

Kardio-Onkologie

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Krebsbehandlung

Mit den heutigen Therapie-Erfolgen in der Onkologie wird die Kardio-Onkologie immer wichtiger; sollen doch Chemotherapie-induzierte kardiale Schäden wenn immer möglich vermieden werden. Es ist nicht das Ziel, hier eine vollständige Übersicht zu geben, sondern der Leser soll ermuntert werden, die Originalpublikationen zu studieren und die Ergebnisse im Alltag dann konsequent umzusetzen.



Dr. med. Urs N. Dürst
Zollikon

+ Avec les succès thérapeutiques d'aujourd'hui en oncologie la cardiolo-oncologie est devenue de plus en plus importante; les lésions cardiaques induites de la chimiothérapie doivent être évitées autant que possible. Ce n'est pas le but de cet article de donner un aperçu complet, mais le lecteur devrait être encouragé à étudier les publications originales et de mettre constamment en œuvre les résultats dans la vie de tous les jours.

In den letzten Monaten wurden zum Thema Kardio-Onkologie einige sehr gute Übersichtsartikel publiziert (1–3). Im August 2016 kam zusätzlich ein sehr ausführliches Positionspapier der ESC zu diesem sehr aktuellen Thema (4, vgl. www.escardio.org/guidelines).

Es gibt 5 Formen der Kardiotoxizität:

- Die **LV-Dysfunktion** bedingt durch Anthrazykline, Trastuzumab, Tyrokinase-Inhibitoren und VEGF-mAB/Inhibitoren.
- Das **akute Koronarsyndrom** bedingt durch Antimetaboliten (5-FU) oder VEGF-mAB/Inhibitoren (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib). U.a. auch: Cisplatin, Carboplatin. Aetiologisch Koronarspasmen bis zu 5 Tagen. Myokardinfarkte sind möglich. Auch

nach einer Radiotherapie besteht ein 30-Jahre-Risiko von 10% (Hodgkin-Patienten).

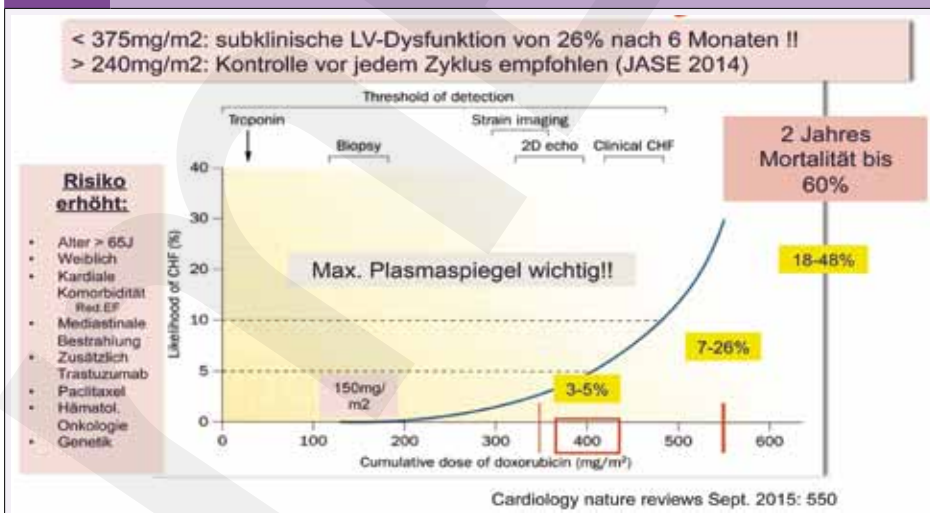
- Die **Hypertonie** bedingt durch VEGF-mAB/Inhibitoren u.a. So z.B. unter Bevacizumab und Sunitinib aber auch unter Cisplatin. So werden in 11–45% neue Hypertonien beobachtet. Auch kann eine bestehende Hypertonie verstärkt werden.
- Eine **QT-Verlängerung** u.a. bei Anthrazyclin und Tyrokinase Inhibitoren. Cave QTc-Zeit >470ms, Vermeidung anderer QTc-Zeit verlängernde Medikamente, Elektrolytstörungen.
- Weitere **Arrhythmien** wie Sinustachykardie, Bradykardie, AV-Blocks, Überleitungsstörungen und SVT, VT und VHFLi werden in den ESC Guidelines aufgelistet, alkylierende Substanzen, Antrazyklin u.a.

