



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC Pocket Position Paper

European Society of Cardiology (ESC)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Version 2016

Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien

Herausgegeben von



DGK.

Kommentar

Siehe auch: Pfister et al.:

Kommentar zum 2016 ESC Position Paper on
Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity under
the auspices of the Committee of Practice Guidelines

www.dgk.org

Verlag

Börm Bruckmeier Verlag GmbH

978-3-89862-975-1

ESC Pocket Position Paper Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien*

2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity*

The Task Force for the Development of a Position Paper on Cancer Treatments
and Cardiovascular Toxicity
Developed under the auspices of the Committee for Practice Guidelines of the
European Society of Cardiology (ESC)

Chairperson

Jose Luis Zamorano

Head of Cardiology
University Hospital Ramon Y Cajal
Carretera De Colmenar Km 9.100
28034 Madrid, Spain.
Tel: +34 91 336 85 15
Email: zamorano@secardiologia.es

Co-Chairperson

Patrizio Lancellotti

University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular
Sciences, Departments of Cardiology,
Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium
and Gruppo Villa Maria Care and Research,
Anthea Hospital, Bari, Italy.
Tel: +32 4 366 7194 – Fax: +32 4 366 7195
Email: plancellotti@chu.ulg.ac.be

Task Force Members:

Victor Aboyans (France)

Riccardo Asteggiano (Italy)

Maurizio Galderisi (Italy)

Gilbert Habib (France)

Daniel J. Lenihan (US)

Gregory Y.H. Lip (UK)

Alexander Lyon (UK)

Teresa Lopez Fernandez (Spain)

Dania Mohty (France)

Massimo F. Piepoli (Italy)

Daniel Rodriguez Muñoz (Spain)

Thomas Suter (Switzerland)

Juan Tamargo (Spain)

Adam Torbicki (Poland)

Bearbeitet von:

Roman Pfister (Köln), Stephan Achenbach (Erlangen), Stephan Baldus (Köln)[#], Florian Bönner (Düsseldorf), Michael Hallek (Köln), Malte Kelm (Düsseldorf)[#], Oliver J. Müller (Heidelberg)

[#]Für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK

* Adapted from the 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity under the auspices of the Committee of Practice Guidelines (European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw211).

Inhalt

Abkürzungen und Akronyme	3
1. Einleitung	4
2. Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien: Pathophysiologie und Behandlung	4
2.1 Gestörte Myokardfunktion und Herzinsuffizienz	4
2.2 Koronare Herzkrankheit	17
2.3 Herzklappenerkrankungen	20
2.4 Arrhythmien	21
2.5 Arterielle Hypertonie	28
2.6 Thromboembolische Erkrankungen	29
2.7 Periphere Gefäßerkrankung und Schlaganfall	31
2.8 Pulmonale Hypertonie	33
2.9 Weitere kardiovaskuläre Komplikationen einer onkologischen Therapie	34
2.10 Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien bei besonderen Patientengruppen	35
3. Strategien zur Prävention und Linderung kardiovaskulärer Komplikationen onkologischer Therapien	36
3.1 Behandlungsoptionen zur Prävention oder Linderung von Störungen der Herzfunktion durch onkologische Therapien	36
3.2 Prävention thromboembolischer Ereignisse	39
3.3 Strategien zur Linderung von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Einsatz bestimmter Wirkstoffe	39
4. Programme zur langfristigen Nachbeobachtung von Krebsüberlebenden	42
4.1 Störungen der Myokardfunktion	42
4.2 Gefäßerkrankungen	43
4.3 Herzklappenerkrankungen	43
5. Perspektiven für die Zukunft und Richtungsvorgaben für die Forschung	43

Abkürzungen und Akronyme

2-D	zweidimensional
3-D	dreidimensional
5-FU	5-Fluoruracil
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CHA₂DS₂-VASc	Herzinsuffizienz oder LVEF \leq 40%, Hypertonie, Alter \geq 75 (doppelt), Diabetes mellitus, Schlaganfall (doppelt)-Gefäßkrankung, Alter 65–74, Geschlecht (weiblich)
CV	kardiovaskulär
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung / Herz-Kreislaufkrankung
DOAK	(direkte) nicht-Vitamin-K-Antagonist orale Antikoagulanzen
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GLS	global longitudinal strain
HAS-BLED	Hypertonie, Schwere Nieren/Leberfunktionsstörung (je 1 Punkt), Schlaganfall, Blutungsanamnese oder -neigung, Labile INR-Werte, Ältere (> 65 Jahre), begleitende Medikamente/Alkoholabusus (je 1 Punkt)
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HI	Herzinsuffizienz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LMWH	niedermolekulares Heparin
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
k. A.	nicht zutreffend
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VTE	venöse Thromboembolie


1. Einleitung

Die Fortschritte in der Krebstherapie haben zwar die Überlebensraten verbessert, andererseits jedoch auch durch direkte Nebenwirkungen dieser Therapie auf das Herz-Kreislauf-System zu erhöhter Morbidität und Mortalität geführt. Das vorliegende Dokument fasst verschiedene Schritte des Herz-Kreislauf-Monitorings und der Entscheidungsfindung vor, während und nach einer Krebstherapie mit potenziellen kardiovaskulären Nebenwirkungen zusammen.

2. Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien: Pathophysiologie und Behandlung

2.1 Gestörte Myokardfunktion und Herzinsuffizienz

2.1.1 Pathophysiologie und klinische Präsentation

Linksventrikuläre (LV) Funktionsstörungen und Herzinsuffizienz (HI) sind relativ häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen einer ¹  Krebstherapie. Die Vorhersage kardiovaskulärer Komplikationen bei Krebspatienten ist oft herausfordernd, weil diese im typischen Fall gleichzeitig mit mehreren potenziell kardiotoxischen Medikamenten und mitunter auch thorakaler Strahlentherapie behandelt werden. Die Übersicht in *Tabelle 1* zeigt die Inzidenz von LV-Funktionsstörungen bei verschiedenen Chemotherapeutika.


¹  Die Angaben zur Inzidenz der Herzinsuffizienz nach onkologischer Therapie unterscheiden nicht nach den Subtypen mit reduzierter, „mid-range“ und erhaltener Ejektionsfraktion, und beziehen sich inkonsistent teilweise nur auf einen Subtyp bzw. basieren auf EF-Grenzwerten, die nicht mit den aktuellen ESC-Leitlinien der Herzinsuffizienz konform sind.

Tabelle 1: Inzidenz linksventrikulärer Dysfunktion bei verschiedenen Chemotherapeutika

Chemotherapeutischer Wirkstoff	Inzidenz (%)
Anthracyclin (dosisabhängig)	
Doxorubicin (Adriamycin)	
400 mg/m ²	3–5
550 mg/m ²	7–26
700 mg/m ²	18–48
Idarubicin (> 90 mg/m ²)	5–18
Epirubicin (> 900 mg/m ²)	0,9–11,4
Mitoxantron > 120 mg/m ²	2,6
Liposomale Anthracycline (> 900 mg/m ²)	2
Alkylierende Wirkstoffe	
Cyclophosphamid	7–28
Ifosfamid	
< 10 g/m ²	0,5
12,5–16 g/m ²	17
Antimetabolite	
Clofarabin	27
Antimikrotubuli-Wirkstoffe	
Docetaxel	2,3–13
Paclitaxel	< 1
Monoklonale Antikörper	
Trastuzumab	1,7–20,1 ^a
Bevacizumab	1,6–4 ^b
Pertuzumab	0,7–1,2
Niedermolekulare Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Sunitinib	2,7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinibmesilat	0,2–2,7
Lapatinib	0,2–1,5
Nilotinib	1

Tabelle 1: Inzidenz linksventrikulärer Dysfunktion bei verschiedenen Chemotherapeutika (Fortsetzung)

Chemotherapeutischer Wirkstoff	Inzidenz (%)
Proteasom-Inhibitoren	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5
Diverse	
Everolimus	< 1
Temsirolimus	< 1

^a In Kombination mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid.

^b Bei Patienten, die gleichzeitig mit Anthracyclinen behandelt werden.

2.1.1.1 Anthracycline

Die Empfindlichkeit von Patienten gegenüber Anthracyclinen ist sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Kardiotoxizität der Anthracycline kann akut, früh und spät auftreten. Wenn Anthracyclin-assoziierte Herzfunktionsstörungen frühzeitig genug entdeckt und mit Medikamenten gegen Herzinsuffizienz behandelt werden, ist die funktionelle Wiederherstellung der Patienten häufig gut. Wird dies allerdings erst spät nach dem Einsetzen der Herzfunktionsstörungen erkannt, ist die HI meist nur schwierig zu behandeln. Risikofaktoren für Anthracyclin-assoziierte Kardiotoxizität sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

Tabelle 2: Mit dem Risiko von Kardiotoxizität assoziierte Faktoren nach einer Therapie mit Anthracyclinen^a

Risikofaktoren

- › Kumulative Dosierung
- › Weibliches Geschlecht
- › Alter
 - > 65 Jahre
 - Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)
- › Nierenversagen
- › Begleitende oder vorhergegangene Strahlentherapie unter Einbeziehung des Herzens
- › Begleitende Chemotherapie
 - alkylierende oder gegen Mikrotubuli gerichtete Wirkstoffe
 - Immun- und zielgerichtete Therapien
- › Vorerkrankungen
 - Herzkrankheiten mit erhöhter Belastung der Herzwand
 - Arterielle Hypertonie
 - Genetische Faktoren

^a Anthracycline (Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin) oder Anthracendion (Mitoxantron).

2.1.1.2 Weitere konventionelle Chemotherapien

Cyclophosphamid, Cisplatin, Ifosfamid und Taxane können Störungen der Herzfunktion und eine HI induzieren. Der jeweilige Beitrag einzelner Wirkstoffe bei Kombinationstherapien ist oft nur schwer abzugrenzen. Kardiotoxizität durch Cyclophosphamid tritt eher selten auf, vor allem bei Patienten, die mit hohen Dosen (> 140 mg/kg) vor Knochenmarkstransplantation behandelt werden und dann akut in den ersten Tagen.

2.1.1.3 Immuntherapien und zielgerichtete Therapien

Die Inhibition der HER2-Signaltransduktion entweder mit Antikörpern (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab-Emtansin [T-DM1]) oder TKI (Lapatinib) hat das Behandlungsergebnis von Patienten mit HER2-positivem Krebs verbessert. Das Risiko einer Kardiotoxizität ist bei Patienten mit Vorerkrankungen am Herzen bzw. Vorbehandlung mit Anthracyclinen (*Tabelle 3*) höher. Allgemein wird davon ausgegangen, dass Kardiotoxizität nicht mit einer Dosisakkumulation zusammenhängt, und LV-Funktionsstörungen und HI sind meist reversibel durch Behandlungspausierung und/oder eine HI-Therapie.

