

# MAMMAKARZINOMTHERAPIE UND HERZGESUNDHEIT

---

**Dr. Kerstin Lüttke-Heckenkamp**

Niels-Stensen-Kliniken, Franziskus-Hospital Harderberg

**Prof. Dr. Marion van Mackelenbergh**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

**Dr. Benedikt Bersch, Tobias Hesse, Dr. Elna Kühnle**

**VNR: 2760909013832420014 | Gültigkeit: 19.09.2024 – 19.09.2025**

## 1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen und gehört zu den fünf häufigsten Ursachen für krebsbedingte Todesfälle [Sung et al. 2021]. Fast jede achte Frau ist im Laufe ihres Lebens davon betroffen und etwa 30 % sind bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre [Zentrum für Krebsregisterdaten 2019]. Männer sind im Gegenzug äußerst selten von Brustkrebs betroffen und machen nur etwa 1 % der Fälle aus [Zentrum für Krebsregisterdaten 2019]. Die Behandlungsmöglichkeiten sind vielfältig und hängen von Faktoren wie dem Tumorstadium, der Tumorbilogie und dem Rezidivrisiko ab. Die Ansätze reichen von lokalen Interventionen wie Operation und Strahlentherapie über systemische Ansätze wie endokrine/endokrinbasierte Therapie (ET) und weitere zielgerichtete Therapien sowie Immuntherapie bis zur Chemotherapie. Häufig kommen jedoch auch Kombinationen verschiedener Therapien zur Anwendung. Durch frühzeitige Diagnosen und individuelle Therapieansätze wächst die Zahl der Krebsüberlebenden in den letzten Jahren deutlich an, sodass die relative

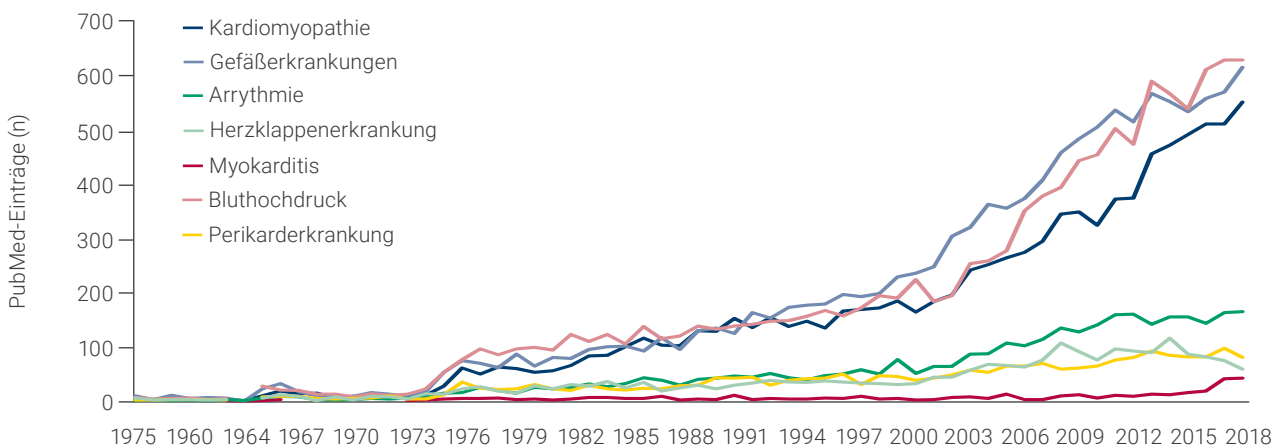
10-Jahres-Überlebensrate beim Mammakarzinom mittlerweile bei 82 % liegt [Brustkrebs.de]. Herzerkrankungen als Komorbiditäten gewinnen zunehmend an Relevanz, da die Anwendung gezielter Antitumor-Medikamente mit einer bis zu 50%igen Inzidenz für kardiotoxische Effekte einhergehen kann und auch die Tumorerkrankung selbst zur Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) beiträgt [Liu et al. 2023b, Michel et al. 2018, Pavo et al. 2015, Stiefelhagen 2021]. Moderne Therapien, wie Anthrazykline, Anti-humaner-epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2-) Substanzen, Inhibitoren des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF-Inhibitoren) und Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), sind mit einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität verbunden [Stiefelhagen 2021]. Die Behandlung von Tumorpatient\*innen erfordert daher nicht nur onkologische, sondern auch kardiologische Expertise, um potenzielle kardiale Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln zu können [Stiefelhagen 2021].

## 2 KARDIALE GRUNDLAGEN UND KARDIOTOXIZITÄT

Aufgrund der Kardiotoxizität moderner Therapieoptionen nehmen CVD bei Tumorpatient\*innen seit Jahrzehnten zu und erstrecken sich über ein breites Spektrum (**Abbildung 1** und **2**). Zu den häufigsten Manifestationen zählen Kardiomyopathien, Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Herzklappenerkrankungen, Myokarditis, Bluthochdruck und Perikarderkrankungen.

Eine Kardiotoxizität kann in Form einer akuten oder chronischen Beeinträchtigung des Herzens auftreten. Eine akute Toxizität zeigt sich in der Regel innerhalb von Stunden bis Wochen nach der Exposition gegenüber der

Tumorthherapie durch Symptome wie Arrhythmien, Myokarditis oder akutem Koronarsyndrom [Cardinale et al. 2020, Ewer und Ewer 2015]. Im Gegensatz dazu kann die chronische Toxizität erst Jahre nach der Behandlung auftreten und zu schwerwiegenderen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (HI) führen [Cardinale et al. 2020, Ewer und Ewer 2015]. Die Pathomechanismen der Kardiotoxizität reichen dabei von einer Beeinträchtigung der Herzfunktion auf zellulärer Ebene bis zur Schädigung des Herzmuskels und der Blutgefäße. Eine präzise Bewertung des kardiovaskulären (CV) Risikos ist daher für die Therapieplanung und -überwachung unerlässlich.

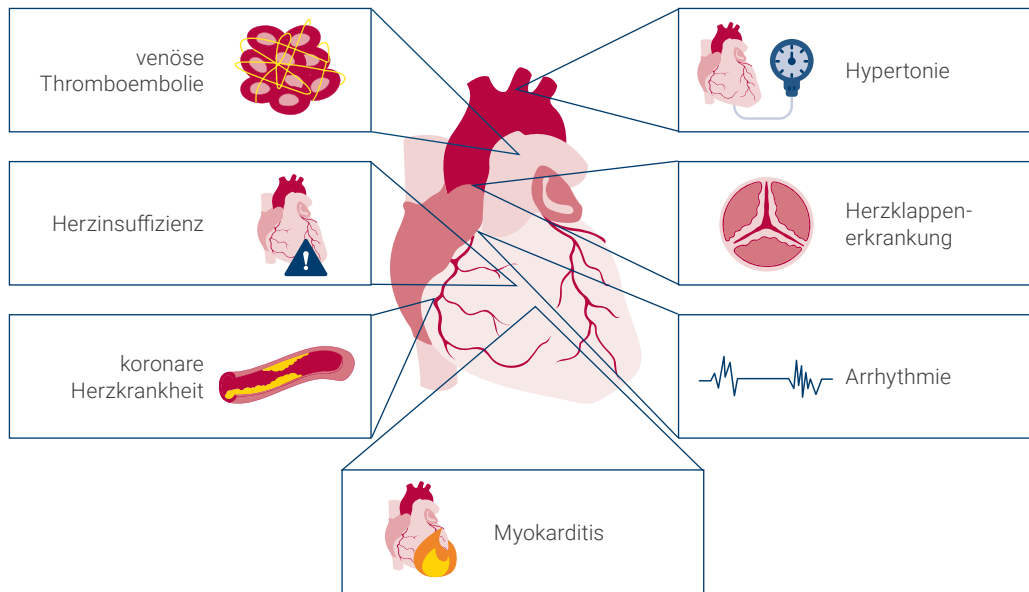


**Abbildung 1:** PubMed-Einträge im Laufe der Zeit zu Schlagwörtern in Bezug auf Krebs und Kardiotoxizität; modifiziert nach [Herrmann et al. 2022].

### 2.1 TYP-I- UND TYP-II-KARDIOTOXIZITÄT

Die Klassifikation kardialer Toxizität wurde erstmals nach der Markteinführung von Trastuzumab erstellt und unterscheidet die Anthrazyklin- (Typ I) von der Trastuzumab-Kardiotoxizität (Typ II). Die Typ-I-Kardiotoxizität beschreibt eine dosisabhängige und irreversible Myokardschädigung, die durch die kumulative

Dosis von Medikamenten wie Anthrazyklinen verursacht wird. Die Typ-II-Kardiotoxizität hingegen ist durch eine dosisunabhängige und in der Regel reversible Myokardschädigung gekennzeichnet. Diese Klassifikation wird zukünftig erweitert werden müssen, einschließlich koronarer, myokardialer und elektrophysiologischer Störungen, da weitere kardiotoxische Mechanismen der neueren Wirkstoffklassen wie der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) fehlen [Perez et al. 2019].



**Abbildung 2:** Überblick über krebstherapiebedingte kardiale Dysfunktionen; modifiziert nach [Michel et al. 2018].

## 2.2 HERZINSUFFIZIENZ

Die HI gilt als die häufigste kardiotoxische Nebenwirkung im Kontext von Tumorerkrankungen, wobei linksventrikuläre (LV) Dysfunktion und klinisch manifeste HI unter anderem als potenzielle Folgen zytotoxischer Chemotherapien oder zielgerichteter Therapien auftreten können [Tan und Lyon 2018, Zamorano et al. 2016]. Etwa 10 % aller Tumorpatient\*innen entwickeln eine LV-Dysfunktion, wobei insbesondere eine Anthrazyklin-Therapie mit einer Inzidenz von 18 – 48 % assoziiert ist [Michel et al. 2018, Tan und Lyon 2018]. Unter einer Kombinationstherapie mit Anti-HER2-Substanzen kann sich die Anthrazyklin-basierte Toxizität weiter verstärken, und auch Alkylanzien können eine HI hervorrufen [Truong et al. 2014, Zamorano et al. 2016]. Die HI tritt akut (innerhalb von drei Wochen) bei bis zu 28 % der Patient\*innen auf und kann mit einer erheblichen Mortalitätsrate einhergehen [Zamorano et al. 2016].

