

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Komplikationen bei onkologischen Therapien

Zusammenfassung: Neben den bekannten toxischen Wirkungen von Anthrazyklinen und Trastuzumab auf die Funktion des linken Ventrikels werden in der Onkologie sowohl Medikamente als auch Radiotherapien angewendet, die Schäden an Herzklappen und Arterien (koronar, zerebral, peripher) und dem Myokard sowie thromboembolische Komplikationen verursachen können. Außer den heute nur teilweise bekannten Nebenwirkungen neuer onkologischer Wirkstoffe (z.B. „zielgerichtete“ Therapien, Immuntherapien) sind vor allem Spätfolgen traditioneller Zytostatika- und/oder der Radiotherapien von großer Bedeutung für Patienten. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können – je nach Art, Dosis und Dauer einer onkologischen Therapie – akut, unmittelbar nach Beginn oder aber erst spät, mitunter sogar Jahrzehnte nach der Therapie auftreten. Eine gründliche kardiologische Diagnostik vor Therapiebeginn ist daher ebenso wichtig wie eine adäquate kardiologische Überwachung während und ausreichend lange nach Beendigung der Therapie – manchmal auch lebenslang. Als Disposition für Nebenwirkungen am Herz-Kreislauf-System gelten die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Vorerkrankungen. Sie sollten vermieden bzw. konsequent behandelt werden, einschließlich Lifestyle-Modifikationen, wie vermehrt Bewegung, Beenden des Rauchens und des übermäßigen Alkoholkonsums. Entscheidungen darüber, ob im Falle von Nebenwirkungen eine onkologische Therapie fortgeführt, die Dosis reduziert oder beendet wird, sollten interdisziplinär – mit Einbeziehung kardiologischer Expertise – nach bestmöglicher individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und zusammen mit dem Patienten getroffen werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigen Nebenwirkungen bzw. Komplikationen medikamentöser onkologischer Therapien und/oder nach Radiotherapie. Sie können sich ungünstig auf Morbidität und Letalität während, aber auch lange nach einer überstandenen Krebserkrankung auswirken. Besonders relevant sind sie für junge Patienten mit hämatologischen Neoplasien (z.B. Morbus Hodgkin, akute lymphatische Leukämie) oder soliden Tumoren. Bei diesen Patienten werden heute mit Chemo- (z.B. mit Anthrazyklin-haltigen Protokollen) und/oder Radiotherapie hohe Raten an Heilungen erzielt. Jedoch treten in einem relativ hohen Prozentsatz kardiale Spätschäden auf, und gegenüber der Allgemeinbevölkerung haben diese Patienten ein erhöhtes kardiales Sterberisiko (1-3). Eine auf möglichst guter Evidenz basierende Abwägung von Nutzen und Risiko vor einer mit kurativer oder palliativer Zielsetzung verabreichten, aber auf das kardiovaskuläre System potenziell toxisch wirkenden Tumortherapie ist oft schwierig. Besonders zu neuen Wirkstoffen (z.B. monoklonale Antikörper, Tyrosinkinase-Inhibitoren = TKI, Proteasom-Inhibitoren, Immuntherapien mit sog. Checkpoint-Inhibitoren) liegen meist nur begrenzt Ergebnisse aus klinischen Studien zu

kardiovaskulären Kurzzeit- und Langzeitriskien vor, auch weil Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen häufig aus klinischen Studien zu neuen onkologischen Wirkstoffen ausgeschlossen und Untersuchungen zur linksventrikulären Dysfunktion nicht routinemäßig durchgeführt werden (4). Es gibt deshalb noch viele offene Fragen zum Screening und zur Nachbeobachtung von Therapie-induzierten kardiovaskulären Erkrankungen bei onkologischen Patienten. In den letzten Jahren sind verschiedene Übersichtsarbeiten zur kardiovaskulären Toxizität onkologischer Therapiestrategien erschienen, in denen auch die Inzidenz sowie die pathophysiologischen Mechanismen der durch Chemo- und/oder Radiotherapie ausgelösten Nebenwirkungen bzw. Spätschäden, soweit bekannt, dargestellt werden (z.B. 4-10).