Tabelle 3: Risikofaktoren für Kardiotoxizität bei Therapie mit anti-HER2-Wirkstoffen und VEGF-Inhibitoren

Wirkstoff	Risikofaktoren
Anti-HER2-Wirkstoff	
<ul style="list-style-type: none"> › Antikörper <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab - Pertuzumab - TDM1 › Tyrosinkinase-Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib 	<ul style="list-style-type: none"> › Vorbehandlung oder begleitende Therapie mit Anthracyclinen (<i>Anthracyclin- und anti-HER2-Therapie kurz hintereinander</i>) › Alter (> 65 Jahre) › Hoher BMI > 30 kg/m² › Vorherige LV-Funktionsstörungen › Arterielle Hypertonie › Vorherige Strahlentherapie
VEGF-Inhibitoren	
<ul style="list-style-type: none"> › Antikörper <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab - Ramucirumab › Tyrosinkinase-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> - Sunitinib - Pazopanib - Axitinib - Neratinib - Afatinib - Sorafenib - Dasatinib 	<ul style="list-style-type: none"> › Bestehende HI, schwere KHK oder linksseitige Klappenerkrankung (z. B. Mitralsuffizienz), chronische ischämische Kardiomyopathie › Vorherige Anthracyclin-Therapie › Arterielle Hypertonie › Vorbestehende Herzkrankheit

BMI = Body-Mass-Index; TDM1 = Trastuzumab-Emtansin.

2.1.1.4 Inhibition des Signaltransduktionsweges des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors

Einige VEGF-Inhibitoren können zu reversiblen oder irreversiblen Nebenwirkungen am Herzen führen, vor allem bei gleichzeitiger oder anschließender Verabreichung von konventionellen Chemotherapien. Das Risiko relativ spezifischer TKIs (Axitinib) war mit den relativ unspezifischen TKIs (Sunitinib, Sorafenib, Vandetanib und Pazopanib) vergleichbar. VEGF-Inhibitoren induzieren eine erhebliche arterielle Hypertonie, die unter Umständen sekundär die Herzfunktion beeinträchtigen kann. Auftretende Herzfunktionsstörungen können größtenteils mit zeitgerechter HI-Therapie behoben werden.

2.1.1.5 Inhibition der BCR-ABL-Kinase

Erste Untersuchungen haben eine Assoziation zwischen kardiovaskulären Ereignissen und einer Therapie mit Imatinib, Nilotinib und Ponatinib gezeigt.

2.1.1.6 Proteasom-Inhibitoren

Bortezomib und Carfilzomib sind die zwei klinisch verfügbare Medikamente, die möglicherweise Herzfunktionsstörungen verursachen. Die Inzidenz von HI ist bei einer Therapie mit Bortezomib relativ niedrig (bis zu 4%) im Vergleich mit Carfilzomib (bis zu 25%), ist aber mitunter höher bei einer begleitenden Steroidtherapie.

2.1.1.7 Strahlentherapie

Die genaue Inzidenz von strahleninduzierter Kardiotoxizität ist aus einer Reihe von Gründen nur schwer zu ermitteln, darunter die lange Verzögerung nach der Exposition, bis die Krankheit klinisch diagnostiziert werden kann, eine begleitende kardiotoxische Chemotherapie, stetige Verbesserungen der Verabreichungstechniken, Änderungen in der behandelten Population und das Fehlen der Zuordnung einer Herzkrankheit zu einer früheren Strahlentherapie trotz verbesserten Informationsstandes der Kardiologen über deren langfristige Nebenwirkungen. Systolische Funktionsstörungen und HI werden beobachtet, wenn Radiotherapie mit Anthracyclinen kombiniert wird; sie können auch durch begleitende strahleninduzierte Klappenerkrankungen und KHK verstärkt werden, und sich außerdem über Jahre hinweg entwickeln.

2.1.2 Diagnose und Therapie

2.1.2.1 Screening, Risikostratifizierung und Strategien zur Früherkennung

Der erste Schritt bei der Erkennung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität besteht in einer sorgfältigen Analyse der vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (*Tabelle 4*). Angesichts des Fehlens prospektiver validierter Risiko-Scores, ist für die Beurteilung des Risikos einzelner Patienten jedoch letzten Endes das klinische Urteil des Arztes entscheidend. Die Ermittlung des Ausgangsrisikos

wird oft vom Onkologenteam vorgenommen, jedoch wird bei Patienten mit hohem Risiko ausdrücklich empfohlen, einen Kardioonkologen hinzuzuziehen. Die Strategien für Screening und Diagnose von Kardiotoxizität schließen kardiale Bildgebung und den Nachweis von Biomarkern ein (*siehe Tabelle 6*). Die Wahl der Modalitäten hängt von der jeweiligen Expertise vor Ort und der Verfügbarkeit der Methodik ab. Dabei sollten einige wichtige Grundprinzipien berücksichtigt werden:

- › Die für das Screening eingesetzte Art des bildgebenden Verfahrens und des Biomarker-Nachweises sollten während der Behandlung unverändert bleiben. Weder Modalitäten noch Testverfahren sollten geändert werden.
- › Es sollten Modalitäten und Testverfahren mit der besten verfügbaren Reproduzierbarkeit verwendet werden.
- › Vorzugsweise sollten bildgebende Verfahren mit möglichst viel zusätzlichen Informationen verwendet werden (z. B. Funktion des rechten Herzens, Lungendruck, Klappenfunktion, Perikard).
- › Nach Möglichkeit sollten hochwertige Bilder mit strahlungsfreien Methoden angefertigt werden.

Zeit und Häufigkeit der Untersuchungen (Bildgebung und Biomarker) werden bestimmt durch die jeweilige Krebstherapie, die kumulative Gesamtdosis kardiotoxischer Chemotherapeutika, Therapieprotokoll und -dauer sowie das kardiovaskuläre Ausgangsrisiko des Patienten.

Tabelle 4: Baseline-Risikofaktoren für Kardiotoxizität

Bestehende Herzmuskelerkrankung	Demographische und weitere CV-Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none">› Herzinsuffizienz (entweder mit erhaltener oder mit verminderter Ejektionsfraktion)› Asymptomatische LV-Funktionsstörungen (LVEF < 50% oder hohe natriuretische Peptidkonzentration^a)› Hinweise auf KHK (vorheriger Myokardinfarkt, Angina, PCI oder CABG, Myokardischämie)› Mittelschwere oder schwere Klappenerkrankung mit zunehmender LVH oder LV Funktionsbeeinträchtigung› Hypertensive Herzkrankheit mit LV-Hypertrophie› Hypertrophe Kardiomyopathie› Dilatative Kardiomyopathie› Restriktive Kardiomyopathie› Kardiale Sarkoidose mit Myokard-Beteiligung› Relevante Arrhythmien (z. B. AF, ventrikuläre Tachyarrhythmien)	<ul style="list-style-type: none">› Alter (Kinder und Jugendliche < 18 Jahre; > 50 Jahre bei Trastuzumab; > 65 Jahre bei Anthracyclinen)› Familienanamnese mit frühzeitigen CV Erkrankungen (< 50 Jahre)› Arterielle Hypertonie› Diabetes mellitus› Hypercholesterinämie
Vorherige kardiotoxische Krebstherapie	Durch die Lebensweise bedingte Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none">› Vorherige Therapie mit Anthracyclinen› Vorherige Strahlentherapie des Thorax oder Mediastinums	<ul style="list-style-type: none">› Rauchen› Starker Alkoholkonsum› Adipositas› körperlich inaktiver Lebensstil

AF = Vorhofflimmern; CABG = Koronararterien-Bypass; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; PCI = perkutane Koronarintervention.

^a Brain Natriuretic Peptide > 100 pg/ml oder N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide > 400 pg/ml ohne alternative Ursache.

2.1.2.2 Kardiovaskuläres Management von Anthracyclin-behandelten Patienten

Bei Patienten mit adjuvanter Anthracyclintherapie sollte die Herzfunktion vor Einleitung und zum Ende der Therapie untersucht werden. Bei systolischen Funktionsstörungen oder ausgeprägter Klappenerkrankung sollte der Patient im Onkologieteam besprochen, eine HI-Therapie eingeleitet und alternative anthracyclinfreie Chemotherapien in Betracht gezogen werden.

Bei hoch dosierter Anthracyclin-basierter Chemotherapie und Patienten mit hohem Ausgangsrisiko sollte eine frühzeitige Bewertung der Herzfunktion nach einer kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin von

240 mg/m² (oder entsprechend) in Betracht gezogen werden (*Tabelle 5*). Die Bestimmung von wenigstens einem Herz-Biomarker – hochempfindliches Troponin (I oder T) oder natriuretisches Peptid – sollte zu Therapiebeginn in Betracht gezogen werden. Es wurde vorgeschlagen, hochempfindliches Troponin I bei jedem Zyklus einer Anthracyclin-basierten Chemotherapie zu bestimmen. Ein Anstieg der Herz-Biomarker zeigt Patienten mit einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität an, die von Maßnahmen zur Prävention von Kardiotoxizität profitieren könnten.

Tabelle 5: Anthracyclin-äquivalente Dosierungen (Referenzwert: Doxorubicin in Schnellinfusionen)

Medikament	Relative Kardiotoxizität	Inzidenz von HI steigt auf > 5% bei kumulativen Dosen (mg/m ²)
Doxorubicin-Schnellinfusion	1	> 400
Epirubicin	0,7	> 900
Daunorubicin	~0,75	> 800
Idarubicin	0,53	> 150

2.1.2.3 Kardiovaskuläre Behandlung von Patienten, die mit Anti-HER2 therapiert werden

Patienten, denen Anti-HER2 verabreicht wird, erhalten häufig, aber nicht immer Anthracycline vor Einleitung der zielgerichteten Therapie. Bei diesen Patienten sollte die Überwachung vor der Verabreichung von Anthracyclinen einsetzen.

Das Standardscreening während einer Therapie variiert nach instituti-onsspezifischen Protokollen und Empfehlungen; aber typischerweise wird kardiales Monitoring alle 3 Monate während und einmal im Anschluss an eine Anti-HER2-Therapie durchgeführt.

Mehrere Studien haben nachgewiesen, dass die Früherkennung des Abfalls der LVEF durch Troponin-Bestimmungen und Speckle-Tracking-Echokardiographie alle 3 Monate während einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie verbessert wird. Angesichts der Variationsbreite des Zeitpunkts, zu dem Trastuzumab-induzierte LV-Funktionsstörungen eintreten, kann bei Patienten mit hohem Ausgangsrisiko eine Troponin-Bestimmung bei jedem Behandlungszyklus in Betracht gezogen werden.

