

Jahrgang 31

Nummer 12/2009

Kardiotoxizität onkologischer Medikamente (UP. Masche) 45

Mit der zunehmenden Verbesserung der Prognose bei Krebserkrankungen gewinnen mögliche kardiotoxische Effekte der dabei verwendeten Medikamente an Bedeutung. Seit langem bekannt ist das Problem bei den Anthrazyklinen. Kardiale Nebenwirkungen kommen jedoch auch bei einigen der Antikörper und Tyrosinkinasehemmer vor, die als neue Medikamente zur «zielgerichteten Krebstherapie» eingesetzt werden.

Übersicht

Kardiotoxizität onkologischer Medikamente

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von C. Attenhofer Jost, T. Cerny, T. Kühne, T. Langer, T.M. Suter

Zu den unerwünschten Wirkungen, die durch die in der Onkologie verwendeten Medikamente hervorgerufen werden, gehören auch kardiovaskuläre Probleme. Es handelt sich einerseits um akute Nebenwirkungen (Arrhythmien, Blutdruckveränderungen, Thromboembolien u.a.), andererseits um chronische, die sich erst nach Abschluss der Chemotherapie manifestieren. In die zweite Kategorie fallen insbesondere *kardiotoxische* Effekte, die durch eine *Schädigung des Herzmuskelgewebes* gekennzeichnet sind und zur Herzinsuffizienz führen. Die Kardiotoxizität verdient als eine mögliche Langzeitfolge umso mehr Beachtung, da zum einen die Gruppe der Geheilten zunimmt, die selbst 10 bis 15 Jahre nach Therapieende noch davon betroffen sein können, zum anderen auch die Palette der kardiotoxischen Substanzen in der Onkologie immer grösser wird.

Als Inbegriff von kardiotoxischen Zytostatika gelten die *Anthrazykline*. Andere Medikamente, die gegen Krebserkrankungen eingesetzt werden, können aber ebenfalls Nebenwirkungen an Herz oder Gefässen verursachen. Tabelle 1 liefert eine Übersicht, bei welchen Substanzen kardiovaskuläre Nebenwirkungen beschrieben sind, deren Inzidenz bei mindestens 1% liegt. Diejenigen Medikamente, bei denen die kardialen Nebenwirkungen als ein wesentliches Problem hervorstechen, werden im Text erörtert.

Anthrazykline

Anthrazykline zählen zu den wirksamsten und wichtigsten Zytostatika. Als erste Vertreter wurden *Doxorubicin*

(Adriblastin® u.a.) und *Daunorubicin* (Cerubidine®) in den 1960er-Jahren synthetisiert. Doxorubicin wird in erster Linie beim Mammakarzinom, bei aggressiven Lymphomen, bei Sarkomen und bei Krebserkrankungen von Kindern verwendet, Daunorubicin bei akuten Leukämien. Später sind weitere Anthrazykline dazugekommen: *Epirubicin* (Farmorubicin® u.a.) ist ein durch Epimerisierung gebildetes Stereoisomer von Doxorubicin und weist etwas andere pharmakokinetische Eigenschaften auf (z.B. raschere Elimination); in äquimolarer Menge ist es weniger kardiotoxisch als Doxorubicin; dieser Vorteil wird aber dadurch aufgehoben, dass Epirubicin für eine optimale zytostatische Wirkung höher dosiert wird als Doxorubicin. *Idarubicin* (Zavedos®) wurde aus Daunorubicin entwickelt und wirkt möglicherweise weniger kardiotoxisch; eindeutig geklärt ist dies indessen nicht. Ein mit den Anthrazyklinen chemisch verwandtes Zytostatikum ist das Anthrachinon-Derivat *Mitoxantron* (Novantron® u.a.), das in der Onkologie hauptsächlich als Zweitlinienmedikament dient und ebenfalls kardiotoxisch ist.¹⁻³

Die Kardiotoxizität der Anthrazykline ist neben der Myelosuppression die dosislimitierende Nebenwirkung dieser Substanzgruppe. Die Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität lässt sich in zwei Formen unterteilen. Die erste, (sub-)akute Form kann schon nach einmaliger Verabreichung auftreten und macht sich mit EKG-Veränderungen, Tachykardien, Arrhythmien, Linksherzinsuffizienz oder einem Perikarditis-Myokarditis-Syndrom bemerkbar. Diese Veränderungen sind *dosisunabhängig*, in den meisten Fällen harmlos und mit den gängigen Behandlungsschemen nicht mehr häufig.

Viel bedeutsamer ist die zweite, chronisch-progressive Form. Sie ist *dosisabhängig* und entwickelt sich meistens innerhalb eines Jahres, kann aber auch noch Jahre nach Abschluss einer Chemotherapie vorkommen. In der Regel äussert sie sich als *dilatative Kardiomyopathie*, die zu einer *Linksherzinsuffizienz* führt. Der Mechanismus der Anthrazyklin-bedingten Kardiotoxizität ist komplex. Ein wesentlicher Umstand scheint zu sein, dass beim Abbau der Anthrazykline zellschädigende *freie Radikale* entstehen, gegenüber denen die Herzmuskelzellen besonders empfindlich reagieren; letztlich resultiert ein Zelltod mit Myokardverlust. Bei