

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-017-0209-2>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017



CrossMark

R. Pfister<sup>1</sup> · S. Achenbach<sup>2</sup> · F. Bönner<sup>3</sup> · O. J. Müller<sup>4,5</sup> · M. Hallek<sup>6</sup> · M. Kochanek<sup>6</sup> · C. Bokemeyer<sup>7</sup> · F. Weißinger<sup>8</sup> · D. Lüftner<sup>9</sup> · S. Baldus<sup>1</sup> · M. Kelm<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

<sup>5</sup> Klinik für Innere Medizin, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>6</sup> Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

<sup>7</sup> II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

<sup>8</sup> Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie und Palliativmedizin, Evangelisches Klinikum Bethel, Bielefeld, Deutschland

<sup>9</sup> Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Kommentar zum 2016 Positionspapier der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zu kardiovaskulären Komplikationen onkologischer Therapien

Das Fachgebiet der Hämatologie und Onkologie stellte mit ca. 30 % den größten Teil der Medikamentenneuzulassungen in den letzten Jahren. Alleine im Jahr 2015 wurden in Europa 13 und in den USA 14 neue Präparate zur Tumorbehandlung zugelassen [1, 2]. Viele der altbekannten Chemotherapeutika wie auch der neuen, v. a. zielgerichteten, molekularen onkologischen Wirkstoffe können akute oder verzögert auftretende kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen. Als Folge verbesserter onkologischer Behandlungserfolge sind auch immer mehr Krebspatienten gefährdet, kardiovaskuläre Langzeitkomplikationen zu erleben, die zur Morbidität und auch Mortalität bei diesen Patienten beitragen können. Für die optimale Patientenbehandlung ist deshalb eine zunehmende kardi-onkologische Kooperation und Spezialisierung mit Detailwissen aus beiden beteiligten Disziplinen bezüglich des therapeuti-

kaspezifischen Nebenwirkungsprofils sowie der Diagnostik und Behandlung von kardialen Nebenwirkungen notwendig. Vor diesem Hintergrund hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) im August 2016 erstmals ein Positionspapier zu kardiovaskulären Komplikationen onkologischer Therapien veröffentlicht [3]. In diesem Papier wurden das kardiovaskuläre Monitoring und die entsprechenden klinischen Entscheidungskonsequenzen vor, während und nach onkologischer Therapie mit potenziellen kardiovaskulären Komplikationen, untergliedert in 9 Erkrankungskomplexe, als Expertenkonsens zusammengestellt. In dem folgenden Kommentar, der von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO) verfasst wurde, werden die wichtigsten Aspekte des Positionspapiers zusammengefasst und bewertet.

### Myokardiale Funktionsstörung und Herzinsuffizienz

Linksventrikuläre (LV-) Dysfunktion und eine sich daraus entwickelnde Herzinsuffizienz zählen zu den häufigsten und schwerwiegenden Nebenwirkungen onkologischer Therapien, die bei schwerer Manifestation auch Einfluss auf die Fortführbarkeit der medikamentösen Tumortherapie haben können. Am häufigsten beobachtet man eine LV-Dysfunktion bei Therapie mit Anthracyclinen, monoklonalen Antikörpern gegen HER-2 (z. B. Trastuzumab) sowie einigen der neueren Tyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Sunitinib) (■ Tab. 1). Angemerkt werden muss in diesem Zusammenhang, dass in dem Positionspapier bzw. den zitierten Referenzen die Definition der LV-Dysfunktion und Herzinsuffizienz inkonsistent und meist nicht konform mit den aktuellen Empfehlungen und Klassifikationen der ESC ist [4], gerade was die Grenzwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) betrifft. Dies