2.1.2.4 Kardiovaskuläre Behandlung von Patienten, die mit VEGF-Inhibitoren therapiert werden

Das optimale Timing von Überwachungsstrategien bei den verschiedenen VEGF-Inhibitoren, von denen man weiß, dass sie Störungen der Herzfunktion hervorrufen, bedarf noch weiterer Klärung. Im Vergleich zu den Ausgangswerten entwickeln sich bei einigen Patienten LV-Funktionsstörungen schon früh nach der Therapieeinleitung, bei anderen hingegen mit einer Verzögerung von mehreren Monaten. Wenn das Ausgangsrisiko hoch ist, kann es vernünftig sein, bereits früh innerhalb der ersten 2–4 Wochen nach Einleitung einer zielgerichteten Molekulartherapie eine Nachbeobachtung zu erwägen.

Eine Beobachtungsstudie legt nahe, dass eine Überwachung im Abstand von 2–3 Monaten mit den Parametern Troponin, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) und Echokardiographie bei 33% der Patienten, die bei Nierenzellkarzinom mit VEGF-Inhibitoren behandelt wurden, eine Myokardtoxizität detektiert.

2.1.2.5 Screening und Früherkennungsstrategien

Eine Überprüfung der Ausgangswerte sollte für Erwachsene, die mit kardiotoxischen Medikamenten und/oder Thorax-Strahlentherapie behandelt werden, in Betracht gezogen werden, um das Ausgangsrisiko zu bestätigen. Bei Patienten mit niedrigem Risiko (Baseline-Echokardiogramm unauffällig, keine klinischen Risikofaktoren) sollte eine Überwachung der LV-Funktion mit Echokardiographie nach jeweils 4 Zyklen einer Anti-HER2-Therapie oder nach 200 mg/m² Doxorubicin (oder Äquivalent) in Betracht gezogen werden.

Eine häufigere Überwachung der Behandlung kann bei Patienten mit abnormaler Baseline-Echokardiographie und einem höheren klinischen Baseline-Risiko (*Tabelle 4*) in Betracht gezogen werden.

Eine lebenslange Überwachung wird bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter und bei Patienten nach einer hoch dosierten Chemotherapie mit Anthracyclin (> 300 mg/m² Doxorubicin oder Äquivalent) empfohlen. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung Kardiotoxizität auftrat und eine kardioprotektive Therapie eingeleitet

wurde, kann eine Nachuntersuchung mit Echokardiographie nach 1 und 5 Jahren in Betracht gezogen werden.

2.1.2.6 Diagnostika zum Nachweis von Myokardtoxizität

Ein EKG wird bei allen Patienten vor und während der Behandlung empfohlen, vor allem bei solchen, die mit Medikamenten behandelt wurden, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzierten (*siehe Tabelle 9 und Tabelle 10*). Echokardiographie ist die Methode der Wahl für die Diagnose von Störungen der Herzfunktion und anderer Nebenwirkungen einer Krebstherapie. Eine Krebstherapie-assoziierte kardiale Dysfunktion ist als ein Abfall der LVEF von > 10 Prozentpunkten auf einen Wert unterhalb der unteren Normalgrenze definiert. Dieser Abfall sollte mit wiederholter kardialer Bildgebung nach 2–3 Wochen bestätigt werden und als symptomatisch oder asymptomatisch oder bezüglich der Umkehrbarkeit klassifiziert werden. 3D-Verfahren haben bei guter Abgrenzbarkeit des Endokards bei der Bestimmung der LVEF mit Echokardiographie die beste Reproduzierbarkeit. Verformungsmessung mit Gewebe-Doppler ist eine vielversprechende neue Methode für den Nachweis von LV-Funktionsstörungen nach einer Krebstherapie. Eine relative prozentuale Erniedrigung des Globalen Longitudinalen Strains (GLS) von $> 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert gilt als abnormal und als Marker einer frühen subklinischen LV-Funktionsstörung.

Solange die Methodik des „Strain Imaging“ bei den verschiedenen Anbietern noch nicht vollständig standardisiert ist, wird empfohlen, bei Nachuntersuchungen von Krebspatienten über einen längeren Zeitraum dieselben Geräte zu verwenden, um die Interpretation der Ergebnisse zu erleichtern.

Die Untersuchung der LV-Funktion mittels szintigraphischer Radioventrikulographie ist seit Jahren gebräuchlich. Dennoch wird sie wegen der Strahlenexposition und der limitierten Informationen über Herzstruktur und Hämodynamik nicht als erste Option empfohlen. Der Goldstandard für die LVEF-Quantifizierung ist die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR); die Methode ist ebenfalls hilfreich für die Erhebung von Herzstruktur und -funktion.

Der CMR ermöglicht mit T2- und T1-Mapping und der Quantifizierung der extrazellulären Volumenfraktion eine einzigartige Gewebecharakterisierung. Eine diffuse Anthracyclinfibrose kann mit den konventionellen Techniken von Late-Gadolinium-Enhancement nicht festgestellt werden.

Die Verwendung von kardialen Biomarkern während einer kardiotoxischen Chemotherapie kann in Betracht gezogen werden, um Schädigungen des Herzens frühzeitig zu erkennen. Ein abnormales Biomarker-Ergebnis weist auf ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko hin. Allerdings ist die Evidenz zurzeit noch nicht eindeutig genug, um aufgrund eines neu vorliegenden abnormalen Ergebnisses bei einem kardialen Biomarker eine Chemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie zu verweigern oder zu unterbrechen.

Monozentrische Studien zeigen, dass ein neu erhöhter Wert von kardialem Troponin I gegenüber einem normalen Ausgangswert helfen kann, zu erkennen, bei welchen Patienten sich Herzfunktionsstörungen mit einer schlechten Prognose entwickeln, vor allem, wenn die Erhöhung der Troponinkonzentration bestehen bleibt, und welche Patienten aus einer Behandlung mit ACE-Hemmern Nutzen ziehen könnten.

Die Rolle von kardialen Biomarkern zum Nachweis von Kardiotoxizität im Zusammenhang mit zielgerichteten molekularen Therapien wie Trastuzumab und weiteren immun- und zielgerichteten Krebstherapien ist noch unklar. Die Verwendung natriuretischer Peptide zum Nachweis von HI hat sich klinisch durchgesetzt und bereits nur milde erhöhte Werte identifizieren Hochrisikopatienten und helfen so die Therapie zu steuern. Eine Rolle in der Routineüberwachung unter Chemotherapie ist noch nicht etabliert.

Tabelle 6: Vorgeschlagene Diagnosemöglichkeiten zur Erkennung von Kardiotoxizität

Technik	Aktuelle diagnostische Kriterien
Echokardiographie: › 3D-basierte LVEF › 2D Simpson's LVEF › GLS	› LVEF: > 10 Prozentpunkte Abfall auf einen Wert unterhalb des unteren Referenzwerts signalisiert Kardiotoxizität. › GLS: relativer Abfall > 15% gegenüber dem Ausgangswert kann auf ein Kardiotoxizitätsrisiko hinweisen.
Nuklearmedizinische Verfahren (MUGA – Radionuklid-Ventrikulographie)	› > 10 Prozentpunkte Abfall der LVEF mit einem Wert < 50% = eindeutiges Indiz für Kardiotoxizität.
Kardiale Magnetresonanztomographie	› Wird im Normalfall verwendet, wenn andere Techniken nicht ausreichend aussagekräftig sind oder zur Bestätigung des Vorliegens einer LV-Funktionsstörung, wenn die LVEF grenzwertig ist.
Kardiale Biomarker: › Troponin I › Hochempfindliches Troponin I › BNP › NT-proBNP	› Ein Anstieg bei Patienten unter Anthracyclintherapie kann anzeigen, wer von ACE-Hemmern profitieren könnte. › Die routinemäßige Anwendung von BNP und NT-proBNP zur Überwachung von Patienten mit hohem Risiko bedarf weiterer Untersuchung.

ECVF = extrazelluläre Volumenfraktion; MUGA = multigated Akquisition.

2.1.3 Kernaussagen

- › Krebspatienten, die mit einer potenziell kardiotoxischen Therapie behandelt werden, haben ein hohes HI-Risiko. Daher sollte unbedingt eine strikte Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren eingehalten werden.
- › Die LVEF sollte vor und in regelmäßigen Abständen während einer kardiotoxischen Behandlung bestimmt werden, um Herzfunktionsstörungen frühzeitig zu erkennen.
- › Die Autoren sind zu dem Schluss gekommen, die untere Grenze des Normalwerts der LVEF bei Echokardiographie bei 50% anzusetzen. Dies ist in Einklang mit der Definition von Kardiotoxizität, die gemeinhin in Registern und Studien von Krebspatienten angewendet wird.
- › Wenn bei einem Patienten die LVEF deutlich sinkt (z. B. um > 10%), der erreichte Wert die untere Grenze des Normalwerts aber nicht unterschreitet, sollte dessen LVEF kurz nach und während der Krebstherapie wiederholt bestimmt werden.

Präzision	
Vorteile	Wesentliche Einschränkungen
<ul style="list-style-type: none"> › Weithin verfügbar. › Keine Strahlung. › Bewertung von Hämodynamik und anderen Herzstrukturen. 	<ul style="list-style-type: none"> › Variabilität zwischen Beobachtern. › Bildqualität › GLS: Variabilität zwischen verschiedenen Anbietern, technische Anforderungen.
<ul style="list-style-type: none"> › Reproduzierbarkeit. 	<ul style="list-style-type: none"> › Kumulative Strahlenexposition. › Limitierte Information zu Struktur und Funktion anderer Herzstrukturen.
<ul style="list-style-type: none"> › Genauigkeit, Reproduzierbarkeit. › Nachweis von diffuser myokardialer Fibrose mittels T1/T2-Mapping und ECVF-Bewertung. 	<ul style="list-style-type: none"> › Eingeschränkte Verfügbarkeit. › Anpassung der Patienten (Klaustrophobie, Anhalten des Atems, lange Aufnahmedauer).
<ul style="list-style-type: none"> › Genauigkeit, Reproduzierbarkeit. › Weithin verfügbar. › Hohe Nachweisempfindlichkeit. 	<ul style="list-style-type: none"> › Nicht ausreichende Evidenz für die Relevanz kleiner Anstiege. › Unterschiedliche Ergebnisse bei verschiedenen Tests. › Eignung für Routineüberwachung noch nicht eindeutig nachgewiesen.

- › Bei einer Abnahme der LVEF um > 10% auf einen Wert unterhalb der unteren Grenze des Normalwerts (betrachtet als eine LVEF < 50%), werden – sofern nicht kontraindiziert – ACE-Hemmer (oder ARB) in Kombination mit Betablockern empfohlen, um weitere LV-Funktionsstörungen oder die Entwicklung einer symptomatischen HI zu vermeiden, weil bei diesen Patienten ein hohes Risiko für HI besteht.
- › Sofern nicht kontraindiziert – werden ACE-Hemmer (oder ARB) und Betablocker bei Patienten mit symptomatischer HI oder asymptomatischer Herzfunktionsstörungen empfohlen.