## 2.3 ARRHYTHMIEN – VERLÄNGERUNG DER QT-ZEIT

Die QT-Zeit stellt klinisch die Summe der Depolarisations- und Repolarisationsdauer der Herzkammern dar und ist die Zeit zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes (ventrikuläre Depolarisation) und dem Ende der T-Welle (ventrikuläre Repolarisation). Eine abnormale QT-Dauer kann Herzrhythmusstörungen auslösen. Die oberen Normwerte der QT-Zeit können je nach Alter, Geschlecht und der Messmethode der Herzfrequenz variieren. Generell gilt jedoch für Erwachsene eine QT-Zeit über 440 ms (Männer) bzw. über 460 ms (Frauen) als verlängert. So kann ein verlängertes QT-Intervall auf eine gestörte Herzrhythmusleitung hinweisen und das Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen wie *Torsades de Pointes* erhöhen [Farzam 2023]. Einige Wirkstoffe aus der Tumortherapie wie Docetaxel oder Ribociclib können eine QT-Zeit-Verlängerung verursachen. Der häufigste Pathomechanismus dieser medikamenteninduzierten QT-Verlängerung besteht in einer Beeinflussung der Ionenkanäle (insbesondere der Kaliumkanäle) im Herzen. Besonders bei Krebspatient\*innen ist eine präzise Beurteilung der QT-Zeit von großer Bedeutung (korrigierte QT-Zeit [QTc-Zeit]). Hierbei wird die Fridericia-Formel empfohlen, da sie nachweislich sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Herzfrequenzen weniger Fehler aufweist als andere Korrekturmethode.

## 2.4 HYPERTONIE

Ein hoher Blutdruck tritt oft asymptomatisch auf – kann unbehandelt jedoch zu strukturellen und funktionellen Veränderungen am Herzen führen. Langfristig kann eine Herzmuskelhypertrophie (Verdickung der Herzwände) entstehen, die wiederum das Risiko für HI und andere CVD erhöht. Bestimmte Krebstherapien, darunter spezifische Chemotherapeutika, zielgerichtete Behandlungsoptionen und Immuntherapien, können das Risiko für Hypertonie erhöhen. Bevacizumab ist beispielsweise dafür bekannt, eine Blutdrucksteigerung zu verursachen [Socinski et al. 2009]. In Anbetracht dessen sollten Patient\*innen, die einer potenziell kardiotoxischen Krebstherapie unterzogen werden, besonders engmaschig auf eine Hypertonie überwacht werden.

## 2.5 VENÖSE THROMBOEMBOLIEN

Venöse Thromboembolien (VTE) können sich durch eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder eine Lungenembolie (LE) manifestieren. Sie stellen ein bedeutendes Risiko für Krebspatient\*innen dar, denn bereits durch die Tumorerkrankung selbst haben diese ein gesteigertes VTE-Risiko (tumorassoziierte VTE), abhängig von der Tumorentität und dem Erkrankungsstadium. Durch Hospitalisierung, Immobilisation und Operationen [Carrier et al. 2014, Sørensen et al. 1998]

sowie durch bestimmte Krebstherapien kann das VTE-Risiko zusätzlich verstärkt werden (therapieassoziierte VTE). Dazu gehören insbesondere zytotoxische Therapien wie Platinderivate und Hormontherapien [Khorana et al. 2005]. Daher sollten Krebspatient\*innen sorgfältig auf VTE-Symptome überwacht werden. Dazu zählen u. a. Schwellung, Schmerzen oder Rötung in einem Bein. Die Prävention, die Früherkennung und die adäquate Behandlung von VTE sind essenziell, um schwerwiegende Komplikationen zu verhindern und die Mortalität sowie die Morbidität zu senken.

## 2.6 MYOKARDITIS

Myokarditis stellt eine seltene, aber ernsthafte Komplikation dar, bei der es zu einer Entzündung des Herzmuskels kommt. Diese Entzündung kann zu einer Vielzahl von kardialen Symptomen führen und erfordert eine frühzeitige Diagnose und Behandlung. Insbesondere Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) können eine Immunreaktion auslösen, die zu Myokarditis führen kann (siehe späteres Kapitel 4.4 Immuncheckpoint-Inhibitoren) [Neilan et al. 2018, Salem et al. 2018]. Des Weiteren können Kombinationstherapien, darunter zytotoxische Chemotherapien und zielgerichtete Therapien, das Risiko für Myokarditis erhöhen [Neilan et al. 2018]. Die klinischen Manifestationen variieren und umfassen Symptome wie Brustschmerzen, Atemnot, Arrhythmien und HI.

### 3 VOR DER THERAPIE

Vor dem Beginn einer Tumortherapie ist eine kardiologische Untersuchung zur Einschätzung des individuellen CV-Risikos besonders wichtig. Voruntersuchungen umfassen ein Echokardiogramm, um vor allem die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zu erfassen, ein Elektrokardiogramm (EKG), um Herzfrequenz, -rhythmus und QT-Zeit zu beurteilen, sowie die Messung des Blutdrucks. Darüber hinaus sollte vor Behandlungsbeginn auch das kardiotoxische Risiko der Therapie bewertet werden, wobei der Score der *Heart Failure Association* und der *International Cardio-Oncology Society* (HFA-ICOS-Score) genutzt werden kann [Lyon et al. 2022]. Dies ermöglicht eine individuelle Einschätzung des kardialen Risikos in Bezug auf die geplante Therapie, basierend auf Therapieart, medizinischer Vorgeschichte und individuellen Risikofaktoren. Anhand der in **Tabelle 1** (am Ende dieser Fortbildung) dargestellten Risikofaktoren im Kontext unterschiedlicher Therapien kann den Patient\*innen ein individuelles kardiales Risiko zugeordnet werden:

- **Geringes Risiko:** keine Risikofaktoren ODER ein moderater Risikofaktor
- **Mäßiges Risiko:** moderate Risikofaktoren mit einer Gesamtpunktzahl von 2 – 4
- **Hohes Risiko:** moderate Risikofaktoren mit einer Gesamtpunktzahl von  $\geq 5$  ODER ein beliebiger hoher Risikofaktor
- **Sehr hohes Risiko:** ein beliebiger sehr hoher Risikofaktor

Die aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) von 2022 zur Kardiologie betonen die Bedeutung der Behandlung von CV-Risikofaktoren insbesondere vor, während und nach einer Krebstherapie [Lyon et al. 2022]. Für erwachsene Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko für CV-Toxizität wird während einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie die

Berücksichtigung des Zytoprotektivums Dexrazoxan empfohlen. Zusätzlich sollte die Option liposomaler Anthrazykline erwogen werden, wenn eine Anthrazyklin-basierte Therapie indiziert ist und ein gesteigertes Risiko für CV-Toxizität besteht. Zur primären Prävention bei Patient\*innen mit hohem oder sehr hohem Risiko, die Anthrazykline und/oder Anti-HER2-Substanzen erhalten, wird die zusätzliche Einnahme von *Angiotensin-Converting-Enzyme*-Inhibitoren (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) sowie Betablockern (BB) empfohlen. Diese Empfehlungen gelten auch für Patient\*innen unter zielgerichteten Krebstherapien, die eine HI auslösen können. Darüber hinaus sollten Statine zur Reduktion des Risikos von CV-Toxizität bei erwachsenen Krebspatient\*innen mit einem hohen oder sehr hohen Risiko in Betracht gezogen werden [Lyon et al. 2022].

Die SGLT-2-Inhibitoren, Hemmstoffe des *Sodium-Glucose Linked Transporter 2*, sind bisher noch nicht in den Empfehlungen verankert, es wird jedoch erwartet, dass sich dies zukünftig ändern wird. Es ist dringend zu empfehlen, dass Tumorpatient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden. Eine retrospektive Studie konnte zeigen, dass durch die SGLT-2-Inhibitor-Therapie CV-Ereignisse insgesamt, insbesondere aber die HI-Inzidenz, unter Anthrazyklin-Exposition reduziert werden konnte [Gongora et al. 2022].

Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen Mammakarzinom-Therapien und deren häufigste Kardiotoxizitäten näher eingegangen. Die wichtigsten Substanzen der jeweiligen Therapien bzw. Wirkstoffklassen werden in **Tabelle 2** am Ende dieser Fortbildung mitsamt Inzidenzen der häufigsten Kardiotoxizitäten, den entsprechenden Symptomen, der Diagnostik, der Reversibilität und den daraus folgenden Konsequenzen gelistet. Zudem werden Empfehlungen für die Praxis während der Therapie und in der Nachsorge genannt.

## 4 THERAPIEN DES MAMMAKARZINOMS UND DAMIT ASSOZIIERTE KARDIOTOXIZITÄT

### 4.1 CHEMOTHERAPEUTIKA

Eine Chemotherapie kann als (neo-)adjuvante Therapie sowie zur Behandlung eines lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden. Die individuelle Chemotherapie-Strategie variiert in Abhängigkeit vom Tumorstadium, von der Histologie, genetischen Faktoren und der Gesundheit bzw. der Komorbiditäten der Patient\*innen. Anthrazykline wie Doxorubicin und Epirubicin sind Antibiotika, deren kardiotoxischer Pathomechanismus auf der Hemmung der Topoisomerase IIb in den Kardiomyozyten beruht. Diese Hemmung führt zu DNA-Doppelstrangbrüchen, einer Aktivierung des apoptotischen Programms durch Mitochondriopathie und einem Anstieg reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) [Bikiewicz et al. 2021, Koutsoukis et al. 2018]. Die kardiotoxische Wirkung der Anthrazykline wird in eine akute und eine früh bzw. spät einsetzende chronische progressive Kardiotoxizität unterteilt. Die akute Kardiotoxizität ist in der Regel reversibel und tritt selten (< 1 %) – unabhängig von der Dosierung – während oder bis zu zwei Wochen nach der Zytostatika-Infusion auf [Bikiewicz et al. 2021]. Die Symptome können supraventrikuläre Arrhythmien, Myokarditis- und Perikarditis-Symptome, LV-Dysfunktion, unspezifische ST-T-Segment-Veränderungen und eine Verlängerung der QT-Zeit umfassen. Früh einsetzende chronische progressive Kardiotoxizität (1,6 – 2,1 %) ist oft asymptomatisch und tritt innerhalb der ersten zwölf Monate nach Behandlungsende auf. Spät einsetzende chronische progressive Kardiotoxizität (1,5 – 5 %) kann in der Zeitspanne von einem Jahr bis 20 Jahren nach Behandlungsende auftreten. Früh bzw. spät einsetzende chronische progressive Kardiotoxizität ist dosisabhängig, wobei das Risiko mit höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen steigt [Bikiewicz et al. 2021, Cardinale et al. 2020, Ewer und Ewer 2015]. Die Häufigkeit des Auftretens einer Kardiotoxizität hängt u. a. vom jeweiligen Anthrazyklin, der Dosis, der Behandlungsdauer sowie patient\*innenbezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht und vorbestehenden CV-Erkrankungen ab [Bikiewicz et al. 2021]. Die emp-

fohlene maximale kumulative Dosis für Doxorubicin beträgt 400 – 550 mg/m<sup>2</sup>, wobei gilt: je höher die Dosis, umso höher das Risiko für Kardiotoxizität. Niedrige Dosen (< 300 mg/m<sup>2</sup>) sind jedoch nicht frei von Kardiotoxizitätsrisiken. Für Epirubicin liegt die empfohlene maximale kumulative Dosis bei 900 – 1.000 mg/m<sup>2</sup>. Aufgrund des Risikos einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m<sup>2</sup> allerdings nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden [Fachinfo-Service 2023f]. Als Alternative für Patient\*innen mit hohem Risiko werden liposomale Anthrazykline wie PEGyliertes (PEG: Polyethylenglykol) liposomales Doxorubicin empfohlen. Präventive Maßnahmen zur Reduzierung von Kardiotoxizität stellen die Gabe von Dexrazoxan, *Angiotensin-Converting-Enzyme*-Inhibitoren (ACEi)/Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Betablockern (BB) sowie die Optimierung von Dosierung und Zeitplan der Chemotherapie dar [Koutsoukis et al. 2018]. Die Überwachung der Herzfunktion während und nach der Behandlung ist ebenfalls entscheidend, um mögliche Kardiotoxizitäten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln [Lyon et al. 2022].

Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel stören die Mikrotubuli-Funktion in Zellen. Dieser Vorgang führt zur Hemmung des Zellwachstums und zur Zerstörung von Tumorzellen. Die stärkste Kardiotoxizität liegt bei einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen vor. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist dabei bisher nicht vollständig geklärt [Liu et al. 2023a]. Möglicherweise besteht er darin, dass Taxane die Umwandlung der Anthrazyklinmoleküle in deren Alkoholderivate stimulieren. Dies wiederum beeinträchtigt die Eisen- und Kalziumhomöostase und erhöht die Produktion von Sauerstoffradikalen (ROS) [Bikiewicz et al. 2021]. Dies kann sich durch verschiedene Symptome manifestieren, darunter LV-Dysfunktion, asymptomatische Bradykardie, Arrhythmien und Überleitungsstörungen.

5-Fluorouracil (5-FU) und das orale *Prodrug* Capecitabin sind Antimetabolite, die die Produktion von



Nukleinsäure-Vorläufern für die DNA-Replikation hemmen. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen zielt darauf ab, den genetischen Reproduktionsprozess zu beeinträchtigen. Die Kardiotoxizität beruht auf toxischen Metaboliten wie Fluoracetat und Fluoro- $\beta$ -Alanin, die Myokardzellen und Herzkranzgefäße schädigen können. Mögliche Folgen dieser toxischen Einwirkungen auf das CV-System umfassen Angina pectoris, Myokardinfarkt, Arrhythmien, Myokarditis, HI sowie den Tod [Bikiewicz et al. 2021].

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum, ein *Prodrug* aus der Gruppe der Alkylanzien, dessen Wirkmechanismus die Alkylierung der DNA in Tumorzellen ist. Diese biochemische Veränderung führt zur Induktion von Zellzyklus-Arrest und Apoptose, wobei zusätzlich immunmodulatorische Eigenschaften beobachtet werden. Häufig wird Cyclophosphamid in Kombination mit anderen Chemotherapeutika eingesetzt. Der Pathomechanismus dieses Zytostatikums entsteht durch schädliche Metaboliten, die oxidativen Stress und Lipidperoxidation in Herz- und Endothelzellen verursachen. Als mögliche Folgen dieser biochemischen Veränderungen treten Schädigungen der Gefäßendothelien, Exsudation, Blutungen sowie interstitielle Ödeme auf. Die klinischen Manifestationen dieser Effekte sind vielfältig und können (hämorrhagische) Myokarditis, Perikarditis mit begleitendem Perikarderguss, asymptomatische LV-Dysfunktion oder symptomatische HI umfassen [Bikiewicz et al. 2021].

Platinderivate wie Cisplatin oder Carboplatin verursachen DNA-Quervernetzungen in den Zellen von Tumorgewebe. Durch diese gezielte Beeinträchtigung der normalen DNA-Struktur wird die korrekte DNA-Replikation und -Transkription gestört, was letztendlich zu einem Zellzyklus-Arrest führt, der das unkontrollierte Wachstum von Krebszellen hemmt [Zhang et al. 2022]. Der Pathomechanismus von Platinderivaten umfasst weitere Aspekte, darunter die Induktion von oxidativem Stress. Die entstehenden freien Radikale schädigen Lipide, Proteine und DNA, was zu Entzündungsreaktionen im Herzmuskel führen kann [Mudd et al. 2021]. Zudem kann die prokoagulatorische Wirkung der Platinderivate eine endotheliale Dysfunktion induzieren, was in arteriellen und venösen Thromboembolien resultieren kann [Mudd et al. 2021].

## 4.2 ENDOKRINE/ENDOKRINBASIERTE THERAPIE

Die zielgerichtete Hemmung des Wachstums hormonrezeptor-positiver (HR+) Tumore stellt einen entscheidenden Ansatz in der Behandlung des Mammakarzinoms dar. HR+-Tumore sind empfindlich gegenüber hormoneller Stimulation durch Östrogen und/oder Progesteron. Die ET, die auf die Unterdrückung dieser hormonellen Signale abzielt, kann sowohl im (neo-) adjuvanten Setting als auch bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden. Typische Substanzen sind selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM), Aromataseinhibitoren (AI), selektive Östrogenrezeptor-Degradationsmodulatoren (SERD) und häufig bei prämenopausalen Patientinnen begleitend zur ovariellen Suppression eingesetzte *Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga* (GnRHa).

Tamoxifen, ein SERM, blockiert als Anti-Östrogen die Bindung von Östrogen an den entsprechenden Rezeptor in Tumorzellen [Jordan 2008]. In anderen Organen und Geweben wird Tamoxifen jedoch als Östrogen wahrgenommen – somit wirkt Tamoxifen sowohl als Antagonist als auch als Agonist [Florescu und Nistor 2019]. Tamoxifen weist keine direkte Kardiotoxizität im herkömmlichen Sinne auf, dennoch wird eine Verlängerung des QT-Intervalls unter Tamoxifen diskutiert (siehe weiter unten) [Fachinfo-Service 2023m]. Zudem wurden bestimmte Effekte auf das CV-System sowie ein erhöhtes Risiko für VTE und ischämische Schlaganfälle beobachtet [Fachinfo-Service 2022f]. Der genaue zugrundeliegende Pathomechanismus ist jedoch nicht geklärt.

AI wie Anastrozol, Letrozol und Exemestan werden häufig nach der Menopause eingesetzt, bei Patienten oder prämenopausalen Patientinnen ist die Gabe eines GnRHa begleitend erforderlich. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Östrogenproduktion durch die Blockade der Umwandlung von Androgen in Östrogen durch die Aromatase [Florescu und Nistor 2019]. Ein möglicher kardiotoxischer Pathomechanismus könnte darin bestehen, dass erhöhte Cholesterinspiegel zu einem erhöhten CV-Risiko führen [Florescu und Nistor 2019, Lai et al. 2022]. Besonders bei Anastrozol wurde eine Assoziation mit häufigeren Angina-pectoris-Episoden und Hypertonie beobachtet [Coombes et al. 2007].

Fulvestrant, ein SERD, wirkt durch die Bindung an den Östrogenrezeptor und dessen anschließenden Abbau. Dies führt zur *Downregulation* des Östrogenrezeptors in Krebszellen und zu einer reduzierten Aktivität von Östrogen-Signalwegen. Abgesehen von VTE sind im Zusammenhang mit einer Fulvestrant-Therapie keine spezifischen kardiotoxischen Effekte bekannt.

GnRHa, wie z. B. Goserelin und Leuprorelin, wirken, indem sie vorübergehend die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) aus der Hypophyse verstärken. Dieser vorübergehende Effekt führt zu einer *Downregulation* der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse, was wiederum zu einer dauerhaften Unterdrückung der LH- und FSH-Produktion führt. Dadurch wird die Ovarialfunktion gehemmt und der Östrogenspiegel sinkt. Es ist kein Pathomechanismus in Zusammenhang mit einer Kardiotoxizität bekannt.

Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib sind Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren). Durch die Hemmung dieser Enzyme wird das Retinoblastom-Protein aktiviert, welches einen Zellzyklusarrest induziert. Die CDK4/6-Inhibitoren werden ausschließlich in Kombination mit ET, wie beispielsweise AI oder SERD, eingesetzt. Alle drei CDK4/6-Inhibitoren sind zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Seit 2022 ist der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib unter bestimmten Voraussetzungen ebenfalls zur Therapie des frühen Mammakarzinoms zugelassen [Fachinfo-Service 2023a]. In Zusammenhang mit den CDK4/6-Inhibitoren sind kardiotoxische Effekte beobachtet worden. So werden Abemaciclib und Palbociclib mit einem erhöhten Risiko für VTE in Verbindung gebracht, während Ribociclib die QT-Zeit verlängern kann. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind derzeit nicht geklärt und mögliche kardiotoxische Effekte der Kombinationspartner spielen ebenfalls eine Rolle. So wurde in einer Studie festgestellt, dass unter der Kombination aus Ribociclib und Tamoxifen mehr Patient\*innen eine Verlängerung der QT-Zeit zeigten als unter der Kombination von Ribociclib und einem nichtsteroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) [Tripathy et al. 2018]. Daher ist Ribociclib nur in Kombination mit AI und Fulvestrant und nicht in der Kombination mit Tamoxifen zugelassen [Fachinfo-Service 2024].

### 4.3 ZIELGERICHTETE THERAPIEN

Zielgerichtete Therapien richten sich spezifisch gegen Moleküle oder Signalwege, die zur Entstehung und zum Wachstum von Krebszellen beitragen oder als Rezeptoren für *Antibody-Drug Conjugates* (ADC) dienen. Die Wahl der zielgerichteten Therapie erfolgt durch eine molekulare Charakterisierung des Tumors und unter Berücksichtigung individueller Patient\*innenfaktoren. Diese gezielte Behandlungsweise kann im Vergleich zu herkömmlichen Chemotherapien potenziell nebenwirkungsärmer sein.

