

Postaktinische Kardiopathie

Kardiale Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Klinisch relevante strahlenbedingte Schäden am Herzen (postaktinischen Kardiopathie) treten nach Strahlentherapie des Mediastinums bei Lymphomen und der Thoraxwand links beim Mamma-Karzinom auf. Die Strahlentherapie erhöht auch das Risiko eines Zweitmalignomes. Die Inzidenz der postaktinischen Kardiopathie ist schwierig zu erfassen. Im Folgenden werden die häufigsten assoziierten Krankheitsbilder und deren Diagnostik und Therapie beschrieben.

+ Les dommages cliniquement significatifs au cœur induits par des radiations (cardiopathies causées par des radiations) se produisent après radiothérapie du médiastin dans les lymphomes et de la paroi thoracique gauche dans le carcinome mammaire. La radiothérapie augmente également le risque d'une seconde tumeur maligne. L'incidence de la cardiopathie causée par des radiations est difficile à détecter. Ci-après les maladies associées les plus fréquentes, leur diagnostic et le traitement sont décrits.

Fallvignette

Bei einem aktuell 64-jährigen Patienten wird im Alter von 24 Jahren ein Hodgkin-Lymphom Stadium IIIA mit einer mediastinalen Bestrahlung mit 45 Gray behandelt. Bei unauffälligem onkologischem Verlauf wird 34 Jahre nach Hodgkin-Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und fortgesetztem Nikotinabusus eine koronare Dreifäusserkrankung mit erhaltender linksventrikulärer Pumpfunktion und Sklerose der Aortenklappe diagnostiziert. Nach initialer Behandlung der fokalen ostialen Läsionen an der rechten Kranzarterie und 6 Monate später am Hauptstamm links wird bei schwerer Instent-Restenose am Hauptstamm eine koronare Bypass-Operation durchgeführt. Zwei Jahre später erfolgt bei rasch progredienter, nun schwerer Aortenklappenstenose und gutem Ergebnis nach Bypass-Operation ein Katheter-basierter, transfemoral durchgeführter Aortenklappen-Ersatz. Seither unauffälliger dreijähriger Follow-up.

Einleitung

Die Inzidenz der postaktinischen Kardiopathie ist aus folgenden Gründen schwierig zu erfassen. Erstens besteht typischerweise ein mindestens 5 bis 10 Jahre dauerndes Intervall zwischen Strahlenexposition und klinischer Manifestation der Herzkrankheit, zweitens bestimmt die ergänzende Chemotherapie das Risiko der Kardiotoxizität mit und drittens hat sich die Technik der Bestrahlung ab Mitte der 1990-er Jahre verbessert. Gemäss verschiedener Studien steigt das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nach Bestrahlung bei Patienten nach Hodgkin-Lymphom um das 2.2- bis 12.7-fache. Gemäss Langzeituntersuchungen ist bei dieser aus onkologischer



Prof. Dr. med. Hans Rickli
St. Gallen

Sicht gut heilbaren Krankheit die kardial bedingte Mortalität nach 10 Jahren höher als diejenige bedingt durch die Grunderkrankung (1). Das kardiovaskuläre Risiko nach linksthorakaler Bestrahlung bei Mamma-Karzinom steigt um das maximal 2.2-fache an. Bei Überlebenden nach Mamma-Karzinom, welche zwischen 1980 und 2000 behandelt worden sind, ist das Risiko einer Kardiotoxizität am höchsten bei einer Kombination von Bestrahlung der linken Mamma und zusätzlicher kardiotoxischer Chemotherapie.

Mit der Strahlentherapie können nicht nur die Krebszellen, sondern auch gesunde Körperzellen irreversibel geschädigt werden. Neben einer dosisabhängigen akuten Nekrose (akute Perikarditis) und veränderter Gefässwandpermeabilität (akutes Koronarsyndrom) wird eine langanhaltende, im Verlauf unaufhaltsam progrediente Fibrosierung aller Strukturen des Herzens induziert. Entsprechend können neben Koronarer Herzkrankheit, Kardiomyopathie, Klappenerkrankungen, Perikardfibrose auch Störungen des Reizleitungssystems auftreten (2). Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Koronare Herzkrankheit

Das Risiko einer strahlenbedingten koronaren Herzkrankheit (KHK) ist insbesondere nach linksthorakaler und mediastinaler Bestrahlung um das zwei- bis siebenfache erhöht gegenüber einem Kontrollkollektiv ohne Bestrahlung. Die kumulative Inzidenz beträgt zirka 10 Prozent innert 30 Jahren. Das Auftreten ist

TAB. 1 Effekte der Strahlentherapie am Herzen	
Vaskulär	Koronare Herzkrankheit Mikrovaskuläre Dysfunktion
Strukturell	Klappenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Mitralklappenstenose und -Insuffizienz • Aortenklappenstenose und -Insuffizienz Perikarderkrankungen Reizleitungsstörungen
Myokardial	Systolische Dysfunktion Diastolische Dysfunktion Restriktive Kardiomyopathie Myokardiale Fibrose

abhängig von der Strahlendosis. Oberhalb 30 Gy steigt das Risiko überproportional an. Geringere Dosen werden erst ab Mitte der 1990-er Jahre für die thorakale Bestrahlung von mediastinalen Lymphomen verwendet, somit stehen derzeit zu wenig verlässliche Langzeit-Daten über die aktuellen Therapiemodalitäten zur Verfügung. Man geht aber davon aus, dass bei Strahlendosen zwischen 15 und 30 Gy das Risiko erhöht bleibt gegenüber nicht bestrahlten Patienten. Die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere der Nikotinabusus) multiplizieren das Risiko. Abgesehen von der typischerweise ostiumnahen/ostialen Lokalisation lassen sich die strahlenbedingten strukturellen Veränderungen der Koronararterien mikroskopisch und makroskopisch nicht unterschieden von einer «normalen» Atherosklerose. Bei der Bestrahlung der linken Mamma sind Läsionen im proximalen Abschnitt des Ramus interventrikularis anterior und des linken Hauptstammes gehäuft. Mediastinale Bestrahlung bei Lymphomen ist assoziiert mit Stenosierungen im ostialen/proximalen Abschnitt der Arteria coronaria dextra. Neben dem selten auftretenden akuten strahlenbedingten Koronarsyndrom manifestieren sich die chronischen Schäden an den Koronarien typischerweise erst 15–20 Jahre nach Bestrahlung.

Diagnostik und Therapie

Die postaktinische KHK präsentiert sich häufiger atypisch, es tritt gehäuft eine stumme Ischämie auf. Bei langjährig zurückliegender mediastinaler/thorakaler Bestrahlung ist also bei Dyspnoe/Leistungsintoleranz bei diesem Kollektiv an eine stumme myokardiale Ischämie zu denken. Ansonsten entsprechen die diagnostischen Algorithmen denjenigen der Patienten mit chronischer oder akuter Koronarer Herzkrankheit ohne Krebserkrankung.

Auch die antianginöse Therapie und die Thrombozytenaggregationshemmung ist standardmässig durchzuführen. Fall-Kontroll-Studien weisen auf ein erhöhtes Re-Stenose-Risiko nach katheter-technischer Intervention bei postaktinischen Koronarläsionen hin. Es fehlen bisher aber grosse Fallserien mit modernen medikamentenbeschichteten Stents. Die Bypass-Operation ist assoziiert mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund der oft vorhandenen diffusen Fibrose des Mediastinums und des Perikards. Gemäss neueren Untersuchungen besteht keine Restriktion bezüglich Verwendung der Arteria mammaria interna als Bypassgraft. Fallkontrollstudien mit einem alters- und geschlechtsgematchten Kollektiv zeigen bei der postaktinischen KHK sowohl nach Bypassoperation als auch nach perkutaner Koronarintervention eine zwei- bis viermal höhere Mortalität im Verlauf von 5–10 Jahren nach dem Eingriff (3).

Strahlenbedingte Klappenerkrankungen

Gemäss Langzeituntersuchungen beträgt die Inzidenz einer strahlenbedingten valvulären Herzkrankheit in Form von Fibrose und Verkalkung v.a. der Aorten- und Mitralklappe ebenfalls zirka 10 Prozent innert 30 Jahren nach mediastinaler Bestrahlung, insbesondere bei einer Strahlendosis von mehr als 30 Gray. Bei einer Dosis von 20 bis 30 Gray ist die Inzidenz zirka 6–8 mal tiefer.

Diagnostik und Therapie:

Die Echokardiographie ist die Standardmethode zur Erfassung einer postaktinischen Klappenerkrankung. Mittels Computertomographie wird bei fortgeschrittener Aortenklappenstenose das Ausmass der Verkalkung der Klappe aber auch der Aorta ascendens erfasst (4).

Wie bei der Bypassoperation ist auch der herzchirurgische Klappenersatz mit einem höherem Blutungsrisiko und verzögerter Wundheilung assoziiert. Bei fortgeschrittener Fibrosierung und Verkalkung der Aorta ascendens ist der perkutane Aortenklappenersatz auch bei jüngeren Patienten eine mögliche Alternative. Diesbezüglich fehlen aber derzeit noch grössere publizierte Fallserien, insbesondere was den längerfristigen Verlauf betrifft (5).

Strahlenbedingte Perikarderkrankungen/Perikarderguss

Die akute in den ersten Monaten auftretende Perikarditis als Folge einer Strahlentherapie ist mit den heutigen Behandlungsprotokollen sehr selten geworden. Die Spätform der postaktinischen Perikarderkrankung entwickelt sich zwischen 6 Monaten und 15 Jahren und manifestiert sich in einer chronischen meist asymptomatischen Perikarditis mit Perikarderguss, welche sich insbesondere nach höherer Strahlenbelastung zu einer Perikardkonstriktion entwickeln kann (6).

In fortgeschrittenen Fällen kann eine Perikardektomie notwendig sein. Die Perikardektomie ist eine technisch anspruchsvolle Operation mit einer Mortalität von zirka 10% und nicht selten protrahierter postoperativer Erholung.

Herzinsuffizienz

Anhand eines grossen holländischen Hodgkin-Lymphom-Kollektivs mit 40-jähriger Verlaufsbeobachtung konnte bestätigt werden, dass sowohl das Risiko einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), als auch dasjenige der Herzinsuffizienz erhaltener Pumpfunktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFpEF) erhöht ist. Die systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels ist entweder die indirekte Folge der koronaren oder valvulären Herzkrankheit oder direkt eine Folge der Schädigung der Myokardstruktur mit vermehrter Fibrose. Letztere wird pathophysiologisch in erster Linie als Ursache für die HFpEF beschrieben. Der zeitliche Delay nach initialer Behandlung und das Fortschreiten der kardiovaskulären Folgeerkrankung entspricht dem grundsätzlichen Prinzip der Jahre bis Jahrzehnte nach initialer Therapie auftretenden postaktinischen Kardiopathie mit irreversibel fortschreitender Erkrankung. Im Unterschied zum KHK-Risiko scheint eine Kombination von Bestrahlung und dem Einsatz von Anthrazyklinen das Auftreten von Pumpfunktionsstörungen zu erhöhen.

Diagnostik und Therapie der postaktinischen Herzinsuffizienz entspricht den Prinzipien der aktuellen Herz-Insuffizienz-Richtlinien, wobei die Wirksamkeit der bei der «normalen» Herzinsuffizienz etablierten Medikamente für die postaktinische Herzinsuffizienz nicht bewiesen ist (7).

Strahlenbedingte autonome Dysfunktion, AV-Blockierung

Die Strahlentherapie kann auch die kardiale Innervation bzw. das Reizbildungs- und -Reizleitungssystem betreffen. Eine sympatiko-vagale Dysbalance kann zu inadäquater Sinustachykardie führen. Höhergradige AV-Blockierungen mit Schrittmacherbedürftigkeit sind selten.

Radiotherapie-Technik

Mit der heutigen Radiotherapie-Technik mit Verwendung von tangentialer Bestrahlung, Abschirmung des Herzens und konse-

quenter Dosisreduktion bzw. Begrenzung der Strahlendosis auf maximal 30 Gray kann die Häufigkeit der postaktinischen kardialen Veränderungen signifikant reduziert werden (8).

Grundsätzliches zu den Verlaufskontrollen

Bei jeder onkologischen Verlaufskontrolle auch an postaktinische Kardiopathie denken!

- Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen mit Frage nach Rezidiverkennung von Lymphomen bzw. Mammakarzinom sowie nach Zweitneoplasien sollen nach thorakaler Bestrahlung bei jeder onkologischen Verlaufskontrolle auch Symptome einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer Herzinsuffizienz und einer Herzklappenfunktionsstörung gesucht/erfasst werden.
- Zudem sollen regelmässig auch die kardiovaskulären Risikofaktoren erfasst und eine allfällige Behandlung analog der aktuellen Therapieempfehlungen eingeleitet werden. Neben Behandlung von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Dyslipidämie ist insbesondere auch der Nikotin-Stop von zentraler Bedeutung, da das Rauchen sowohl das onkologische als auch das kardiovaskuläre Risiko potenziert. Ein Lipidstatus wird nach mediastinaler Bestrahlung alle 3 Jahre empfohlen.

Spezifisch kardiologische Verlaufsuntersuchungen: Screening alle 5 Jahre, bei pathologischen Befunden entsprechend häufiger!

- Die Suche nach einer postaktinischen KHK insbesondere nach der gehäuft bei diesem Kollektiv vorliegenden stummen Ischämie wird mit Hilfe einer Ergometrie oder allenfalls nicht-invasiver Bildgebung (Myokardszintigraphie, Stress-Echokardiographie, Stress-MRI) zum ersten mal 5 Jahre nach mediastinaler u./o. linksthorakaler Bestrahlung empfohlen mit anschliessenden 5-jährlichen Intervallen. Der Nutzen des Einsatzes des CTs zur Diagnostik der postaktinischen KHK ist noch nicht endgültig abschätzbar. Gleichzeitig sollte auch eine transthorakale Echokardiographie mit der Frage nach Klappen- und allfälliger Perikarderkrankung durchgeführt werden.
- Bei bereits vorhandener Fibrose/Stenose der Aorten- oder Mitralklappe empfiehlt sich eine jährliche echokardiographische

Verlaufskontrolle. Insbesondere zur besseren Erfassung der Mitralklappenveränderungen ist bei beschränkter Bildqualität transthorakal eine transoesophageale Echokardiographie hilfreich (9).

Konklusion: Die therapeutische Bestrahlung mediastinal nach Lymphom und linksthorakal nach Mammakarzinom ist mit einem erhöhten Risiko einer postaktinischen Kardiopathie verbunden. Typischerweise werden die Veränderungen am Herzen mit Koronarer Herzkrankheit, Klappenerkrankungen, Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter Pumpfunktion und auch die Perikardkonstriktion spät nach Bestrahlung als Folge der chronischen Fibrosierung aller kardialer Strukturen manifest. Der Follow-up bzgl. Screening von kardiovaskulären Spätschäden ist zeitlich unlimitiert fortzuführen. Beim eingangs beschriebenen Patienten war die Manifestation der KHK und der Aortenklappenstenose sehr spät, was aber gemäss grosser Fallserien nicht untypisch ist. Die Therapie richtet sich nach den Grundsätzen der Behandlung «nicht-postaktinisch» bedingten Herzerkrankungen. Die alters- und geschlechtsgemachte Prognose ist im Vergleich zum «nicht-postaktinischen» Kollektiv ungünstiger mit erhöhter Mortalität nach Revaskularisation und Klappeneingriffen.

Prof. Dr. med. Hans Rickli

Dr. med. Felicitas Hitz

PD Dr. med. Micha T. Maeder

Klinik für Kardiologie

Departement Innere Medizin

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

Hans.rickli@kssg.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Strahlenschäden am Herzen (postaktinische Kardiopathie) treten typischerweise nach mediastinaler und linksthorakaler Bestrahlung beim Lymphom und beim Mammakarzinom auf
- ◆ Pathophysiologisch handelt es sich v.a. um die Folgen einer chronisch progredienten Fibrosierung, welche alle kardialen Strukturen betreffen kann mit Erhöhung des Risikos für Koronare Herzkrankheit, Klappenerkrankung, Herzinsuffizienz (systolische und/oder diastolische Dysfunktion), perikardialen Erkrankungen und Herzrhythmusstörungen
- ◆ Gemäss heutiger Literatur ist 10 Jahre nach Hodgkin-Lymphom-Diagnose die kardial bedingte Mortalität höher als diejenige bedingt durch die Grunderkrankung. Das typischerweise späte Auftreten der Kardiopathie 5 bis 20 Jahre nach Bestrahlung machen langfristige Verlaufsuntersuchungen notwendig
- ◆ Mit der ab zirka 1995 veränderten Technik der Strahlentherapie (reduzierte Dosierung, fokussierte Bestrahlung, Abschirmung des Herzens) ist längerfristig eine Abnahme der Inzidenz der postaktinischen Kardiopathie zu erwarten

Message à retenir

- ◆ Les dommages de radiation au cœur (cardiopathie) se produisent généralement après irradiation du médiastin et du thorax du côté gauche dans le cancer du lymphome et du sein
- ◆ En ce qui concerne la pathophysiologie il s'agit avant tout de conséquences d'une fibrose progressive chronique, qui peut concerner l'ensemble des structures cardiaques avec un risque accru de maladie coronarienne, maladie valvulaire, insuffisance cardiaque congestive (dysfonctionnement systolique et/ou un diastolique), les maladies péricardiques et les arythmies cardiaques
- ◆ D'après la littérature actuelle, 10 ans après le diagnostic de la maladie de Hodgkin, la mortalité cardiaque est supérieure à celle due à la maladie sous-jacente. L'apparition généralement tardive de la cardiopathie 5 à 20 ans après la radiation rend nécessaire des études de suivi à long terme
- ◆ Avec la technique de radiothérapie modifiée (dosage réduit, concentré protection contre le rayonnement du cœur) à partir de 1995 environ, une diminution à long terme de l'incidence des cardiopathies post-radiques est prévue

Literatur (weitere Literatur beim Verfasser):

1. Aleman BM, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878–1886.
2. Ng AK, et al. Case 24-2010. *N Engl J Med* 2010;363:664–75
3. van Nimwegen FA, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175: 1007–1017
4. Groarke JD, et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35: 612–623.
5. McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
6. Adler et al. European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–2964.
7. Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200.
8. Lancellotti P, et al. E2016 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). *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200.
9. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–2328.