2.2 Koronare Herzkrankheit

Bei einer Reihe von onkologischen Therapien treten als Nebenwirkungen Myokardischämie, Infarkt und ischämieinduzierte Arrhythmien auf. Die Mechanismen, durch die diese Wirkstoffe Myokardischämie verursachen, sind in *Tabelle 7* aufgeführt. Vorherige Radiotherapie des Mediastinums kann eine medikamentenbedingte Herzschiädigung beschleunigen.

2.2.1 Pathophysiologie und Krankheitsbild

Tabelle 7: Pathophysiologische Mechanismen von koronarer Herzkrankheit unter onkologischer Therapie

Wirkstoff	Pathophysiologischer Mechanismus	Risiko von koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom
Fluorpyrimidine (5-FU, Capecitabin, Gemcitabin)	<ul style="list-style-type: none"> › Endothelschädigung › Gefäßspasmen 	<ul style="list-style-type: none"> › Bis zu 18% manifeste Myokardischämie › Bis zu 7–10% stille Myokardischämie
Platinverbindungen (Cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> › Prokoagulatorischer Status › Arterienthrombose 	<ul style="list-style-type: none"> › Absolutes Risiko über 20 Jahre von bis zu 8% nach Hodenkrebs › 2% Risiko von arterieller Thrombose
VEGF-Hemmer (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> › Prokoagulatorischer Status › Arterienthrombose › Endothelschädigung 	<ul style="list-style-type: none"> › Risiko von arterieller Thrombose: Bevacizumab 3,8%, Sorafenib 1,7%, Sunitinib 1,4%
Strahlentherapie	<ul style="list-style-type: none"> › Endothelschädigung › Einreißen der Plaques › Thrombose 	<ul style="list-style-type: none"> › 2- bis 7-fach erhöhtes relatives Risiko von Myokardinfarkt › Kumulative Inzidenz koronarer Ereignisse über 30 Jahre von 10% bei Überlebenden von Hodgkin-Lymphom › Risiko proportional zur Strahlendosis

2.2.1.1 Fluorpyrimidine

Brustschmerzen und ischämische EKG-Veränderungen treten innerhalb weniger Tage nach der Einnahme auf und bleiben manchmal sogar nach Behandlungsende bestehen, normalerweise treten sie in Ruhe auf, seltener bei Belastung und Sport.

2.2.1.2 Strahlentherapie

Die bestrahlungsbedingte Herzkrankheit manifestiert sich meist erst 15–20 Jahre nach der ersten Behandlung, wobei jüngere Patienten anfälliger sind als ältere. Überlebende von Hodgkin-Lymphom haben ein 4- bis 7-mal höheres KHK-Risiko als die Allgemeinbevölkerung und haben bis 40 Jahre nach der Behandlung eine kumulative CVD-Inzidenz von bis zu 50%.

Aufgrund der vorliegenden Daten empfiehlt es sich Patienten nach einer Strahlentherapie ab 10–15 Jahren nach der ersten Krebstherapie einem Screening auf KHK zu unterziehen und dies lebenslang beizubehalten. Das Risiko erhöht sich bei einer begleitenden Chemotherapie mit Anthracyclinen, niedrigem Lebensalter, hohen Dosierungen, fehlender Thorax-Abschirmung, kardiovaskulären Risikofaktoren und diagnostizierter KHK.

2.2.2 Diagnose und Therapie

Die Erkennung von Patienten mit vorbekannter KHK und anderen CVD vor Einleitung einer onkologischen Therapie ist wichtig, da dies das Risiko einer therapiebedingten KHK deutlich erhöht. Die diagnostischen Algorithmen zur Erkennung von KHK bei Tumorpatienten sind dieselben wie bei kreisfreien Patienten. Eine Echokardiographie sollte Teil der Gesamtdiagnostik sein.

Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen können häufig nicht oder nur eingeschränkt eingesetzt werden in Phasen der Thrombopenie unter Chemotherapie. Um das Blutungsrisiko bei diesen Patienten niedrig zu halten, sollte in Einklang mit den aktuellen ESC-Leitlinien die duale antithrombozytäre Therapie nach perkutaner Koronarinterventionen so kurz wie eben möglich durchgeführt werden.

2.2.3 Kernaussagen

- › In die Beurteilung einer KHK sollten Patientenanamnese, Alter und Geschlecht des Patienten einbezogen werden, wobei Chemotherapeutika als Risikofaktor für KHK zu interpretieren sind.
- › Am wichtigsten für die Erkennung von Patienten mit einer latenten vorbestehenden KHK sind die klinische Bewertung und – sofern notwendig – eine apparative Untersuchung auf Myokardischämie. Das Ergebnis kann sich auf die zu wählende onkologische Therapie auswirken.
- › Patienten, die mit Pyrimidinanaloga behandelt werden, sollten mit regelmäßigen EKGs engmaschig auf Myokardischämie überwacht werden. Bei Auftreten einer Myokardischämie sollte die Chemotherapie nicht fortgeführt werden.

- › Eine erneute Behandlung mit demselben Wirkstoff nach aufgetretenen Koronarspasmen sollte nur dann durchgeführt werden, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, und dann auch nur unter Ergreifung prophylaktischer Maßnahmen und engmaschiger Überwachung des Patienten. Unter diesen Umständen kann eine Vorbehandlung des Patienten mit Nitraten und/oder Calciumkanalblockern in Betracht gezogen werden.
- › Zur Erkennung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit als langfristige Komplikation einer Chemotherapie und Strahlentherapie kann eine klinische Langzeitnachsorge und – sofern notwendig – eine apparative Untersuchung auf das Vorliegen einer KHK von Nutzen sein.

2.3 Herzklappenerkrankungen

2.3.1 Pathophysiologie und Krankheitsbild

Chemotherapeutika haben keine direkte Wirkung auf die Herzklappen. Eine strahlungsinduzierte Klappenerkrankung wird häufig berichtet – bei etwa 10% der behandelten Patienten, und umfasst Fibrose und Verkalkung der Aortenwurzel, der Aortenklappentaschen, des Mitralklappenannulus und der Basis und des mittleren Teils der Klappensegel, nicht aber der Segelenden und der Klappenkommissuren, was eine Unterscheidung von rheumatischen Erkrankungen erlaubt.

2.3.2 Diagnose und Therapie

Es wird bei onkologischen Patienten empfohlen, bei einer Strahlentherapie zur Erkennung von Klappenvitien eingangs und anschließend wiederholt eine Echokardiographie durchzuführen. Operative Eingriffe am Herzen stellen bei Patienten nach Strahlentherapie grundsätzlich eine Herausforderung dar wegen möglicher Mediastinalfibrose, Wundheilungsstörungen und assoziierter Koronararterien-, Myokard- und Perikarderkrankungen. Eine Transkatheter-Herzklappenimplantation (z. B. der Aortenklappe) kann unter diesen Umständen in Betracht gezogen werden.

2.4 Arrhythmien

2.4.1 Pathophysiologie und Krankheitsbild

Bei onkologischen Patienten kann ein breites Spektrum von Arrhythmien auftreten. Vor Therapie findet man bei 16–36 % der Patienten mit onkologischer Therapie Arrhythmien.

Art der Arrhythmie	Verursacht durch
Bradykardie	Arsentrioxid, Bortezomib, Capecitabin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, 5-FU, Ifosfamid, IL-2, Methotrexat, Mitoxantron, Paclitaxel, Rituximab, Thalidomid.
Sinustachykardie	Anthracycline, Carmustin.
Atrioventrikulärer Block	Anthracycline, Arsentrioxid, Bortezomib, Cyclophosphamid, 5-FU, Mitoxantron, Rituximab, Taxane, Thalidomid.
Leitungsstörungen	Anthracycline, Cisplatin, 5-FU, Imatinib, Taxane.
Vorhofflimmern	Alkylierende Wirkstoffe (Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan), Anthracycline, Antimetaboliten (Capecitabin, 5-FU, Gemcitabin), IL-2, Interferone, Rituximab, Romidepsin, niedermolekulare TKI (Ponatinib, Sorafenib, Sunitinib, Ibrutinib), Topoisomerase-II-Inhibitoren (Amsacrin, Etoposid), Taxane, Vinca-Alkaloide.
Supraventrikuläre Tachykardie	Alkylierende Wirkstoffe (Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan), Amsacrin, Anthracycline, Antimetaboliten (Capecitabin, 5-FU, Methotrexat), Bortezomib, Doxorubicin, IL-2, Interferone, Paclitaxel, Ponatinib, Romidepsin.
Ventrikuläre Tachykardie/Flimmern	Alkylierende Wirkstoffe (Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid), Amsacrin, Antimetaboliten (Capecitabin, 5-FU, Gemcitabin), Arsentrioxid, Doxorubicin, Interferone, IL-2, Methotrexat, Paclitaxel, Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib), Rituximab, Romidepsin.
Plötzlicher Herztod	Anthracycline (gilt als sehr selten), Arsentrioxid (in Folge von Torsade de pointes), 5-FU (wahrscheinlich wegen Ischämie und Herzspasmen), Interferone, Nilotinib, Romidepsin.

5-FU = 5-Fluoruracil, IL-2 = Interleukin-2.

2.4.1.1 QT-Verlängerung

Eine QT-Verlängerung kann von den onkologischen Therapeutika selbst (*Tabelle 9*), assoziierten Störungen des Elektrolythaushalts, vorbestehenden Dispositionsfaktoren und der Begleitmedikation (*Tabelle 10*) verursacht werden.

Tabelle 9: Mit QT-Verlängerung und Torsade de pointes assoziierte onkologische Wirkstoffe	
Wirkstoff	Mittlere QT-Verlängerung (ms)
Anthracycline	
Doxorubicin	14
Histon-Deacetylase-Inhibitoren	
Depsipeptide	14
Vorinostat	< 10
Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Axitinib	< 10
Bosutinib	k. A.
Cabozantinib	10–15
Crizotinib	9–13
Dasatinib	3–13
Lapatinib	6–13
Nilotinib	5–15
Pazopanib	k. A.
Ponatinib	< 10
Sorafenib	8–13
Sunitinib	9,6–15,4
Vandetanib	36
Vemurafenib	13–15
Weitere	
Arsentrioxid	35,4

k. A. = keine Angabe.

