DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 44, S. 21; Ausgabe 03 / 2010

Kardiotoxische Effekte von Anthrazyklinen: Eine frühe Therapie der Herzinsuffizienz scheint günstig zu sein

Viele Chemotherapeutika, besonders aber Anthrazykline (z.B. Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron) und der monoklonale Antikörper Trastuzumab, wirken kardiotoxisch (1). Über unterschiedliche Mechanismen kann es dabei zu Arrhythmien, Vasospasmen, Herzinfarkten und toxischen Myokardnekrosen mit konsekutiver anthrazyklinbedingter Kardiomyopathie (ACMP) und Herzinsuffizienz kommen.

Man unterscheidet zwischen einer *akuten*, einer *frühen* und einer *späten* Kardiotoxizität. Die *akute* Form tritt während oder kurz nach der Chemotherapie auf und ist meist rasch reversibel. Sie ist gekennzeichnet durch EKG-Veränderungen, Anstieg kardialer Enzyme, Vorhofflimmern oder perikarditische Symptome. Die *frühe Toxizität* tritt im Mittel drei Monate nach der letzten Anthrazyklin-Dosis auf und ist stark dosisabhängig. Etwa ein Drittel der Patienten mit z.B. hoher kumulativer Doxorubicin-Dosis (> 600 mg/m^2) erleidet eine ACMP. Die Letalität beträgt dabei 60%. Bei der *späten Toxizität* manifestiert sich die ACMP oft erst nach mehr als zehn Jahren. Diese Form wird häufig bei Menschen beobachtet, die in der Jugend oder Kindheit eine Chemotherapie erhalten haben (2).

Das Risiko für eine ACMP steigt mit der kumulativen Anthrazyklin-Dosis, der Komedikation (besonders Paclitaxel und Trastuzumab) bzw. bei begleitender oder vorausgegangener thorakaler Strahlentherapie. Außerdem sind bereits bestehende strukturelle Herzerkrankungen, eine gleichzeitige Stammzell-Transplantation und ein Lebensalter über 70 Jahre mit einem erhöhten ACMP-Risiko assoziiert.

Die Angaben zur Prävalenz der ACMP sind in der Literatur sehr unterschiedlich. Bei etwa 5% der exponierten Patienten soll nach 10-20 Jahren mit einer manifesten Herzinsuffizienz zu rechnen sein. Wegen der zunehmenden Häufigkeit von Chemotherapien und der teilweise deutlich längeren Überlebenszeiten gewinnt die ACMP größere Bedeutung. Die Überwachung der kardialen Funktion anthrazyklinexponierter Patienten mittels Echokardiografie ist seit 2003 eine Klasse-I-Empfehlung (3).

Zur Prophylaxe der kardiotoxischen Wirkungen von Chemotherapeutika wurden in den vergangenen Jahren die Dosierungsprotokolle modifiziert, so genannte „Zellprotektiva" (4) und besser verträgliche Analoga entwickelt. Außerdem wurden in einzelnen kleineren Studien prophylaktisch Betablocker und ACE-Hemmer eingesetzt. Die Ergebnisse lassen aber derzeit keine generellen Empfehlungen zu.

Die Prognose der ACMP hängt ganz wesentlich vom Grad der Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Ob diese Patienten von einer frühen Therapie der Herzinsuffizienz profitieren, war bisher nicht ganz klar. Eine Gruppe von Kardiologen und Onkologen aus Mailand untersuchte

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

deshalb prospektiv den Verlauf der ACMP bei Patienten unter einer frühen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz (5). Eingeschlossen wurden Patienten, die wegen einer Tumorerkrankung mit Anthrazyklinen therapiert wurden und bei denen sich in der Folge im Echokardiogramm eine verminderte systolische Ventrikelfunktion (LVEF 45%) fand. Bei den auffälligen Patienten wurden andere Ursachen für die verminderte Pumpleistung (Koronare Herzkrankheit, Hypertonie) per Anamnese, EKG, Ischämietest oder kardialer Bildgebung (Koronarangiografie oder Koronar-CT) ausgeschlossen. Ein einheitlicher Abklärungsalgorithmus war jedoch nicht vorgegeben.