S. Baldus und M. Kelm für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin

**Tab. 1** Inzidenz linksventrikulärer Dysfunktion bei verschiedenen Chemotherapeutika. (Nach [3])

| Chemotherapeutischer Wirkstoff                     | Inzidenz (%)          |
|--|-----------------------|
| <i>Anthrazyklin (dosisabhängig)<sup>c</sup></i>    |                       |
| Doxorubicin (Adriamycin)                           |                       |
| 400 mg/m <sup>2</sup>                              | 3–5                   |
| 550 mg/m <sup>2</sup>                              | 7–26                  |
| 700 mg/m <sup>2</sup>                              | 18–48                 |
| Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )                | 5–18                  |
| Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )               | 0,9–11,4              |
| Mitoxantron >120 mg/m <sup>2</sup>                 | 2,6                   |
| Liposomale Anthrazykline (>900 mg/m <sup>2</sup> ) | 2                     |
| <i>Alkylierende Wirkstoffe</i>                     |                       |
| Cyclophosphamid (höhere Dosis)                     | 7–28                  |
| <i>Ifosfamid<sup>c</sup></i>                       |                       |
| <10 g/m <sup>2</sup>                               | 0,5                   |
| 12,5–16 g/m <sup>2</sup>                           | 17                    |
| <i>Antimetabolite</i>                              |                       |
| Clofarabin   | 27                    |
| <i>Antimikrotubuli-Wirkstoffe</i>                  |                       |
| Docetaxel  | 2,3–13                |
| Paclitaxel   | <1                    |
| <i>Monoklonale Antikörper</i>                      |                       |
| Trastuzumab  | 1,7–20,1 <sup>a</sup> |
| Bevacizumab  | 1,6–4 <sup>b</sup>    |
| Pertuzumab   | 0,7–1,2               |
| <i>Tyrosinkinaseinhibitoren</i>                    |                       |
| 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                     |
| <i>Proteasominhibitoren</i>                        |                       |
| Carfilzomib  | 11–25                 |
| Bortezomib   | 2–5                   |
| <i>Diverse</i>                                     |                       |
| Everolimus   | <1                    |
| Temsirolimus                                       | <1                    |
| <i>Immun-Checkpoint-Inhibitoren</i>                |                       |
| Ipilimumab, Nivolumab                              | 0,06–0,29             |

<sup>a</sup>In Kombination mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid

<sup>b</sup>Bei Patienten, die gleichzeitig mit Anthracyclinen behandelt werden

<sup>c</sup>Angabe von Kumulativdosen

erschwert die Bewertung der klinischen Relevanz, v. a. der Inzidenzangaben, in Bezug auf die einzelnen Therapeutika.

Die Kardiotoxizität von Anthracyclinen kann akut dosisunabhängig in Form von Herzrhythmusstörungen auftreten. Problematischer ist die chronische Toxizität, die sich als Herzinsuffizienz manifestiert. Sie ist sowohl von der Gesamtdosis des applizierten Anthracyklins als auch von Patientenfaktoren wie einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, höherem Alter und einer zusätzlichen Bestrahlung der kardialen Region abhängig. Diese Schädigung des Myokards kann auch Monate bis Jahrzehnte nach der Applikation auftreten. Auch wenn eine kumulative Dosis von Adriamycin (=Doxorubicin)-Äquivalent von 550 mg/m<sup>2</sup> als Grenzdosis gilt [5], können myokardiale Schädigungen bereits bei geringeren kumulativen Dosen auftreten ([6]; **Tab. 1**).

Die Toxizität nach HER2-Antikörpertherapie hingegen scheint nicht durch Dosisakkumulation begünstigt zu sein, sondern tritt oft während der Therapie auf und ist bei Therapiepause und medikamentöser Herzinsuffizienztherapie oft reversibel [7]. In einem Expertenkonsens zur multimodalen Bildgebung bei erwachsenen Patienten während und nach onkologischer Therapie wurde von der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaft, basierend auf diesen fundamentalen Unterschieden in der Pathophysiologie, die Kardiotoxizität anhand der Leitsubstanzen Doxorubicin (Typ 1, Vertreter: Anthrazykline) und Trastuzumab (Typ 2, Vertreter: andere Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren) eingeteilt [8]. Diese formelle Klassifikation wurde im aktuellen Positionspapier nicht mehr aufgegriffen, wengleich sich die aktuellen Empfehlungen zur Intensität des Monitorings und auch zum Management bei aufgetretener Kardiotoxizität (s. unten) an dieser Klassifikation orientieren und für beide Typen unterscheiden. Noch nicht berücksichtigt wurde in dem aktuellen Positionspapier ein weiterer kardiotoxischer Mechanismus der neuen Wirkstoffklasse der sog. Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Diese Antikörper blockieren inhibitorische Signalwege von T-Zellen und führen so zu einer aktivierten

T-Zell-Reaktion gegen Tumorzellen. Vor allem unter einer Kombinationstherapie zweier Immun-Checkpoint-Inhibitoren wurden in 0,3 % der Fälle T-Zell-vermittelte Myokarditiden mit schwerer LV-Dysfunktion und oft fatalem Ausgang beobachtet [9].

