Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der modernen medikamentösen Krebstherapie

Stephan Zbinden[a,b], Michael Bühlmann[a,c], Stefan Aebi[a,c], Thomas M. Suter[a,b]

[a] Kardio-Onkologie, Inselspital, Bern, [b] Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern, [c] Universitätsklinik für Onkologie, Inselspital, Bern

Quintessenz

- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der modernen onkologischen Therapie sind ein zunehmendes Problem und umfassen die kardiale Dysfunktion und Ischämie, arterielle Hypertonie, Thromboembolien und Arrhythmien.
- Bei den zytotoxischen Chemotherapeutika sind die *Anthrazykline* bezüglich kardiovaskulärer Nebenwirkungen am wichtigsten; sie führen dosisabhängig zu einer progressiven Kardiomyopathie, die typischerweise erst Jahre bis Jahrzehnte nach der initialen Behandlung manifest wird.
- Bei den aktuell verwendeten Signalinhibitoren haben vor allem *Anti-HER2-Therapeutika* und *Angiogenese-Inhibitoren* kardiovaskuläre Nebenwirkungen; Erstere können zu einer akuten, meist reversiblen kardialen Dysfunktion führen, Letztere verursachen arterielle Hypertonie, Thromboembolien und kardiale Dysfunktion.
- Ein interdisziplinäres Vorgehen unter Einbezug des Primärversorgers sowie von Onkologen und Kardiologen ist für Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen vor onkologischer Therapie oder bei Nebenwirkungen unter Therapie angezeigt.

Einleitung

Die Mortalität der meisten malignen Erkrankungen hat über die vergangenen zwei Jahrzehnte kontinuierlich abgenommen, unter anderem dank verbesserten medikamentösen Therapien. Neben den klassischen zytotoxischen Krebsmedikamenten und den endokrinen Therapien werden seit einigen Jahren auch Signalinhibitoren verwendet. Diese werden in Ergänzung zu oder anstelle von zytotoxischen Chemotherapeutika eingesetzt. Sowohl Zytostatika als auch Signalinhibitoren können kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie myokardiale Dysfunktion, Ischämie, arterielle Hypertonie, Thrombosen und Arrhythmien verursachen, die vor allem in der vorbeugenden, sogenannt adjuvanten Therapie wichtig werden (Tab. 1). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen nimmt zu, weil Krebspatienten heute länger überleben und zunehmend älter werden, die Signalinhibitoren Überlebensfaktoren auch in Nicht-Krebszellen hemmen und die onkologische Therapie oft langfristig verabreicht wird. Dieser Artikel beschreibt kardiovaskuläre Nebenwirkungen neuer Onkologika, wobei wir auch kurz auf die zytotoxischen Chemotherapeutika und die endokrine, onkologische Therapie eingehen.

Stephan Zbinden

Die pathophysiologischen Mechanismen der kardiovaskulären Nebenwirkungen sind vielfältig und teilweise wenig erforscht. Die kardiale kontraktile Dysfunktion beispielsweise scheint zwei verschiedene Ursachen zu haben: einerseits eine irreversible Schädigung der Herzmuskelzellen, die zu progressiver Herzinsuffizienz mit meist schlechter Prognose auch Jahre nach der Chemotherapie führen kann (auch Typ-1-Kardiotoxizität genannt, typisch für Anthrazykline), anderseits eine meist passagere Kontraktilitätsverminderung mit wahrscheinlich guter Prognose (Typ-2-Kardiotoxizität), typisch für Signalinhibitoren [1]. Allerdings fehlen bei der erst in den vergangenen Jahren beobachteten Typ-2-Kardiotoxizität Langzeitverläufe. Ähnlich komplex und wenig erforscht sind die Pathophysiologie der durch Angiogenese-Inhibitoren induzierten Hypertonie und die Thromboembolien.