Der monoklonale Antikörper und Angiogenesehemmer Bevacizumab richtet sich gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), der die Bildung neuer Blutgefäße fördert [Fachinfo-Service 2022a]. Durch die Hemmung von VEGF wird die Blutzufuhr zu Tumoren reduziert, was das Tumorwachstum beeinträchtigen kann. In klinischen Studien wurde eine Hypertonie als früh auftretende Nebenwirkung und gleichzeitig als CV-Risikofaktor identifiziert, wobei die Gesamtinzidenz unter der Bevacizumab-Therapie bis zu 42,1 % betrug [Fachinfo-Service 2022a]. Dabei war die Hypertonie tendenziell dosisabhängig und in der Regel nach dem Absetzen der Therapie reversibel. Allerdings kann die Hypertonie mit einem sekundär erhöhten Risiko für vaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder Myokardinfarkte einhergehen. Ein möglicher Pathomechanismus könnte durch die VEGF-Inhibition und die dadurch entstehende Vasokonstriktion und Reduktion der Kapillargefäßdichte erklärt werden. Die Hypertonie wird daher als *Target*-Effekt oder Klassen-Effekt betrachtet [Dobbin et al. 2018]. Die Optimierung des Blutdrucks vor Beginn der VEGFR-Antikörpertherapie (VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor) spielt daher eine wichtige Rolle. Ein wöchentliches Blutdruckmonitoring während der ersten Therapiezyklen, gefolgt von einer Reduzierung auf zwei- bis dreiwöchentliche Überprüfungen, ist essenziell [Steingart et al. 2012]. Die Behandlung der VEGFR-Antikörpertherapie-assoziierten Hypertonie sollte gemäß der kardiologischen Leitlinien erfolgen, wobei ACEi/ARB, BB und Calciumantagonisten als Mittel der ersten Wahl gelten. Diuretika sollten aufgrund möglicher Elektrolytverschiebungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden [Rassaf et al. 2020a]. Es ist wichtig zu beachten, dass die Therapiewirkung mit einer Erhöhung des Blutdrucks korreliert, die medikamentöse Senkung des Blutdrucks jedoch nicht die Therapiewirkung beeinträchtigt [Dobbin et al. 2018].



Der Wirkmechanismus der Anti-HER2-gerichteten Therapien, geprägt durch die Leitsubstanz Trastuzumab, birgt potenzielle Herausforderungen in Bezug auf die Herzgesundheit, da HER2 auch auf Kardiomyozyten exprimiert wird [Moslehi 2016]. Der Pathomechanismus besteht in der Blockade des HER2-Rezeptors, was zu einer Unterbrechung der HER2- und *Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2*-(EGFR2-)Signalwege führt. Dies wiederum resultiert in einer Einschränkung der Funktion und Reparaturprozesse der Kardiomyozyten. Die Kardiotoxizität, speziell vom Typ II, ist (teilweise) reversibel, und in etwa 80 % der Fälle tritt sie 2 – 4 Monate nach Beendigung der Therapie auf [Yoon et al. 2019]. Die Ausprägung ist nicht streng dosisabhängig. Wesentliche Risikofaktoren für Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität sind die aufeinanderfolgende oder gleichzeitige Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen sowie eine vorbestehende Reduktion der LVEF. Andere Anti-HER2-Substanzen wie Pertuzumab, die ADC Trastuzumab-Emtansin und Trastuzumab-Deruxtecan sowie die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Lapatinib, Neratinib und Tucatinib können ebenfalls kardiotoxische Effekte haben [Newshean et al. 2018]. Lapatinib wirkt durch die Hemmung der Tyrosinkinase-Domänen von HER2 und EGFR. Dies führt zur Unterdrückung der Kinaseaktivität, was wiederum die Signalwege von EGFR und HER2 stört. Hierdurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Regulation des Zellwachstums. Interessanterweise birgt Lapatinib ein ähnliches Risiko für kardiotoxische Effekte wie Trastuzumab [Rassaf et al. 2020a]. Neratinib und Tucatinib hingegen weisen keine relevante Kardiotoxizität auf. Allerdings mangelt es an ausreichenden Daten zu Neratinib, daher wird, insbesondere bei Patient\*innen mit erhöhtem kardialen Risiko, eine sorgfältige Überwachung mittels Echokardiographie empfohlen [Fachinfo-Service 2023h]. Bei Tucatinib birgt vor allem die Kombination mit Trastuzumab oder Capecitabin ein Risiko für eine Kardiotoxizität.

Die Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren Olaparib und Talazoparib wirken durch die Inhibierung von PARP, einem Enzym, das an der DNA-Reparatur beteiligt ist. Dies führt zu einer gezielten Störung der DNA-Reparaturprozesse in Tumorzellen. Die PARP-Inhibitoren werden bei Patient\*innen mit Brustkrebs mit *BRCA1/2*-Mutation eingesetzt, da hier bereits eine Defizienz eines weiteren DNA-Reparaturmechanismus (homologe Rekombination) besteht. Bis dato sind keine

kardialen Effekte von Talazoparib und Olaparib bekannt. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass das Risiko aufgrund begrenzter Daten nicht umfassend abschätzbar ist [Fachinfo-Service 2021f, Fachinfo-Service 2023i].

#### 4.4 IMMUNCHECKPOINT-INHIBITOREN

Die ICI Atezolizumab und Pembrolizumab stimulieren das Immunsystem, sodass Tumorzellen gezielt angegriffen werden. Ihr Wirkmechanismus besteht in der Blockade von Immuncheckpoints, die Tumorzellen nutzen, um sich vor dem Immunsystem zu schützen. Ein bekannter Immuncheckpoint ist das *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1) und sein Ligand *Programmed Cell Death Protein Ligand 1* (PD-L1). Die Immunstimulation birgt jedoch die Gefahr, dass Immunzellen nicht nur Tumorzellen, sondern auch gesunde Zellen, einschließlich Kardiomyozyten, angreifen können. Dieser Pathomechanismus kann verschiedene kardiale Folgen haben, darunter ICI-induzierte Myokarditis, Perikarditis, Arrhythmien und HI. Die ICI-induzierte Myokarditis zeigt das höchste Risiko in den ersten zwölf Wochen nach Therapiebeginn [Mahmood et al. 2018]. Das Risiko persistiert jedoch weiter im Langzeitverlauf [D'Souza et al. 2021]. Mit einer Mortalität von etwa 45 % stellt die ICI-induzierte Myokarditis eine ernsthafte Komplikation dar. Ihre Häufigkeit variiert je nach Substanz zwischen 1 – 2 % [Mahmood et al. 2018]. Die Identifikation von Hochrisikopatient\*innen bleibt jedoch unklar [Caforio et al. 2013]. Das Spektrum der klinischen Symptomatik der ICI-induzierten Myokarditis umfasst den Anstieg kardialer Biomarker, das Auftreten von Arrhythmien sowie sekundäre Anzeichen einer HI. In einer Studie zeigte sich, dass 37 % der von einer ICI-induzierten Myokarditis Betroffenen eine typische oder atypische Angina pectoris hatten [Mahmood et al. 2018, Rassaf et al. 2020b]. Bei diesen Symptomen ist eine myokardiale Ischämie die wichtigste Differenzialdiagnose [Rassaf et al. 2020b].

Angesichts der teilweise schwerwiegenden kardialen Konsequenzen einiger Mammakarzinomtherapien sollten Ärzt\*innen und Patient\*innen gleichermaßen für die potenziellen Risiken sensibilisiert werden. Eine frühzeitige Intervention und eine engmaschige Überwachung sind von größter Bedeutung, um die bestmöglichen Behandlungsergebnisse zu gewährleisten.

## 5 NACH DER THERAPIE

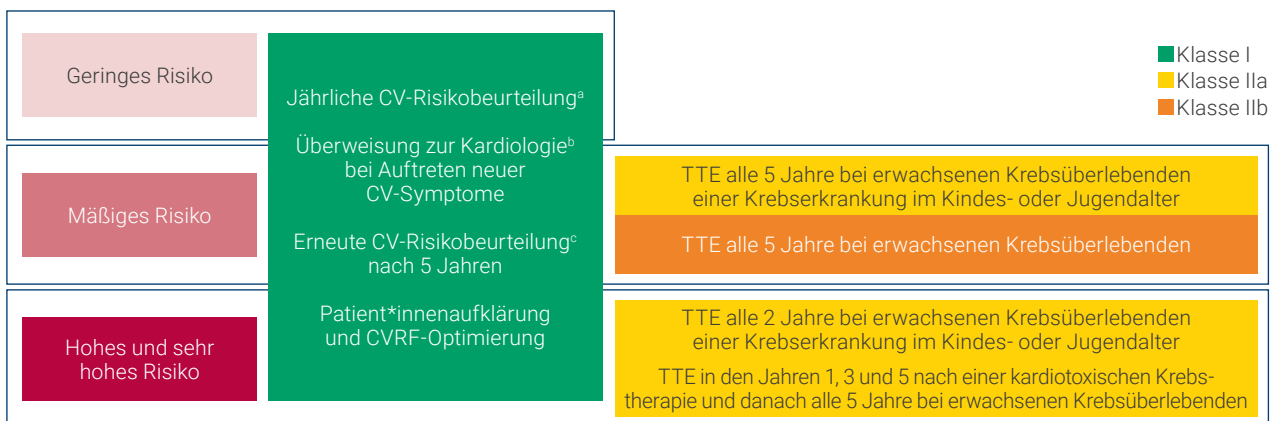
Am Therapieende sollte eine weitere Risikobewertung für Patient\*innen mit hohem Risiko anhand bestimmter Risikofaktoren erfolgen. Dazu gehören:

- I. ein hohes oder sehr hohes Ausgangsrisiko gemäß der HFA-ICOS-Risikobewertung,
- II. eine kardiotoxische Krebstherapie mit einem hohen Risiko für langfristige kardiovaskuläre Toxizität,
- III. mäßige oder hochgradige CV-Nebenwirkungen während der Krebsbehandlung und
- IV. eine neu diagnostizierte kardiale Dysfunktion, nachgewiesen durch ein transthorakales Echokardiogramm (TTE), neu erhöhte kardiale Serum-Biomarker oder neue kardiovaskuläre Symptome, die bei der Bewertung am Ende der Therapie (drei bis zwölf Monate nach der Behandlung) identifiziert wurden [Lyon et al. 2022].