Vor Einleitung einer potenziell kardiotoxischen, onkologischen Therapie sollte eine allgemeine Risikostratifizierung erfolgen, die neben einer sorgfältigen Anamnese bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren (Demografie, Lebensstil, Komorbidität) und kardiotoxischer Vortherapie (Anthracykline, mediastinale Bestrahlung) die Frage nach vorbestehenden Herzerkrankungen mit sich daran anschließender körperlicher Untersuchung (*Anmerkung der Autoren dieses Kommentars*: inklusive kardialer Auskultation zum Ausschluss eines Vitiums und eines 3. Herztons) und EKG umfasst. Obwohl im Positionspapier nicht explizit erwähnt, scheint nach Ansicht der Autoren dieses Kommentars eine Erhebung der Leistungsfähigkeit zur Festlegung z. B. der NYHA-Klasse und evtl. Bestimmung von MET-Äquivalenten in Analogie zur präoperativen Risikostratifizierung hilfreich. Entscheidend für das Screening und die Früherkennung einer subklinischen LV-Dysfunktion ist die kardiale Bildgebung. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit, der gleichzeitigen Beurteilbarkeit insbesondere von Herzklappen und pulmonaler Hämodynamik ist die Echokardiographie die Bildgebung der Wahl, vorausgesetzt dass die patientenspezifische Bildqualität und die verfügbare Untersucherqualität eine ausreichend reproduzierbare Befunderhebung ermöglichen. In Ausnahmefälle können alternative Verfahren wie die kardiale Magnetresonanztomographie oder die Radionuklidventrikulographie eingesetzt werden, wobei Letztere in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielt.

Als kardiotoxische Schädigung der Herzfunktion wird in diesem Positionspapier ein Abfall der EF um mehr als 10 Prozentpunkte, und unter den methodenspezifischen Normalwert (bei der Echokardiographie <50 %) definiert, was nach 2 bis 3 Wochen in einer Verlaufsun-

tersuchung bestätigt werden sollte. Dies wurde abgeleitet von Definitionen, die in onkologischen Anthrazyklin- und Trastuzumab-Studien verwendet wurden, unterscheidet sich aber beispielsweise von der Definition der „Food and Drug Administration“, dem „National Cancer Institute“ und dem Expertenkonsens der ASE/EACVI im Referenzgrenzwert und dem geforderten prozentualen Abfall [8, 10, 11]. Die EF sollte, wenn verfügbar, über dreidimensionale Echokardiographie bestimmt werden, weil dies im Vergleich zur zweidimensionalen Bestimmung nach Simpson reproduzierbarere Ergebnisse liefert. Neuere Parameter wie Analysen des globalen longitudinalen Strains (GLS) zeigen empfindlicher als die EF eine systolische LV-Dysfunktion an und sind damit möglicherweise in der Detektion von Kardiotoxizität der EF überlegen (GLS-Abfall um relativ 15 %). Problematisch hierbei sind die eingeschränkte Verfügbarkeit in der Routineversorgung sowie die fehlende Standardisierung zwischen verschiedenen Echogeräteherstellern. Der diastolischen Dysfunktion und auch der Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) wird trotz technischer Detektierbarkeit wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen bisher keine Bedeutung im Monitoring zugesprochen.

Aktuell fehlt fundierte Studienevidenz, bei wem, wie und wie häufig bildgebende Untersuchungen auf Kardiotoxizität in der Routine durchgeführt werden sollen. In dem aktuellen Positionspapier wird vor jeder potenziell kardiotoxischen onkologischen Medikamententherapie oder einer thorakalen Bestrahlung eine Bildgebung, primär mit Echokardiographie, als Ausgangsstatus und Teil der Risikostratifizierung empfohlen. Bei unauffälligem initialem Echokardiogramm und niedrigem klinischem Risiko sollte eine Überwachung mit Echokardiographie nach 4 Zyklen Anti-HER2-Therapie oder nach 200 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin (oder Äquivalent) erfolgen. Bei erhöhtem Ausgangsrisiko werden häufigere Echokardiographiekontrollen empfohlen, wenngleich weder die zu erfüllenden Risikofaktoren noch die Untersuchungsintervalle konkretisiert werden. Letzteres ist dem bereits ange-

Kardiologie <https://doi.org/10.1007/s12181-017-0209-2>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017

R. Pfister · S. Achenbach · F. Bönner · O. J. Müller · M. Hallek · M. Kochanek · C. Bokemeyer · F. Weißinger · D. Lüftner · S. Baldus · M. Kelm

## Kommentar zum 2016 Positionspapier der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zu kardiovaskulären Komplikationen onkologischer Therapien

### Zusammenfassung

Die Fortschritte in der onkologischen Behandlung führen dazu, dass Krebspatienten immer häufiger kardiovaskuläre Komplikationen ihrer onkologischen Therapie erleben. Außerdem haben viele der in den letzten Jahren neu entwickelten onkologischen Wirkstoffe potentielle kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Anlässlich dieser zunehmend komplexeren kardio-onkologischen Überschneidungen hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie im August 2016 ein Positionspapier zu kardiovaskulären Komplikationen onkologischer Therapien publiziert. In diesem Dokument wurden systematisch die Pathogenese und klinische Manifestation kardiovaskulärer Krankheitsbilder im Kontext

onkologischer Therapien zusammengefasst und Empfehlungsvorschläge für Screening, Diagnostik, Monitoring, Prävention und Therapie gegeben. In dem folgenden Kommentar, der gemeinsam von Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie verfasst wurde, werden die wichtigsten Aspekte des Positionspapiers zusammengefasst und kritisch bewertet.