Zytotoxische Chemotherapeutika

Anthrazykline

Die Anthrazykline (Tab. 1) bilden die Grundlage zahlreicher Chemotherapieprotokolle, sowohl bei soliden wie auch hämatologischen malignen Erkrankungen. Ihre Verwendung wird allerdings häufig durch Toxizität limitiert, wobei die Kardiotoxizität die wichtigste irreversible Nebenwirkung ist und ab einer Dosierung von 400 mg/m² Doxorubicin-Äquivalent bei 5% der Patienten in Form einer Herzinsuffizienz auftritt [2]. Höhere kumulative Dosen führen zu einem steilen Anstieg der Herzinsuffizienzhäufigkeit mit einer hohen Morbidität und Mortalität. Speziell Kleinkinder (<7-jährig), Ältere (>65-jährig) und Personen mit einer Hypertonie sowie Patienten mit kardialen Vorerkrankungen oder zusätzlicher thorakaler Radiotherapie haben ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität. So haben mit Anthrazyklinen und Radiotherapie behandelte Hodgkin-Patienten nach 15–20 Jahren ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko, an einem kardialen Leiden zu erkranken. Oxidativer Stress, der durch Anthrazykline erhöht wird, ist im Myokard für den Zellverlust verantwortlich; neuere galenische Formen (z.B. liposomales Doxorubicin) oder Chelatoren wie Dexrazoxane können die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen vermindern. Liposomales Doxo-

Stephan Zbinden: Research funding (Hoffmann La Roche LTD), Speakers Bureau (Sanofi-Aventis) und «Unrestricted Grant» von Pfizer AG, Zürich. Thomas M. Suter: Research funding/grants (Hoffmann La Roche LTD), Consultant/Advisor (Hoffmann La Roche, GlaxoSmithKline, Pfizer, Bayer/Onyx), Speakers Bureau (Hoffmann La Roche, Sanofi-Aventis). Stefan Aebi: Consultant od. Advisory Role (Novartis, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb). Michael Bühlmann hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

Tabelle 1. Übersicht der wichtigsten kardiovaskulären Nebenwirkungen von ausgewählten Chemotherapeutika und Signalinhibitoren.

Substanz	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Bemerkungen/Häufigkeit
Zytotoxische Chemotherapeutika		
Anthrazykline		Kardiomyopathie/CHF dosisabhängig:
Doxorubicin (Adriblastin®)	Kardiomyopathie, progressive CHF, Arrhythmien, Perikarditis (akut)	Doxorubicin: 5% bei kum. Dosis von 400 mg/m² 26% bei 550 mg/m²
Liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	Weniger Kardiomyopathie	
Epirubicin (Farmorubicin®)	Kardiomyopathie	Epirubicin: 2% bei 720 mg/m²
Paclitaxel (Taxol®)	Bradykardie, evtl. myokardiale Dysfunktion zusammen mit Trastuzumab	
Cyclophosphamid (Endoxan®)	Selten Myokarditis, Perikarditis	
5-Fluorouracil (Efudix®)	Koronarspasmus, Myokardinfarkt	
Capecitabin (Xeloda®)		
Cisplatin (Platinol®)	Koronarspasmus, Myokardinfarkt	
Signalinhibitoren		
Anti-HER2-Therapeutika		
Trastuzumab (Herceptin®)	Myokardiale Dysfunktion, Kardiomyopathie (v.a. mit Anthrazyklinen)	Trastuzumab: Dysfunktion 3–18%, CHF bis 4%
Lapatinib (Tyverb®)		Lapatinib: evtl. weniger kardiotoxisch
Angiogenese-Inhibitoren		*HTN* / *TE* / *MD/CHF*
Bevacizumab (Avastin®)	Arterielle Hypertonie, Thromboembolien (arteriell/venös), myokardiale Dysfunktion, CHF, QT-Verlängerung	Bevacizumab: 6–19% / –12% / –3% ?
Sorafenib (Nexavar®)		Sorafenib: 6–23% / –4% / ?
Sunitinib (Sutent®)		Sunitinib: 4–47% / –4% / 8–15%
BCR-ABL-Inhibitoren		
Imatinib (Glivec®)	Ödeme, selten myokardiale Dysfunktion, QT-Verlängerung	Keine zuverlässigen Angaben in Literatur bezüglich CHF
Dasatinib (Sprycel®)		
Nilotinib (Tasigna®)		

CHF = Herzinsuffizienz; HTN = arterielle Hypertonie; TE = Thromboembolien; MD/CHF = myokardiale Dysfunktion/Herzinsuffizienz.

rubicin ist allerdings teurer, in der adjuvanten Therapie nicht genügend erforscht und mit anderen Nebenwirkungen behaftet; Dexrazoxane ist in der Schweiz nicht zugelassen. Ob Epirubicin bei äquieffektiver Dosierung weniger kardiotoxisch ist als Doxorubicin, ist umstritten.