Die Bewertung der CV-Risikofaktoren sollte im ersten Jahr nach der Krebstherapie erfolgen und danach gemäß der ESC-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aus dem Jahr 2021 [Visseren et al. 2021] durchgeführt werden. Für asymptomatische Hochrisikopatient\*innen wird eine Echokardiographie und die Erfassung von kardialen Serumbiomarkern

drei und zwölf Monate nach der Therapie empfohlen. Bei asymptomatischen Patient\*innen mit mittlerem oder geringem Risiko wird eine ähnliche Evaluierung innerhalb von zwölf Monaten nach Therapieende in Erwägung gezogen. Patient\*innen, die während der Krebstherapie kardiotoxische Effekte aufweisen, sollten eine langfristige Fortsetzung der Herzmedikation erhalten. Eine spezifische Überwachung und eine Optimierung der Therapie werden auch für Patient\*innen mit TKI-vermittelter Hypertonie und vaskulären Nebenwirkungen empfohlen. Bei Patient\*innen, die während der Krebstherapie eine QT-Verlängerung entwickelt haben, wird eine regelmäßige EKG-Kontrolle empfohlen [Lyon et al. 2022].

Für erwachsene Krebsüberlebende ist die langfristige Nachbeobachtung hinsichtlich Kardiotoxizität entscheidend. Es wird empfohlen, eine jährliche klinische Bewertung des CV-Risikos durchzuführen, um die Kontrolle der Risikofaktoren zu gewährleisten, einen gesunden Lebensstil zu fördern und Symptome zu überwachen (**Abbildung 3**). Diese Bewertung kann in Zusammenarbeit mit dem\*der zuständigen Hausarzt\*in oder einem\*einer Facharzt\*in mit Erfahrung im Management von CV-Risikofaktoren erfolgen.



**Abbildung 3:** Langfristige Nachsorge bei Krebsüberlebenden, modifiziert nach [Lyon et al. 2022]. <sup>a</sup>Klinische Untersuchung, Blutdruck, Lipidprofil, HbA1c, EKG, NP. Bei ausgewählten Patient\*innen kann ein nicht invasives Screening auf koronare Herzkrankheit und Natrium- oder Nierenerkrankungen alle 5 – 10 Jahre, beginnend 5 Jahre nach der Bestrahlung, erwogen werden. <sup>b</sup>Es wird empfohlen, Patient\*innen an eine\*n Kardiolog\*in zu überweisen, der\*die sich auf die Behandlung von CVD bei Krebspatient\*innen spezialisiert hat. <sup>c</sup>Die Re-Stratifizierung umfasst die Bewertung neuer oder bereits bestehender CV-Risikofaktoren und CVD (einschließlich CTR-CVT).

CTR-CVT: krebstherapiebedingte kardiovaskuläre Toxizität; CV: kardiovaskulär; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren; EKG: Elektrokardiogramm; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; NP: natriuretische Peptide; TTE: transthorakales Echokardiogramm

## 6 FAZIT

Herzerkrankungen als Nebenwirkung bzw. Folgeschäden von Krebstherapien gewinnen zunehmend an Bedeutung, da die Anzahl von Krebsüberlebenden, bedingt durch frühzeitige Diagnosen und individuelle Therapieansätze, stetig zunimmt. So liegt die 10-Jahres-Überlebensrate beim Mammakarzinom aktuell bei 82 %. Moderne Krebstherapien erhöhen jedoch auch das Risiko für Kardiotoxizitäten, wodurch nicht nur onkologische, sondern auch kardiologische Expertise erforderlich wird. Die verschiedenen Therapieoptionen sind mit unterschiedlich hohen Risiken für Kardiotoxizität verbunden.

Die Chemotherapie mit Anthrazyklinen, aber auch Anti-HER2-gerichtete Therapien mit der Leitsubstanz Trastuzumab sind beispielsweise bekannt dafür, mit toxischen kardialen Nebenwirkungen assoziiert zu sein. Nach der Markteinführung von Trastuzumab wurde eigens dafür eine Klassifikation erstellt, die die Anthrazyklin- bzw. Typ-I-Kardiotoxizität von der Trastuzumab- bzw. Typ-II-Kardiotoxizität unterscheidet. Diese Klassifikation benötigt zukünftig jedoch eine Erweiterung, da kardiotoxische Mechanismen neuerer Wirkstoffklassen wie beispielsweise der ICI dort noch

keine Berücksichtigung finden. Die ET sind generell mit geringeren oder keinen Risiken für Kardiotoxizität assoziiert, dennoch können, insbesondere bei Anastrozol, kardiovaskuläre Effekte wie Angina pectoris oder Hypertonie vorkommen. Für die CDK4/6-Inhibitoren, die stets in Kombination mit einer ET verabreicht werden, sind kardiotoxische Effekte wie VTE oder eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet worden. Antiangiogenetisch wirksame Substanzen wie Bevacizumab sind mit vermehrtem Auftreten einer Hypertonie als CV-Risikofaktor verbunden; für andere zielgerichtete Medikamente wie PARP-Inhibitoren und die meisten Antihormon-Monotherapien wiederum sind keine relevanten kardiotoxischen Wirkungen bekannt.

Insgesamt sollten Ärzt\*innen und Patient\*innen für die potenziellen kardialen Risiken sensibilisiert werden. Die Auswahl und Anwendung von Therapien sollte individuell angepasst und engmaschig überwacht werden, um mögliche kardiotoxische Effekte frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Auch eine langfristige Nachbeobachtung im Anschluss an eine Tumorbehandlung ist für erwachsene Krebsüberlebende entscheidend.

**Tabelle 1:** Grundlegende Risikostratifizierung für kardiovaskuläre Toxizität: Höhe des jeweiligen Risikofaktors (–, mäßig 1, mäßig 2, hoch, sehr hoch) in Abhängigkeit von den jeweiligen Therapien, modifiziert nach [Lyon et al. 2022]. „Mäßig 1“ repräsentiert einen Risikofaktor mit 1 Punkt, während „Mäßig 2“ für einen Risikofaktor mit 2 Punkten steht. <sup>a</sup>VHF, Vorhofflattern, ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern. <sup>b</sup>Erhöht über der oberen Grenze des Normalbereichs des örtlichen Laborreferenzwerts. <sup>c</sup>Systolischer Blutdruck 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck 90 mmHg oder unter Behandlung. <sup>d</sup>eGFR, 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. <sup>e</sup>HbA1c: 7,0 % oder 0,53 mmol/mol oder unter Behandlung. <sup>f</sup>Nicht hochdichtes Lipoprotein-Cholesterin 3,8 mmol/l (145 mg/dl) oder unter Behandlung. <sup>g</sup>Hohes Risiko bei gleichzeitiger Gabe von Anthrazyklin-Chemotherapie und Trastuzumab. <sup>h</sup>Frühere Krebserkrankung (nicht aktuelles Behandlungsprotokoll).

Risikofaktoren für die CV-Toxizität zu Studienbeginn	Anthra-zyklin-Chemo-therapie	HER2-gezielte Therapien	VEGF-Inhibitoren	BCR-ABL-Inhibitoren	Multiples-Myelom-Therapien	RAF- und MEK-Inhibitoren
<b>Vorherige Herz-Kreislaufkrankheiten</b>						
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie/CTRCD	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch	Hoch	Sehr hoch	Sehr hoch
Schwere Herzklappenerkrankung	Hoch	Hoch	–	–	–	Hoch
Myokardinfarkt oder perkutane Koronarintervention oder Koronararterien-Bypass-Operation	Hoch	Hoch	Sehr hoch	–	–	Hoch
Stabile Angina pectoris	Hoch	Hoch	Sehr hoch	–	–	Hoch
Arterielle Gefäßerkrankung	–	–	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch	–
Abnormaler Knöchel-Arm-Druckindex	–	–	–	Hoch	–	–
Pulmonale Hypertonie	–	–	–	Hoch	–	–
Arterielle Thrombose mit Tyrosinkinaseinhibitoren	–	–	–	Sehr hoch	–	–
Venöse Thrombose (TVT/LE)	–	–	Hoch	Mäßig 2	Sehr hoch	–
Arrhythmie <sup>a</sup>	–	Mäßig 2	Mäßig 2	Mäßig 2	Mäßig 2	Mäßig 1
QTc ≥ 480 ms	–	–	Hoch	Hoch	–	–
450 ≤ QTc < 480 ms (Männer); 460 ≤ QTc < 480 ms (Frauen)	–	–	Mäßig 2	Mäßig 2	–	–
Frühere PI-CV-Toxizität	–	–	–	–	Sehr hoch	–
Frühere IMiD-CV-Toxizität	–	–	–	–	Hoch	–
<b>Bildgebung des Herzens</b>						
LVEF 50 %	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch
LVEF 50 – 54 %	Mäßig 2	Mäßig 2	Mäßig 2	–	Mäßig 2	Mäßig 2
LV-Hypertrophie	–	–	–	–	Mäßig 1	–
Kardiale Amyloidose	–	–	–	–	Sehr hoch	–
<b>Kardiale Biomarker</b>						
Erhöhter Ausgangswert cTn <sup>b</sup>	Mäßig 1	Mäßig 2	Mäßig 1	–	Mäßig 2	Mäßig 2
Erhöhter Ausgangswert NP <sup>b</sup>	Mäßig 1	Mäßig 2	Mäßig 1	–	Hoch	Mäßig 2

Risikofaktoren für die CV-Toxizität zu Studienbeginn	Anthra-zyklin-Chemo-therapie	HER2-gezielte Therapien	VEGF-Inhibitoren	BCR-ABL-Inhibitoren	Multiples-Myelom-Therapien	RAF- und MEK-Inhibitoren
<b>Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>						
Alter ≥ 80 Jahre	Hoch	Hoch	-	-	-	Mäßig 1
Alter 65 – 79 Jahre	Mäßig 2	Mäßig 2	-	-	-	Mäßig 1
Alter ≥ 75 Jahre	-	-	Hoch	Hoch	Hoch	Mäßig 1
Alter 65 – 74 Jahre	-	-	Mäßig 1	Mäßig 2	Mäßig 1	Mäßig 1
Alter ≥ 60 Jahre	-	-	-	Mäßig 1	-	-
CVD-10-Jahres-Risiko-Score > 20 %	-	-	-	Hoch	-	-
Hypertonie <sup>c</sup>	Mäßig 1	Mäßig 1	Hoch	Mäßig 2	Mäßig 1	Mäßig 2
Chronische Nierenerkrankung <sup>d</sup>	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1
Proteinurie	-	-	Mäßig 1	-	-	-
Diabetes mellitus <sup>e</sup>	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1
Hyperlipidämie <sup>f</sup>	-	-	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	-
Familienanamnese von Thrombophilie	-	-	-	Mäßig 1	Mäßig 1	-
<b>Aktuelle Krebsbehandlung</b>						
Dexamethason 160 mg/Monat	-	-	-	-	Mäßig 1	-
Enthält Anthrazyklin vor der HER2-gezielten Therapie	-	Mäßig 1 <sup>g</sup>	-	-	-	-
<b>Frühere Exposition gegenüber</b>						
Anthrazyklin	Hoch	Mäßig 2 <sup>h</sup>	Hoch	-	Hoch	Hoch
Trastuzumab	-	Sehr hoch	-	-	-	-
Strahlentherapie für die linke Brust oder das Mediastinum	Hoch	Mäßig 2	Mäßig 1	-	Mäßig 1	Mäßig 2
Chemotherapie ohne Anthrazyklin	Mäßig 1	-	-	-	-	-
<b>Risikofaktoren durch den Lebensstil</b>						
Aktueller Raucher*innenstatus oder bedeutende Historie	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Hoch	Mäßig 1	Mäßig 1
Adipositas (BMI 30 kg/m <sup>2</sup> )	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1	Mäßig 1