### Schlüsselwörter

Kardiotoxizität · Linksventrikuläre Dysfunktion · Chemotherapie · Bestrahlung · Kardi-onkologie

## Comments on the 2016 position paper of the European Society of Cardiology (ESC) on cardiovascular complications of oncological treatment

### Abstract

Resulting from advances in oncological treatment, cancer patients frequently experience cardiovascular complications of the cancer treatment. Furthermore, many of the recently developed new drugs in oncology are potentially associated with cardiovascular side effects. Given this increased complexity in the field of cardio-oncology, the European Society of Cardiology published a position paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity in August 2016. This position paper for the first time systematically reviewed the pathophysiology and clinical manifestations

of cardiovascular disease entities during and after cancer treatment and provided suggestions for screening, diagnosis, monitoring, prevention and treatment. The following comments of the German Society of Cardiology in cooperation with the German Society of Hematology and Medical Oncology briefly summarizes and critically reviews the important aspects of the position paper.

### Keywords

Cardiotoxicity · Left-ventricular dysfunction · Chemotherapy · Radiation · Cardio-oncology

sprochenen Fehlen prospektiver Studien geschuldet, wobei betont werden muss, dass auch die im Positionspapier vorgeschlagenen Monitoringkriterien und -intervalle praktisch ausschließlich auf Expertenmeinung beruhen, und teilweise von anderen Leitlinienempfehlungen abweichen. So empfiehlt beispielsweise die amerikanische Fachgesellschaft für Onkologie bei ausgewählten Niedrigrisikopatienten ohne Symptome keine echokardiographischen Routinekontroll-

len [12]. Zukünftig müssen, besonders auch unter Berücksichtigung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses, Monitoringstrategien prospektiv in Studien validiert und dann verfügbare Leitlinien harmonisiert werden.

Auch zur Langzeitüberwachung der Patienten nach abgeschlossener Krebsbehandlung besteht noch sehr viel Unklarheit. In Übereinstimmung mit verschiedenen nationalen Fachgesellschaften wird eine lebenslange Überwachung

**Tab. 2** Chemotherapeutika, die mit anderen kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert sind. (Nach [3])

|   | Inzidenz (%)  |
|---|---------------|
| <i>Koronare Herzkrankheit</i>   |               |
| Fluoropyrimidine (5-FU, Capecitabin, Gemcitabin)  | 7–18 %        |
| Platinverbindungen (Cisplatin)  | 8 %           |
| VEGF-Hemmer (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)   | 1,4–3,8 %     |
| Strahlentherapie  | Bis 10 %      |
| <i>Herzklappenerkrankungen</i>  |               |
| Strahlentherapie  | Bis 10 %      |
| <i>Arrhythmien</i>  |               |
| <i>Vorhofflimmern:</i> alkylierende Wirkstoffe (Cisplatin, hoch dosiertes Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan), Anthrazykline, Antimetaboliten (Capecitabin, 5-FU, Gemcitabin), IL-2, Interferone, Rituximab, Romidepsin, niedermolekulare TKI (Ponatinib, Sorafenib, Sunitinib, Ibrutinib), Topoisomerase-II-Inhibitoren (Amsacrin, Etoposid), Taxane, Vinca-Alkaloide<br><i>QT-Verlängerung:</i> Doxorubicin, Depsipeptide, Tyrosinkinaseinhibitoren (Cabozantinib, Crizotinib, Dasatinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib, Vemurafenib), Arsentrioxid | Keine Angaben |
| <i>Arterielle Hypertonie</i>  |               |
| VEGF-Hemmer   | 11–45 %       |
| <i>Periphere Gefäßerkrankungen und Schlaganfall</i>   |               |
| Untere Extremität: BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitoren der neueren Generation (Nilotinib, Ponatinib)   | Bis 30 %      |
| Raynaud-Syndrom und ischämischer Schlaganfall: L-Asparaginase, Cisplatin, Methotrexat, 5-FU, Bleomycin und Paclitaxel   | Keine Angabe  |
| <i>Pulmonale Hypertonie</i>   |               |
| Dasatinib   | Keine Angabe  |

bei Überlebenden einer potenziell kardiotoxischen onkologischen Therapie im Kindesalter empfohlen [13]. Nach hoch dosierter Anthrazyklin-Therapie (kumulativ >300 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin oder Äquivalent) und bei Patienten mit aufgetretener Kardiotoxizität und medikamentöser Herzinsuffizienztherapie wird zu einer Nachkontrolle mit Echokardiographie nach 1 und 5 Jahren geraten.

