

## Door doxorubicine veroorzaakte cardiotoxiciteit bij kinderen

Het zeer lezenswaardige artikel van Pilon et al. bevat enkele slordigheden.<sup>1</sup>

1. In de titel is het woord cardiotoxiciteit foutief gebruikt en had vervangen moeten worden door het woord cardiomyopathie: doxorubicine is cardiotoxisch en veroorzaakt cardiomyopathie.

2. Het is onjuist cardiomyopathie gelijk te stellen aan decompensatio cordis. De schrijvers stellen met een verwijzing naar het werk van Bristow et al.,<sup>2</sup> dat histologische veranderingen in het hartbiopt al te zien zijn bij een cumulatieve doxorubicinedosis van 240 mg/m<sup>2</sup>. Bij deze cumulatieve dosis is er doorgaans nog geen decompensatio cordis. Dit is het klinische beeld van het laatste stadium in een al vergevorderde doxorubicine-cardiomyopathie, waarbij een groot aantal hartspiercellen gedegeneerd is tot bindweefsel. Dit verklaart ook het slechte resultaat van de medicamenteuze behandeling in dit geval.

3. Verwijzend naar deze publikatie van Bristow et al., stellen de schrijvers, dat er een slechte correlatie is tussen de histologische veranderingen van het hartbiopt en de hartfunctie-bepaling met de systolische tijdsintervallen (STI). Bristow doet echter weinig recht aan het STI-onderzoek; de STI-bepalingen werden slechts een enkele maal verricht bij elke patiënt tijdens de behandeling met doxorubicine en doorgaans niet gelijktijdig met de hartbiopsie.

4. Op welke wijze de hartfunctie door Pilon et al. zelf is onderzocht, wordt niet duidelijk beschreven in de ziektegeschiedenissen. Een ECG en een thoraxfoto zijn weinig geschikte methoden om het stadium van de cardiomyopathie te beoordelen. Hoe de hartfunctie gecontroleerd kan worden, hangt af van de apparatuur die ter beschikking staat. Indien men beschikt over zowel apparatuur voor carotiscurve als voor echocardiografie, is het mij niet duidelijk, waarom men aanbeveelt de hartfunctie te controleren met de carotiscurve tijdens een gedeelte van de behandeling met doxorubicine. Met de carotiscurve kan alleen de STI van de linker kamer worden beoordeeld. Het echocardiogram, dat in geoefende handen evenveel tijd kost als het carotiscurve-onderzoek, geeft een groot aantal, elkaar complementerende, gegevens over de hartfunctie: STI van beide kamers, de grootte van de linker kamer en voorkamer, en de verkortingsfractie van de linker kamer. Op deze wijze kan men reeds afwijkingen in de hartfunctie aantonen bij een cumulatieve doxorubicinedosis van 250 mg/m<sup>2</sup>. Het echocardiogram moet worden onderzocht op een vast tijdstip, bijv. 3 tot 4 weken, na elke doxorubicine-toediening. Tijdens een cytostatica-behandeling komt het namelijk regelmatig voor, dat de behandeling tijdelijk moet worden uitgesteld. Ik ben het overigens geheel eens met de schrijvers, dat de hartfunctie bepalend is voor het staken van de behandeling met doxorubicine. De maximale cumulatieve dosis van 550 mg/m<sup>2</sup> mag overschreden worden, wanneer de hartfunctie binnen acceptabele grenzen ligt.

5. Figuur 2 laat niet zien op welke wijze het STI-onderzoek wordt verricht met de carotiscurve! PEP wordt namelijk niet direct gemeten, maar moet worden berekend via de elektromechanische systole: QA<sub>2</sub>, de tijd van het

begin van het QRS-complex tot aan de sluiting van de aortaklep in het fonocardiogram: PEP = QA<sub>2</sub> - LVET.<sup>3</sup>

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Pilon JW, Naeff MSJ, Taminiau JAJM. Door doxorubicine veroorzaakte cardiotoxiciteit bij kinderen. Ned Tijdschr Geneeskd 1984; 128: 1339-43.
- <sup>2</sup> Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiomyopathy. Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy and cardiac catheterization. Ann Intern Med 1978; 88: 168-75.
- <sup>3</sup> Kesteloot H. Mechanocardiografie. In: Dunning AJ, Meijler FL, Verheugt APM, eds. Nederlands leerboek der cardiologie. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1978: 120-39.

Nordbyhagen (Noorwegen),  
september 1984

F.K. BROCKMEIER

Wij danken collega Brockmeier voor zijn commentaar.

Ad 1. Dit is juist, onze excuses voor deze slordigheid.

2. Zoals in de inleiding vermeld, stellen wij cardiomyopathie niet gelijk aan decompensatio cordis. Dit laatste is wel een gevolg van het eerste. In hoeverre de beschadiging van de hartspier gedeeltelijk reversibel is, is naar onze mening, zeker bij kinderen, nog niet duidelijk.

3. Deze opmerking is terecht. Uit het onderzoek van Bristow blijkt slechts dat morfologische veranderingen, zoals worden gevonden bij hartbiopsie, niet correleren met de functionele waarden van het STI-onderzoek bij een zelfde cumulatieve dosis van doxorubicine.

4. De controle van de hartfunctie is zeker afhankelijk van de beschikbare apparatuur maar ook van de beschikbare medewerkers. Bij de patiënten A en B werd slechts een enkele maal een ECG en een thoraxfoto gemaakt, dit enerzijds door onbekendheid met het beeld en anderzijds wegens het feit dat wij nog niet de beschikking hadden over apparatuur voor het maken van carotiscurven en echocardiogrammen. Bij patiënt C werd als routine voor de doxorubicinetoediening een ECG vervaardigd. Achteraf had, gezien het laatste ECG, de doxorubicinetoediening beter gestaakt kunnen worden. Bij patiënt D ontstond de decompensatie bij een relatief lage dosering. Bij haar werden tevoren nooit ECG-afwijkingen gevonden. Hoe de controle van de hartfunctie tijdens behandeling met doxorubicine wordt verricht, hangt sterk af van lokale verhoudingen. Een echocardiogram maken vereist meer kennis en kunde dan het maken van een ECG en een carotiscurve. Het eerste zal doorgaans door een (kinder)cardioloog gebeuren. Het laatste door dezelfde functie-assistente die het ECG vervaardigt. Aangezien de meeste kinderen van ver komen, streven we naar een zo compact mogelijke behandeling. Daarin past niet altijd het maken van een echocardiogram. Of het voordelen oplevert reeds bij lage cumulatieve dosering afwijkingen op te merken zonder dat daaraan de consequentie wordt verbonden dat de doxorubicinetoediening wordt gestaakt, is maar de vraag. Bristow komt in een recenter artikel zelfs tot de conclusie dat bij patiënten zonder hartafwijking geen cardiologische controle nodig is, alleen dosisbeperking van doxorubicine tot 450 mg/m<sup>2</sup> is voldoende.

5. Geen commentaar.

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Bristow RM, Lopez MB, Mason JW, et al. Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. Cancer 1982; 50: 32-41.

Alkmaar, oktober 1984

J.W. PILON  
M.S.J. NAEFF  
J.A.J.M. TAMINIAU