Nicht-Anthrazyklin-Chemotherapeutika

Alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid haben selten kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Tab. 1). In höherer Dosierung können sie bei 1–2% der Patienten zu einer hämorrhagischen Myokarditis mit konsekutiver kardialer Dysfunktion führen. Antimikrotubuli-Substanzen wie Paclitaxel führen vor allem akut zu Bradykardien. In Kombination mit Anthrazyklinen und wahrscheinlich auch mit Trastuzumab erhöhen sie das Risiko einer kontraktilen Dysfunktion, möglicherweise über eine Veränderung der Phamakokinetik von Anthrazyklinen bzw. über einen direkten Effekt auf die kontraktilen Proteine.

Signalinhibitoren

In den vergangenen Jahren haben «zielgerichtete» Onkologika («targeted therapeutics») bei der Behandlung von malignen Erkrankungen an Bedeutung gewonnen. Diese umfassen Antikörper und grösstenteils oral verabreichbare Tyrosinkinase-Inhibitoren und werden meist über Monate bis Jahre verwendet.

Anti-HER2-Therapeutika (Trastuzumab [Herceptin®]; Lapatinib [Tyverb®])

Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der bei der Behandlung vom HER2-positivem Mammakarzinom und künftig auch bei gastroösophagealen Tumoren eingesetzt wird. Trastuzumab alleine hat nur wenig kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wird aber beim Mammakarzinom meist nach einer Behandlung mit Anthrazyklinen oder in Kombination mit Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel) verwendet. Dabei kann es zu einer linksventrikulären Dysfunktion kommen, die vereinzelt auch zu schwerer Herzinsuffizienz und Todesfällen geführt hat. Das Risiko dieser Komplikation hängt vom gewählten Therapieschema ab und beträgt zwischen 0,4 und 3,6% für schwere Herzinsuffizienz und zwischen 3 und 18% für asymptomatische, systolische Dysfunktion [3]. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderem die gleichzeitige oder vorgängige Anthrazyklintherapie, ein kurzes Intervall zwischen Chemo- und Trastuzumabtherapie, eine vorbestehende linksventrikuläre Dysfunktion, höheres Alter und Übergewicht [3]. Bei den meisten Patienten ist die kardiale Dysfunktion reversibel, und bei Verlaufsbeobachtungen über 3,5 Jahre wurde bis anhin keine Progression beobachtet. Entsprechend kann es gerechtfertigt sein, selbst bei kontraktiler Dysfunktion Trastuzumab weiterzuführen, sofern keine oder nur wenige Symptome bestehen und die linksventrikuläre Auswurffraktion nicht unter 40% fällt [4]. Ob der

orale EGFR/HER2-Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib ein ähnliches kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil hat wie Trastuzumab, ist aktuell schwierig abzuschätzen. Erste Daten weisen daraufhin, dass Lapatinib weniger kardiotoxisch sein könnte. Ein adäquater Vergleich mit Trastuzumab wird erst aufgrund der aktuell laufenden prospektiven Studien möglich sein.

Angiogenese-Inhibitoren

Das Wachstum eines soliden Tumors benötigt eine suffiziente Blutversorgung, die unter anderem von humoralen Faktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) abhängt. Angiogenese-Inhibitoren neutralisieren entweder selektiv VEGF (Antikörper) oder hemmen die VEGF-Rezeptoren (Tyrosinkinase-Inhibitoren). VEGF und deren Signalkaskaden spielen aber auch in der kardiovaskulären Biologie eine wichtige Rolle, indem sie den Gefässtonus modulieren, Endothelzellen schützen und das Kollateralenwachstum im Falle einer Ischämie stimulieren [5]. Entsprechend verursachen alle Angiogenese-Inhibitoren kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie arterielle Hypertonie, Thromboembolien und unter gewissen Umständen auch myokardiale Dysfunktion.