Die Inzidenz einer klinischen Kardiomyopathie unter Anthrazyklin liegt je nach Dosis und weiteren Risikofaktoren (Abb. 1) bei 3–26%. Anthrazyklin wird ja vorallem bei Brustkrebs, bei einem Sarkom, beim Lymphom und in der Pädiatrie bei der Leukämie eingesetzt. Meist wird Doxorubicin verwendet. Das liposomale Antrazyklin ist weniger schädlich.

Durch Aktivierung der Topoisomerase 2B kommt es zu einer Myokardtoxizität via mitochondriale Dysfunktion mit Eiseneinlagerung, Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS) und DNA-Brüchen. Ein progressives Remodeling führt dann zu einer Kardiomyopathie. Je nach kumulativer Dosis entwickeln nahezu 25% eine kardiale Dysfunktion (5). So gibt es in bis zu 2% Frühformen innerhalb eines Jahres oder Spätformen in ca. 5%, welche erst nach 10–20 Jahren nach Chemotherapie auftreten (6).

Man unterscheidet zwei myokardiale Schädigungen – Typ I (nicht reversibel) und Typ II (reversible kardiale Dysfunktion). Anthrazyklin bewirkt eine irreversible Schädigung Typ I mit ultrastrukturellen Veränderungen (Vakuolen, myofibrilläre Störung, Apoptose, Nekrosen). Diese Schädigung ist Dosis abhängig und progressiv (7). Bei der Typ II-Schädigung

ABB. 1 Herzinsuffizienz in Korrelation zur Anthrazyklin-Dosis



ist diese reversibel mit einer Myocyten-Dysfunktion, keiner Dosis-Abhängigkeit und fehlenden zellulären Schädigungen. Onkologische Medikamente sind hier: Trastuzumab, Sunitinib, Imatinib und Lapatinib u.a. (3). Wichtig sind auch eine genetische Prädisposition, eine myokardiale Vorschädigung und die Kombination von Onkologika. So sind additive Schäden bei der Kombination Anthrazyklin und Trastuzumab möglich – gestörte zelluläre Reparaturmechanismen! Hier sollte ein Intervall von mindestens 3 Wochen eingehalten werden. Da die Myokardzellen auch HER2-Rezeptoren tragen führt die Blockade mit Trastuzumab zu einer transienten myokardialen Dysfunktion (Stunning).

Das kardiotoxische Risiko bei Trastuzumab wird einerseits erhöht durch andere Chemotherapeutika, durch das Alter, eine CHK, Vorhofflimmern, Hypertonie und Diabetes mellitus (8).

Wegen der üblichen Reversibilität der Trastuzumab Kardiotoxizität werden ACE-Hemmer und Betablocker erst bei verminderter EF (<50%) empfohlen.