Die Dauer des QT-Intervalls und Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung sollten vor, während und nach einer Krebstherapie kontrolliert werden.

e Wirkstoffe		
Verlängerung der QTc > 60 ms (%)	QTc > 500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
11–14	k. A.	k. A.
20–23,8	k. A.	k. A.
2,7–6	< 1	k. A.
k. A.	k. A.	k. A.
0,34	0,2	k. A.
k. A.	k. A.	k. A.
3,5	1,3	k. A.
0,6–3	< 1,4	k. A.
11	6,1	k. A.
1,9–4,7	< 1,2	k. A.
k. A.	2	< 0,3
k. A.	k. A.	k. A.
k. A.	k. A.	k. A.
1–4	0,5	< 0,1
12–15	4,3–8	Beschrieben, % k. A.
1,6	1,6	Beschrieben, % k. A.
35	25–60	2,5

Tabelle 10: Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung bei Krebspatienten

Korrigierbar	Nicht korrigierbar
Störungen des Elektrolythaushalts <ul style="list-style-type: none">› Übelkeit und Erbrechen› Durchfall› Behandlung mit Schleifendiuretika› Hypokaliämie ($\leq 3,5$ mEq/l)› Hypomagnesiämie ($\leq 1,6$ mg/dl)› Hypokalzämie ($\leq 8,5$ mg/dl) Hypothyreose Gleichzeitige Behandlung mit QT-verlängernden Medikamenten <ul style="list-style-type: none">› Antiarrhythmika› Antinfektiva› Antibiotika› Antimykotika› Psychotrope Substanzen› Antidepressiva› Antipsychotika› Antiemetika› Antihistaminika	<ul style="list-style-type: none">› Familienanamnese von plötzlichem Tod (okkultes erbliches LQTS oder genetische Polymorphismen)› Synkopen in der Anamnese› Verlängerung des QTc-Intervalls bereits zur Baseline› Geschlecht weiblich› Fortgeschrittenes Alter› Herzkrankheit› Myokardinfarkt› Nierenfunktionsstörungen› Störungen des Medikamentenabbaus in der Leber

LQTS = Long-QT-Syndrom.

2.4.1.2 Supraventrikuläre Arrhythmien

Während oder sogar nach einer Chemotherapie oder Strahlentherapie kann akut jede Art von supraventrikulären Arrhythmien auftreten. Am häufigsten ist Vorhofflimmern.

2.4.1.3 Ventrikuläre Arrhythmien

Ventrikuläre Arrhythmien können durch eine QT-Verlängerung, durch die akute und chronische Toxizität von Chemotherapie und Strahlentherapie (in erster Linie LV-Funktionsstörungen und Ischämie), und prädisponierende Faktoren (*Tabelle 10*) verursacht werden.

2.4.1.4 Funktionsstörungen des Sinusknotens und Erregungsausbreitungsstörungen

Nach einer Strahlentherapie können Funktionsstörungen des Sinusknotens und Erregungsausbreitungsstörungen auftreten, die dann häufig dauerhaft sind. Paclitaxel und Thalidomid können Funktionsstörungen des Sinusknotens und Bradyarrhythmien sowie AV-Überleitungsstörungen hervorrufen.

2.4.2 Diagnose und Therapie

2.4.2.1 QT-Interval und assoziierte Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung

Das QT-Intervall und die assoziierten Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (*Tabelle 10*) sollten vor und während der Behandlung überprüft werden. Eine QTc-Verlängerung auf > 500 ms und ein Delta QT (Änderung gegenüber dem Ausgangswert) von > 60 ms sind besorgniserregend, da sie mit einem erhöhten Risiko für Torsades de pointes-Tachykardien verbunden sind. EKG und Elektrolytmonitoring während der Behandlung sollten zur Baseline, 7–15 Tage nach Behandlungsbeginn oder bei Änderungen der Dosierung, während der ersten 3 Monate monatlich und anschließend regelmäßig während der Behandlung, je nach Chemotherapeutikum und Patientenstatus, in Betracht gezogen werden. Bei Auftreten einer Diarrhö sollten die Patienten häufiger überwacht werden, bei einer Behandlung mit Arsentrioxid sollte wöchentlich ein EKG durchgeführt werden.

Allgemein zielt die Behandlung auf die Korrektur der beeinflussbaren Risikofaktoren ab (z. B. begleitende Abweichungen der Elektrolytkonzentrationen, QT-verlängernde Medikamente). Eine vollständige Liste aller QT-verlängernden Medikamente und der nach Möglichkeit zu vermeidenden Begleitmedikationen ist unter crediblemeds.org zu finden. Wenn während der Behandlung QTc > 500 ms ist oder die QTc-Verlängerung > 60 ms oberhalb des Ausgangswerts liegt, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, die abweichenden Elektrolytwerte korrigiert und die kardialen Risikofaktoren für die QT-Verlängerung kontrolliert werden. Sobald QTc wieder normal ist, kann die Behandlung mit einer geringeren Dosierung fortgesetzt werden.

Salven von Torsade de pointes sind ungewöhnlich. Sie werden mit intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat (10 ml) behandelt und gegebenenfalls in akuten Situationen mit transvenöser Schrittmacher-Überstimulation oder Isoprenalin, das auf eine Herzfrequenz von > 90 Schlägen pro Minute titriert wird, um unter den akut gegebenen Umständen neue Episoden zu vermeiden. Bei anhaltenden ventrikulären Arrhythmien und

hämodynamischer Instabilität muss eine nichtsynchrone Defibrillation durchgeführt werden.

- › Vor Therapiebeginn sollte als Ausgangsbasis bei allen Patienten ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet werden, in dem das QT-Intervall ermittelt und mit der Formel nach Bazett oder Fridericia auf die Herzfrequenz korrigiert werden sollte.
- › Bei Patienten mit vorheriger QT-Verlängerung, struktureller Herzkrankheit, Therapie mit QT-verlängernden Medikamenten, Bradykardie, Schilddrüsenfunktionsstörung oder Elektrolytwerten außerhalb des Normalbereichs, sollte wiederholt ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet werden.
- › Es sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung abzubrechen oder eine alternative Therapie zu wählen, wenn $QT_c > 500$ ms, QT_c -Verlängerung > 60 ms oder Rhythmusstörungen auftreten.
- › Bei Patienten mit medikamenteninduzierter QT-Verlängerung sollten Bedingungen vermieden werden, die bekannterweise Torsades de pointes provozieren, insbesondere Hypokaliämie und extreme Bradykardie.
- › Weitere QT-verlängernde Medikamente sollten bei Patienten, die mit einer potenziell QT-verlängernden Chemotherapie behandelt werden, so weit wie möglich vermieden werden.

2.4.2.2 Vorhofflimmern und Vorhofflattern

Die ersten Schritte zur Behandlung von Vorhofflimmern und Vorhofflattern erfordern die üblichen Entscheidungen zur Therapie der Herzrhythmusstörungen, Thromboembolieprophylaxe und wirksamen Schlaganfall-Prävention mit oralen Antikoagulanzen. Krebs kann zwar zu einem prothrombotischen Status führen, er kann aber auch das Blutungsrisiko erhöhen. Allerdings wurden die Risiko-Scores CHA_2DS_2 -VASc und HAS-BLED nicht für Krebspatienten validiert. Daher sollte die Entscheidung zugunsten einer antithrombotischen Therapie zur Schlaganfall-Prävention nicht ausschließlich anhand von Risikobewertungs-Scores gefällt werden, die für die Allgemeinbevölkerung herangezogen werden.

Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 kann allgemein, wenn die Thrombozytenzahl $> 50.000/\text{mm}^3$ beträgt, eine Antikoagulationstherapie, gewöhnlich mit einem Vitamin-K-Antagonisten und guter Antikoagulations-Einstellung (im therapeutischen Bereich in $> 70\%$ der Zeit), in Betracht gezogen werden.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Vorhofflimmern auftritt, sei es während einer Chemotherapie, einer Strahlentherapie oder eines chirurgischen Eingriffs, weist dies auf eine Neigung zu Arrhythmie hin. Für eine Thromboseprophylaxe bedeutet das, dass wiederum das Vorliegen von Schlaganfall-Risikofaktoren berücksichtigt werden muss, wobei Antikoagulanzen empfohlen werden, wenn der CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 beträgt. Auch bei Patienten mit einem niedrigeren Risiko für Vorhofflimmern kann angesichts der Gefahr einer venösen Thromboembolie (VTE) bei Krebspatienten eine Prophylaxe in Frage kommen.

Es wird angeraten, die Patienten umfassend zu untersuchen, einschließlich einer Echokardiographie. Eine Entscheidung zur Verabreichung von Antikoagulanzen sollte weitere Komorbiditäten, das Blutungsrisiko und die Präferenzen der Patienten berücksichtigen. Als Antikoagulanzen in Frage kommen: (kurz- bis mittelfristig) therapeutisches niedermolekulares Heparin (LMWH); ein Vitamin-K-Antagonist (z. B. Warfarin), wenn der INR (International Normalized Ratio) stabil und wirksam ist; oder Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen (DOAK). Warfarin wird bei Patienten mit Metastasen und hohem Blutungsrisiko häufig vermieden, während LMWH angesichts des Risikos von INR-Schwankungen die traditionell bevorzugte Option darstellt. Die Rolle und die Sicherheit von DOAK in dieser Patientengruppe bedürfen noch weiterer Klärung. Wenngleich bei den Zulassungsstudien Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$ oder einer eingeschränkten Lebenserwartung grundsätzlich ausgeschlossen waren, kann aufgrund einer Metaanalyse von Krebspatienten in DOAK-Studien angenommen werden, dass diese neuen Medikamente sicher sind.

2.4.2.3 Bradykardie und atrioventrikulärer Block

Das Auftreten einer Bradykardie oder eines atrioventrikulären Blocks erfordert eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte Behandlung einschließlich – sofern möglich – einer ursächlichen Therapie, bevor entschieden wird, ob die Behandlung (vorübergehend oder permanent) mit Medikamenten und/oder einem Schrittmacher vorgenommen wird.

2.5 Arterielle Hypertonie

2.5.1 Pathophysiologie und Krankheitsbild

Hypertonie ist eine häufige Komorbidität bei Krebspatienten. Inzidenz und Schweregrad hängen vom Alter des Patienten, vorbekannter Hypertonie und CVD, dem Krebstyp (Nierenkrebs vs. andere Krebsarten), Arzneimitteltyp und -dosierung, Therapieregime und weiteren Krebstherapien ab. Bei VEGF-Inhibitoren besteht ein hohes Risiko (11–45 %) für die Entstehung einer neuen Hypertonie oder die Destabilisierung der zuvor kontrollierten Hypertonie einschließlich schwerer Hypertonie in 2–20 % der Fälle. Medikamentenbedingte Hypertonie kann unmittelbar nach der Therapieeinleitung bis hin zu einem Jahr nach Behandlungsbeginn auftreten.