Ergänzend zur Bildgebung kann eine Bestimmung von Biomarkern wie (hochsensitivem) Troponin oder natriuretischen Peptiden (BNP, NT-proBNP) für das Monitoring unter onkologischer Therapie hilfreich sein, insbesondere vor und während einer Anthrazyklin-Therapie. Anstiege dieser Marker zeigen empfindlich ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität an, und Patienten, die über einen Troponin-I-Anstieg innerhalb von 3 Tagen nach Hochdosischemotherapie selektiert wurden, profitierten in einer kleinen randomisierten Studie signifikant von einer präventi-

ven ACE-Hemmer-Therapie bezüglich Verschlechterung der EF und klinisch inzidenter Herzinsuffizienz [14]. Allerdings gibt es, abgesehen von dieser kleinen Studie an einem sehr heterogenen Patientenkollektiv, bislang keine belastbaren Daten, die ein Absetzen oder Pausieren der Chemotherapie bei Anstieg der Biomarker rechtfertigen oder die eine Reduktion oder Prävention der langfristigen Kardiotoxizität durch ein Biomarker-gestütztes Monitoring belegen. Unklarheit besteht darüber hinaus über die Zeitpunkte ihrer Bestimmung sowie aussagekräftige Grenzwerte.

### Arrhythmien

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei onkologischen Patienten ist häufig und vielfältig (■ Tab. 2). Von besonderer klinischer Bedeutung sind therapieassoziierte Verlängerungen der QTc-Zeit und Vorhofflimmern/-flattern. Hervorzuheben ist hier der neue Bruton-Tyrosinkinaseinhibitor Ibrutinib, der v. a.

bei der Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie eingesetzt wird, einem Patientenkollektiv mit hohem Ausgangsrisiko für Vorhofflimmern [15]. Im Vergleich zu Kontrolltherapien wurde unter Ibrutinib in 5–10 % der Patienten Vorhofflimmern und -flattern beobachtet, was möglicherweise aufgrund fehlender Detektion von latentem paroxysmalem Vorhofflimmern noch unterschätzt ist [16]. Bislang gibt es noch keine validierten Früherkennungsprotokolle für die Ibrutinib-Therapie. Arsentrioxid hat den ausgeprägtesten Effekt auf die QTc-Zeit mit einer mittleren Verlängerung um 35 ms und einem Risiko von Torsade-de-pointes-Tachykardien von 2,5 % [17], aber auch viele weitere Tyrosinkinaseinhibitoren (Vandetanib, Vemurafenib, Sunitinib, Sorafenib, Nilotinib, Lapatinib, Dasatinib, Crizotinib, Cabozantinib) können die QTc-Zeit verlängern. Eine Kontrolle des QTc-Intervalls sollte mittels EKG vor Therapie, 7 bis 15 Tage nach Therapiebeginn, bei Änderungen der Dosierung, während der ersten 3 Monate monatlich und danach regelmäßig in Betracht gezogen werden. Bei Behandlung mit Arsentrioxid sollte eine wöchentliche EKG-Kontrolle durchgeführt werden. Eine QTc-Verlängerung auf über 500 ms oder um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Torsade-de-pointes-Tachykardien verbunden und sollte nach Abwägung von Nutzen und Risiko der onkologischen Therapie und verfügbaren Alternativtherapien ggf. zu einer Pausierung der Therapie veranlassen. Im Vordergrund stehen das Monitoring und die Behandlung von beeinflussbaren Kofaktoren, die eine QTc-Verlängerung bedingen, wie Elektrolytdefizite (Kalium, Magnesium, Kalzium) und prädisponierende klinische Faktoren wie Erbrechen, Diarrhö, Diuretikatherapie, Bradykardie, Hypothyreose und Komedikation mit anderen QTc-verlängernden Medikamenten (s. crediblemeds.org). Bei persistierender, relevanter QTc-Verlängerung oder Auftreten assoziierter Rhythmusstörungen trotz optimierter Begleitumstände sollte eine Umstellung der onkologischen Therapie in Betracht gezogen werden, falls Alternativpräparate vorhanden sind.

Das Vorgehen bei Vorhofflimmern/-flattern unterscheidet sich bei onkologischen Patienten nicht grundsätzlich von nichtonkologischen Patienten. Zu berücksichtigen bei der Entscheidung einer Antikoagulation sind neben den bekannten Scores allerdings individuelle Blutungsrisiken, die durch die Grunderkrankung oder onkologische Therapie entstehen. Eine Vollantikoagulation ist nach Expertenmeinung normalerweise bis zu einer Thrombozytenzahl von  $>50.000/\text{mm}^3$  möglich.

## Koronare Herzerkrankung und Hypertonie

Die Mechanismen der Myokardischämie unter onkologischer Therapie sind Endothelschädigung (v. a. Fluoropyrimidine, VEGF-Hemmer, Strahlentherapie), Vasospasmus (v. a. Fluoropyrimidine), Thrombophilie (VEGF-Hemmer, Platin), Arterienthrombose und die Plaqueruptur (Tab. 2). Vor allem VEGF-Hemmer können zu einer neuen oder Destabilisierung einer bestehenden kontrollierten Hypertonie führen und das selbst noch bis zu 1 Jahr nach Therapiebeginn.