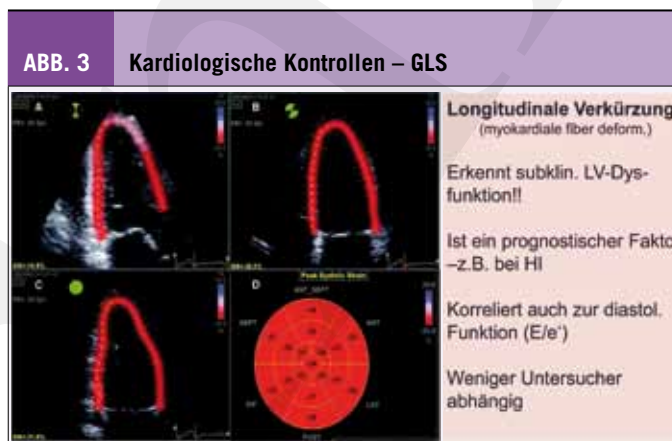
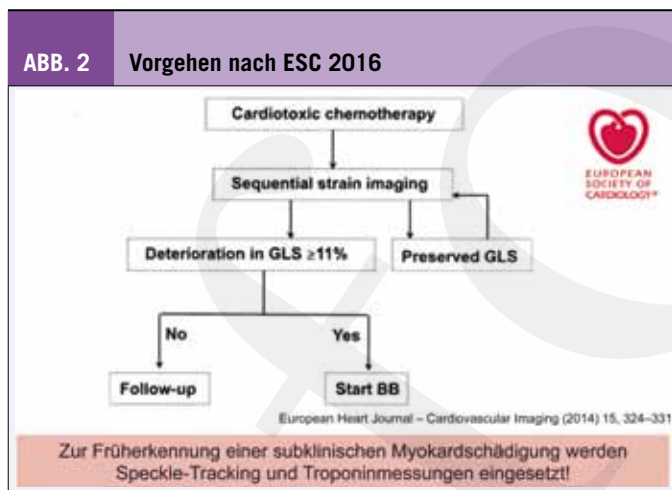
Auch moderne Onkologika wie TyrosinKinase Inhibitoren, Proteosomen Hemmer und Immunmodulierende Medikamente; Immunotherapien und sogenannte checkpoints Hemmer verursachen ebenfalls kardiale Nebenwirkungen und venöse und arterielle Thromboembolien und teils Arrhythmien (9)

Mamma-Karzinom Patienten haben häufig ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, welches dann durch die onkologische Therapie noch intensiviert wird (Gewichtszunahme, weniger aktiv). So sind 62% übergewichtig, 36% wenig körperlich aktiv. Häufig findet man die üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotin, Hypertonie und Hypercholesterinämie. Diese sollte man entsprechend behandeln. Statine und Bewegung sind evt. protektiv bezüglich Tumorstadium (10).

Kardiologische Kontrollen:

Bei einer kardiotoxischen Chemotherapie wird empfohlen bereits vor der Therapie einen Kardiologen hinzuzuziehen. Es bedarf einer entsprechenden kardiologischen Standortbestimmung (kardiale Komorbiditäten) inkl. der kardiovaskulären Risikofaktoren, einem 12-Ableitungs-EKG und einer transthorakalen Echokardiographie mit Bestimmung der systolischen EF und des GLS (global longitudinal strains). Die longitudinale Verkürzung erkennt viel früher eine subklinische LV-Dysfunktion! Sie ist zugleich ein prognostischer Faktor z.B. betreffend Herzinsuffizienz. Auch korreliert der GLS zur diastolischen Funktion (E:e'). GLS ist ein myokardialer Deformationsparameter. Eine Abnahme von >10–15% ist ein Prädiktor für eine Kardiotoxizität (Abb. 2 und 3). Z.B. ein Fall mit einem GLS -20,1% vor der Chemotherapie mit Abfall nach 6 Monaten auf -17% und nach 12 Monaten Abfall auf -16,1%. Dies bei einer EF von primär 61%, nach 6 Monaten 55% und nach 12 Monaten 49% (11).

Heute wird zusätzlich empfohlen bei jedem Therapiezyklus mit Anthrazyklin das hs-Troponin abzunehmen. Dieses kann vor, unmittelbar nach und 24 Stunden später bestimmt werden. Eine positive Troponinbestimmung erlaubt eine frühzeitige, prädiktive Aussage hinsichtlich einer späteren kardialen Dysfunktion (12). Ist das Troponin positiv so wird gemäss ESMO eine Therapie mit einem ACE-Hemmer für ein Jahr empfohlen (13). Eine Echokardiographie-Kontrolle am Ende der Chemotherapie und nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. Für die nächsten 5 Jahre halbjährlich. Bei negativem Troponin wird ein Echo alle 12 Monate empfohlen (1). Sind GLS und Troponin positiv: so steigt die Spezifität einer onkologi-



schen Kardiomyopathie von 73 auf 93%. Sind beide negativ, so ist der negative prädiktive Wert 91%.