2.5.2 Diagnose und Therapie

Das Ziel besteht darin, eine Hypertonie (> 140/90 mmHg) zu diagnostizieren und den Blutdruck bei < 140/90 mmHg (oder bei Proteinurie niedriger) zu halten. Vor Verabreichung des VEGF-Inhibitors sollten die CVD-Risikofaktoren (einschließlich einer bestehenden Hypertonie und des aktuellen Blutdrucks) erhoben werden und die arterielle Hypertonie sollte therapiert werden. Die frühe Erkennung und reaktive Behandlung von erhöhtem Blutdruck ist unerlässlich, um schwere Komplikationen zu vermeiden. Es wird eine aggressive pharmakologische Behandlung empfohlen. ACE-Hemmer, ARB und Dihydropyridin-Calciumkanalblocker (Amlodipin, Felodipin) werden als Therapie der ersten Wahl vorgeschlagen. Bei Diuretika besteht das Risiko einer Elektrolytentgleisung, die zu einer QT-Verlängerung führen kann. Von deren

Verwendung wird zwar nicht ausdrücklich abgeraten, sie sollten aber mit Bedacht und nicht als erste Wahl eingesetzt werden.

2.5.3 Kernaussagen

- Eine Hypertonie sollte in Einklang mit den aktuellen ESC/ESH Hypertension and Joint European CVD Prevention Clinical Practice Guidelines (www.escardio.org/guidelines) adäquat behandelt werden und der Blutdruck sollte unter Berücksichtigung der Gegebenheiten beim jeweiligen Patienten und der aktuellen Blutdruckeinstellung vor der Einleitung und regelmäßig während einer Krebstherapie überwacht werden.
- Eine Hypertonie kann bei Krebspatienten mit konventionellen blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt werden; es wird jedoch zu einer frühzeitigen und aggressiven Behandlung geraten, um kardiovaskulären Komplikationen (z. B. HI) vorzubeugen.
- Bevorzugte Antihypertensiva sind ACE-Hemmer oder ARB, Beta-blocker und Dihydropyridin-Calciumkanalblocker. Non-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker sollten wegen Arzneimittelinteraktionen möglichst vermieden werden.
- Wenn sich der Blutdruck nicht einstellen lässt, kann in Betracht gezogen werden, die Dosierung der onkologischen Therapie zu reduzieren, die antihypertensive Behandlung zu intensivieren oder eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren abzubrechen. Sobald der Blutdruck eingestellt ist, kann die Therapie mit VEGF-Inhibitoren wieder aufgenommen werden, um die Krebstherapie so effizient wie möglich zu machen.

2.6 Thromboembolische Erkrankungen

2.6.1 Pathophysiologie und Krankheitsbild

Tumorzellen können die Blutgerinnung über verschiedene Wege aktivieren wie prokoagulatorische, antifibrinolytische und proaggregierende Reaktionen, die Freisetzung von proinflammatorischen und proangiogenen Zytokinen und Interaktionen mit Gefäß- und Blutzellen durch Adhäsionsmoleküle.

2.6.1.1 Arterielle Thrombose

Intraarterielle thrombotische Ereignisse sind bei Krebspatienten selten. Ihre Inzidenz liegt bei etwa 1%. Am häufigsten sind sie bei metastasiertem Pankreas-, Brust-, Darm- und Lungenkrebs sowie bei Chemotherapien mit Anthracyclinen, Taxanen und Platinderivaten. Die Prognose der betroffenen Patienten ist schlecht.

2.6.1.2 Venenthrombose

Venenthrombose und VTE sind bei Krebspatienten häufig. Sie können bei bis zu 20% der stationären Patienten auftreten und sind häufig unterdiagnostiziert. VTE ist weit verbreitet bei ambulanten Krebspatienten (Blasen-, Dickdarm-, Eierstock-, Lungen-, Magen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) während einer Chemotherapie. Es ist nicht geklärt, inwieweit prophylaktische Maßnahmen hier greifen. In *Tabelle 11* sind die klinischen Risikofaktoren zusammengefasst, die mit VTE assoziiert sind.

Tabelle 11: Klinische Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für Krebs-assoziierte venöse Thromboembolien verbunden sind

Krebsbezogene Faktoren

- › Primäre Tumorlokalisation (meist Pankreas, Gehirn, Magen, Nieren, Lungen, Lymphom, Myelom)
- › Histologie (besonders Adenokarzinom)
- › Fortgeschritten (metastasiert)
- › Kurz nach der Krebsdiagnose

Patientenbezogene Faktoren

- › Demographie: fortgeschrittenes Alter, Geschlecht weiblich, afrikanische Herkunft
- › Komorbiditäten (Infektion, chronische Nierenkrankheit, Lungenkrankheit, Atherothrombose, Adipositas)
- › Vorherige venöse Thromboembolie, erbte Thrombophilie
- › Schlechter Gesundheitszustand

Therapiebedingte Faktoren

- › Größere Operation
- › Stationärer Krankenhausaufenthalt
- › Chemotherapie und antiangiogene Medikamente
- › Hormontherapie
- › Transfusionen
- › Zentraler Venenkatheter

2.6.2 Diagnose und Therapie

Der Nachweis thrombotischer Ereignisse bei Patienten während einer Chemotherapie basiert in erster Linie auf klinischen Symptomen. Bisher hat sich eine systematische Screeningstrategie nicht als effektiv erwiesen. Die Behandlungsrelevanz von latenten, inzidentellen Lungenembolien und Venenthrombosen ist noch unklar. Da das Risiko für (symptomatische) Rezidive und Mortalität erhöht ist, werden diese Entitäten gewöhnlich ähnlich behandelt wie eine symptomatische VTE. Bei der Frage, ob bei Krebspatienten Antikoagulanzen zur VTE-Prävention eingesetzt werden sollen, müssen grundsätzlich deren Blutungsrisiko und Lebenserwartung berücksichtigt werden. Nach einer OP sollte eine Thrombose-Prophylaxe mindestens 4 Wochen lang durchgeführt werden. Die Therapie einer bestätigten Episode einer akuten VTE wird bei hämodynamisch stabilen Patienten mit LMWH über einen Zeitraum von 3–6 Monaten vorgenommen. Nach der akuten Behandlungsphase und bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Krebserkrankung als geheilt bewertet wird, sollten durchgehend Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden. Aktuelle Daten zu DOAK liegen bisher nur von einer Subgruppenanalyse von Krebspatienten aus den Zulassungsstudien vor. Insgesamt wurden keine Unterschiede zwischen DOAK und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gefunden, weder für VTE-Rezidive noch für Blutungen.

Eine Thrombolyse bei hämodynamisch instabiler Lungenembolie kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. Dabei sind die, bezüglich der Lebensqualität korrigierte, Lebenserwartung in Bezug auf die individuelle Krebserkrankung und das hohe Blutungsrisiko zu berücksichtigen.

2.7 Periphere Gefäßerkrankung und Schlaganfall

2.7.1 Pathophysiologie und Krankheitsbild

2.7.1.1 Periphere Gefäßerkrankung

Eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in den unteren Extremitäten kann bei bis zu 30% der Patienten auftreten, die mit Nilotinib oder Ponatinib oder BCR-ABL TKI behandelt werden. Dies

gilt auch dann, wenn keine anderen CVD-Risikofaktoren vorliegen. Weitere mögliche periphere arterielle Beschwerden im Zusammenhang mit einer Krebstherapie sind das Raynaud-Syndrom und ischämischer Schlaganfall (d. h. bei L-Asparaginase, Cisplatin, Methotrexat, 5-FU und Paclitaxel).

2.7.1.2 Schlaganfall

Nach einer Strahlentherapie des Mediastinums, des Halses oder des Schädels ist das Risiko eines Schlaganfalls auf mindestens das Doppelte erhöht. Nach der Bestrahlung kleiner Hirngefäße können Endothelschäden und Thrombenbildung auftreten.

Ähnliches wurde für die Aorta und andere periphere Arterien berichtet, darunter die A. subclavia und die A. iliofemorialis, mit Ischämien der Extremitäten.

2.7.2 Diagnose und Therapie

Es wird empfohlen, das pAVK-Risiko bei Initialvorstellung zu bewerten. Stadium 1–2 nach Fontaine (asymptomatisch oder nur mit Claudicatio intermittens) erfordert eine Kontrolle der Risikofaktoren und die regelmäßige Nachbeobachtung klinischer, metabolischer und hämodynamischer Parameter. Patienten, die einer Strahlentherapie wegen Tumoren an Kopf und Hals oder wegen Lymphomen unterzogen wurden, sollten eine Ultraschalluntersuchung der Hirn-zuführenden Arterien vornehmen lassen, insbesondere ab 5 Jahre nach der Behandlung.

Um die Progression der Plaques zu stoppen, ist eine stringente Behandlung der Risikofaktoren erforderlich. Vor allem bei symptomatischer pAVK sollte eine antithrombozytäre Therapie in Betracht gezogen werden. Bei schwerer pAVK zur Baseline oder während einer Krebstherapie, sollte eine Revaskularisierung individuell vorgenommen und von multidisziplinären Teams diskutiert werden, die aus Hämatologen, Gefäßchirurgen und Kardioonkologen zusammengesetzt sind.



2



alternativ ein angiologisch spezialisierter Internist oder Radiologe

2.8 Pulmonale Hypertonie

2.8.1 Pathophysiologie und Krankheitsbild

Eine Pulmonale Hypertonie ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation einiger Wirkstoffe zur Krebsbehandlung und Knochenmarkstammzelltransplantation. Kürzlich wurde auch diskutiert, dass Cyclophosphamid und andere alkylierende Substanzen zur Entstehung von pulmonalen veno-okklusiven Verschlusskrankheiten beitragen können.

2.8.2 Diagnose und Therapie

Eine Echokardiographie als Ausgangsbasis mit einer Statuserhebung des rechten Ventrikels sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine onkologische Therapie erforderlich ist, die eine pulmonale Hypertonie induzieren kann (z.B. Dasatinib) (*Tabelle 12*). Eine nichtinvasive kardiovaskuläre Überwachung sollte bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die mit Krebsmedikamenten behandelt werden, die nachweislich eine PAH induzieren (*Tabelle 12*). Bei asymptomatischen Patienten kann eine Echokardiographie alle 3–6 Monate in Betracht gezogen werden.

Eine Dasatinib-induzierte pulmonale Hypertonie ist bei Absetzen der Medikation häufig reversibel, wobei aber gewöhnlich die normale Hämodynamik des rechten Herzens nicht wieder hergestellt wird. Eine zielgerichtete Therapie für PAH wird temporär oder dauerhaft durchgeführt.