Die Diagnose und Therapie unterscheiden sich bei onkologischen Patienten grundsätzlich nicht von nichtonkologischen Patienten. Im Vordergrund stehen vor Beginn der onkologischen Therapie eine Basiserhebung bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen sowie eine entsprechende Therapieeinstellung nach den aktuellen ESC-Leitlinien.

Patienten mit Pyrimidinanaloga-Therapie sollten mit gezielter Symptomanamnese und bei klinischem Verdacht EKGs auf Myokardischämie überwacht werden. Muss nach Auftreten von Koronarspasmen die Therapie wegen fehlender Alternativen fortgeführt werden, kann eine Vorbehandlung mit Nitraten oder Kalziumkanalblockern in Betracht gezogen werden.

Die Hypertoniebehandlung sollte grundsätzlich aggressiv medikamentös erfolgen, wobei Diuretika aufgrund der assoziierten Elektrolytentgleisungen mit dem Risiko einer QTc-Verlängerung und Kalziumkanalblocker vom Nicht-

Dihydropyridin-Typ wegen Cytochrom-P450-3A4-abhängiger Medikamenteninteraktionen nicht als Therapie der ersten Wahl gelten. Antihypertensiva der ersten Wahl sind dementsprechend ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorantagonisten und Dihydropyridin-Typ-Kalziumkanalblocker.

## Thromboembolische Erkrankungen, periphere Gefäßerkrankungen und Schlaganfall, pulmonale Hypertonie

Arterielle Thrombosen sind mit 1 % insgesamt selten und finden sich gehäuft unter Anthrazyklinen, Taxanen und Platinderivaten. Tyrosinkinaseinhibitoren, gerichtet gegen ABL-BCR, sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität assoziiert (Tab. 2). Ein erhöhtes Risiko für ein Raynaud-Syndrom und ischämische Schlaganfälle wurden unter L-Asparaginase, Cisplatin, Methotrexat, 5-FU, Bleomycin und Paclitaxel beobachtet. Tiefe Venenthrombosen mit embolischen Komplikationen sind mit bis zu 20 % häufig und weniger auf spezifische onkologische Therapien als vielmehr auf tumorassoziierte, thrombogene Effekte zurückzuführen. Therapiespezifisch hervorzuheben ist ein 6-fach erhöhtes Thrombembolierisiko bei Chemotherapien, die mit VEGF-Inhibitoren kombiniert werden, und, was im Positionspapier nicht erwähnt ist, ein erhöhtes Thromboserisiko von Lenalidomid, besonders bei Kombination mit Dexamethason. Grundsätzlich unterscheidet sich das diagnostische Vorgehen bei vaskulären Erkrankungen nicht zwischen onkologischen und nicht onkologischen Patienten. Für Unterschiede in der Antikoagulationstherapie onkologischer Patienten bei venösen Thromboembolien sei auf die entsprechenden ESC-Leitlinien verwiesen [18].

Pulmonale Hypertonie ist eine seltene Komplikation, die gehäuft unter Dasatinib beobachtet wurde. Eine nichtinvasive Überwachung sollte bei Patienten mit dieser Therapie in Betracht gezogen werden, wobei bei asymptomatischen Patienten eine Echokardiographie alle 3 bis

6 Monate in Betracht gezogen werden kann.

## Strahlentherapie

Der isolierte Effekt einer Strahlentherapie auf kardiovaskuläre Komplikationen ist nicht einfach zu quantifizieren, weil die Bestrahlung zum Teil mit kardiotoxischen Medikamenten kombiniert wird, die Bestrahlungseffekte mit deutlicher Latenz auftreten und dann oft nicht als bestrahlungsinduziert wahrgenommen werden. Eine Mediastinalbestrahlung scheint das Risiko einer LV-Dysfunktion durch kardiotoxische Chemotherapeutika wie Anthrazykline oder HER2-Antikörper zu erhöhen. Eine strahlungsbedingte Koronarkrankheit manifestiert sich meist 15 bis 20 Jahre später, oft mit ostialer Ausprägung, sodass ein Screening 5 Jahre nach Bestrahlung und dann in 5-jährigen Intervallen empfohlen wird. Aufgrund der oft atypischen bzw. fehlenden Klinik bei strahlungsinduzierter KHK wird eine nichtinvasive Ischämietestung auch bei asymptomatischen Patienten entsprechend aktueller Leitlinien empfohlen. Auch Herzklappenerkrankungen treten nach Mediastinalbestrahlung häufig auf mit Fibrose und Verkalkung der Aortenwurzel, der Aortenklappentaschen und des Mitralklappenannulus, im Gegensatz zu rheumatischen Erkrankungen meist unter Aussparung der Segelenden und Kommissuren (Tab. 2). Es wird deshalb bei Patienten mit kurativem Therapieansatz vor Mediastinalbestrahlung eine Echokardiographie empfohlen. Die Langzeitüberwachung sollte jährlich mit Symptomanamnese und körperlicher Untersuchung sowie Echokardiographie bei verdächtiger Symptomatik erfolgen. Bei asymptomatischen Patienten sollte eine Echokardiographie 10 Jahre nach Bestrahlung und dann in 5-jährigen Abständen erfolgen. Aufgrund häufig begleitender Mediastinalfibrose mit möglichen Wundheilungsstörungen sowie assoziierten Myokard-, Perikard- und Koronarerkrankungen kann bei behandlungspflichtigen Koronar- und Herzklappenfehlern nach Strahlentherapie primär eine kathetergestützte Therapie in Betracht gezogen werden.