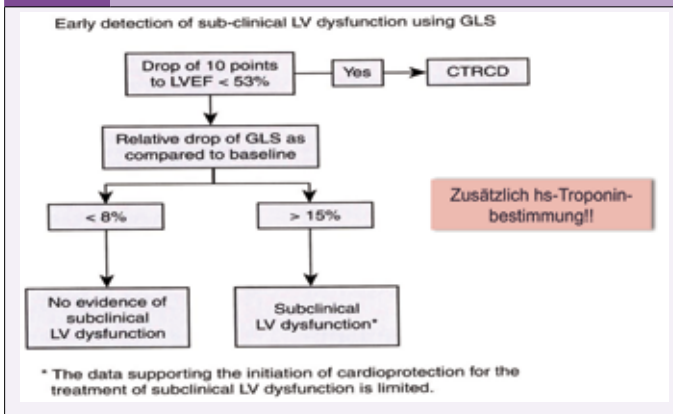
Bei einem Abfall der EF um 10% resp. <53%, sollte eine kardiologische Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem BB eingeleitet werden. Bei Anthrazyklin ist möglicherweise Carvedilol wegen seiner antioxidativen Wirkung besser als ein anderer Betablocker (14). Eine EF <30% ist eine KI für Anthrazyklin. Bei einem Abfall des GLS ist ebenfalls die Einleitung einer Herzinsuffizienz-Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betablocker gegeben.

Auch in den amerikanischen Guidelines wird neben der EF (<53%) der GLS verwendet. Ein Abfall >15% entspricht einer subklinischen LV-Dysfunktion. Ein Abfall <8% entspricht keiner LV-Dysfunktion. Bei einer Anthrazyklindosis >240mg/m² wird eine Kontrolle der EF, GLS und Troponin bei jeder zusätzlichen Dosis von 50 mg/m² empfohlen! Bei Trastuzumab wird alle 3 Monate die EF, GLS und Troponin als kardiologische Kontrolle empfohlen (15).

Nach einer kleinen Arbeit im Jahre 2013 kann mittels einer kombinierten Therapie mit Carvedilol und Enalapril mindestens 24 Stunden vor der ersten Chemotherapie eine LV-Dysfunktion verhindert werden (16). Diese Resultate sollten in einer grossen Studie bestätigt werden.

In einer aktuellen Studie (PRADA study) (17) von 130 Mamma-Ca Patientinnen ohne kardiologische Vorschädigung mit Gabe von Anthrazyklin und teils Trastuzumab resp. einer Bestrahlung konnte durch die Gabe von Candesartan der Remodeling Prozess, die Senkung des peripheren Widerstandes und evtl. ein zusätzlicher pleiotroper Effekt nach kardialer Schädigung günstig beeinflusst werden. Dies

ABB. 4 Vorgehen bei der transthorakalen Echokardiographie



führte zu einem leichten Schutz betreffend Abfall der systolischen EF (MRI). GLS und die diastol. LV-Funktion wurden nicht beeinflusst, ebenso nicht die Biomarker Troponin und BNP. Auch die zusätzliche Gabe von Metoprolol zeigte keine positive schützende Wirkung. Weitere Studien mit Risikopatienten zeigten günstige Wirkungen von Enalapril, Spironolactone und den Betablockern Nebivolol und Carvedilol (14, 18, 19) Auch eine aktuelle Metaanalyse zeigte für diese Medikamente eine günstige Wirkung auf die systol. EF – 64 vs. 57% (20). In Zukunft kann möglicherweise durch eine spezielle in vitro-Untersuchung von pluripotenten Stammzellen eine potentielle Antrazyklinschädigung vorausgesagt werden (21).