Tabelle 12: Strategien für die Überwachung und Behandlung medikamenteninduzierter pulmonaler Hypertonie

Bewertung der Ausgangswerte	<ul style="list-style-type: none"> › Risikofaktoren und assoziierte Beschwerden für PAH^a erwägen › Zuordnung zur Funktionsklasse nach NYHA/WHO bestimmen › 6-Minuten-Gehtest erwägen › NT-proBNP erwägen › Anhand einer Echokardiographie die Wahrscheinlichkeit einer PH erwägen
Überwachungsstrategie	<p>Asymptomatisch</p> <ul style="list-style-type: none"> › Alle 3 Monate die Funktionsklasse nach NYHA/WHO bewerten › Anhand einer Echokardiographie alle 3 Monate den PAP bewerten › Das Vorliegen weiterer Indikationen für eine Katheterisierung des rechten Herzens erwägen › Bei Verdacht auf PH^a weitere Untersuchungen in Betracht ziehen <p>Symptomatisch</p> <ul style="list-style-type: none"> › Die Funktionsklasse nach NYHA/WHO bewerten › 6-Minuten-Gehtest durchführen › Blutentnahme für NT-proBNP › Anhand einer Echokardiographie die Wahrscheinlichkeit einer PH abschätzen › Indikationen für eine Katheterisierung des rechten Herzens in einem PH-Behandlungszentrum erwägen^a › Abbruch der Krebstherapie erwägen^b

NYHA = New York Heart Association; PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie; PAP = pulmonal-arterieller Druck; PH = pulmonale Hypertonie; WHO = World Health Organization.

^a Siehe diagnostische Algorithmen für vermutete PH der European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) Guidelines on Pulmonary Hypertension (2015).

^b Dasatinib-induzierte PH, gewöhnlich reversibel bei Absetzen der Medikation.

2.9 Weitere kardiovaskuläre Komplikationen einer onkologischen Therapie

2.9.1 Perikarditis

Eine akute Perikarditis kann bei verschiedenen Chemotherapeutika auftreten, in erster Linie bei Anthracyclinen, jedoch auch bei Cyclophosphamid, Cytarabin und Bleomycin, aber mittlerweile kaum noch bei Strahlentherapie.

2.9.2 Pleuraerguss

Ein Pleuraerguss ist auf die Krebserkrankung selbst, HI und Infektionen zurückzuführen, kann aber auch andere Ursachen haben und tritt

bei Krebspatienten häufig auf. Einige Krebsmedikamente wie Dasatinib und Imatinib können Flüssigkeitsansammlungen oder einen reversiblen Pleuraerguss induzieren.

2.9.3 Autonome Funktionsstörungen

Durch Strahlentherapie verursachte Schädigungen der autonomen Nerven am Herzen können zu einem Ungleichgewicht zwischen Sympathiko- und Vagotonus führen, das durch eine inadäquate Sinustachykardie, eine veränderte Variationsbreite der Herzfrequenz und veränderte Empfindlichkeit gekennzeichnet ist. Dies kann bei Krebsüberlebenden mit manifester KHK zu einer erhöhten Schmerzschwelle oder einer stillen Ischämie führen. Bei der Behandlung besteht kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Krebs.

2.10 Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien bei besonderen Patientengruppen

2.10.1 Kinder und Jugendliche

Die häufigste Ursache für kardiotoxische Komplikationen bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter sind Anthracycline und Strahlentherapie. Kardiovaskuläre Komplikationen wurden bei bis zu 8,1% gefunden.

2.10.2 Ältere Patienten

Eine häufig vorbekannte Herzinsuffizienz, Herzfunktionsstörung, arterielle Hypertonie, Diabetes und KHK machen das Herz-Kreislauf-System bei älteren Patienten empfindlicher gegenüber der zusätzlichen Belastung durch Chemotherapie oder Strahlung.

2.10.3 Schwangere

Das Kardiotoxizitätsrisiko gilt als ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen im mittleren Lebensalter. Die spärlichen Daten lassen vermuten, dass die Wirkstoffe gegen Krebs wie Anthracycline nur in geringem Maß in die Plazenta übergehen und somit die Exposition des

Fötus gering ist. Allerdings ist noch nicht geklärt, inwieweit auch niedrige Konzentrationen von Anthracyclinen die normale Entwicklung von Kardiomyozyten beeinträchtigen.

Bei Langzeitbeobachtungen wurden keine bedeutenden kardiotoxischen Effekte bei Kindern gefunden, deren Mütter während der Schwangerschaft wegen Krebs therapiert wurden.

3. Strategien zur Prävention und Linderung kardiovaskulärer Komplikationen onkologischer Therapien

3.1 Behandlungsoptionen zur Prävention oder Linderung von Störungen der Herzfunktion durch onkologische Therapien

3.1.1 Vor Einleitung einer kardiotoxischen Krebstherapie

Timing und Auswahl kardioprotektiver Maßnahmen hängen von einer Reihe klinischer Variablen ab.

- Wenn das Kardiotoxizitätsrisiko zur Baseline hoch ist (*Table 4*: vorherige CVD, vorherige Anthracyclintherapie oder schlecht eingestellte CV-Risikofaktoren) oder die Patienten mit hohen kumulativen Anthracyclin-Gesamtdosen behandelt werden ($> 250\text{--}300\text{ mg/m}^2$ Doxorubicin oder Äquivalent, *Table 5*), sollten Medikamente für eine kardioprotektive Prophylaxe (ACE-Hemmer, ARB oder Betablocker) und eine stringente Optimierung der Risikofaktorkontrolle in Betracht gezogen werden (*Table 13*).
- Krebspatienten mit vorbestehender HI oder LV-Dysfunktion sollten von einem Kardioonkologen behandelt werden, und die Chemotherapieoptionen sollten im kardioonkologischen Team besprochen werden.
- Zur Zeit wird die Frage, ob Patienten mit einem niedrigen Ausgangsrisiko, die mit Anthracyclinen therapiert werden, ebenfalls aus einer Präventionsbehandlung Nutzen ziehen, kontrovers diskutiert, weshalb hierzu keine Empfehlung gegeben werden kann.

Tabelle 13: Strategien zur Verringerung der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität

Wirkstoff der Chemotherapie	Mögliche kardioprotektive Maßnahme
Alle Chemotherapeutika	Erkennung und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren
	Behandlung von Komorbiditäten (KHK, HI, pAVK, Hypertonie)
	QTc-Verlängerung und Torsade de pointes: > Meidung QT-verlängernder Medikamente > Behandlung abweichender Elektrolytwerte
	Bestrahlung des Herzens minimieren
Anthracycline und Analoga	Kumulative Dosis limitieren (mg/m ²): > Daunorubicin < 800 > Doxorubicin < 360 > Epirubicin < 720 > Mitoxantron < 160 > Idarubicin < 150
	Andere Verabreichungssysteme (liposomales Doxorubicin) oder Dauerinfusionen
	Dexrazoxan
	ACE-Hemmer oder ARB
	Betablocker
	Statine
	Ausdauersport
Trastuzumab	ACE-Hemmer
	Betablocker

3.1.2 Patienten mit erhöhter Troponinkonzentration

Bei Krebspatienten mit einem Anstieg der Troponinkonzentration während einer Chemotherapie mit hoch dosierten Anthracyclinen kann die Einleitung einer kardioprotektion Therapie in Betracht gezogen werden.

3.1.3 Patienten mit asymptomatischer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion während oder nach Krebstherapie

Eine Reduktion der LVEF, die der Definition von Kardiotoxizität entspricht, kann als HI im Stadium B der AHA-Klassifikation interpretiert werden, vor allem bei einem gleichzeitigen Anstieg des natriuretischen

Peptids. Je nach der Größenordnung der Abnahme und des resultierenden LVEF-Wertes, sollte die Einleitung einer oder mehrerer von Leitlinien empfohlenen HI-Therapien in Betracht gezogen werden. Eine herzspezifische Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Erholung der LV-Funktion.

3.1.4 Patienten mit asymptomatischer Abnahme des Global Longitudinal Strain (GLS) während einer Chemotherapie

Zurzeit gibt es keine Hinweise für den Nutzen einer spezifischen Kardioprotektion bei frühen Zeichen einer subklinischen Störung, die bei einer Echokardiographie-basierten GLS-Überwachung gefunden werden. GLS kann eine empfindliche Möglichkeit zum Nachweis von Kardiotoxizität sein, aber in Einklang mit der gegenwärtigen Evidenzlage sollte eine Krebstherapie ausschließlich wegen einer neu aufgetretenen GLS-Reduktion weder angehalten noch unterbrochen noch mit erniedrigter Dosierung fortgesetzt werden.

3.1.5 Patienten mit Herzinsuffizienz während und im Anschluss an eine Krebstherapie

Krebspatienten mit klinischer HI während oder im Anschluss an eine Krebstherapie sollten in Einklang mit den ESC-Leitlinien für Herzinsuffizienz behandelt werden. Bei Auftreten während der Chemotherapie ist die Überweisung an einen Kardiologen zu bevorzugen. Wenn geplant ist, ein Medikament, das zuvor Kardiotoxizität verursachte, erneut zu verabreichen, wird ausdrücklich empfohlen, mit einer medikamentösen kardioprotektiven Therapie wie ACE-Hemmern und Beta-blockern fortzufahren.

3.1.6 Nichtpharmakologische Interventionen mit kardioprotektiver Wirkung bei Krebspatienten

Den Patienten sollte dringend nahegelegt werden, einen gesunden Lebensstil zu führen; dazu gehören Nichtrauchen, gesunde Ernährung, regelmäßiger Sport und Gewichtskontrolle.

Besonders Ausdauersport gilt als eine vielversprechende nichtpharmakologische Strategie, Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität zu behandeln bzw. dieser Gefahr vorzubeugen (*Tabelle 14*).

Tabelle 14: Zusammenfassung des möglichen Nutzens von Sport während und/oder nach einer Krebstherapie

Verbesserungen:

- › der kardiorespiratorischen und der Herz-Kreislauf-Funktion
- › der Körperzusammensetzung (Erhaltung oder Zunahme der Muskelmasse, weniger Fett)
- › der Immunfunktion
- › der Chemotherapie-Abschlussquote
- › von Kraft und Flexibilität der Muskeln
- › von Körperbild, Selbstvertrauen und Stimmung

Weniger/kürzer:

- › Weniger und weniger schwere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Fatigue und Schmerz
- › Kürzerer Krankenhausaufenthalt
- › Weniger Stress, Depression und Angst

3.2 Prävention thromboembolischer Ereignisse

Eine primärpräventive Thromboseprophylaxe, vor allem mit LMWH, sollte bei ambulanten Hochrisiko-Patienten unter Chemotherapie (mit multiplem Myelom bei Verordnung antiangiogener Medikamente, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Bauchspeicheldrüsen- oder Lungenkrebs) ohne hohes Blutungsrisiko angeregt werden.

Bei stationären Krebspatienten ist es naheliegend, eine Thromboseprophylaxe mit LMWH aufgrund einer individuellen Risiko-Nutzen-Bewertung in Betracht zu ziehen. Für Patienten mit zentralvenösen Kathetern wird ein systematischer Einsatz von Heparin nicht empfohlen und die Therapie sollte individualisiert festgelegt werden.

