

Kardiologie

Der Preis fürs Überleben – kardiovaskuläre Nebenwirkungen onkologischer Therapien

Prof. Dr. med. Thomas M. Suter^a, PD Dr. med. Urban Novak^b

^a Zentrum für Herzinsuffizienz, Kardio-Onkologie, Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern

^b Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat in diesem Jahr ein wichtiges Konsensdokument zu kardiovaskulären Nebenwirkungen onkologischer Therapien publiziert [1]. Dieses ist für Grundversorgerinnen und Grundversorger* von besonderem Interesse, weil viele der beschriebenen Nebenwirkungen erst Jahre nach der onkologischen Therapie manifest werden, also zu einem Zeitpunkt, da die Patienten wieder primär von Hausärzten betreut werden.

Dass diese kardiovaskulären Nebenwirkungen in den Interessensfokus gerückt sind, ist auch dem Erfolg der onkologischen Behandlungen in den vergangenen Jahren zuzuschreiben. Ein Patient muss zuerst die onkologische Erkrankung «überleben», bevor diese Spät komplikationen manifest werden können. Da die Prognose vieler Krebserkrankungen in den vergangenen Jahren verbessert werden konnte, wird die Zahl der Patienten mit entsprechenden Spät komplikationen stetig grösser.

Wie gross ist das Problem überhaupt? Dies ist global gesehen schwierig zu sagen und abhängig von der onkologischen Therapie, dem Alter des Patienten während der Behandlung sowie den vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen. Besonders betroffen sind Kranke, deren onkologische Therapie Anthrazyklin-haltige Substanzen und Thorax-Bestrahlungen umfasst, also beispielsweise Mammakarzinom-, Sarkom- und Lymphom-Patienten. Bei Hodgkin-Überlebenden ist das Risiko einer koronaren Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz 30–40 Jahre nach der onkologischen Therapie 4–7-fach erhöht und die kumulative Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen beträgt 50% [2].

Patienten, die bei Diagnose jünger waren als 25-jährig, hatten ein besonders hohes Risiko und nach dem 60. Lebensjahr eine kumulative Inzidenz für koronare und valvuläre Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz von 20, 31 und 11%.

Ähnliche Daten kennt man auch von krebserkrankten Kindern: die kumulative Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen bei 40-jährigen Überlebenden von Kinderkrebs beträgt 11% und Anthrazyklin-haltige Chemotherapie und Radiotherapie erhöht das Risiko einer kardiovaskulären Spät komplikationen um mehr als das 18-fache [3]. Diese sind bereits 5–10 Jahre nach Behandlungsende bei 50% der Überlebenden in subklinischer Form nachweisbar [4].

Die Konsequenz aus diesen Daten kann aus unserer Sicht nur eine sein: Patienten nach potentiell kardiotoxischen onkologischen Therapien brauchen eine langfristige und regelmässige kardiovaskuläre Überwachung, Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiale Komplikationen müssen – selbst wenn noch asymptomatisch – leitliniengerecht behandelt werden, um die weitere Progression der Erkrankung zu verhindern oder mindestens zu verlangsamen [5–7].

Das oben erwähnte Konsensdokument empfiehlt eine kardiovaskuläre Abklärung einschliesslich Echokardiographie bei asymptomatischen Patienten 5 und 10 Jahre nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie und 5-jährlich lebenslang einschliesslich Belastungstest und Echokardiographie nach mediastinaler Strahlentherapie [1].

Ähnliche Programme sind für (erwachsene) Überlebende von Kinderkrebs in einigen nordeuropäischen Ländern und der UK bereits etabliert; leider gibt es in



Thomas M. Suter

* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Weiteren auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

der Schweiz noch keine entsprechenden Initiativen – solche wären aus unserer Sicht dringend notwendig. Die Schäden, die zu kardiovaskulären Spätkomplikationen führen, werden während der onkologischen Therapie gesetzt und manifestieren sich teilweise auch bereits während der Behandlung oder kurz danach. Diese umfassen die kardiale Dysfunktion und systolische Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, arterielle Hypertonie, Arrhythmien und QTc-Verlängerungen, thromboembolische Ereignisse, aber auch Perikard-erkrankungen (Tab. 1). Auch die Radiotherapie, speziell, wenn thorakal oder auf die Mamma appliziert, ist mit kardiovaskulären Spätkomplikationen assoziiert, welche eine restriktive Kardiomyopathie, die koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, AV-Überleitungsstörungen, pulmonale Hypertonie und die konstruktive Perikarditis umfassen (Tab. 1). Die Pathophysiologie dieser Komplikationen ist vielfältig und die Progression der Erkrankung wird durch viele Fak-

toren beeinflusst, u.a. die modifizierbaren, konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Sind solche vorhanden oder ungenügend kontrolliert, ist die Wahrscheinlichkeit einer Spätkomplikation höher [7]. Entsprechend lohnt sich eine konsequente Beratung zur Verminderung und Therapie derselben.

Frühkomplikationen von Onkologika

Neben den oben beschriebenen Spätkomplikationen nach onkologischen Therapien sind auch einige der Frühkomplikationen für Grundversorger wichtig zu erkennen. Dazu gehören einerseits die kardiale Dysfunktion und die Herzinsuffizienz nach Anthrazyklinen (d.h. Doxorubicin, Epirubicin), die typischerweise zu einer progressiven Kardiotoxizität führen [1].

