

3.7.2 Kardiotoxizität nach antineoplastischer Therapie

H. Henß

Def: kardiale Schädigung durch Therapie maligner Erkrankungen

ICD-10: I 42.9, I 50.9, I 20.9

Ep: *Inzidenz*
4–50 % aller Patienten nach Chemotherapie, abhängig von Risikofaktoren

Risikofaktoren

- Alter (sehr alte oder sehr junge Patienten)
- Geschlecht (Frauen > Männer)
- genetische Faktoren (Genpolymorphismen)
- präexistente Erkrankungen (Diabetes, Herzkrankheiten), Rauchen
- Art der Therapie (hohes Risiko z. B. nach Anthrazyklinen)
- Dosis und Applikation der Therapie (hohe Dosen, Bolusgabe)
- gleichzeitige oder vorherige Strahlentherapie des Thorax oder Mediastinums

Pg: *Mechanismen*

- Je nach verwendeter Therapie werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert:
- oxidativer Stress: myokardiale Schädigung durch freie Radikale bei Umwandlung von Anthrazyklinen in Anthrazyklin-Semichinonkomplexe
 - Einfluss von Anthrazyklinen auf Kalziumhaushalt → Änderung des mitochondrialen Kalziumtransports → Gewebeschädigung
 - Wirkung auf Ionenkanäle (z. B. hERG-Kanal) durch niedrigmolekulare Verbindungen → Störung des Kaliumtransports → QT-Verlängerung, Arrhythmien, Torsade-de-pointes
 - metabolische Mechanismen: Lipidperoxidation an der Mitochondrienmembran der Kardiomyozyten
 - Koronarspasmen: z. B. unter Antimetaboliten wie 5-Fluorouracil, Capecitabin
 - vermehrte Thrombozytenaggregation unter Cisplatin → Koronarverschluss
 - Zerstörung subzellulärer Organellen (Mikrotubuli, Mitochondrien) durch Taxane
 - therapieassoziierte Hypertonie, u. a. bei Bevacizumab, Multikinase-Inhibitoren, Langzeit-Steroidtherapie
 - Hemmung kardiomyozytärer Reparaturmechanismen durch HER2-Inhibition (Trastuzumab, Lapatinib) → Linksherzinsuffizienz, z. T. reversibel
 - Schädigung unter bzw. nach Strahlentherapie

Klass: Ausmaß bzw. Stadieneinteilung der Toxizität nach NCI CTCAE (⇌ Kap. 1.10)

Sy: *Manifestationsformen*

- Störungen der Reizleitung → Arrhythmien, QT-Verlängerung, ST-Verlängerung
- myokardiale Schädigung → Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie
- vaskuläre Schädigung → Ischämien/Angina pectoris/Myokardinfarkt; hämorrhagische Myokardnekrose
- (hämorrhagische) Perikarditis, Perikarderguss
- Myokarditis und endomyokardiale Fibrose

Unterscheidung nach Dynamik des Auftretens

- akute Kardiotoxizität (bei Therapieeinleitung): Rhythmusstörungen (supraventrikuläre, seltener ventrikuläre Arrhythmien), Perikarditis (in der Regel reversibel), ischämische Störungen
- Frühtoxizität (unter Therapie): Herzinsuffizienz (je nach Pathogenese zum Teil reversibel), entzündliche oder ischämische Veränderungen (Myokarditis, Angina pectoris, Myokardinfarkt), Arrhythmien
- späte/chronische Form (> 1 Jahr nach Therapie): irreversibel, mit Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Myokardfibrose

Dg:*Anamnese, Klinik*

- Anamnese mit Symptombeginn, kardiale Vorgeschichte
- Frage nach vorheriger Chemotherapie und Strahlentherapie
- klinische Untersuchung (Ödeme, kardiale / pulmonale Untersuchung)

Labor

- Enzyme (CK, LDH), Troponin I (TnI), pro-BNP
- Elektrolyte, Nierenfunktion
- Entzündungsparameter

Kardiologische Diagnostik

- EKG

Bildgebung

- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- kardiologische Bildgebung: Echokardiografie, ggf. Radionuklidventrikulografie, Magnetresonanztomografie/MRT (kardiale Computertomografie qualitativ besser, jedoch höhere Strahlenbelastung)