3.3 Strategien zur Linderung von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Einsatz bestimmter Wirkstoffe

3.3.1 Anthracycline

Für die Prävention von LV-Funktionsstörungen und durch Anthracycline induzierte HI gibt es verschiedene Strategien, bei denen die antineoplastische Wirksamkeit erhalten bleibt, wie eine Senkung der

kumulativen Dosis, kontinuierliche Infusionen (bis zu 48–96 Stunden) zur Senkung der Spitzenplasmakonzentration bei erwachsenen Patienten, die Verwendung von Analoga (Epirubicin, Pixantron) oder liposomalen Formulierungen, bei denen angenommen wird, dass das Kardiotoxizitätsrisiko geringer ist und deren antineoplastische Wirksamkeit vergleichbar ist, oder der Einsatz von Dexrazoxan als Kardioprotektivum.

Es wird empfohlen, Anthracycline vor Paclitaxel zu verabreichen, die Infusionen getrennt durchzuführen und/oder die kumulative Doxorubicindosis auf 360 mg/m^2 zu begrenzen.

3.3.2 Zielgerichtete Her-2-Therapie

Die gemeinsame Verabreichung von Anthracyclinen und Trastuzumab erhöht merklich die Inzidenz von HI; die Kardiotoxizität kann aber deutlich gesenkt werden, wenn die Verabreichung von einem wirkstofffreien Intervall zwischen den beiden Substanzen unterbrochen wird.

Wenn die LVEF auf $<45\%$ oder um >10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert auf einen Wert zwischen 45% und 49% abnimmt, sollte Trastuzumab ausgesetzt und ACE-Hemmer sollten verabreicht werden; mit Trastuzumab kann fortgefahren werden, sobald die LVEF auf $>49\%$ wiederhergestellt ist. Nimmt die LVEF auf einen Wert $<50\%$ aber $>44\%$ ab, kann mit Trastuzumab fortgefahren werden, aber zusätzlich sollte ein ACE-Hemmer verabreicht werden. Je nach den Komorbiditäten kann in einzelnen Situationen ein Betablocker gegenüber einem ACE-Hemmer zu bevorzugen sein. Die Reversibilität der LV-Funktionsstörungen und Möglichkeit, die Verabreichung von Trastuzumab nach einer Verbesserung der HI fortzusetzen, müssen abgeklärt werden.

3.3.3 Pyrimidinanaloga

Vor der Verabreichung dieser Wirkstoffe sollte eine aggressive Kontrolle von KHK-Risikofaktoren – Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie – gefolgt von einer geeigneten pharmakologischen Behandlung stattfinden. Bei Patienten mit vorbekannter KHK ist das Risiko

erhöht, und eine prophylaktische Behandlung mit Nitraten und/oder Calciumkanalblockern ist präventiv nicht wirksam, so dass hier von Pyrimidinanaloga abgeraten wird, es sei denn, dass keine therapeutische Alternative zur Verfügung steht. In diesem Fall wird dringend eine engmaschige Überwachung des Patienten empfohlen.

3.3.4 Inhibitoren des Vascular Endothelial Growth Factor Signalwegs

Zur Sicherstellung einer kurzfristigen und aggressiven Behandlung einer Hypertonie bei Patienten, die mit Inhibitoren des VEGF-Signalwegs behandelt werden, ist es unabdingbar, die kardiovaskulären Risikofaktoren zur Baseline sorgfältig zu bewerten, den Blutdruck engmaschig zu überwachen und Medikamente abzusetzen, die bekannterweise den Blutdruck erhöhen.

3.3.5 Strahlentherapie

Mit den folgenden Techniken und Strategien ist es möglich, die Strahlenbelastung des Herzens während einer Strahlentherapie zu senken:

- Tiefes Einatmen und anschließendes Anhalten der Atmung, oder Atemtriggerung schirmt das Herz von tangentialen Feldern ab und vermindert die Strahlenbelastung der gefährdeten Organe, ohne das klinische Zielvolumen zu beeinträchtigen.
- Mehrere oder rotierende Strahlenquellen (Photonen/Elektronen).
- Photonenlinearbeschleuniger ermöglichen eine Behandlung von Patienten mit abgewogener Gewichtung anteriorer und posteriorer Portale, mit subkarinalem Block und volumenverkleinernder Shrinking-Field-Technik.
- Intensitätsmodulierte Strahlung mit Multilamellenkollektoren ist partiellem Shielding überlegen.
- Protokollierung und Minimierung der Strahlendosis, der gesundes Gewebe ausgesetzt ist.
- Nachführsysteme machen es möglich, die Energie von jedem beliebigen Punkt aus in jeden beliebigen Teil des Körpers gelangen

zu lassen. Diese radiotherapeutische Methode ähnelt einem chirurgischen Eingriff und wird daher auch als Radiochirurgie bezeichnet.

- › Planung der Strahlentherapie zur Minimierung des maximalen Abstands zwischen anteriorer Herzkontur und posterioren tangentialen Kanten des Strahlungsfeldes.
- › Bei einigen Patienten mit linksseitigem Brustkrebs erniedrigte die Anwendung der Technik des tiefen Einatmens und anschließenden Anhaltens der Atmung im Liegen die Strahlenbelastung des ganzen Herzens und der LAD-Koronararterie.

4. Programme zur langfristigen Nachbeobachtung von Krebsüberlebenden

Die Zahl von Patienten, die die Diagnose und die Behandlung ihrer Krebserkrankung für lange Zeit überlebt haben, hat innerhalb der letzten zehn Jahre stark zugenommen. Es ist unerlässlich, Krebsüberlebende auf die mögliche Gefahr von Herzkrankheiten aufmerksam zu machen und ihnen auch geeignete Nachsorge anzubieten. Die Patienten sollten über ihr erhöhtes CVD-Risiko seit der Einleitung der Chemotherapie aufgeklärt werden sowie Beratung und Unterstützung zur entsprechenden Änderung ihrer Lebensgewohnheiten erhalten.

4.1 Störungen der Myokardfunktion

Nach einer Chemotherapie mit Anthracyclin besteht bei den Überlebenden – sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen – lebenslang das Risiko von LV-Funktionsstörungen und HI. Bei Überlebenden, die mit hohen kumulativen Dosen behandelt wurden oder bei denen reversible LV-Funktionsstörungen während der onkologischen Therapie auftraten, sollte ein regelmäßiges Überwachen in Betracht gezogen werden. Bei diesen Patienten wird davon abgeraten, eine kardioprotektive HI-Therapie frühzeitig zu beenden.

4.2 Gefäßerkkrankungen

Nach einer Bestrahlung des Mediastinums wird auch bei asymptomatischen Patienten angeraten, eine Untersuchung auf KHK, Ischämie und Gefäßerkkrankungen durchzuführen, zum ersten Mal 5 Jahre nach der Behandlung und anschließend alle 5 Jahre. Aufgrund des erhöhten Schlaganfallrisikos bei Patienten mit vorheriger Bestrahlung des Halses, kann eine Ultraschalluntersuchung der Carotiden zum Ausschluss einer subklinischen Atherosklerose in eine umfassende zerebrovaskuläre Risikobewertung einbezogen werden.

4.3 Herzklappenerkrankungen

Die European Association of Cardiovascular Imaging und die American Society of Echocardiography (EACVI/ASE) empfehlen eine fokussierte jährliche Anamnese und körperliche Untersuchung mit Echokardiographie bei symptomatischen Patienten. Für asymptomatische Patienten empfiehlt das EACVI/ASE-Konsensdokument ein Screening mit transthorakalen Echokardiogrammen 10 Jahre nach der Bestrahlung und schließend alle 5 Jahre.

5. Perspektiven für die Zukunft und Richtungsvorgaben für die Forschung

Bislang ist vor allem die Bedeutung der Primärprävention unklar, so zum Beispiel ob Primärprävention nur bei Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko und bei Therapien mit einem hohen kardiotoxischen Potenzial nützlich ist. Die gegenwärtige Evidenzlage für kardiovaskuläre Präventionsstrategien in der Kardioonkologie ist lediglich hinweisend und bedarf weiterer Bestätigung. Maßnahmen zur Sekundärprävention hingegen sind schon fest in Leitlinien zur klinischen Praxis verankert, obwohl einige Fragen immer noch offen sind.

Es werden prospektiv validierte Kriterien früh eintretender Kardiotoxizität benötigt, die repräsentativ für eine späte Morbidität und Mortalität sind. Die Sensitivität gegenwärtiger Strategien auf der Basis

von LVEF-Reihenuntersuchungen reicht nicht aus. Eine Reihe von Biomarkern im Blut (Troponin I und BNP/NT-proBNP) wurde gefunden, die den frühzeitigen Nachweis krebstherapiebedingter Störungen der Herzfunktion und manifester HI unterstützt. Allerdings liegen noch keine schlüssigen Daten vor, aus denen hervorgeht, inwieweit Biomarker zuverlässig die klinisch relevanten Spätfolgen einer Krebstherapie voraussagen können.

Der Effekt eines Abbruchs der Krebstherapie bei drohender oder manifester Kardiotoxizität muss noch geklärt werden, gerade da Fälle bekannt sind, in denen eine Unterbrechung oder ein vorzeitiger Behandlungsabbruch dazu führten, dass das Behandlungsergebnis einer Krebstherapie nicht optimal war.



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

© 2016 European Society of Cardiology

Diese Pocket-Leitlinie darf in keiner Form, auch nicht auszugsweise, ohne ausdrückliche Erlaubnis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vervielfältigt oder übersetzt werden.

Dieser Kurzfassung liegt das „2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity under the auspices of the Committee of Practice Guidelines“ zugrunde.

European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw211

Herausgeber ist der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; bearbeitet wurden die Leitlinien im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin.

Die dieser Pocket-Leitlinie zugrundeliegende Langfassung der Leitlinien findet sich auch im Internet unter **www.dgk.org**

Die Leitlinien geben den derzeit aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand wieder und wurden zusammengestellt unter sorgfältiger Berücksichtigung evidenzbasierter Kriterien. Ärzten wird empfohlen, dass sie diese Leitlinien in vollem Maße in ihre klinische Beurteilung mit einbeziehen. Die persönliche ärztliche Verantwortung und Entscheidung wird dadurch jedoch nicht außer Kraft gesetzt.



**Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V.
*German Cardiac Society***

Grafenberger Allee 100 · D-40237 Düsseldorf

Tel.: +49 (0)211600 692-0 · Fax: +49 (0)211600 692-10

E-Mail: info@dgk.org · Internet: www.dgk.org

www.escardio.org / www.dgk.org

Börm Bruckmeier Verlag GmbH

978-3-89862-975-1



9 783898 629751