

Kardiologische Komplikationen unter Tumorthherapie



Je nach Art, Dosis und Dauer muss bei jeglicher onkologischen Therapie mit kardiovaskulären Komplikationen gerechnet werden. Dieser Beitrag diskutiert die wichtigsten Nebenwirkungen und gibt Hinweise für supportive Therapiemaßnahmen.

Von den Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie kann nicht nur der Herzmuskel betroffen sein, sondern auch die Herzklappen und die Arterien – sowohl koronar, peripher als auch zerebral. Auch thromboembolische Komplikationen können gehäuft auftreten. Das Thema hat insofern Brisanz, weil die Anzahl der langzeitüberlebenden Patienten in den letzten Jahren eindrucksvoll zugenommen hat. Erschwerend kommt hinzu, dass der Einsatz von kardiotoxischen neuen Substanzen in der Onkologie immer weiter zunimmt.

So besteht die Sorge, dass kardiovaskuläre Komplikationen als Folge einer onkologischen Therapie zu einer nicht unerheblichen Zunahme der Morbidität und Mortalität bei bestehenden Krebserkrankungen beitragen. Das hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology – ESC) zu einem Positionspapier veranlasst, das zusammen mit der International Cardio Oncology Society (ICOS) erarbeitet wurde [1].

Oft sehen wir die Nebenwirkungen akut, mitunter handelt sich aber auch um Spätfolgen, die Jahrzehnte später noch auftreten können. Akut können es beispielsweise Arrhythmien, Thromboembolien oder Blutdruckveränderungen sein, Spätfolgen sind oft kardiotoxische Effekte, also eine Schädigung des Herzmuskelgewebes – oft mit der Folge einer Herzinsuffizienz. Von großer Wichtigkeit ist deshalb eine gründliche kardiologische Diagnostik vor Beginn der Therapie, aber natürlich auch regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen während und nach der Therapie, eigentlich lebenslang.

Da sich die Effekte der Kardiotoxizität der antineoplastischen Therapie mit den klassischen Risikofaktoren, die eine Progression von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigen, addieren und gegenseitig verstärken können, muss bei Tumorkranken auf eine konsequente Modifikation des Lebensstils (Bewegung, Alkoholrestriktion, Normalgewicht) geachtet werden. Dasselbe gilt auch für eine begleitende herzscheidende Therapie (Betablocker/ACE-Hemmer). Es ist von elementarer Bedeutung, dass nicht nur die behandelnden Ärzte, sondern auch die betroffenen Patienten selbst die potenziell kardiotoxischen Nebenwirkungen bedenken und die notwendigen kardiologischen Kontrolluntersuchungen terminieren.

Herzinsuffizienz/Fehlfunktion des Herzmuskels

Anthrazykline wie Doxorubicin oder Epirubicin sind klassische Chemotherapeutika, die dosisabhängig in bis zu 40 % der Patienten eine kongestive Kardiomyopathie zur Folge haben können, die auch noch nach Jahrzehnten bei vorbehandelten Patienten auftreten kann. So wissen wir beispielsweise, dass überlebende Patienten nach Krebserkrankungen im Kindesalter und nach einer Therapie mit Anthrazyklinen ein 15-fach erhöhtes Risiko haben, im Laufe ihres Lebens eine schwere Herzinsuffizienz zu entwickeln (► Tab. 1).

Zudem ist zu beachten, dass die kardiotoxischen Effekte von Anthrazyklinen durch

andere Chemotherapeutika verstärkt werden, z. B. in der Kombination Paclitaxel und Doxorubicin. Diese Interaktionen sind vor allem zu erwarten, wenn Paclitaxel und Doxorubicin zeitlich unmittelbar nacheinander appliziert werden. Auch die Kombination von Anthrazyklinen mit Trastuzumab erhöht das kardiale Risiko deutlich. Beide Substanzen sind kardiotoxisch.

Die Kardiotoxizität hängt ab von der kumulativen Dosis und dem Dosisschema. Auch das Geschlecht spielt eine Rolle. Frauen scheinen ein höheres Risiko zu haben. Auch das Alter ist ein separater Risikofaktor, ebenso bekannte koronare Herzerkrankungen sowie die klassischen Risikofaktoren, wie die Grunderkrankungen Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Ungünstig für die Prognose von pädiatrischen Patienten ist die Tatsache, dass sie länger mit kardiotoxischen Spätfolgen rechnen müssen als Erwachsene.