Histologie

Ggf. Myokardbiopsie (invasive Maßnahme, nur bei gezielter Fragestellung)

DD:

- koronare Herzkrankheit (KHK)
- kardiale Erkrankungen anderer Genese

Th:*Therapeutische Grundsätze*

1. Standardtherapie entsprechend kardialer Störung (z.B. antiarrhythmische Therapie, Blutdrucksenkung, Diurese, Thrombozyten-Aggregationshemmer, Herzinsuffizienzbehandlung)
2. bei schwerer Kardiomyopathie und langer kompletter Remission der malignen Grunderkrankung: ggf. Herztransplantation erwägen
3. *Prophylaxe ist die wichtigste Maßnahme:*
 - maximale Summendosis bei Anthrazyklinen beachten, regelmäßiges Monitoring vor und nach jeder Anthrazyklintherapie
 - Einsatz liposomaler Anthrazykline (z. B. CaeLyx[®], Myocet[®]) bei Risikopatienten: liposomale Formulierung mit reduzierter Aufnahme in Herzmuskelgewebe → Kardiotoxizität ↓. Nachteil: deutlich höhere Kosten
 - ACE-Hemmer: kardioprotektiv, unter Enalapril / Carvedilol deutlich geringerer Abfall der linksventrikulären Funktion (gegenüber LVEF-Reduktion > 10 % bei 37 % der Patienten in einer Kontrollgruppe)
 - Dexrazoxane: kardioprotektiv, intrazellulärer Chelatbinder mit Verhinderung der eisenabhängigen Radikalbildung; keine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Anthrazyklinen. Gabe 30 min vor Anthrazyklin als 15-minütige Infusion. Zugelassen zum Einsatz mit Anthrazyklinen beim Mammakarzinom. Verstärkte Myelosuppression, erhöhtes Risiko von Zweitneoplasien möglich.

- Prg:** Die Prognose der manifesten chronischen Kardiomyopathie, insbesondere nach Anthrazyklinen, ist ungünstig. Mortalität 20–50 % innerhalb von 2 Jahren. Valide prognostische Marker sind vor allem Troponin I (nachweisbare Spiegel nach 3 Monaten) und Echokardiografie (Abnahme der myokardialen systolischen longitudinalen Kontraktion, „longitudinal strain“)
- Na:** Nach anthrazyklinhaltiger Therapie auch Jahre später kardiale Komplikationen möglich (Kinder) → regelmäßige Kontrolle. Bei manifester Herzinsuffizienz: symptomatische Therapie
- Lit:**
1. Bhawe M, Shah AN, Akhter N et al. An update on the risk prediction and prevention of anti-cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Curr Opin Oncol* 2014;26:590–9.
 2. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 7):v155–66.
 3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:547–58.
 4. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:332–44.
 5. Ghigo A, Li M, Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863:1916–25.
 6. Hamo CE, Bloom MW. Getting to the heart of the matter: An overview of cardiac toxicity related to cancer therapy. *Clin Medicine Insights Cardiol* 2015;9(S2):47–51.
 7. Lenihan DJ, Oliva S, Chow EJ et al. Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer* 2013;119 (11 suppl):2131–42.
 8. Sawaya H, Sebag I, Plana JC et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375–80.
 9. Schliitt A, Jordan K, Vondermark D et al. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:161–8.
- Web:**
- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1. www.onkosupport.de | AG Supportive Maßnahmen Onkologie |
| 2. www.chemocare.com | Chemocare.com |
| 3. www.rote-liste.de | Rote Liste, Arzneimittelinformationen |

Kardiotoxizität von antineoplastischen Verbindungen (1)