BCR-ABL: Bruchpunktclusterregion-Abelson-Onkogen-Lokus; BMI: Body-Mass-Index; BNP: natriuretisches Peptid Typ B; cTn: kardiales Troponin; CTRCD: kardiale Dysfunktion im Zusammenhang mit Krebstherapie; CV: kardiovaskulär; CVD: Herz-Kreislauf-Erkrankungen; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IMiD: immunmodulatorische Medikamente; LE, Lungenembolie; LV: linksventrikulär; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; MEK: *Mitogen-Activated Protein Kinase*; NP: natriuretische Peptide (einschließlich BNP und NT-proBNP); NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ-natriuretisches Peptid; PI: Proteasom-Inhibitoren; QTc: korrigiertes QT-Intervall; RAF: *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; VEGF: vaskulärer Endothelwachstumsfaktor; VHF: Vorhofflimmern

**Tabelle 2:** Übersicht über die Substanzen der unterschiedlichen Mammakarzinom-Therapien und deren häufigste Kardiotoxizitäten; modifiziert nach [Fachinfo-Service 2018, Fachinfo-Service 2020, Fachinfo-Service 2021a, Fachinfo-Service 2021b, Fachinfo-Service 2021c, Fachinfo-Service 2021d, Fachinfo-Service 2021e, Fachinfo-Service 2021f, Fachinfo-Service 2021g, Fachinfo-Service 2022a, Fachinfo-Service 2022b, Fachinfo-Service 2022c, Fachinfo-Service 2022d, Fachinfo-Service 2022e, Fachinfo-Service 2022f, Fachinfo-Service 2022g, Fachinfo-Service 2023a, Fachinfo-Service 2023b, Fachinfo-Service 2023c, Fachinfo-Service 2023d, Fachinfo-Service 2023e, Fachinfo-Service 2023f, Fachinfo-Service 2023g, Fachinfo-Service 2023h, Fachinfo-Service 2023i, Fachinfo-Service 2023j, Fachinfo-Service 2023k, Fachinfo-Service 2023l, Fachinfo-Service 2024, Fachinfo-Service 2023m, Fachinfo-Service 2023n, Fachinfo-Service 2023o]. Die Angaben „sehr häufig“, „häufig“, „gelegentlich“ und „selten“ stehen für  $\geq 1/10$ ,  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ,  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$  bzw.  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ .

Substanz	Häufigste Kardiotoxizität (Inzidenz)	Symptomatik	Diagnostik	Reversibilität	Konsequenzen	Empfehlungen für die Praxis/Nachsorge
<b>Chemotherapeutika</b>						
<b>Anthrazykline</b>						
<b>Doxorubicin</b>	Kardiomyopathie (2 %; z. B. Abnahme der LVEF, Dyspnoe), Sinustachykardie (häufig), dekompensierte HI (1 – 2 %), Tachyarrhythmie, Kammertachykardie, Bradykardie, Schenkelblock (häufig)	HI-Symptome	EKG, Radionuklid-Angiographie (MUGA), Echokardiographie (UKG) (LVEF), Labor (cTn kurz nach Applikation, NP-proBNP)	Nein	Risikostratifizierung, limitierte kumulative Dosis, Therapieabbruch oder liposomales Doxorubicin, medikamentöse Therapie, aerobe sportliche Betätigung	Verzögerte Nebenwirkungen auch zwei bis drei Monate nach Ende der Behandlung, in manchen Fällen auch mehrere Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung
<b>Epirubicin</b>	LV-Dysfunktion, ventrikuläre Tachykardie (häufig), AV-Block (häufig), Schenkelblöcke (häufig), kongestive HI (häufig)		EKG, Echo (LVEF), Labor (cTn kurz nach Applikation, NP-proBNP)			
<b>Taxane</b>						
<b>Docetaxel</b>	HI (2,2 – 3,5 % in Kombination), Arrhythmie (häufig; Grad 3/4: 0,7 %), LV-Dysfunktion (in Kombination)	Bradykardien, QTc-Verlängerungen	EKG, Labor, Echo	Ja	Anthrazyklinverzicht, sonst Vorgehen wie bei Anthrazyklinen, Infusionspause	Wenn in Kombination mit Anthrazyklinen, dann wie diese; wenn in Kombination mit Trastuzumab, Prüfung der Ausgangsherzfunktion und weitere Überwachung während der Therapie (z. B. in Abständen von drei Monaten)
<b>Paclitaxel</b>	Arrhythmie (häufig), Tachykardie (häufig), supraventrikuläre Tachykardie (häufig)					Wenn in Kombination mit Anthrazyklinen, dann wie diese; in seltenen Fällen Stauungsinsuffizienz und LV-Dysfunktion bei vorheriger Anthrazyklingabe oder kardialer Grunderkrankung, deshalb strenge ärztliche Überwachung auf kardiale Ereignisse notwendig
<b>Capecitabin</b>	Kardiomyopathie (< 0,1 %), Herzversagen (< 0,1 %), plötzlicher Tod (< 0,1 %), ventrikuläre Extrasystolen (< 0,1 %)	Angina pectoris bis Myokardinfarkt			Risikostratifizierung, ggf. Echo, Calciumantagonisten, Nitrate, Therapieabbruch	Keine
<b>5-Fluorouracil</b>	Ischämie-typische Veränderungen im EKG (sehr häufig), Angina-pectoris-ähnliche Brustschmerzen (häufig)	Ischämiezeichen				Keine
<b>Cyclophosphamid</b>	Kardiomyopathie (gelegentlich), Myokarditis (gelegentlich), Herzversagen (gelegentlich), Tachykardie (gelegentlich)	Angina pectoris bis Myokardinfarkt		Nein	Medikamentöse Therapie bisher nicht untersucht	Keine



Substanz	Häufigste Kardiotoxizität (Inzidenz)	Symptomatik	Diagnostik	Reversibilität	Konsequenzen	Empfehlungen für die Praxis/Nachsorge
<b>Chemotherapeutika</b>						
<b>Platinderivate</b>						
<b>Carboplatin</b>	Herz-Kreislauf-erkrankungen <sup>a</sup> (häufig)	Schwindel, nachlassende Leistungsfähigkeit, Engegefühl und Schmerzen im Brustbereich		Ja		Keine
<b>Cisplatin</b>	Arrhythmie (häufig), VTE (häufig), Myokardinfarkt (selten), koronare Herzkrankheit (selten)	Ischämiezeichen	EKG, Echo, Labor		Antikoagulation bei Risikopatient*innen	Koronare Herzkrankheit oder Myokardinfarkt auch noch nach Jahren möglich
<b>Endokrine und endokrinbasierte Therapien</b>						
<b>SERM</b>						
<b>Tamoxifen</b>	TVT, mikrovaskuläre Thrombosen und LE (häufig <sup>b</sup> )	Ödem, Schmerz, Spannungsgefühl, Dyspnoe	Klinische Diagnostik, Kompressionsultraschall, CT, CTPA	Oft	Therapeutische Antikoagulation, Kompressionstherapie, rekanalisierende Maßnahmen	Regelmäßige klinische Untersuchung
<b>Aromataseinhibitoren</b>						
<b>Anastrozol</b>	Ischämische CV-Erkrankungen (4,1 %), VTE (2,8 %)	Asymptomatisch	Serumcholesterinbestimmung	Oft	Cholesterinsenkende Medikamente	Kardiovaskuläre Anamnese vor Therapiebeginn und unter Therapie
<b>Exemestan</b>	VTE (0,7 %), Myokardinfarkt (0,6 %)					
<b>Letrozol</b>	Palpitationen (häufig <sup>c</sup> ), thromboembolische Ereignisse (2,1 % <sup>d</sup> ), Myokardinfarkt (1,0 % <sup>d</sup> )					
<b>SERD</b>						
<b>Elacestrant</b>	VTE (≥ 1 %, gelegentlich)	Ödem, Schmerz, Spannungsgefühl, Dyspnoe	Klinische Diagnostik, Kompressionsultraschall, CT, CTPA	Oft	Therapeutische Antikoagulation, Kompressionstherapie, rekanalisierende Maßnahmen	Regelmäßige klinische Untersuchung
<b>Fulvestrant</b>	VTE <sup>e</sup> (häufig)					
<b>GnRHa</b>						
<b>Goserelin</b>	Abnormaler Blutdruck (häufig)	Kopfschmerzen, Schwindel	Blutdruckmessung	Ja	Nur selten sind medizinische Maßnahmen erforderlich	
<b>CDK4/6-Inhibitoren</b>						
<b>Abemaciclib</b>	VTE (häufig) <sup>f</sup>	Ödem, Schmerz, Spannungsgefühl, Dyspnoe	Klinische Diagnostik, Kompressionsultraschall, CT, CTPA	Oft	Therapeutische Antikoagulation, Kompressionstherapie, rekanalisierende Maßnahmen	Regelmäßige klinische Untersuchung
<b>Palbociclib</b>	VTE (häufig; 3,2 %)					
<b>Ribociclib</b>	QT-Zeit-Verlängerung (bis zu 7,3 % in Kombination mit nichtsteroidalen Aromatasehemmern)	Meist asymptomatisch	EKG	Ja	QTc > 480 ms; Therapieunterbrechung bis QTc < 481 ms, wenn QTc < 481 ms mit nächstniedrigerer Dosis weiter machen; bei QTc > 500 ms absetzen bis QTc < 481 ms, dann mit nächstniedrigerer Dosis weitermachen; wenn QTc > 500 ms oder bei Veränderung um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert in Kombination mit Torsade de Pointes, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie muss Ribociclib dauerhaft abgesetzt werden	EKG vor Therapiebeginn, und an Tag 14; Begleitmedikation prüfen

Substanz	Häufigste Kardio-toxizität (Inzidenz)	Symptomatik	Diagnostik	Reversibilität	Konsequenzen	Empfehlungen für die Praxis/Nachsorge
<b>Zielgerichtete Therapien</b>						
<b>Angiogenesehemmer</b>						
<b>Bevacizumab</b>	Hypertonie (sehr häufig; bis zu 42,1 %), kongestive HI (häufig; bis zu 3,5 %), thromboembolische Ereignisse (sehr häufig; 2,8 – 17,3 %), supraventrikuläre Tachykardie (häufig)	Kopfschmerzen, neurologische Störungen, Angina pectoris, Belastungs-dyspnoe	Regelmäßige Blutdruck-Kontrollen, EKG, Echo zu Baseline, regelmäßige Kontrollen auch in Abhängigkeit der Begleittherapie	Typ II, reversibel nach Absetzen	Medikamentöse Blutdruck-einstellung vor, unter und nach Therapie	Blutdruck-Optimierung vor Therapie, Kontrollen unter Umständen nach Ende der Therapie, <i>Cave: Rebound-Hypotension</i>
<b>Anti-HER2-gerichtete Therapien inklusive ADC</b>						
<b>Lapatinib</b>	Verringerte LVEF (häufig; 1 %)	Asymptomatisch (mehr als 70 %)	Siehe Trastuzumab	Reversibel	Siehe Trastuzumab	
<b>Neratinib</b>	–	–	–	–	–	Bei Patient*innen mit bekannten Herz-Risikofaktoren und klinischer Indikation Herzüberwachung (LVEF)
<b>Pertuzumab</b>	Nur in Kombination mit Trastuzumab	Siehe Trastuzumab				
<b>Sacituzumab-Govitecan</b>	Hypotonie (häufig)	Schwindel	Blutdruckmessung, Baseline-EKG und Echo	Reversibel	–	–
<b>Trastuzumab</b>	Blutdruck erniedrigt/erhöht (sehr häufig), Herzschläge unregelmäßig (sehr häufig), Herzflattern (sehr häufig), Auswurf-fraktion vermindert (sehr häufig), kongestive HI (häufig), supraventrikuläre Tachyarrhythmie (häufig), Kardiomyopathie (häufig), Palpitation (häufig)	Belastungs-dyspnoe, Angina pectoris, Ödeme	Echo, GLS Troponin I (insbesondere nach Anthrazyklin- und vor Anti-HER2-Therapie, bei hohem Risiko zu jedem Zyklus)	Typ II, nach Therapie-ende in der Regel reversibel (zu ca. 80 %)	Therapiepause bei LVEF-Abfall um $\geq 10\%$ unter den Ausgangswert UND unter $50\%$ , Kontrolle der LVEF nach drei Wochen, ggf. medikamentöse Unterstützung der kardialen Funktion; Absetzen bei fehlender Erholung (LVEF-Abfall um $< 10\%$ bzw. erneut $< 49\%$ ) erwägen sowie bei weiterem Absinken der LVEF oder Entwicklung einer symptomatischen kongestiven HI (Nutzen-Risiko-Abwägung)	Baseline-Echo, 3-monatlich unter und halbjährlich bis zwei Jahre nach Therapie-ende gemäß DGK; bis ein Jahr nach Therapieende gemäß ESC; im weiteren Verlauf Kontrollen nach kardiologischer Maßgabe (Leitlinie DGK)
<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b>	Abnahme der LVEF (sehr häufig; 3,9 %)	Siehe Trastuzumab		Therapiefortsetzung bei LVEF $> 45\%$ und Abfall der LVEF um $10 - 20\%$ bzw. bei LVEF $40 - 45\%$ und Abfall um $< 10\%$ (dann mit LVEF-Kontrolle innerhalb von 3 Wochen); bei LVEF $40 - 45\%$ und Abfall um $10 - 20\%$ Therapiepause, Therapiefortsetzung nach Erholung $\leq 10\%$ unter Ausgangswert; Therapie dauerhaft absetzen bei LVEF $< 40\%$ oder Abnahme um $> 20\%$ , nach Kontrolle in 3 Wochen ohne Erholung oder bei symptomatischer kongestiver HI		Siehe Trastuzumab

Substanz	Häufigste Kardiotoxizität (Inzidenz)	Symptomatik	Diagnostik	Reversibilität	Konsequenzen	Empfehlungen für die Praxis/Nachsorge
<b>Zielgerichtete Therapien</b>						
<b>Trastuzumab-Emtansin</b>	LV-Dysfunktion (häufig; 2,2 – 22 %), Hypertonie (häufig)		Siehe Trastuzumab		Bei Abfall der LVEF < 45 % oder LVEF 45 – 50 % und Verringerung um ≥ 10 % gegenüber Ausgangswert pausieren und Bestimmung nach 3 Wochen wiederholen; bei fehlender Erholung absetzen; Fortführung möglich bei LVEF 45 – 50 % und Verringerung um < 10 % gegenüber Ausgangswert, dann LVEF-Kontrolle nach 3 Wochen	Siehe Trastuzumab
<b>Tucatinib</b>	–	–	–	–	–	Interaktionsanalyse mit Komedikation
<b>PARP-Inhibitoren</b>						
<b>Olaparib</b>	–	–	–	–	–	Interaktionsanalyse mit Komedikation
<b>Talazoparib</b>	–	–	–	–	–	Interaktionsanalyse mit Komedikation
<b>Immuncheckpoint-Inhibitoren</b>						
<b>Atezolizumab</b>	Erkrankungen des Perikards (häufig), Hypotonie (häufig), Myokarditis (selten)	U. a. fortschreitende Fatigue, Palpitationen, Brustschmerzen, Präsynkopen oder Synkopen, Kurzatmigkeit, periphere Ödeme, Schwellung der Extremitäten, Erytheme, Zyanosen, kardiogener Schock oder plötzlicher Tod				
<b>Pembro-lizumab</b>	Kardiale Arrhythmie <sup>h</sup> (einschl. VHF) (häufig), Erkrankungen des Perikards (gelegentlich), Myokarditis (gelegentlich)		24-h-EKG, EKG, Troponin, Kreatinkinase, Echo, kardiale MRT, Myokardbiopsie	Möglich – die ICI-induzierte Myokarditis tritt zwar nur gelegentlich auf, führt aber zu einer hohen Mortalität	Empfehlungen zu Basis- und Verlaufsuntersuchungen im Konsensuspapier publiziert	Interdisziplinäre, lokoregionäre Zusammenarbeit zwischen konservativer Gynäkoonkologie bzw. Hämatoonkologie, spezialisierter Kardiologie und hausärztlicher Versorgung

<sup>a</sup>Tödlich in < 1 %, tödlich verlaufene CV-Ereignisse in < 1 % umfassten HI, Embolie und Apoplexie zusammen. <sup>b</sup>Häufigkeit von VTE ist bei gleichzeitiger Chemotherapie erhöht. <sup>c</sup>Nur im metastasierten Zustand berichtet. <sup>d</sup>Adjuvante Letrozol-Monotherapie (während der Behandlung). <sup>e</sup>Schließt Nebenwirkungen ein, für die infolge der Grunderkrankung das genaue Ausmaß des Beitrags von Fulvestrant nicht bewertet werden kann. <sup>f</sup>VTE umfassen tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, zerebrale Sinusvenenthrombose, axiliäre Subclaviavenenthrombose, TVT der Vena Cava inferior und Beckenvenenthrombose. <sup>g</sup>Bei Patient\*innen mit Mammakarzinom in Kombination mit Chemotherapie. <sup>h</sup>Basierend auf einer Standardabfrage einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien.

ADC: *Antibody-Drug Conjugates*; AV: atrioventrikulär; CDK4/6: Cyclin-anhängige Kinase 4 und 6; CT: Computertomographie; cTn: kardiales Troponin; CTPA: Computertomographie der Pulmonalarterien; CV: kardiovaskulär; DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; Echo: Echokardiographie; EKG: Elektrokardiogramm; ESC: *European Society of Cardiology*; GLS: globale longitudinale Dehnungsrate; GnRH: *Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon*; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HI: Herzinsuffizienz; ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor; LE: Lungenembolie; LV: linksventrikulär; LVEF: linksventrikuläre Auswurfsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie; NP-proBNP: N-terminales pro-B-Typ-natriuretisches Peptid; PARP: Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase; SERD: selektiver Östrogenrezeptor-Degradationsmodulator; SERM: selektiver Östrogenrezeptor-Modulator; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; VHF: Vorhofflimmern; VTE: venöse Thromboembolien

## 7 LITERATUR

**Bikiewicz A**, Banach M, von Haehling S, et al. Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection and prevention of cardiac complications. *ESC Heart Fail* 2021;8(4):2397 – 418

**Brustkrebs.de**. Brustkrebs in Zahlen. <https://www.brustkrebs.de/daten-fakten/epidemiologie>, abgerufen am: 07.11.2023

**Caforio AL**, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34(33):2636 – 48, 48a-48d

**Cardinale D**, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:26

**Carrier M**, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134(6):1214 – 9

**Coombes RC**, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2 – 3 years' tamoxifen treatment (intergroup exemestane study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9561):559 – 70

**D'Souza M**, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021;42(16):1621 – 31

**Dobbin SJH**, Cameron AC, Petrie MC, et al. Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart* 2018;104(24):1995 – 2002

**Ewer MS**, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(11):620

**Fachinfo-Service**. Cisplatin 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Dezember 2018. 2018. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Fulvestrant 250 mg Injektionslösung, Stand April 2020. 2020. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. 5-Fluorouracil 50 mg/ml, Injektionslösung, Stand November 2021. 2021a. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Anastrozol 1 mg Filmtabletten, Stand Juli 2021. 2021b. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Cyclophosphamid, Stand März 2021. 2021c. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Letrozol 2,5 mg Filmtabletten, Stand Januar 2021. 2021d. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Paclitaxel 5 mg/ml, Stand April 2021\_1. 2021e. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Talazoparib. Stand Dezember 2021. 2021f. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Trastuzumab s.c., Stand August 2021. 2021g. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Bevacizumab 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand November 2022. 2022a. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Capecitabin 150 mg 500 mg Filmtabletten, Stand Juli 2022. 2022b. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Docetaxel 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml, Stand Dezember 2022. 2022c. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Goserelin 3,6 mg Implantat, Stand März 2022. 2022d. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Lapatinib 250 mg Filmtabletten, Stand Januar 2022. 2022e. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Tamoxifen 20 mg Filmtabletten, Stand März 2022. 2022f. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Trastuzumab Emtasin, Stand September 2022. 2022g. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Abemaciclib 50/100/150 mg Filmtablette, Stand Juni 2023. 2023a. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Atezolizumab 840 mg/ 1200 mg, Stand Mai 2023. 2023b. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Carboplatin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Juni 2023. 2023c. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Doxorubicin 2 mg/ml Infusionslösung, Stand März 2023. 2023d. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Elacestrant 86 mg 345 mg Filmtabletten, Stand September 2023. 2023e. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Epirubicin 2 mg/ml Injektionslösung, Stand März 2023. 2023f. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Exemestan 25 mg überzogene Tablette, Stand Februar 2022. 2023g. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Neratinib 40 mg Filmtabletten, Stand Mai 2023. 2023h. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Olaparib 100 mg/150 mg Filmtabletten, Stand August 2023. 2023i. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Palbociclib 75/100/150 mg Filmtabletten, Stand Mai 2023. 2023j. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Pembrolizumab 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand August 2023. 2023k. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Pertuzumab, Stand April 2023. 2023l. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Sacituzumab Govitecan 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Juli 2023. 2023m. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Trastuzumab Deruxtecan, Stand Oktober 2023. 2023n. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Tucatinib Emtasin, Stand Juli 2023. 2023o. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 07.11.2023