Folgende Punkte einer allgemeinen Kardioprotektion bei einer kardiotoxischen Chemotherapie sind entscheidend:

- Erkennen und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren
- Behandlung kardialer Komorbiditäten (CHK, Hypertonie, HI, PAVK, Diabetes mellitus)
- Cave QT-Zeit – zusätzliche Medikamente und Elektrolyte?
- Minimale bis fehlende Herzbestrahlung

Zusammenfassend ist die Bestimmung des hs-Troponins und die Bestimmung des GLS als Parameter für eine Chemotherapie indu-

Literatur:

1. Von Scheidt W. Kardiotoxische Substanzen in der Onkologie: Was ist zu beachten? Aktuelle Kardiologie 2016; 5: 178-184
2. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J 2013;34:1102-1111
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nat Rev Cardiol 2015;12:547-558
4. Zamorano JL et al. 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 2016, Aug 26;pii:ehw211. (Epub ahead of print).
5. Swain SM et al. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003; 97: 2869-2879
6. Eschenhagen T et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2011;13: 1-10
7. Plana JC et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2014; 27: 911-939
8. Ezaz G et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Heart Assoc 2014; 3(1):e000472. doi:10.1161/JAHA.113.000472
9. Fradley MG. The evolving field of cardio-oncology: beyond anthracyclines and heart failure. Eur Heart J 2016;37: 2740-2742
10. Leschke M et al. Kardiotoxische Komplikationen und Herzinsuffizienz durch Radio- und Chemotherapie. Kardiologie up2date 2012;1:37-52
11. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. JACC 2014;64:938-945.

zierte Kardiotoxizität (Antrazyklin; Trastuzumab u.a.) entscheidend. Das aufgezeigte Vorgehen bei der transthorakalen Echokardiographie (Abb. 4) und das allgemeine Vorgehen zur Vermeidung von kardialen Schädigungen (siehe unten) begünstigen den Therapie-Erfolg. Dies führt uns zu folgenden **Take home messages**:

Take-Home Message

- ◆ Es braucht beim Einsatz der entsprechenden Chemotherapeutika einen frühen, regelmässigen und guten Dialog zwischen Onkologe + Kardiologe
- ◆ Onkologie-Patienten brauchen frühzeitig beide Disziplinen; sonst kommt nach einer erfolgreichen Chemotherapie häufig ein schweres kardiales Problem hinzu mit ebenso schlechter Prognose!
- ◆ Kardiale Schäden lassen sich frühzeitig und effektiv minimieren. Dabei ist der GLS sensitiver als die LVEF! Eine Abnahme um 10–12% ist prädiagnostisch! hs-Troponin als zusätzlicher Laborparameter!
- ◆ Dieses Vorgehen ist in der Klinik und in der Praxis möglich

Message à retenir

- ◆ Il faut un dialogue précoce, régulier et constructif entre oncologue et cardiologue lors de l'utilisation de la chimiothérapie appropriée
- ◆ Les patients en oncologie ont besoin dès le début des deux disciplines; sinon un problème cardiaque grave avec un pronostic aussi mauvais peut se produire après une chimiothérapie réussie!
- ◆ Une atteinte cardiaque peut être minimisée de façon rapide et efficace. Ici, le GLS est plus sensible que le FE VG! Une diminution de 10–12% est prédictive! La hs-troponine sert de paramètre de laboratoire supplémentaire!
- ◆ Cette approche est praticable dans la clinique et dans le cabinet privé

Dr. med. Urs N. Dürst

Kardiologie und Innere Medizin FMH/FESC
 Zollikerstrasse 79, 8702 Zollikon
 Urs.N.Duerst@hin.ch, P: U.N.Duerst@ggaweb.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

12. Blaes AH et al Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline therapy. Vascular Health and Risk management 2015; 11: 591584
13. Cardinale D et al Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 2006;114:2474-2481
14. Kalay N et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. JACC 2006;48,11):2258)
15. Plana JC et al. 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. J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-939
16. Bosch X et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies. J Am Coll Cardiol. 2013;61:2355-2362
17. Gulati G et al Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J 2016;37:1671-1680 and 1681-1683
18. Akpek M et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2015;17:81-89
19. Kaya MG et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy. Int J Cardiol 2013;167:2306-2310
20. Yun S et al. Cardioprotective role of betablockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients. A systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J 2015;91:627-633).
21. Bellin M & Mummy CL. Stem cells: the cancer's gone, but did chemotherapy damage your heart? Nat Rev Cardiol 2016;13:383-384

Nach der Drucklegung dieses Artikels ist im New England Journal of Medicine ein Review Article erschienen mit dem Titel «Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies» (N Engl J Med 2016; 375: 1457-1467).