



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Anthracycline-induced cardiotoxicity, a pathophysiology based approach for early detection and protective strategies

Broeyer, F.J.F.

Citation

Broeyer, F. J. F. (2012, January 17). *Anthracycline-induced cardiotoxicity, a pathophysiology based approach for early detection and protective strategies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18360>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18360>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse Samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift bestaat uit 2 delen. In de eerste hoofdstukken wordt de ontwikkeling van een biomarkemodel voor anthracycline-geïnduceerd hartfalen beschreven. In het tweede deel wordt de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel tegen anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit beschreven.

HOOFDSTUK 1 – ALGEMENE INTRODUCTIE Anthracyclines worden veelvuldig gebruikt in de behandeling van kanker. Een nadeel van deze behandeling is het optreden van late hartschade, welke jaren na de laatste toediening nog kan optreden. Er zijn een aantal risicofactoren voor het optreden van deze hartschade, waarvan de cumulatieve dosering de belangrijkste is. Om die reden is men in de klinische praktijk beperkt in het behandelen met anthracyclines.

Het pathofysiologisch mechanisme van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit is niet geheel bekend, maar een belangrijke rol wordt toegekend aan de formatie van vrije radicalen na toediening van anthracyclines, al dan niet in de aanwezigheid van vrij ijzer. Deze vrije radicalen veroorzaken via verschillende wegen apoptose van de hartspiercel.

Het blijkt lastig om in een vroeg stadium het optreden van anthracycline-geïnduceerd hartfalen te voorspellen, aangezien een daadwerkelijke daling van de systolische kamerfunctie vaak pas laat in het ziekteproces optreedt. Er zijn om die reden in de literatuur diverse (bio)markers beschreven die mogelijk voorspellend zijn voor het later optreden van anthracycline-geïnduceerd hartfalen, waaronder natriuretische peptiden, troponine en creatine kinase MB. Ook verlenging van de QT-tijd is gesuggereerd als mogelijke voorspeller.

Er zijn diverse manieren voorgesteld om deze late hartschade te voorkomen. Waaronder de ontwikkeling van minder schadelijke anthracyclines en andere doseringsschema's.

Gebaseerd op de gedachte dat vrije radicalen betrokken zijn bij het ontstaan van anthracycline-geïnduceerd hartfalen, zijn er verscheidene beschermende stoffen ontwikkeld, zoals vrije radicalen vangers en ijzerchelatoren. Helaas heeft dit tot op heden nog niet geleid tot een vermindering van het optreden van late hartschade.

Integendeel zelfs, gezien het feit dat patiënten langer blijven leven (door verbeterde anti-tumor therapie, zal de incidentie van hartfalen na anthracycline bevattende chemotherapie alleen maar toenemen. Vandaar dat er een noodzaak blijft een oplossing te vinden voor dit grote klinische probleem.

HOOFDSTUK 2 – PILOT STUDIE BIOMARKERS In dit hoofdstuk worden de uitkomsten van een pilotstudie beschreven waarin diverse biomarkers, die mogelijk geschikt zijn voor de vroege detectie van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit, werden onderzocht in een groep patiënten die voor diverse vormen van kanker anthracyclines toegediend kregen. De belangrijkste bevindingen in dit hoofdstuk zijn dat na toediening van anthracyclines verlenging van het QT-interval en een vrijwel directe stijging van het NT-proBNP optreedt. Dit suggereert dat deze markers mogelijk geschikt zijn voor de vroege detectie van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit.

HOOFDSTUK 3 – VRIJ IJZER NA ANTHRACYCLINE BEVATTENDE CHEMOTHERAPIE IJzer (en dan met name in zijn niet eiwitgebonden vorm) lijkt belangrijk in het mediëren van de schadelijke effecten van anthracyclines. In dit hoofdstuk wordt de aanwezigheid van vrij ijzer na het toedienen van anthracycline bevattende chemotherapie bekeken. Het blijkt dat het toedienen van anthracycline-bevattende chemotherapie grote invloed heeft op het ijzermetabolisme. Vrijwel direct na het toedienen van anthracyclines ontstaat er een overschot aan ijzer. Dit blijkt uit het feit dat er een stijging zichtbaar is van de hoeveelheid (transferrine-gebonden) ijzer en dat de ijzerverzadiging van transferrine vrijwel 100% is. Aangezien met name eiwit in zijn niet gebonden vorm theoretisch van belang lijkt voor het veroorzaken van vrije radicalen gemedieerde schade is er gekeken naar de aanwezigheid van dit vrije ijzer. Het blijkt dat er direct na toediening ook een toename is van vrij ijzer. Dit ijzer is mogelijk beschikbaar voor toxische reacties waarin vrije radicalen kunnen ontstaan en kan op die manier schade aan de hartspier geven.