Auch ein aktuelles Positionspapier der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology = ESC) widmet sich diesem Thema (11). Da Krebserkrankungen infolge der demographischen Entwicklung zunehmen (12), sind auch kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei bzw. nach onkologischen Therapien von großer Bedeutung. In diesem Artikel möchten wir einen Überblick über dieses wichtige Thema geben und Empfehlungen der ESC zur Fortführung, Dosisreduktion oder Absetzen einer onkologischen Therapie bei kardiovaskulären Nebenwirkungen kurz zusammenfassen. Solche Entscheidungen sollten stets interdisziplinär – unter Einbeziehung kardiologischer Expertise – getroffen werden und dabei stets die individuelle Situation sowie den Wunsch des Patienten berücksichtigen. Das Positionspapier der ESC ist in neun Kategorien möglicher kardiovaskulärer Komplikationen gegliedert:

1. Myokardiale Dysfunktion, Herzinsuffizienz (HI): Auslöser: Traditionelle Chemotherapeutika (CTh), insbesondere *Anthrazykline* (gut bekannter dosisabhängiger Effekt; 7, 10, 11, 13), *Alkylanzien* (insbesondere hochdosiertes Cyclophosphamid, z.B. verabreicht vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation, oder Ifosfamid; 10, 11, 13), verursachen häufig diese schwere Nebenwirkung; seltener auch *Taxane* oder *Antimetabolite* (z.B. Clofarabin; 10, 11, 13). Daneben können aber auch Vertreter neuer Wirkstoffklassen myokardiale Dysfunktion und HI auslösen, wie monoklonale Antikörper (besonders Trastuzumab; 4, 10, 11, 14; vgl. 15), Proteasom-Inhibitoren (besonders Carfilzomib; 4) sowie bestimmte TKI (besonders Inhibitoren des über den Vascular-Endothelial-Growth-Factor = VEGF induzierten Signalweges; 4, 8, 10, 11) und andere Multikinase-Inhibitoren (z.B. zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie; 4, 10, 11, 16). Auch neuartige Immuntherapien, wie beispielsweise Checkpoint-Inhibitoren (z.B. Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab), können selten – besonders bei kombiniertem Einsatz – über eine vermutlich immunologisch über T-Lymphozyten ausgelöste Myokarditis lebensbedrohliche kardiale Schäden auslösen (4, 17). Individuelle Prädisposition, Zeitpunkt des Auftretens (sofort vs. früh vs. spät) und klinischer Verlauf (akut vs. chronisch; reversibel vs. irreversibel) variieren sehr stark, z.T. auch innerhalb der Wirkstoffklassen. Auch eine thorakale oder mediastinale Radiotherapie (RT) kann das Myokard schädigen (Fibrose), führt aber als alleinige Therapie (d.h. ohne CTh) selten zu einer systolischen Dysfunktion.

Risikofaktoren: Von einer individuellen Disposition für die Entwicklung kardiotoxischer Nebenwirkungen unter *allen* zuvor genannten onkologischen Wirkstoffen ist auszugehen bei:

- symptomatischer oder asymptomatischer (!) kardialer Vorerkrankung, z.B. primäre oder sekundäre Kardiomyopathien jeglicher Genese mit systolischer und/oder diastolischer Dysfunktion, koronare Herzkrankheit, höhergradige atriale oder ventrikuläre Arrhythmien;
- klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie beispielweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas, Nikotinabusus, Bewegungsmangel, höheres Alter;
- Alkoholabusus;
- Kindes- und Jugendalter;
- frühzeitig aufgetretener kardialer Erkrankung in der Familie;
- kardiotoxischer onkologischer Vorbehandlung, z.B. Anthrazykline und/oder mediastinale RT.