Hilfreich kann eine kumulative Begrenzung der Dosis sein sowie der prophylaktische Einsatz von ACE-Hemmern. Eine aktuelle Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs unter Anthrazyklin-Therapie zeigte in der Gruppe, die eine begleitende Candesartan-Therapie erhalten hatte, eine deutliche myokardiale Protektion [2]. Metoprolol zeigte in dieser 3-armigen Studie (Placebo/Candesartan/Betablockade) im Gegensatz zu Candesartan keine günstige Wirkung. Wenn klinisch eine Herzinsuffizienz auftritt, müssen allgemeine Therapiemaßnahmen wie Flüssigkeits-

► Tab. 1 Häufigkeit kardialer Komplikationen unter Chemotherapeutika (dosisabhängig).

Substanz	Nebenwirkungsrate
Anthrazykline (Doxorubicin)	4–36 %
Trastuzumab/Epirubicin	1,5–7 %
Paclitaxel	0,5 %
Sunitinib/Sorafenib	18 %

restriktionen (1,5 l/Tag), Kochsalzrestriktion sowie konsequente regelmäßige körperliche Aktivität und eine gesunde Ernährung als Basismaßnahmen beachtet werden.

Alkylanzien, insbesondere hochdosiertes Cyclophosphamid, das z. B. häufig vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation eingesetzt wird, können schwere Nebenwirkungen auslösen. Das gilt auch für Ifosfamid. Wenn eine Herzinsuffizienz auftritt, muss diese leitliniengerecht behandelt werden. Taxane und Antimetabolite wie Clofarabin machen seltener solche schweren Nebenwirkungen. Neue monoklonale Antikörper (wie Trastuzumab), Proteasom-Inhibitoren (z. B. Carfilzomib) sowie Inhibitoren, die über den Vascular Endothelial Growth-Factor (VEGF)-Signalweg wirken, können ebenfalls myokardiale Probleme und eine Herzinsuffizienz bewirken [1, 3, 4].

Die Komplikationsrate ist meist höher bei vorbestehenden Risikokonstellationen. Dazu gehören Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankungen und insbesondere Kardiomyopathien. Auch Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen, Bewegungsmangel und ein höheres Alter haben Risikocharakter. Dasselbe gilt für Alkoholabusus, chronische Niereninsuffizienz und weibliches Geschlecht.

Auch eine mediastinale oder thorakale Bestrahlungstherapie kann den Herzmuskel schädigen. Nach einer Strahlentherapie müssen die betroffenen Patienten auch in den Jahren danach konsequent bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen überwacht werden.

Die meiste Erfahrung zu Bestrahlungseffekten auf das Herz gibt es bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Nach Medias-tinalbestrahlungen mit Dosen zwischen 30 und 42 Gy verdoppelt sich in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 11,2 Jahren das Risiko für eine ischämische Herzkrankheit. Erfreulich ist, dass nach einer seit den 1990er-Jahren üblichen CT-geplanten Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms am Linearbeschleuniger sig-

nifikante kardiotoxische Effekte nicht mehr nachweisbar sind.

Tyrosinkinase-Hemmer sind eine relativ neue Gruppe von krebshemmenden Medikamenten. Besonders die Tyrosinkinase-Hemmer Sunitinib (z. B. zur Therapie des Nierenzellkarzinoms und gastrointestinaler Stromatumoren) und Sorafenib (Leber- und Nierenzellkarzinom) schädigen das Herz. Kardiale Ischämien und Herzinfarkte sind unter Sorafenib wiederholt beschrieben worden.

Bei Sunitinib kommt es in bis zu 15 % aller Fälle zu einem erhöhten Blutdruck und zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion. 5-Fluorouracil (5-FU) und Capecitabin, die zur Familie der Fluoropyrimidine gehören, können koronare Ischämien auslösen. Die Mechanismen sind noch nicht genau geklärt. Wahrscheinlich spielen Endothelläsionen und Vasospasmen eine Rolle [1, 3–5]

Folgen an den Herzklappen und Herzrhythmusstörungen

Bei einer Bestrahlungsbehandlung mit Dosen über 30 Gy können an den Herzklappen Klappenverkalkungen und Klappenfibrosierungen auftreten. Diese werden oft erst nach Jahren klinisch relevant. Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindesalter haben im Lebensverlauf ein deutlich höheres Risiko für eine Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Chemotherapeutika können ventrikuläre und atriale Tachykardien, insbesondere Vorhofflimmern, auslösen. Dazu gehören Anthrazykline, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Alkylanzien, 5-FU und Taxane. Kritisch ist eine QT-Zeit-Verlängerung. Eine Strahlenbehandlung kann Reizleitungsstörungen und Fehlfunktionen des Sinusknotens verursachen.

Arterielle Hypertonie

VEGF-Hemmer können einen Bluthochdruck erzeugen [1, 6, 7]. Zusätzliche Risikoindikatoren für die Entstehung eines erhöhten Blutdrucks sind das Alter sowie Glukokortikosteroide und NSRA (z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Etoricoxib) in der Begleittherapie. Vor Einleitung einer jed-

weden Chemotherapie sollte der Blutdruck optimal eingestellt sein.