HOOFDSTUK 4 – QT INTERVAL VARIABILITEIT Verlenging van het QT/QTc wordt gezien als een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van arythmieën. Geneesmiddel geïnduceerde QT/QTc

tijd verlenging is een belangrijke reden om nieuwe geneesmiddelen niet toe laten tot de markt. Uit recent onderzoek blijkt dat de voorspellende waarde van verlenging van het QT/QTc interval voor het daadwerkelijk optreden van arythmieën beperkt is. Om die reden is er gezocht naar andere markers. Een belangrijke risicofactor voor het optreden van arythmieën blijkt de afname van de capaciteit van de cardiale celmembraan om te kunnen repolariseren: de zogenaamde repolarisatiereserve. Eén van de uitingen hiervan blijkt een toename van de slag-tot-slag variatie van het QT-interval. Uit onderzoek in diermodellen blijkt dat een toename van slag-tot-slag variatie in QT interval het optreden van arythmieën induceert.

Het is bekend dat anthracyclines na toediening arythmogeen kunnen zijn, het precieze mechanisme is echter niet bekend. In dit hoofdstuk wordt bekeken of er na het toedienen van anthracyclines een verandering is van de slag-tot-slag variatie van het QT-interval. Inderdaad blijkt de slag-tot-slag variatie in het QT interval toe te nemen na de toediening van anthracyclines, hetgeen aan toont dat anthracyclines kennelijk de repolarisatiereserve beïnvloeden. Mogelijk is dit een verklaring voor de bij anthracyclines geobserveerde arythmogeniciteit.

HOOFDSTUK 5 EN 6 - FARMACOKINETIEK LANGWERKEND

SUPER-OXIDE DISMUTASE (PC-SOD) Theoretisch is één van de manieren om te beschermen tegen schade veroorzaakt door vrije radicalen het toedienen van exogene vrije radicalenvangers. Superoxide dismutase (SOD) is het enzym dat de reactie waarin het toxische superoxide radicaal wordt omgezet in waterstofperoxide catalyseert ($O_2^{\bullet-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$). Een nadeel van exogeen SOD is dat de halfwaardetijd kort is en dat het een beperkte affiniteit heeft voor de celmembraan. Om die reden is PC-SOD, een recombinant superoxide dismutase, waaraan 4 lecithine staarten zijn gekoppeld, ontwikkeld. Preklinisch onderzoek liet zien dat PC-SOD een 4-voudige hogere affiniteit had voor de celmembraan en een 100-200-voudige hogere activiteit dan normaal SOD. Wij lieten zien dat PC-SOD circa 20 uur actief blijft in gezonde vrijwilligers, hetgeen PC-SOD mogelijk geschikt maakt als beschermend agens tegen ziekten veroorzaakt door vrije radicalen overproductie. De kinetiek van geneesmiddelen kan verschillen tussen

Kaukasiërs en Japanners, vandaar dat al vroeg in het ontwikkelingsproces de kinetiek moet worden vergeleken. In hoofdstuk 6 wordt beschreven dat de kinetiek van PC-SOD in Kaukasiërs en Japanners vergelijkbaar is.

HOOFDSTUK 7 - EFFECTIVITEIT PC-SOD IN VROUWELIJKE BORSTKANKER PATIËNTEN

In dit hoofdstuk wordt de werkzaamheid van PC-SOD onderzocht in vrouwelijke borstkanker patiënten, die een combinatie van adriamycine (een anthracycline) en cyclofosfamide kregen als adjuvante behandeling. Voor de beoordeling van de werkzaamheid werd gebruik gemaakt van een model met meerdere biomarkers, gebaseerd op de pathofysiologie van anthracycline-geïnduceerde hartschade. Hiervoor werden er (bio) markers die kenmerkend zijn voor hartschade, vrije radicalen overproductie en voor de ontstekingsreactie (welke gepaard gaat met de anthracycline geïnduceerde hartschade) geselecteerd. Gebruikmakend van dit model blijkt PC-SOD niet werkzaam als beschermende stof tegen anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit. Hiervoor zijn een aantal redenen te noemen: de belangrijkste zijn dat de pathofysiologie van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit waarschijnlijk ingewikkelder is dan eerder werd aangenomen en dat het wegvangen van vrije radicalen alleen mogelijk onvoldoende bescherming biedt. Een andere reden zou kunnen zijn dat PC-SOD een nauwe therapeutische range heeft.

Samenvattend wordt in dit proefschrift een op de pathofysiologie van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit gebaseerd evaluatiemodel beschreven. Een uitgebreide set biomarkers, die inzoomen op verschillende aspecten van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit, waaronder cardiale schade en remodelering, vrije radicalen overproductie en de ontstekingsreactie die gepaard gaat met de schade. Met name de markers specifiek voor cardiale schade lijken geschikt voor vroege detectie van anthracycline-geïnduceerde hartschade. In het tweede deel van het proefschrift wordt de ontwikkeling van een nieuwe vrije radicalen vanger tegen anthracycline geïnduceerde hartschade gepresenteerd. Gebruikmakend van het eerder genoemde model blijkt dit middel niet effectief. Dit suggereert dat een bredere kijk op het mechanisme van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit noodzakelijk is.