Diagnostik und Therapie: Als wichtige Screeningmethode wird die Echokardiographie vor und während einer potenziell kardiotoxischen CTh empfohlen; erst in zweiter Linie kommen Magnetresonanztomographie oder Radionuklidventrikulographie in Betracht. Auch Biomarker (N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid = NT-pro BNP, kardiale Troponine) können hilfreich sein, sind aber in ihrer Aussagekraft bei diesen Fragen noch nicht ausreichend validiert (11, 18). Eine linksventrikuläre Auswurfraction (Ejektionsfraction = EF) von 50% wird häufig als unterer Grenzwert angenommen (11). Bei einer im Verlauf der Therapie abnehmenden EF von > 10% auf einen Wert, der noch oberhalb des EF-Grenzwerts von 50% liegt, werden engmaschige echokardiographische Kontrollen während der gesamten Dauer der onkologischen Therapie empfohlen. Bei symptomatischer oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF 50%) sollte frühzeitig eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer und/oder Betablocker eingeleitet werden. Der Stellenwert einer solchen "Kardioprotektion" bei normaler EF, aber vorhandenem kardialen Risiko und/oder geplanter Anthrazyklin-Therapie – vor allem bei Überschreiten der empfohlenen kumulativen Gesamtdosis – ist noch nicht klar. Während die durch Trastuzumab induzierte linksventrikuläre Dysfunktion als reversibel gilt (19), werden nach Abschluss einer Anthrazyklin-Therapie unbefristet (!) regelmäßige kardiologische Nachuntersuchungen empfohlen, denn es besteht lebenslänglich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion. Verschiedene Studien, u.a. eine aktuelle Untersuchung bei Patienten mit akuten Leukämien und anderen hämatologischen Neoplasien, belegen, wie wichtig es ist, kardiotoxische Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, um rechtzeitig eine HI medikamentös zu behandeln und das Fortschreiten zu verhindern (11; 20; vgl. 21).

Weiterhin kontrovers beurteilt wird der Stellenwert einer Reduktion oder Prävention der durch Anthrazykline verursachten myokardialen Dysfunktion bzw. HI, beispielsweise durch Verwendung von Epirubicin anstelle von Doxorubicin oder Gabe von „kardioprotektiv“ wirksamen Arzneimitteln (z.B. Dexrazoxan; 22, 23). Anhand der vorliegenden Ergebnisse wird für Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren (metastasiertes bzw. fortgeschrittenes Mamma- oder Ovarialkarzinom) liposomales Doxorubicin (Caelyx[®]) empfohlen, ebenso wie für Patienten mit multiplen Myelom oder AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (11). Dexrazoxan (Cardioxane[®]), ein intrazellulär wirkender Eisenchelator, ist derzeit in Deutschland nur zugelassen zur Vorbeugung chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxo- oder Epirubicin bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs (nach Überschreiten kumulativer Dosen von 300 mg/m² für Doxo- bzw. 540 mg/m² für Epirubicin; vgl. 24). Eine Metaanalyse von insgesamt 10

Studien mit 1.619 Patienten, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Anthrazyklinen behandelt wurden, ergab eine signifikante Verminderung des Auftretens einer HI nach Gabe von Dexrazoxan und keine Hinweise für einen negativen Einfluss von Dexrazoxan auf Ansprechrate oder Überleben. Eine eindeutige Empfehlung für den Einsatz von Dexrazoxan wurde jedoch aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen dieses Wirkstoffs nicht ausgesprochen (23).

2. Koronare Herzkrankheit (KHK): Auslöser: Fluoropyrimidine (z.B. 5-Fluorouracil = 5-FU, Capecitabin) können Koronarischämien auslösen, wahrscheinlich multifaktoriell durch Vasospasmen und Endothelläsionen (9-11, 13). Als mögliche Risikofaktoren neben einer kardialen Vorerkrankung werden kontinuierliche Infusionsschemata und gleichzeitige Verabreichung von Cisplatin diskutiert (9). Intraarterielle Thromben und damit ein akutes Koronarsyndrom (ACS) können verursacht werden über eine Endothelschädigung und/oder eine Interaktion mit dem Gerinnungssystem durch Cisplatin und VEGF-Inhibitoren (sowohl durch TKI, wie Sorafenib und Sunitinib, als auch durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab; 4, 8, 10, 11). Eine thorakale oder mediastinale RT (dosisabhängig; insbesondere Dosen > 30 Gray) kann über Endothelläsionen mit nachfolgenden arteriosklerotischen Veränderungen und Stenosen zum ACS führen (4, 10, 11). Diese Läsionen können sich klinisch rasch manifestieren, besonders bei Frauen mit linksseitigem Mammakarzinom, aber auch erst nach sehr vielen Jahren, vor allem bei Patienten mit malignem Lymphom und mediastinaler Raumforderung.