**Tab. 3** Strategien zur Verringerung der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität. (Nach [3])

| 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:<br>– Meidung QT-verlängernder Medikamente<br>– Behandlung abweichender Elektrolytwerte                                |
|                             | Bestrahlung des Herzens minimieren   |
| Anthrazykline und Analoga   | Kumulative Dosis limitieren (mg/m <sup>2</sup> ):<br>– Daunorubicin <800<br>– Doxorubicin <360<br>– Epirubicin <720<br>– Mitoxantron <160<br>– Idarubicin <150 |
|                             | Andere Verabreichungssysteme (liposomales Doxorubicin) oder Dauerinfusionen  |
|                             | Additiv Dexrazoxan (Eisenchelatbildner)  |
|                             | ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker   |
|                             | β-Blocker  |
|                             | Statine  |
|                             | Ausdauer-sport   |
|                             |  |
| Trastuzumab                 | ACE-Hemmer   |
|                             | β-Blocker  |

Bestrahlungen des Mediastinums, Halses und Schädels erhöhen das Risiko für Endothelschäden, Thrombenbildung und Schlaganfälle. Es sollte deshalb eine Ultraschalluntersuchung der hirnzuführenden Gefäße 5 Jahre nach Bestrahlung durchgeführt werden.

Auf mögliche Effekte einer Strahlentherapie auf Herzschrittmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren wird in dem aktuellen Positionspapier nicht eingegangen. Zu diesem Thema sei auf aktuelle deutsche Leitlinien verwiesen [19].

### Prävention und Therapie kardiovaskulärer Komplikationen

Basierend auf der Eingangserhebung vor Therapiebeginn, sollten alle vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren leitliniengerecht therapiert werden (■ Tab. 3). Bei Patienten mit hohem Ausgangsrisiko, d. h. schlecht kontrollierten kardiovaskulären Risikofaktoren, manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder früherer Anthrazyklin-Exposition, und vor längerer Anthrazyklin-Therapie mit Erreichen hoher kumulativer Dosen oder ansteigenden

Troponinwerten unter Anthrazyklin-Therapie [14] kann eine Prophylaxe mit kardioprotektiver Medikation (β-Blocker, ACE-Hemmer) in Betracht gezogen werden, wobei dies nicht durch prospektive Studien belegt ist. Bei jedem asymptomatischen Abfall der EF entsprechend der Definition der Kardiotoxizität unter oder nach einer potenziell kardiotoxischen onkologischen Therapie sollte eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie erfolgen. Modifikationen der onkologischen und Bestrahlungsprotokolle und Verwendung von Analoga oder anderen Verabreichungsformen können die Kardiotoxizität bei Anthrazyklinen und HER2-Therapeutika günstig beeinflussen. Grundsätzlich ist das Risiko der Kardiotoxizität vor dem realistischen Ziel der onkologischen Situation und der gewählten Therapie stets abzuwägen. Die Trastuzumab-Toxizität zeigt ein hohes Potenzial an Reversibilität. Wenn die EF auf <45 %, oder um >10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert auf einen Wert zwischen 45 und 49 % abnimmt, sollte Trastuzumab in Übereinstimmung mit der Fachinformation pausiert und ein ACE-Hemmer verabreicht werden; mit Trastuzumab kann

fortgefahren werden, sobald die EF auf mindestens 50 % wiederhergestellt ist. Nimmt die EF um weniger als 10 % auf einen Wert zwischen 45 und 49 % ab, kann mit Trastuzumab fortgefahren werden, aber zusätzlich sollte ein ACE-Hemmer verabreicht werden. Je nach den Komorbiditäten kann in einzelnen Situationen ein β-Blocker gegenüber einem ACE-Hemmer zu bevorzugen sein, wobei auch hierfür keine Studienevidenz vorliegt.

Die kardioprotektive Medikation sollte unter Berücksichtigung von Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Verträglichkeit unbegrenzt fortgeführt werden, es sei denn, die LV-Funktion stellt sich unter einem Ausschleichen der Therapie anhaltend normal dar, und es ist keine weitere onkologische Behandlung geplant. Bei Normalisierung der LV-Funktion kann nach Trastuzumab-Therapie ein Auslassversuch der Herzinsuffizienztherapie erfolgen, während nach Anthrazyklin-Therapie eine längerfristige Fortführung der Herzinsuffizienztherapie empfohlen wird.

### Perspektive

Aktuell können viele Fragen aufgrund fehlender Evidenz noch nicht generell beantwortet werden und müssen deshalb oft nach sorgfältiger klinischer Evaluation im Einzelfall entschieden werden. Dies betrifft insbesondere die Definition von kardiovaskulären Risikokonstellationen, die eine spezifische onkologische Therapie nicht erlauben oder einen Abbruch rechtfertigen. Bislang ist die EF das stärkste Kriterium hierfür, wenngleich selbst bei Erfüllen der Kardiotoxizitätskriterien individuell entschieden werden muss. Auch gibt es keine prospektiv validierten Intervalle für die Überwachung während Therapie und in der Langzeitnachsorge, respektive oft keine validierten Risikoscores, die bei der Festlegung der Überwachungsintensität helfen. In dem Positionspapier finden sich hier auch teilweise inkonsistente Angaben in verschiedenen Kapiteln. Für den sekundärpräventiven Einsatz kardioprotektiver Medikamente wie ACE-Hemmer und β-Blocker werden Empfehlungen gegeben, wenngleich

die Evidenz hierfür noch schwach ist. Unklar ist der Nutzen einer primärpräventiven Kardioprotektion.

## Fazit

Das Positionspapier adressiert ein bislang zu wenig beachtetes, aber aufgrund der rapiden Therapieentwicklungen in der Onkologie zunehmend wichtiges Schnittgebiet zwischen Kardiologie und Onkologie. Wertvoll ist die systematische Zusammenstellung der bisher bekannten onkologischen Therapien mit kardiovaskulären Nebenwirkungen sowie nebenwirkungsfokussierter Methoden und Parameter des Monitorings mit Vorschlägen für risikoadaptierte Monitoringintervalle und Langzeitnachsorge. Allerdings beruhen Letztere praktisch ausschließlich auf Expertenmeinung und bedürfen auch einer Evaluation hinsichtlich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses. Der Stellenwert der 3-D-Echokardiographie zur Bestimmung der EF als sicher verwertbarem Kardiotoxizitätsmarker wird betont. Die vorgeschlagene Implementierung sog. kardiatoonkologischer Teams in Analogie zum „Heart“- oder Endokarditis-Team sind angesichts der Komplexität der Entscheidungen in diesem Gebiet sicher sinnvoll. Vor Implementierung einer von den Autoren des ESC-Papiers propagierten Curriculum-basierten, kardiatoonkologischen Subspezialisierung allerdings scheint weitere Forschung in diesem Feld, insbesondere auf dem Gebiet der prognostischen Marker der Kardiotoxizität und deren klinischer Konsequenzen, notwendig.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. R. Pfister

Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln  
Kerpener Str. 62, 50935 Köln, Deutschland  
roman.pfister@uk-koeln.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2016/05/WC500206482.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2016/05/WC500206482.pdf). 2016. Zugriffen: 1. Jul. 2017
2. Mullard A (2016) 2015 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 15:73–76
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD et al (2016) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:2768–2801
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
5. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al (1979) Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91:710–717
6. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869–2879
7. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P et al (2012) Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 30:3792–3799
8. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:1063–1093
9. Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al (2016) Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 375:1749–1755
10. NCI (2017) NCI Dictionary of Cancer Terms. Definition of cardiotoxicity. <http://www.cancer.gov/dictionary?Cdrid=44004%3E>. Zugriffen: 31. Okt. 2015
11. FDA (2017) FDA Drug Label for DOXIL-doxorubicin hydrochloride injection, suspension, liposomal. <http://dailymed.nlm.nih.gov/eziproxy/hscilib.sunysb.edu/dailymed/drugInfo.cfm?setid=21d9c619-7e94-49e2-ac41-31e9ea96554a%3E>. Zugriffen: 31. Okt. 2015
12. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al (2017) Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of

Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 35:893–911

13. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL et al (2015) Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 16:e123–e136
14. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al (2006) Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 114:2474–2481
15. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA et al (2017) Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 58:1630–1639
16. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S et al (2017) Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 102(10):1796–1805
17. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al (2001) United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19:3852–3860
18. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al (2014) 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35:3033–3069k
19. Gauter-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M et al (2015) DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 191:393–404