Alle Patienten mit postulierter ACMP wurden mit einem ACE-Hemmer und einem Betablocker behandelt, jeweils in der höchsten tolerierten Dosis. Die Patienten wurden engmaschig, zu Beginn alle 1, 2 und 3, später dann alle 6 Monate echokardiografisch und klinisch nachuntersucht. Primärer Studienendpunkt war das Ansprechen der LVEF auf die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz. Zu den „Respondern" wurden Patienten gezählt, wenn sie im Verlauf wieder eine normale Pumpfunktion erreichten (LVEF > 50%). „Partielle Responder" waren Patienten, bei denen die LVEF um mindestens 10% (aber nicht über 50%) anstieg und „Nonresponder" waren Patienten, bei denen sich die LVEF um weniger als 10% besserte.

Insgesamt wurden 201 Patienten (mittleres Alter 53 Jahre) mit ACMP identifiziert und nachverfolgt (mittlere Nachbeobachtungszeit 36 Monate). 149 dieser Patienten waren Frauen (74%). Die häufigsten behandelten Tumore waren Mammakarzinom und Non-Hodgkin-Lymphome. Die Exposition mit Anthrazyklinen lag zwischen 1 und 36 Monaten zurück. 74% der Betroffenen befanden sich initial in NYHA-Klasse I oder II (nicht oder gering symptomatisch), 26% in NYHA III oder IV (Dyspnoe bei leichter Belastung bzw. in Ruhe). Alle Patienten erhielten einen ACE-Hemmer, 64% einen Betablocker (häufigster Grund für die Nichtgabe: Hypotension). 31% starben im Beobachtungszeitraum an ihren Tumorerkrankungen. Die kumulativen kardialen Ereignisse betrugen 19% (2% Herztod; 3,5% stationäre Therapie wegen kardialer Dekompensation; 10% bedrohliche Arrhythmie; 2,5% Herzschrittmacher-Therapie).

Als Responder wurden 42% eingeschätzt, 13% als partielle Responder und 45% als Nonresponder. Die „Response" war nach einer multivariaten Analyse nur davon abhängig, wie frühzeitig die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nach der Anthrazyklinexposition einsetzte und wie ausgeprägt die Herzinsuffizienz zu Beginn der Therapie war. Die Anthrazyklin-Gesamtdosis spielte für die Prognose der Herzinsuffizienz in dieser Kohorte eine geringere Rolle als bislang angenommen. Die Prognose hinsichtlich kardialer Ereignisse war bei den Respondern wesentlich günstiger als bei den partiellen und den Nonrespondern („Cardiac event rate" nach sechs Monaten: 5% vs. 31% vs. 29%).

Zwei Punkte sollen kritisch angemerkt werden. Man hätte sich einerseits von den Autoren, die ja offensichtlich über viele Jahre Chemotherapie-Patienten gescreent haben, Angaben über die Prävalenz der ACMP gewünscht. Andererseits ist die Aussagekraft dieser Studie doch begrenzt, weil es keine Kontroll-Gruppe gibt und beide wesentlichen Formen der ACMP (Früh- und Spätform) vermischt wurden. Man wünscht sich eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der ein Beginn der Herzinsuffizienztherapie bei asymptomatischen Patienten mit abnehmender LVEF verglichen wird mit einem Beginn erst bei Symptomen. So bleibt nur ein starker Hinweis, aber kein Beweis für die

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Schlussfolgerung, dass die Therapie der Herzinsuffizienz bei ACMP früh einzusetzen hat.

Fazit: Bei Patienten, bei denen sich nach Therapie mit Anthrazyklinen echokardiografisch die linksventrikuläre Pumpfunktion als Zeichen einer Anthrazyklin-Kardiotoxizität verschlechtert, kann eine früh einsetzende Therapie der Herzinsuffizienz (d.h. noch vor dem Auftreten von Symptomen) mit ACE-Hemmer und Betablocker die kardiale Prognose sehr wahrscheinlich günstig beeinflussen.

Literatur

1. AMB 1999, **33**, 41 Link zur Quelle . AMB 1999, **33**, 52 Link zur Quelle . AMB 2006, **40**, 41. Link zur Quelle
2. Floyd, J., et al.: Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents. UpTodate Inc. 2010. Zugriff am 14.1.2010.
3. Cheitlin, M.D., et al.: Circulation 2003, **108**, 1146. Link zur Quelle
4. AMB 1999, **33**, 06 Link zur Quelle und AMB 2008, **42**, 01. Link zur Quelle
5. Cardinale, D., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2010, **55**, 213. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.