**Fachinfo-Service**. Ribociclib 200 mg Filmtabletten, Stand Juli 2024. 2024. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 06.08.2024

- Farzam KT**, VS. QT Prolonging Drugs. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534864/>, abgerufen am: 26.09.2023
- Florescu DR**, Nistor DE. Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a well-known yet unresolved problem. *Discoveries (Craiova)* 2019;7(1):e89
- Gongora CA**, Drobni ZD, Quinaglia Araujo Costa Silva T, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracyclines. *JACC Heart Fail* 2022;10(8):559–67
- Herrmann J**, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43(4):280–99
- Jordan VC**. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008;44(1):30–8
- Khorana AA**, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104(12):2822–9
- Koutsoukis A**, Ntalianis A, Repasos E, et al. Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity. *Eur Cardiol* 2018;13(1):64–9
- Lai E**, Persano M, Dubois M, et al. Drug-related toxicity in breast cancer patients: a new path towards tailored treatment? – A narrative review. 2022
- Liu J**, Guan W, Sun Y, et al. Early detection of the impact of combined taxane and carboplatin treatment on autonomic nerves in patients with cervical cancer: measurement of heart rate variability. *Front Physiol* 2023a;14:1126057
- Liu Y**, Zheng L, Cai X, et al. Cardiotoxicity from neoadjuvant targeted treatment for breast cancer prior to surgery. *Front Cardiovasc Med* 2023b;10:1078135
- Lyon AR** et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society of Cardiology (ESC), the European Association of Cardio-Oncology (EACoO), the European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229–361
- Mahmood SS**, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(16):1755–64
- Michel L**, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 35):S4 282-s95
- Moslehi JJ**. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;375(15):1457–67
- Mudd TW**, Jr., Khalid M, Guddati AK. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res* 2021;11(4):1132–47
- Neilan TG**, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action. *Oncologist* 2018;23(8):874–8
- Newshean S**, Aziz K, Park JY, et al. Trastuzumab in female breast cancer patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2018;7(15):e008637
- Pavo N**, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101(23):1874–80
- Perez IE**, Taveras Alam S, Hernandez GA, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. *Clin Med Insights Cardiol* 2019;13:1179546819866445
- Rassaf T**, Totzeck M, Backs J, et al. Onco-cardiology: consensus paper of the German Cardiac Society, the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects and the German Society for Hematology and Medical Oncology. *Clin Res Cardiol* 2020a;109(10):1197–222
- Rassaf T**, Totzeck M, Backs J, et al. *Onkologische Kardiologie*. *Kardiologie* 2020b;14:267–93
- Salem JE**, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579–89
- Socinski MA**, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4787–92
- Sørensen HT**, Mellemejkær L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338(17):1169–73
- Steingart RM**, Bakris GL, Chen HX, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163(2):156–63
- Stiefelhagen P**. *Kardio-Onkologie: Kardiologen und Onkologen Hand in Hand*. *CardioVasc* 2021;21(5):26
- Sung H**, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49
- Tan LL**, Lyon AR. Role of biomarkers in prediction of cardiotoxicity during cancer treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20(7):55
- Tripathy D**, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15
- Truong J**, Yan AT, Cramarossa G, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30(8):869–78
- Visseren FLJ**, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* 2021;42(34):3227–337
- Yoon HJ**, Kim KH, Kim HY, et al. Impacts of non-recovery of trastuzumab-induced cardiomyopathy on clinical outcomes in patients with breast cancer. *Clin Res Cardiol* 2019;108(8):892–900
- Zamorano JL**, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, 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;37(36):2768–801
- Zentrum für Krebsregisterdaten**. *Brustkrebs (Mammakarzinom)*. 2019. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node), abgerufen am: 26.09.2023
- Zhang C**, Xu C, Gao X, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics* 2022;12(5):2115–32



<https://cmemedipoint.de/onkologie/mammakarzinom-und-herz/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist heutzutage die **relative 10-Jahres-Überlebensrate** beim Mammakarzinom?
  - a. 50 %
  - b. 58 %
  - c. 64 %
  - d. 76 %
  - e. 82 %
  
2. Herzerkrankungen gewinnen als Komorbiditäten zunehmend an Relevanz, da die Anwendung gezielter Antitumor-Medikamente mit einer hohen **Inzidenz für kardiotoxische Effekte** assoziiert ist. Wie hoch kann diese sein?
  - a. Bis zu 20 %
  - b. Bis zu 35 %
  - c. Bis zu 50 %
  - d. Bis zu 65 %
  - e. Bis zu 80 %
  
3. Welche der folgenden Kardiotoxizitäten zählt **nicht** zu den **häufigsten Manifestationen** bei Tumorpatient\*innen?
  - a. Kardiomyopathien
  - b. Arrhythmien
  - c. Myokardinfarkte
  - d. Herzklappenerkrankungen
  - e. Perikarderkrankungen
  
4. Wie viel Prozent aller Tumorpatient\*innen entwickeln eine **linksventrikuläre (LV) Dysfunktion**?
  - a. Etwa 5 %
  - b. Etwa 10 %
  - c. Etwa 15 %
  - d. Etwa 20 %
  - e. Etwa 25 %
  
5. Besonders bei Tumorpatient\*innen ist eine präzise **Beurteilung der QT-Zeit** von großer Bedeutung (korrigierte QT-Zeit [QTc-Zeit]). Welche Formel wird für die Bestimmung empfohlen?
  - a. Ashman-Formel
  - b. Bazett-Formel
  - c. Fridericia-Formel
  - d. Framingham-Formel
  - e. Hodges-Formel
  
6. Welche Aussage zur kardiotoxischen Wirkung der Anthrazykline ist **nicht** richtig?
  - a. Die akute Kardiotoxizität ist in der Regel reversibel und tritt selten während oder bis zu zwei Wochen nach der Zytostatika-Infusion auf.
  - b. Die früh einsetzende chronische progressive Kardiotoxizität ist oft asymptomatisch und tritt innerhalb der ersten zwölf Monate nach Behandlungsende auf.
  - c. Die spät einsetzende chronische progressive Kardiotoxizität kann in der Zeitspanne von einem Jahr bis 20 Jahre nach Behandlungsende auftreten.
  - d. Die früh bzw. spät einsetzende chronische progressive Kardiotoxizität ist unabhängig von der gegebenen Anthrazyklindosis.
  - e. Die empfohlene maximale kumulative Dosis für Doxorubicin beträgt 400 – 550 mg/m<sup>2</sup>.



- 7. Welche Substanzen zählen **nicht** zur endokrinen Therapie (ET)?**
- Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)
  - Aromataseinhibitoren (AI)
  - Selektive Östrogenrezeptor-Degradationsmodulatoren (SERD)
  - Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga* (GnRHa)
  - Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-Inhibitoren (PARP-Inhibitoren)
- 8. Welche der folgenden Aussagen bezüglich Inhibitoren der Cyclin-anhängigen Kinase 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren) ist **nicht** richtig?**
- Die CDK4/6-Inhibitoren werden ausschließlich in Kombination mit anderen ET eingesetzt.
  - Derzeit sind die drei CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinoms zugelassen.
  - Zusätzlich ist Palbociclib unter bestimmten Voraussetzungen zur Therapie des frühen Mammakarzinoms zugelassen.
  - Abemaciclib und Palbociclib sind mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert.
  - Ribociclib kann die QT-Zeit verlängern.
- 9. Bei welchem Mammakarzinom werden die **PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib** eingesetzt?**
- Bei triple-negativem Mammakarzinom
  - Bei Hormonrezeptor-(HR-)negativem Mammakarzinom
  - Bei Mammakarzinom mit Luminal-A-Subtyp
  - Bei Mammakarzinom mit Mutationen in den *BRCA*-Genen (*BRCA1* oder *BRCA2*)
  - Bei keinem der genannten
- 10. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) können eine Myokarditis induzieren. Mit welcher **Mortalität** geht die **ICI-induzierte Myokarditis** einher?**
- Etwa 35 %
  - Etwa 40 %
  - Etwa 45 %
  - Etwa 50 %
  - Etwa 55 %

## IMPRESSUM

### AUTOR\*INNEN

#### **Dr. Kerstin Lüdtke-Heckenkamp**

Franziskus-Hospital Harderberg  
Niels-Stensen-Kliniken  
Alte Rothenfelder Straße 23  
49124 Georgsmarienhütte

#### INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN

AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, Menarini  
Stemline, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seagen

#### **Prof. Dr. Marion van Mackelenbergh**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
- Campus Kiel -  
Arnold-Heller-Straße 3  
24105 Kiel

#### INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN

Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, GSK,  
Jenapharm, Lilly, Molecular Health, Mylan, MSD, Novartis,  
Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen

#### **Dr. Benedikt Bersch**

Parkstraße 42 (MediPark)  
49080 Osnabrück

#### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTOS

Berlin Chemie, Abbott, Lilly

#### **Tobias Hesse**

Frauenklinik – Onkologische Tagesklinik  
Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg  
Elise-Averdieck-Straße 17  
27356 Rotenburg (Wümme)

#### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

AstraZeneca, Eisai, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Roche,  
Tesar/GSK, Gilead, MSD, Seagen, Menarini Stemline,  
RoX Health

#### **Dr. Elna Kühnle**

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

#### INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN

AIM, AstraZeneca, Axionovo, Daichii Sankyo, Lilly, MSD,  
NCO, Novartis, Roche, Seattle Genetics, Tesaro, Pfizer

#### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Lisa Sander  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische  
Landesärztekammer wurde von  
CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit  
insgesamt 39.145 € finanziert. Die Ausarbeitung der  
Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

#### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutach-  
ter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche  
Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede\*r  
Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online  
verfügbar.