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF und wird bei verschiedenen soliden Tumoren eingesetzt. Bevacizumab führt bei 9–16% der therapierten Patienten zu einer behandlungsbedürftigen Hypertonie (Grad-3-Hypertonie) und bei 1% zu einer hypertensiven Krise (Grad-4-Hypertonie) [6]. Diese hypertonen Blutdruckwerte können bereits früh nach Therapiebeginn auftreten und zu einer kardialen Dekompensation führen. Meist lässt sich durch Gabe von Antihypertensiva (Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Alpha-/Betablocker oder Diuretika) eine adäquate Blutdruckkontrolle erreichen, gelegentlich muss aber Bevacizumab abgesetzt werden [7]. Weitere wichtige kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Bevacizumab sind arterielle (bis 11%) und venöse (bis 12%) Thrombembolien, wahrscheinlich bedingt durch Inhibition der Endothelregeneration. Aktuell gibt es keine Hinweise, dass plättchenhemmende Medikamente oder Antikoagulantien zur Prophylaxe eingesetzt werden sollten und deren therapeutische Anwendung könnte limitiert sein durch ein Bevacizumab-assoziiertes erhöhtes Blutungsrisiko. Unklar ist, ob die Inhibition von VEGF auf die vaskuläre Adaption im Falle einer koronaren Ischämie ungünstig ist [6] oder ob Bevacizumab einen direkten Effekt auf die myokardiale Kontraktilität hat. Initiale Studien zeigen wenig klinisch relevante, kontraktile Dysfunktion; vereinzelt wurden allerdings Patienten mit wahrscheinlich (Bevacizumab-induzierter) hypertoniebedingter Herzinsuffizienz beschrieben.

Sunitinib (Sutent®) und Sorafenib (Nexavar®)

Sorafenib und *Sunitinib* sind Tyrosinkinase-Inhibitoren, die den VEGF-Rezeptor, aber auch weitere Signalwege inhibieren. Beide werden bei der Behandlung verschiedener solider Tumoren eingesetzt. Sie werden oral und meist über mehrere Monate verabreicht und haben ein ähnliches kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil wie Bevacizumab. Sorafenib führt bei 6–23% (Grad 3/4) und Sunitinib bei 4–47% (Grad 3) der Patienten zu einer arteriellen Hypertonie [8, 9]. Die Behandlung der Hypertonie kann analog der Bevacizumab-induzierten Hypertonie mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems, Betablockern, Diuretika und Kalziumantagonisten durchgeführt werden. Allerdings werden sowohl Sunitinib wie auch Sorafenib über Cytochrom-P450 metabolisiert und entsprechend sollten Kalziumantagonisten vom Non-dihydropyridine-Typ (Verapamil, Dilitiazem) nicht eingesetzt werden. Thromboembolische Komplikationen mit Sorafenib und Sunitinib sind trotz ihrer anti-VEGF-Aktivität mit bis zu 4%, verglichen mit *Bevacizumab*, relativ selten. Allerdings wurden in einer Phase-3-Studie mit Sorafenib bei Patienten mit Nierenzellkarzinom signifikant mehr myokardiale Ischämieereignisse (2,9 vs. 0,4%) beschrieben. Wie bei Bevacizumab ist es unklar, ob Thrombozytenaggregationshemmer diese Komplikation vermindern. Im Gegensatz zu Bevacizumab scheint Sunitinib einen direkten Effekt auf die kardiale Kontraktilität zu haben, und Patienten mit progressiver Herzinsuffizienz wurden beschrieben. Bei einigen dieser Patienten waren die kardialen Enzyme erhöht, und somit könnte die kardiale Schädigung mit Myokardverlust einhergehen. In einer prospektiven Phase-I/II- und in einer retrospektiven Phase-III-Studie lag die Häufigkeit der symptomatischen Sunitinib-induzierten Herzinsuffizienz zwischen 8 und 15% [8]. In grossen, Multizenter-Phase-III-Studien wurde eine Herzinsuffizienz weniger häufig beobachtet, wobei die Behandlungsdauer in diesen Studien kürzer war. Weitere Analysen und Studien sind notwendig, um das Kardiotoxizitätsrisiko von *Sunitinib* besser abzuschätzen. Basierend auf den vorhandenen Daten scheinen ältere Patienten, Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder kardialer Anamnese (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), einem BMI <25 oder Vorbehandlung mit Antrazyklinen, ein erhöhtes Risiko einer Sunitinib-assoziierten Herzinsuffizienz aufzuweisen [10]. Solche Patienten sollten deshalb besonders vorsichtig überwacht werden. Ob Sorafenib ebenfalls zu einer kardialen Dysfunktion führt, ist aktuell unklar. Im Weiteren kam es bei Patienten, die mit hohen Dosen von Sunitinib behandelt wurden, zur Verlängerung der QT-Zeit, weshalb zusätzliche Medikamente, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern, nur unter strenger Indikationsstellung und EKG-Kontrolle eingesetzt werden sollten.

> Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollten die onkologische Therapie pausiert und spezialärztlicher Rat gesucht werden

BCR-ABL-Inhibitoren

Imatinib (Glivec®), Nilotinib (Tasigna®) und Dasatinib (Sprycel®)

Imatinib mesylate (Glivec®) ist ein Inhibitor des Fusionsproteins BCR-ABL und anderer intrazellulärer Kinasen, der bei Behandlung von chronischen Leuk-

ämien und soliden Tumoren Anwendung findet. Flüssigkeitsretention, periphere und periorbitale Ödeme sind Imatinib-assoziierte unerwünschte Nebenerscheinungen, die auf eine mögliche kardiale Nebenwirkung hindeuten. Tatsächlich fanden sich in einer unizentrischen Beobachtungsserie zehn Patienten mit Imatinib-assoziierter, systolischer Herzinsuffizienz. Allerdings konnte dies in einer retrospektiven Analyse zweier grosser, multizentrischer Studien nicht bestätigen werden [12]. Trotzdem sollten Patienten unter Imatinib klinisch überwacht werden, insbesondere da diese Therapie häufig chronisch verabreicht wird. *Nilotinib* und *Dasatinib* sind zwei Nachfolgeprodukte, wobei Dasatinib ein dem Imatinib ähnliches kardiales Nebenwirkungsprofil aufweist. Beide Medikamente verlängern die QT-Zeit.

Endokrine onkologische Therapeutika

Tamoxifen und Aromatasehemmer (Anastrozol [Arimidex®]; Letrozol [Femara®]; Exemestan [Aromasin®])

Die endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmer (AI) kommt bei der adjuvanten Behandlung des Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms zur Anwendung. Aktuell werden diese Therapeutika mindestens während fünf Jahren verwendet und entsprechend sind nicht nur kurzzeitige, sondern auch langfristige kardiovaskuläre Effekte wichtig. Tamoxifen erhöht als partieller Östrogen-Agonist insbesondere in den ersten zwei Behandlungsjahren das thromboembolische Risiko und führt vermehrt zu tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien. Gleichzeitig hat Tamoxifen

Tabelle 2. Empfehlungen für kardiovaskuläre Vorabklärungen und Verlaufskontrollen für Patienten unter onkologischer Therapie. Die Empfehlungen sind Evidenzklasse C und basieren auf der Interpretation der erhältlichen Literatur durch die Autoren.