Risikofaktoren: Wichtigste Disposition ist eine vorbestehende arteriosklerotische KHK.

Diagnostik und Therapie: Die akute Diagnostik (Ischämienachweis, invasive Diagnostik) und Therapie (chirurgische oder katheterinterventionelle Revaskularisation, antithrombotische Arzneimitteltherapie) ist dieselbe wie bei arteriosklerotischer KHK. Eine antithrombotische Behandlung während einer laufenden CTh wird allerdings nicht selten durch eine Thrombozytopenie und/oder Blutungen erschwert. Nach jeder potenziell kardiotoxischen CTh und/oder RT sollten kardiologische Kontrollen hinsichtlich einer chronischen KHK unbefristet (!) fortgeführt werden.

3. Herzklappenerkrankungen: Auslöser: Während eine CTh die Herzklappen nicht direkt schädigt (indirekt: Endokarditis; sekundäre Insuffizienz der atrioventrikulären Klappen bei linksventrikulärer Dysfunktion), kann es durch eine RT (dosisabhängig; insbesondere bei Dosen > 30 Gray) zu Fibrosierungen und Kalzifikationen der Klappen kommen, die oft erst nach Jahren zu hämodynamisch wirksamen Vitien führen.

Risikofaktoren: Wichtigste Disposition ist eine bereits bestehende Erkrankung der Herzklappen.

Diagnostik und Therapie: Im Rahmen regelmäßiger echokardiographischer Kontrollen vor, während und unbefristet (!) nach einer RT sollten die Herzklappen strukturell und funktionell beurteilt werden. Die Indikationen zu einer operativen Korrektur unterscheiden sich nicht von denen bei Herzklappenerkrankungen anderer Genese. Kardiochirurgische Eingriffe nach Thoraxbestrahlung werden allerdings häufig durch fibrotische Veränderungen im Mediastinum, Wundheilungsstörungen sowie durch die Kombination von koronarer, myokardialer und perikardialer Erkrankung erschwert. Katheterinterventionelle Verfahren (z.B. Aortenklappenimplantation = TAVI; vgl. 25) können in diesen

Situationen eine alternative Option sein.

4. Herzrhythmusstörungen, Long-QT-Syndrom: *Auslöser:* Viele onkologische Wirkstoffe können ventrikuläre und atriale Tachykardien einschließlich Vorhofflimmern (VHF) auslösen (z.B. Anthrazykline, Alkylanzien, TKI, 5-FU/Capecitabin, Taxane), manche auch Reizleitungsstörungen einschließlich AV-Blockierungen (z.B. Anthrazykline, 5-FU/Capecitabin, Taxane) oder die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc; 10, 11, 13; vgl. 26) verlängern (z.B. Anthrazykline, TKI). Der Plötzliche Herztod scheint jedoch eine seltene Komplikation zu sein. Eine RT kann ebenfalls Reizleitungsstörungen sowie eine Dysfunktion des Sinusknotens verursachen.

Risikofaktoren: Als Disposition gelten bereits bestehende Rhythmusstörungen, aber auch andere kardiale Vorerkrankungen, außerdem Hypothyreose sowie Elektrolytentgleisungen (z.B. Hypokaliämie) infolge CTh-induzierter Emesis und/oder Diarrhö. Es ist zu beachten, dass eine QTc-Verlängerung durch Begleitmedikation, z.B. durch Antiinfektiva, Antidepressiva, Antiemetika, verstärkt werden kann – besonders bei verminderter hepatischer Metabolisierung oder eingeschränkter Nierenfunktion.

