen af antracyklininduceret hjertesvigt ved forskellig infusionsvarighed. Det var et krav, at sammenligningen skulle være mellem behandlinger med samme antracyklinderivat, og at der blev givet samme kumulative dosis. I alt seks undersøgelser opfyldte alle kriterier for inklusion i Cochrane-analysen. Af de seks undersøgelser omhandlede to børn og tre studier voksne, mens man i et studie ikke angav patienternes alder.

I fire undersøgelser anvendte man doxorubicin, i en undersøgelse daunorubicin, og i en undersøgelse anvendte man epirubicin. I de seks undersøgelser indgik der i alt 625 patienter; heraf fremgik behandlingen for 601 patienter.

### Cochrane-resultater

#### Hjertesvigt

Der blev foretaget en metaanalyse af resultaterne fra fem undersøgelser med i alt 557 patienter, hvor der var angivet data om klinisk hjertesvigt. Metaanalysen viste signifikant færre tilfælde af klinisk hjertesvigt i gruppen af patienter, hos hvem antracyklinbehandling blev givet som infusion over mindst seks timer, end i gruppen af patienter, som fik korterevarende infusion (relativ risiko (RR): 0,27, 95% sikkerhedsinterval (SI): 0,09-0,81). Der kunne ikke foretages metaanalyse af forekomsten af subklinisk og/eller klinisk hjertesvigt på grund af forskelle mellem studierne i definitionen af subklinisk hjertesvigt. I to af fire studier var resultatet imidlertid signifikant til fordel for infusionsvarighed over seks timer.

#### Responsrate

Data om responsrate fremgik af to undersøgelser med i alt 292 patienter. Komplet respons var defineret som totalt svind af tumor i mindst fire uger; partielt respons defineredes efter WHO-kriterier [6]. Metaanalysen viste ingen signifikant forskel i responsraten mellem behandlingsgrupperne.

#### Overlevelse

I to studier angav man data for overlevelse for i alt 322 patienter. Metaanalyse af disse studier viste ingen forskel i overle-

#### Faktaboks

##### Metaanalysen viste

Protraheret antracyklininfusion, længere end seks timer, medfører reduceret risiko for klinisk hjertesvigt sammenlignet med korterevarende indgift.

Længerevarende infusion medfører uændret overlevelse sammenlignet med korterevarende infusion.

Responsraten på antracyklinbehandling var uændret af den forlængede infusionsvarighed.

## Abstract

**Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy**

van Dalen EC, van der Pal HJH, Caron HN, Kremer LCM

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New).**Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub2. This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006. Date of Most Recent Substantive Amendment: 27 June 2006.**This record should be cited as: van Dalen EC, van der Pal HJH, Caron HN, Kremer LCM. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub2.***Background**

The use of anthracycline chemotherapy is limited by the occurrence of cardiotoxicity. In an effort to prevent this cardiotoxicity, different anthracycline dosage schedules (i.e. peak doses and infusion durations) have been studied.

**Objectives**

The primary objective was to determine the occurrence of cardiotoxicity with the use of different anthracycline dosage schedules in cancer patients.

**Search strategy**

We searched the databases of The Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), (The Cochrane Library, Issue 2, 2004), MEDLINE (1966 to June 2004) and EMBASE (1980 to June 2004). In addition, we searched reference lists of relevant articles, conference proceedings and ongoing trials databases.

**Selection criteria**

Randomised controlled trials (RCTs) in which different anthracycline dosage schedules were compared in cancer patients (children and adults).

**Data collection and analysis**

Two authors independently performed the study selection, quality assessment and data-extraction including adverse effects.

**Main results**

We identified six RCTs of varying quality addressing different anthracycline infusion durations (625 patients). The meta-analysis showed a statistically significant lower rate of clinical heart failure with an infusion duration of six hours or longer as compared to a shorter infusion duration, i.e. maximal duration of one hour (RR = 0.27; 95% confidence interval (CI) 0.09 to 0.81; five studies; 557 patients). In individual studies the infusion duration of six hours or longer also seemed to reduce the risk of subclinical cardiac damage. No statistically significant difference in response rate was found (RR = 0.83; 95% CI 0.45 to 1.54; two studies; 292 patients). No statistically significant difference in overall survival was found (HR = 1.42; 95% CI 0.61 to 3.30; two studies; 322 patients), but there was unexplained heterogeneity ( $I^2 = 75\%$ ). No conclusions can be made regarding adverse effects. It should be emphasised that the majority of patients included in these studies were adults with different solid tumours. Children with leukaemia could not be included in the performed meta-analyses, but they were included in the descriptive results of non-pooled studies.

No RCTs addressing different anthracycline peak doses with the same cumulative anthracycline dose in both treatment groups were identified.