Substanz	Vor Therapie	Routineverlaufskontrollen	Massnahmen bei speziellen Situationen
Zytotoxische Chemotherapeutika			
Anthrazykline	Anamnese, Status, EKG LVEF bei kardialen Risikofaktoren oder kardialer Erkrankung	Anamnese, Status LVEF bei Symptomen LVEF nach Therapieabschluss bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren	Kardiale Risikopatienten (s. Text) oder Anschlusstherapie mit Signalinhibitoren: spezialärztliche Konsultation Kardiale Dysfunktion oder Herzinsuffizienz (HI): Troponin, BNP; spezialärztliche Konsultation: Behandlung bei Herzinsuffizienz
Placlitaxel	Anamnese, Status, EKG	LVEF bei Symptomen, wenn gemeinsam mit Trastuzumab	
Cyclophosphamid	Anamnese, Status, EKG		
5-Fluorouracil Capecitabin	Anamnese, Status, EKG	EKG bei Thoraxschmerzen	
Cisplatin	Anamnese, Status, EKG		
Signalinhibitoren			
Anti-HER2-Therapeutika			
Trastuzumab	Anamnese, Status, EKG	Anamnese, Status, EKG	Kardiale Risikopatienten: spezialärztliche Konsultation
Lapatinib	LVEF bei kardialen Risikofaktoren, kardialer Erkrankung, Anthrazyklin-Vorbehandlung	LVEF bei Symptomen und 6-monatlich, evtl. nach Therapie	Kardiale Dysfunktion oder CHF: Troponin, BNP; Behandlung der HI sowie spezialärztliche Konsultation
Angiogenese-Inhibitoren			
Bevacizumab	Anamnese, Status, EKG	Anamnese, Status, EKG	Kardiale Risikopatienten: spezialärztliche Konsultation
Sorafenib Sunitinib	LVEF bei kardialen Risikofaktoren, kardialer Erkrankung, Anthrazyklin-Vorbehandlung	BD initial täglich LVEF bei Symptomen und 3- bis 6-monatlich bei Sunitinib, Sorafenib?	Therapieresistente Hypertonie: Therapie gemäss Guidelines sowie spezialärztliche Konsultation Kardiale Dysfunktion oder CHF: Troponin, BNP; Behandlung der HI und spezialärztliche Konsultation
BCR-ABL-Inhibitoren			
Imatinib Dasatinib Nilotinib	Anamnese, Status, EKG	Anamnese, Status, EKG	Symptomatische CHF: Troponin, BNP; Echo; Behandlung der HI sowie spezialärztliche Konsultation

LVEF = linksventrikuläre Funktion (Echokardiographie/Radionukleid-Ventrkulographie); CHF = Herzinsuffizienz.

einen günstigen Effekt auf das Lipidprofil und führt zu weniger Myokardinfarkten und verminderter kardialer Mortalität [11]. Die AI haben wahrscheinlich keinen wesentlichen Effekt auf das Lipidprofil und erhöhen das thromboembolische Risiko kaum. Da aber in den grossen klinischen Studien die AI immer gegen Tamoxifen verglichen wurden, erscheinen die Lipidprofile der mit AI behandelten Patienten ungünstiger als diejenigen von mit Tamoxifen behandelten Patienten. Trotzdem gibt es keine gesicherten Daten, dass das kardiovaskuläre Risiko von mit AI behandelten Patienten höher ist als dasjenige von mit Tamoxifen behandelten Patienten.

Patientenbetreuung

Die Anamnese des onkologischen Patienten ist für die Beurteilung des Risikos einer therapieassoziierten Nebenwirkung wichtig. So haben ältere (>65-jährige) Patienten, Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen, Hypertoniker und Diabetiker ein höheres Risiko, eine kardiovaskuläre Nebenwirkung unter Therapie mit Onkologika zu erleiden. Bei vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere ischämischer Herzkrankheit und Hypertonie, ist eine gute medikamentöse Einstellung wichtig, um das Risiko zu vermindern. Die regelmässige klinische Beurteilung unter Therapie sollte insbesondere die Leistungsfähigkeit, Symptome der Organischämie und Dyspnoe umfassen. Bei jeder klinischen Konsultation sind die Blutdruckmessungen nach 10-minütiger Ruhe ebenso wichtig wie die klinische Beurteilung von Lunge, Herz und Peripherie.