Substanz	Risiko	Inzidenz	Maximale kumulative Dosis	Symptome	Bemerkungen
Alemtuzumab	+	15 %	k. A.	Herzinsuffizienz, Arrhythmien, linksventrikuläre Dysfunktion	
Amsacrin	+	1 %	k. A.	Arrhythmien, Herzinsuffizienz	Vorsicht bei Hypokaliämie
Arsentrioxid	+++	> 50 %	k. A.	QT ↑, AV Block, Torsade de pointes	
Bevacizumab	+	20 %	k. A.	Thromboembolien, Hypertonie, in Einzelfällen Herzinsuffizienz	mit Anthrazyklinen bis zu 35 % Herzinsuffizienz
Capecitabin	+	6 %	k. A.	Koronar spasmen, Angina pectoris	Risiko ↑ bei vorbestehender KHK
Cisplatin	+	1–2 %	k. A.	Tachykardie, Linksschenkelblock, akute Ischämien	Hypertonie, Raynaud-Phänomen möglich
Cyclophosphamid	++	20 %	k. A.	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Tamponade	bei Dosierung > 150 mg/kg
Cytarabin	+	selten	k. A.	Perikarderguss, Tamponade	bei Hochdosistherapie (> 3 g/m ²)
Dasatinib	+	2 %	k. A.	Herzinsuffizienz, Perikarderguss	z. T. unter Therapie rückläufig
Doxorubicin	++	30 %	≤ 550 mg/m ²	früh: EKG-Veränderungen, Rhythmusstörungen spät: Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz	
Docetaxel	+	0,5 %	k. A.	Arrhythmien, Ischämie-Symptomatik	Anthrazyklin-Kardiotoxizität ↑
Epirubicin	++	20 %	≤ 900 mg/m ²	früh: EKG-Veränderungen, Rhythmusstörungen spät: Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz	
Etoposid	+	1–2 %	k. A.	Arrhythmien, Ischämien	
5-Fluorouracil	++	8 %	k. A.	Koronar spasmen, Angina pectoris	Risiko bei Infusion größer; Risiko erhöht bei Einzeldosis > 800 mg/m ²

(+) geringes Risiko, + Risiko, ++ deutliches Risiko, +++ erhebliches Risiko, k. A. keine Angabe, KHK koronare Herzkrankheit

Kardiotoxizität von antineoplastischen Verbindungen (2)

Substanz	Risiko	Inzidenz	Maximale kumulative Dosis	Symptome	Bemerkungen
Idarubicin	+	10 %	150 mg/m ²	früh: EKG-Veränderungen, Rhythmusstörungen gen spät: Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz	Kardiotoxizität geringer als bei anderen Anthrazyklinen
Ifosfamid	++	17 %	k.A.	Tachyarrhythmien, Perikarderguss, Herzinsuffizienz	Bei > 12500 mg/m ² Einzeldosis
Imatinib	(+)	2 %	k.A.	Ödeme, Abnahme Ejektionsfraktion	i. d. R. asymptomatisch
Lapatinib	(+)	1,6 %	k.A.	Reduktion Ejektionsfraktion	
Mitomycin C	+	10 %	< 80 mg	Herzinsuffizienz, Ischämie	bei Einzeldosen > 30 mg/m ²
Mitoxantron	++	3 %	≤ 160 mg/m ²	Arrhythmien, Herzinsuffizienz	
Nilotinib	+	1 %	k.A.	QT-Verlängerung, Ödeme, Myokardinfarkt	
Paclitaxel	+	1 %	k.A.	Arrhythmien, Bradykardien	Anthrazyklin-Kardiotoxizität ↑
Pazopanib	+	14–40 %	k.A.	Hypertonie, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, QT-Verlängerung	
Pentostatin	+	6 %	k.A.	Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz	
Sorafenib	+	56 %	k.A.	Ischämien, Hypertonie	
Sunitinib	+	44 %	k.A.	Ischämien, Herzinsuffizienz	
Thalidomid	(+)	k.A.	k.A.	Bradykardien	
Trastuzumab	++	7 %	k.A.	LVEF ↓, Herzinsuffizienz	v. a. mit Anthrazyklinen
Tretinoin	+	10 %	k.A.	Perikarderguss, Arrhythmien	im Rahmen des RAS
Vandetanib	+	10–20 %	k.A.	QT-Verlängerung	
Vincristin	(+)	10 %	k.A.	Ischämien, Arrhythmien, Kardioneuropathie	
Vinblastin	+	15 %	k.A.	Ischämien, Arrhythmien, Kardioneuropathie	
Vinorelbin	(+)	10 %	k.A.	Ischämien, Arrhythmien, Kardioneuropathie	

(+) geringes Risiko, + Risiko, ++ deutliches Risiko, +++ erhebliches Risiko, k.A. keine Angabe, RAS Retinoid Acid Syndrome