**Authors' conclusions**

An anthracycline infusion duration of six hours or longer reduces the risk of clinical heart failure, and it seems to reduce the risk of subclinical cardiac damage. There is no evidence which suggests a difference in response rate and survival between both treatment groups. Since there is only a small amount of data for children and also because data obtained in adults cannot be extrapolated to children, different anthracycline infusion durations should be evaluated further in children. For different anthracycline peak doses no high quality evidence was available and therefore, no definitive conclusions can be made about the occurrence of cardiotoxicity in patients treated with different anthracycline peak doses.

velse mellem de to grupper. Der var dog en uforklaret heterogenitet mellem grupperne.

**Bivirkninger**

Af alvorlige bivirkninger kunne kun fatal sepsis evalueres. Der kunne ikke påvises signifikant forskel mellem behandlingerne.

**Livskvalitet**

I ingen af studierne evaluerede man livskvalitet.

**Diskussion**

Konklusionen af Cochrane-analysen blev, at infusionsvarighed over seks timer reducerer risikoen for hjertesvigt. Resultater af ældre retrospektive og ikke-randomiserede studier peger

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

i samme retning: Kardiotoxiciteten er lavere, hvis antracyklinbehandlingen deles på flere mindre doser eller gives som infusion [3, 7]. I en stor retrospektiv undersøgelse fandt man dog ikke, at enkeltdosis' størrelse eller dosisintensiteten (kumulativ dosis/behandlingsvarighed) havde betydning for udviklingen af hjertesvigt [1]. Der er således nogle indicier på at *peak*-koncentrationen af antracyklinet kan være medbestemmende for udviklingen af hjertesvækkelse. Der findes imidlertid ikke undersøgelser, hvor blodkoncentrationsmålinger underbygger denne teori.

En indvending mod Cochrane-analysen er, at den hviler på få, randomiserede studier med et begrænset antal patienter. Dette gør den sårbar over for publikationsbias, hvor tendensen til at rapportere positive fund kan medføre en overvurdering af effekten af forlænget infusionsbehandling. I studierne anvendtes tre forskellige antracykliner: doxorubicin, epirubicin og daunorubicin. Man har antaget, at stofferne optræder ens, og har derfor kombineret dem i en metaanalyse. Virkningsspektrum er ens for de tre stoffer, men fordelingsvolumen, metabolisme og *clearance* af stofferne afviger betydeligt [8].

Der er således risiko for, at materialet på denne baggrund er inhomogent, men eftersom alle de inkluderede studier er enten neutrale eller plæderer for forlænget infusion, har dette ikke haft betydning for den samlede konklusion.

Hovedparten af de patienter, som indgik i disse undersøgelser, var voksne. Resultatet af metaanalysen vurderes derfor ret sikkert, hvad angår voksne patienter. Mere usikker er betydningen for pædiatriske patienter. Af to studier med børn var et til fordel for infusion, mens man i et andet studie ikke kunne påvise forskel i kardiotoxicitet mellem regimenerne. I retrospektive undersøgelser med børn har man fundet samme påvirkning af hjertets funktion ved infusionsbehandling og ved bolusindgift [9].

Anvendelse af Cochrane-analysens resultater på pædiatriske patienter er således usikker. Med forbedret behandling af en række maligne sygdomme kan den forlængede overlevelse medføre, at sene hjertesvækkelse efter antracyklinbehandlingen afdækkes som et større problem [10]. I Danmark anvendes der rutinemæssigt kortvarig infusion ved behandling med antracykliner. Det kan være relevant at ændre behandlingspraksis til længerevarende infusion som et af forskellige tiltag for at forebygge tilfælde af sent hjertesvigt.

### Konklusion

Der er foretaget ret få randomiserede kliniske undersøgelser, hvori man sammenligner bolusindgift med infusion af antracykliner, hvad angår kardiotoxicitet, overlevelse og responsrate. Metaanalyse af disse studier viser, at protraheret infusion over seks timer af antracyklinet medfører mindre risiko for udvikling af hjertesvigt end en tilsvarende bolusindgift, uden at responsrate eller overlevelse påvirkes. Effekten af regimenet på pædiatriske patienter er usikker, hvad angår kardiotoksi-

citet, og der må afventes supplerende randomiserede undersøgelser.

Korrespondance: *Jon Michael Appel*, Kardiologisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: jomiap02@heh.regionh.dk

Antaget: 19. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-8.
2. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13:699-709.
3. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
4. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
5. Van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN et al. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005008.
6. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, WHO, 1977.
7. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989;63:37-45.
8. Robert J. Epirubicin. *Drugs* 1993;45:20-30.
9. Levitt GA, Dorup I, Sorensen K et al. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? *Br J Haematol* 2004;124:463-8.
10. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:53-68.