Bei apparativen Untersuchungen ist ein EKG nur bei klinischem Verdacht auf eine ischämische Herzkrankheit oder Arrhythmien sinnvoll. Ob regelmässige Beurteilungen der linksventrikulären Funktion bei allen Patienten notwendig sind, wird aktuell kontrovers diskutiert. Wir führen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine kardiovaskuläre Nebenwirkung in der Regel vor Beginn und nach Ende einer Anthrazyklin- und vor Beginn einer Anti-HER2- oder Angiogenese-Inhibitoren-Therapie eine Echokardiographie durch. Bei langfristigen Therapien mit Signalinhibitoren, speziell mit *Trastuzumab*, *Lapatinib* und *Sunitinib*, wiederholen wir diese in der Regel einmalig während der Therapie. Alternativ zur Echokardiographie kann auch eine Radionuklid-Ventrikulographie durchgeführt werden, speziell wenn aus technischen Gründen eine Echokardiographie nicht möglich ist. Bei asymptomatischen Patienten mit einer Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) von mehr als 20% absolut oder auf einen Wert unter 50% sollte eine spezialärztliche Konsultation veranlasst werden. Andere Methoden zur Beurteilung der myokardialen Funktion, insbesondere die Bestimmung von kardialen Biomarkern wie Kreatin-Kinase (CK), Troponin oder Brain Natriuretic Peptide (BNP), erlauben keine verlässliche Identifikation von Patienten mit LV-Dysfunktion. Wir verwenden aber diese Biomarker bei Patienten mit asymptomatischer kardialer Dysfunktion, um das Risiko der Nebenwirkung abzuschätzen. Bei fehlender Erhöhung der Biomarker haben wir bei asymptomatischen Patienten eine hohe Tendenz, die onkologische Therapie weiterzuführen, sofern die linksventrikuläre Funktion nicht unter 40% fällt. Häufig verwenden wir in diesen Situationen ACE-Hemmer und manchmal Betablocker, um die linksventrikuläre Funktion zu unterstützen, wenn auch diesbezügliche Richtlinien nicht bestehen (Tab. 2). Es bleibt abzuwarten, inwiefern neue bildgebende Methoden wie Herz-MRI oder spezielle Echodopplertechniken (strain rate, speckle tracking) zur Früherkennung der kardialen Dysfunktion eingesetzt werden können. Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, speziell bei adjuvanter Therapie, sollte die onkologische Therapie pausiert und spezialärztlicher Rat gesucht werden.

Neue onkologische Medikamente, die Signalkaskaden inhibieren, werden in naher Zukunft bei der Behandlung von malignen Erkrankungen eingesetzt werden. Im Sinne der Effizienzsteigerung werden zusätzlich verschiedene Signalinhibitoren und zytotoxische Chemotherapeutika kombiniert appliziert. Solange aber die Therapeutika nicht zielgerichtet nur maligne Zellen attackieren, sind Nebenwirkungen in andern Organsystemen zu erwarten. Entsprechend sind gute Kenntnisse der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie interdisziplinäres Vorgehen beim Behandeln von Komplikationen von entscheidender Bedeutung.

Korrespondenz:
Dr. Stephan Zbinden
Kardio-Onkologie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
stephan.zbinden@insel.ch
cardio-oncology@insel.ch
www.cardio-oncology.org

Empfohlene Literatur

– Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. J Clin Oncol. 2008;26(22):3777–84.
– Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol. 2007;25(25):3859–65.
– Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. Ann Oncol. 2008;19(9):1613–8.

Die vollständige Liste der nummerierten Referenzen findet sich im Internet unter www.medicalforum.ch.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der modernen, medikamentösen Krebstherapie /

Effets indésirables cardiovasculaires du traitement médicamenteux moderne du cancer

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol. 2005;23(13):2900–2.
2 Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. J Clin Oncol. 2008;26(22):3777–84.
3 Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol. 2007;25(25):3859–65.
4 Mackey JR, Clemons M, Verma S, Delgado D, Dent S, Paterson A, et al. Cardiac Management During Adjuvant Trastuzumab Therapy: Recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. Curr Oncol. 2008;15(1).
5 Meier P, Gloekler S, Zbinden R, Beckh S, de Marchi SF, Zbinden S, et al. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. Circulation. 2007;116(9):975–83.
6 Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2007;49(2):186–93.
7 Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. Oncology. 2005;69(Suppl 3):25–33.
8 Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Lancet. 2007;370(9604):2011–9.
9 Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2008;9(2):117–23.
10 Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. Ann Oncol. 2008;19(9):1613–8.
11 Ewer MS, Gluck S. A woman’s heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. Cancer. 2009;115(9):1813–26.