Diagnostik und Therapie: Vor einer CTh sollte immer ein 12-Kanal-EKG mit Errechnen der QTc als Basisdiagnostik durchgeführt werden. Bei den o.g. Risikokonstellationen – die möglichst zu vermeiden sind – sollte dies regelmäßig wiederholt werden. Bei einer QTc > 500 ms oder einer Verlängerung um > 60 ms sollte erwogen werden, das CTh-Regime zu ändern. Eine antiarrhythmische Therapie erfolgt nach den üblichen Kriterien. Die Entscheidung für oder gegen die Implantation eines Kardioverters/Defibrillators (ICD) bei einem onkologischen Patienten erfordert eine sorgfältige Abschätzung der Lebenserwartung und -qualität. Auch bei VHF muss die Therapie individuell entschieden werden: Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle, Wahl des Antikoagulans (Heparin vs. Vitamin-K-Antagonist vs. neue orale Antikoagulanzen; vgl. 27) unter Berücksichtigung von Thrombose- und Blutungsrisiko, Thrombozytenzahl, Komorbiditäten und Patientenpräferenz.

5. Arterielle Hypertonie: *Auslöser:* VEGF-Inhibitoren können eine arterielle Hypertonie auslösen oder verschlimmern (4, 8, 10, 11).

Risikofaktoren: Neben einer bereits bestehenden arteriellen Hypertonie sind Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen eine Disposition. Zu beachten ist, dass auch Begleitmedikamente (z.B. Glukokortikosteroide, nichtsteroidale Antiphlogistika) ähnliche Nebenwirkungen haben.

Diagnostik und Therapie: Blutdruckmessungen und antihypertensive Therapie sollten gemäß den aktuellen Leitlinien erfolgen (vgl. 28). Eine Therapie mit einem VEGF-Inhibitor sollte im Falle eines nicht kontrollierbaren Bluthochdrucks reduziert oder abgesetzt werden.

6. Venöse thromboembolische Erkrankungen: *Auslöser:* Neben traditioneller CTh können verschiedene medikamentöse Therapien, wie antihormonell, antiangiogenetisch oder immunmodulierend wirkende Arzneimittel (z.B. Tamoxifen, Bevacizumab, Thalidomid, Lenalidomid), das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE) deutlich erhöhen (4, 5, 8, 10, 11).

Risikofaktoren: Wesentlich für das Risiko von VTE bei onkologischen Patienten sind neben der malignen Erkrankung (abhängig von Histologie, Stadium, Lokalisation) und der damit assoziierten Hyperkoagulopathie, auch iatrogene Faktoren (z.B. Venenkatheter, Operationen) und eine längere Immobilisierung.

Diagnostik und Therapie: Entscheidungen über die Art der Akuttherapie (Heparine vs. Thrombolyse) und der Sekundärprophylaxe (Heparin vs. Vitamin-K-Antagonist vs. neue orale Antikoaganzien) müssen unter individueller Abschätzung von Thrombose- vs. Blutungsrisiko, Thrombozytenzahl, Komorbiditäten und Patientenpräferenz erfolgen. Dasselbe gilt für interventionelle Maßnahmen wie den Vena-cava-Filter.

7. Peripher- und zerebroarterielle Verschlusskrankheiten (pAVK, zAVK), Schlaganfall: *Auslöser:* Verschiedene CTh (pAVK, z.B. bei bestimmten TKI wie Ponatinib und Nilotinib, sowie CTh wie Cisplatin, 5-FU, Taxane; 4, 5, 8, 10, 11, 16) und auch eine RT (11) können (analog zur radiogenen KHK) je nach bestrahlter Region eine pAVK/zAVK auslösen oder verschlimmern. Nach mediastinaler, zervikaler oder kranialer RT besteht ein etwa verdoppeltes Schlaganfallrisiko.

Risikofaktoren: Wichtigste Disposition ist eine vorbestehende pAVK oder zAVK.

Diagnostik und Therapie: Als Screeningmethode hinsichtlich einer pAVK werden Symptome und Messung des Knöchel-Arm-Index empfohlen, bei klinischem Verdacht eine weiterführende angiographische Diagnostik. Patienten nach mediastinaler, zervikaler oder kranialer RT sollten unbefristet (!) mittels Karotis-Duplexsonographie nachuntersucht werden. Bei Patienten mit entsprechenden Symptomen muss die Entscheidung für eine Plättchenhemmung oder Revascularisation (chirurgisch oder katheterinterventionell) individuell getroffen werden.

8. Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH): *Auslöser:* Die PAH ist eine seltene Folge von CTh. Der TKI Dasatinib führt zu einer reversiblen präkapillären PAH (29). Auch bei Alkylanzien wird dieser Effekt vermutet (30).

Diagnostik und Therapie: Als Screeningmethode eignet sich die Echokardiographie. Bei Symptomen sollten die Überweisung in ein PAH-Zentrum und eine Rechtsherz-Katheterdiagnostik erwogen werden.

9. Perikarderkrankungen: *Auslöser:* Eine akute Perikarditis kann durch CTh (z.B. Anthrazykline) oder (selten) durch eine RT ausgelöst werden. Bis zu 15 Jahre nach hochdosierter RT kann sich allerdings eine chronisch-rezidivierende Perikarditis entwickeln. Sie kann oligosymptomatisch verlaufen, aber auch zu einer Pericarditis constrictiva führen.

Diagnostik und Therapie: Diagnostische Methode der Wahl zur Erkennung und unbefristeten (!) Verlaufskontrolle ist auch hier die Echokardiographie. Als Therapeutika stehen NSAID und Colchicin zur Verfügung (vgl. 31).

Wichtige Strategien, um kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Komplikationen bei onkologischen Therapien zu erkennen und zu reduzieren, sind in Tab. 1 kurz zusammengefasst.

Literatur

1. Henson,K.E., et al.: Circulation 2016, **134**, 1519. [Link zur Quelle](#)
2. Anonym: Rev.Prescrire 2015, **35**, 348.
3. Hudson,M.M., und Furberg, C.D.: JAMA 2013, **309**, 237. [Link zur Quelle](#)
4. Moslehi,J.J.: N Engl. J. Med. 2016, **375**, 1457. [Link zur Quelle](#)
5. Ashrani,A.A., und Rajkumar, S.V.: Cancer Treat. Res. 2009, **148**, 181. [Link zur Quelle](#)
6. Curigliano,G., et al.: Ann. Oncol. 2012, **23** (Suppl. 7), vii.155. [Link zur Quelle](#)
7. Sawyer,D.B.: N. Engl. J. Med. 2013, **368**, 1154. [Link zur Quelle](#)
8. Bair,S.M., et al.: Trends Cardiovasc. Med. 2013, **23**, 104. [Link zur Quelle](#)
9. Polk,A., et al.: Cancer Treat. Rev. 2013, **39**, 974. [Link zur Quelle](#)
10. Schlitt A., et al.: Dtsch. Arztebl. 2014, **111**, 161. [Link zur Quelle](#)
11. Zamorano, J.L., et al.: Eur. HeartJ. 2016, **37**, 2768. [Link zur Quelle](#)
12. Robert Koch Institut:Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, [Link zur Quelle](#)
13. Ludwig, W.-D.: Zytostatika. In: Müller-Oerlinghausen,B., Lasek, R., Düppenbecker, H., Munter, K.-H. (Hrsg.): Handbuch derunerwünschten Arzneimittelwirkungen. Urban & Fischer, München, Jena, 1999.
14. Hudis, C.A.: N. Engl. J. Med. 2007, **357**,39. [Link zur Quelle](#)
15. AMB 2006, **40**, 41 [Link zur Quelle](#). AMB 2010, **44**, 58 [Link zur Quelle](#) . AMB 2014, **48**, 18. [Link zur Quelle](#)
16. Kiani, A., et al.: Der Onkologe 2015, **21**, 724. [Link zur Quelle](#)
17. Johnson, D.B., et al.: N. Engl. J.Med. 2016, **375**, 1749. [Link zur Quelle](#)
18. Braunwald, E.: N. Engl. J. Med. 2008, **358**,2148. [Link zur Quelle](#)
19. Suter, T.M., et al.: J. Clin. Oncol. 2007, **25**,3859. [Link zur Quelle](#)
20. Bosch, X., et al. (OVERCOME =PreventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapriland caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapyfor the treatment of Malignant hE mopathies: J. Am. Coll. Cardiol. 2013, **61**,2355. [Link zur Quelle](#)
21. AMB 2010, **44**, 21. [Link zur Quelle](#)
22. Van Dalen, E.C., et al.: CochraneDatabase of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art.No.: CD005006. [Link zur Quelle](#)
23. Van Dalen, E.C., et al.: CochraneDatabase of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD003917. [Link zur Quelle](#)
24. AMB 2008, **42**, 01. [Link zur Quelle](#)
25. AMB 2016, **50**, 81. [Link zur Quelle](#)
26. AMB 2004, **38**, 49. [Link zur Quelle](#)
27. AMB 2014, **48**, 96DB01. [Link zur Quelle](#)
28. AMB 2016, **50**, 04. [Link zur Quelle](#)
29. Montani, D., et al.: Circulation2012, **125**, 2128. [Link zur Quelle](#)
30. Ranchoux, B., et al.: Am. J. Pathol.2015, **185**, 356. [Link zur Quelle](#)
31. AMB 2013, **47**, 81. [Link zur Quelle](#)