Andere Onkologika, die oft langfristig oder bis zur Progression der onkologischen Erkrankung verabreicht werden, können ebenfalls eine kardiale Dysfunktion verursachen. Dazu gehören Medikamente zur Behandlung des Mammakarzinoms (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib), des Leber- und Nierenkarzinoms (VEGF-Inhibitoren wie Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib), der chronisch-myeloischen Leukämie (BCR-ABL-Inhibitoren wie Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib) oder des multiplen Myeloms (Protease-Inhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib).

Onkologika-assoziierte myokardiale Ischämie kommt unter anderem bei Medikamenten (Fluoropyrimidine wie 5-FU, das orale Capecitabine oder seltener bei VEGF-Inhibitoren) zur Behandlung von gastrointestinalen Tumoren vor. Auch hier ist das frühzeitige Erkennen wichtig, weil geeignete Massnahmen nicht nur schwerwiegende Komplikationen wie Myokardinfarkt oder Arrhythmien verhindern, sondern oft die onkologische Therapie trotz Nebenwirkung weitergeführt werden kann. Eine arterielle Hypertonie tritt bei den VEGF-Inhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Vandetanib und Axitinib bei bis zu 40% der Patienten auf, wobei 20% der Patienten eine schwere arterielle Hypertonie erfahren [1]. Bei frühzeitiger Erkennung und Behandlung kann bei den meisten Patienten die onkologische Therapie trotz dieser Nebenwirkungen weiter verabreicht werden [1].

Onkologische Medikamente können auch zu einer QT-Verlängerung führen und in Kombination mit anderen Medikamenten eine Torsade de Pointes verursachen. Klassisch hierfür sind das Arsen-Trioxid, die VEGF-Inhibitoren (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Vandetanib, Axitinib), das Dasatinib, Nilotinib und Vemurafenib. Eine Monitorisierung mit Ruhe-EKG ist bei Verabreichung dieser Medikamenten eine wichtige Screening-Untersuchung und eine Zunahme der QTc

Tabelle 1: Chemotherapie- und Radiotherapie-assoziierte Früh- und Spätmanifestationen.

Primär Chemotherapie-assoziiert

Kardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz
Myokardiale Ischämie
Herzklappen-Erkrankungen
Arrhythmien
Arterielle Hypertonie
Thromboembolische Ereignisse
Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Hirnschlag
Pulmonale Hypertonie
Perikard-Komplikationen

Primär Radiotherapie-assoziiert

Kardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz
Koronare Herzkrankheit
Herzklappen-Erkrankungen
AV-Überleitungsstörungen
Pulmonale Hypertonie
Perikard-Komplikationen

Frühmanifestation (Wochen – Monate)

Kardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz
Myokardiale Ischämie
Arterielle Hypertonie
Arrhythmien
Thromboembolische Ereignisse
Perikard-Komplikationen

Spätmanifestationen (Jahre)

Kardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz
Myokardiale Ischämie
Herzklappen-Erkrankungen
AV-Überleitungsstörungen
Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Hirnschlag
Pulmonale Hypertonie
Perikard-Komplikationen

>500 ms sollte zu einer sorgfältigen Überprüfung aller verabreichten Medikamente führen.

Fazit

Die medizinische und strahlentherapeutische Onkologie konnte in den vergangenen Jahren viele Erfolge feiern und unsere von Krebserkrankungen betroffenen Patienten profitieren von einer deutlich verbesserten Prognose. Ein Teil dieses Erfolges wird aber durch eine Therapie-assoziierte erhöhte Langzeit-Morbidität und -Mortalität erkauft – unter anderem im kardiovaskulären Bereich. Das frühzeitige Erkennen dieser Komplikationen ist eine wichtige Voraussetzung zur weiteren Verbesserung der Prognose von Überlebenden onkologischer Erkrankungen.

Viele der bis anhin erhobenen Daten über kardiovaskuläre Langzeitfolgen nach onkologischer Therapie beruhen auf retrospektiven Analysen von Registerdaten – wenn auch die analysierte Zahl von Patienten eindrucklich hoch ist. Aktuell laufen verschieden prospektive Langzeitstudien, v.a. bei Brustkrebs- und Lymphom-Patienten, die das kardiovaskuläre Risiko detailliert analysieren. Diese Studien werden erlauben, prädiktive Faktoren genauer zu definieren und Risikopatienten für Spätschäden besser zu identifizieren.

Die Autoren unterstützen ausdrücklich diese Bemühungen und beteiligen sich aktiv an diesen Forschungsprojekten. Zudem ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Generalisten, Onkologen, Radio-Onkologen und

Kardiologen für die optimale Betreuung von Überlebenden maligner Erkrankungen eine wichtige Voraussetzung, um die Folgen dieser Spätschäden zu vermindern.

Disclosure statement

T.M.S. hat Vortragshonorare von Roche, Janssen, Novartis (Herzinsuffizienz) erhalten. U.N. hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, 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.
- 2 van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):1007–17.
- 3 Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(1):31–8.
- 4 Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629–36.
- 5 Chen AB, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost effectiveness and screening interval of lipid screening in Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5383–9.
- 6 Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *The New England journal of medicine*. 1992;327(10):685–91.
- 7 Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(11):987–98.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Thomas M. Suter
 Zentrum für Herzinsuffizienz
 Leiter Allgemeine
 Herzinsuffizienz
 Universitätsklinik für
 Kardiologie
 Universitätsspital –
 Inselspital
 CH-3010 Bern
 Thomas.Suter[at]insel.ch