Wichtige diagnostische Schritte

Die einfachste Basisuntersuchung ist das Ruhe-EKG. Wenn eine Verlängerung der QT-Zeit auftritt spricht das für das Vorliegen eines kardiotoxischen Effekts. Vor, während und nach der kardiotoxischen Therapie sollte zudem eine Echokardiografie durchgeführt werden, um eine myokardiale Schädigung frühzeitig zu erfassen. Ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist die Abnahme der Ejektionsfraktion (EF) um > 10 vom Ausgangswert.

Eventuell werden zur genauen Erfassung der EF neue Techniken wie Speckle-Tracking-Imaging oder Gewebedoppler erforderlich. Es wird empfohlen, bei der Echokardiografie die „globalen longitudinalen Strains“ zu dokumentieren, denn diese Messmethode erfasst Veränderungen der Herzmuskelfunktion besonders empfindlich. Sekundär kommen die Magnetresonanztomografie oder die Radionuklidventrikulografie in Betracht.

Als Biomarker kommen NT-proBNP (N-terminales pro-B-Typ-natriuretisches Peptid) und Troponin zum Einsatz. Wenn beispielsweise unter einer Anthrazyklin-Therapie ein Troponin-Anstieg auftritt, kann die Gabe von Enalapril die kardiale Funktion günstig beeinflussen. Wenn die Ejektionsfraktion unter 30 % liegt, gilt eine Anthrazyklin-Behandlung als kontraindiziert.

Thrombosen und Lungenembolien

Thromboembolien sind die häufigsten und gefährlichsten Komplikationen für Krebspatienten. Etwa 20 % aller Krebspatienten entwickeln Thrombosen und Lungenembolien. Das Risiko für venöse Thromboembolien ist gegenüber Patienten ohne Tumorleiden 4–7-fach erhöht. Nach überlebten Thrombosen haben Tumorpatienten ein deutlich höheres Rezidivrisiko als Nichttumorpatienten.

Nicht nur die klassischen Chemotherapeutika, sondern verschiedene medikamentöse Therapien mit antihormonellen, antiangiogenetischen und immunmodulierenden Eigenschaften können venöse Thromboembolien verursachen. Zu diesen Substanzen gehören z. B. Tamoxifen, Bevacizumab, Thalidomid oder Lenalidomid [6]. Ursächlich verantwortlich dafür sind assoziierte Hyperkoagulopathien, längere Immobilisierungen und Gefäßkompressionen durch Tumorgewebe. Zusätzlich kommen thrombogene Faktoren wie Venenkatheter und notwendige Operationen infrage. Wenn venöse Thromboembolien auftreten ohne äußeres Ereignis (z. B. Immobilisation, OP) muss an das Vorliegen einer paraneoplastischen Thrombose gedacht werden.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Viele Strahlen- und Chemotherapien können zu kardiovaskulären Komplikationen führen. Akut treten Arrhythmien, Thromboembolien oder Blutdruckveränderungen auf, Spätfolgen sind oft kardiotoxische Effekte mit der Folge einer Herzinsuffizienz. Eine gründliche kardiologische Diagnostik vor, während und nach der Therapie sollte daher selbstverständlich sein. Da sich Therapieeffekte und klassische Risikofaktoren gegenseitig verstärken

können, muss bei Tumorpatienten auf eine konsequente Modifikation des Lebensstils geachtet werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

Prof. Dr. Curt Diehm

Ärztlicher Direktor der Max-Grundig-Klinik

Prof. Dr. Clemens Unger

Onkologe und Hämatologe, Max-Grundig-Klinik

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Curt Diehm

Ärztlicher Direktor der
Max-Grundig-Klinik
Schwarzwaldhochstraße 1
77815 Bühl/Baden
diehm@max-grundig-klinik.de

Literatur

- [1] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on

cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016; 37: 2768–2801

- [2] Appell PG, Rüssel J, Schlitt A. Kardiotoxizität onkologischer Therapien (3): Komplikationen, Prävention und Langzeitüberwachung. Dtsch Arztebl 2019; 116: doi:10.3238/PersKardio. 2019.10.04.07
- [3] Schlitt A, Jordan K, Vordermark D et al. Cardiotoxicity and Oncological Treatments. Dtsch Arztebl 2014; 111 (10): 161–168
- [4] Ludwig WD. Zytostatika. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, et al., (Hrsg) Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. München, Jena: Urban & Fischer; 1999
- [5] Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated 5-fluorouracil or capecitabine. Cancer Treat Rev 2013; 39: 974–984
- [6] Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. N Engl J Med 2016; 375: 1457–1467
- [7] Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J et al. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives Trends. Cardiovasc Med 2013; 23: 104–113

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1074-5046>
TumorDiagn u Ther 2020; 41: 93–95

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 0722-219X