Tabelle 1
Strategien, kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Komplikationen bei onkologischen Therapien zu erkennen und zu reduzieren (mod. nach 11)

Therapieform	Maßnahmen, kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Komplikationen zu vermindern
Alle onkologischen Therapien	<i>Vor Beginn der Therapie:</i> Kardiovaskuläre Risikofaktoren abklären und minimieren. Kardiovaskuläre Komorbiditäten diagnostizieren und behandeln. <i>EKG, ggf. Langzeit/Belastung:</i> Intervalle und Befristung je nach Therapie/Verlauf; <i>Echokardiographie:</i> Intervalle und Zeitraum je nach Therapie/Verlauf; <i>Biomarker (?)</i>
Alle Chemotherapien	<i>Während der Therapie:</i> Bei QTc-Verlängerung keine QTc-wirksamen Wirkstoffe; Elektrolyte normalisieren
Anthrazykline und Analoga (Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron); Alkylanzien (hochdosiert Cyclophosphamid)	<i>Während der Therapie:</i> Kumulative Dosis der Anthrazykline begrenzen. EF < 50%: ACE-H, BB; eventuell auch vorbeugend bei normaler EF und Risikofaktoren? Gegebenenfalls liposomales Doxorubicin oder Dexrazoxan <i>Nach der Therapie:</i> Bei HI: leitlinienbasierte HI-Therapie fortführen. Bei normalisierter EF: HI-Therapie nicht frühzeitig und nur unter engmaschiger und unbefristeter Echokardiographie-Kontrolle absetzen
Antimetabolite (5-Fluorouracil, Capecitabin)	<i>Während der Therapie:</i> 5-FU bei KHK vermeiden; engmaschige Koronarischämiediagnostik <i>Nach der Therapie:</i> Unbefristet kardiologische Nachkontrollen (Ischämiediagnostik)
Monoklonale Antikörper/ VEGF-Inhibitoren (z.B. Trastuzumab, Bevacizumab, Ramucirumab)	<i>Während der Therapie:</i> EF < 50%: ACE-H (oder BB); wenn EF < 45%: Trastuzumab absetzen. Koronarischämiediagnostik; engmaschige RR-Kontrolle <i>Nach der Therapie:</i> Bei normalisierter EF: HI-Therapie absetzen
Tyrosinkinase-/ VEGF-Inhibitoren (z.B. Sorafenib, Sunitinib)	<i>Während der Therapie:</i> Engmaschige RR-Kontrolle; engmaschige Koronarischämiediagnostik
Radiotherapie	<i>Während der Therapie:</i> Mediastinale oder zervikale Radiotherapie: eventuell Dosis reduzieren <i>Nach der Therapie:</i> Unbefristet kardiovaskuläre Nachkontrollen (Echokardiographie: EF, Herzklappen, Perikard, Karotis etc., abhängig von der Region); Ischämiediagnostik; Intervall: alle fünf Jahre bzw. je nach klinischem Verlauf

QTc = frequenzkorrigierte QT-Zeit; EF = Ejektionsfraktion; ACE-H = ACE-Hemmer; BB = Betablocker; HI = Herzinsuffizienz; 5-FU = 5-Fluorouracil; KHK = Koronare Herzkrankheit; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor