

Für Sie gelesen

Kardiale Schäden durch Tumortherapien

Frühzeitigere Interventionen dank kardialer Biomarker?



Onkologische Chemotherapien (OCT) haben in den letzten Jahrzehnten beachtliche Fortschritte für die Prognose und das Überleben vieler Krebspatienten erzielt. Parallel zur steigenden Anzahl Langzeitüberlebender entwickelte sich jedoch eine gravierende Nebenwirkung vieler antineoplastischer Wirkstoffe – ihre Kardiotoxizität – zu einem vordringlichen klinischen Problem. Sie kann nicht nur den onkologischen Therapieerfolg limitieren, sondern den Krebspatienten zusätzlich auch zum Herzpatienten machen (Abb. 1, Abb. 2). Deshalb besitzt die kardiologische Überwachung onkologischer Kollektive einen überragenden Stellenwert. Es entstand eine

neue medizinische Fachrichtung: die Kardi-Onkologie. Sie soll u. a. die adäquate kardiologische Diagnostik und Überwachung bei Krebspatienten sicherstellen. Die Frage nach dem optimalen „Wie?“ ist allerdings bis heute nicht zufriedenstellend beantwortet. Sie war und ist Gegenstand umfangreicher Studien, in deren Kontext auch kardiologische Biomarker im Fokus stehen. Ein aktuelles Review¹ beschreibt den Nutzen kardialer Troponine und natriuretischer Peptide für die Prognose, Vermeidung und Kontrolle kardiotoxischer Veränderungen unter OCT. Die folgenden Inhalte und Bewertungen sind aus dieser Übersicht zusammengefasst.

Prävention bisher limitiert

Internationale kardiologische Gesellschaften definieren die OCT-induzierte Kardiotoxizität (Tab. 1) seit vielen Jahren über funktionale Parameter (Tab. 2). Ihre Guidelines empfehlen für alle Patienten unter potentiell herzscheidender OCT die regelmäßige Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mit bildgebenden Verfahren, wobei Zeitpunkte und Intervalle individuell anzupassen sind. In einer großen Studie mit einem unselektierten Kollektiv unter Anthrazyklin-Behandlung wurden über ein enges, posttherapeutisch prospektives Monitoring der LVEF fast alle kardiotoxischen Fälle (98 %) innerhalb der ersten 12 Monate entdeckt. 82 % dieser Patienten erholten sich zwar unter Einnahme von ACE-Hemmern und Betablockern, allerdings blieb die finale LVEF als Zeichen einer funktionellen Einschränkung bei 71 % der Patienten dauerhaft unter dem ursprünglichen Ausgangswert.

Davon abgesehen, dass bildgebende Verfahren einige methodische Herausforderungen bergen, lässt sich mit dem gegenwärtig empfohlenen Monitoring eine Kardiotoxizität erst dann erkennen, wenn bereits funktionale Beeinträchtigungen vorliegen. Eindeutig messbare LVEF-Änderungen treten erst dann auf, wenn eine kritische Menge an Myokard beeinträchtigt ist. Zu diesem Zeitpunkt ist die Schädigung meist progressiv und irreversibel. Darüber hinaus schließt eine normale LVEF spätere kardiale Einschränkungen nicht aus und bereits eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (LVD) kann onkologische Therapieoptionen einschränken, z. B. im Falle einer Tumorpersistenz oder eines Rezidivs.

Gegenwärtige Konzepte zur Prävention einer OCT-bedingten Kardiotoxizität beinhalten unselektiv: ein enges Monitoring der kardialen Funktion mittels Bildgebung, eine Limi-

Abb. 1:

Spektrum kardiovaskulärer Komplikationen während bzw. nach OCT

- Akutes Koronarsyndrom
- Thromboembolische Ereignisse
- Bluthochdruck
- Arrhythmien
- Linksventrikuläre Dysfunktion
- Kongestive (systolische) Herzinsuffizienz
- Kardiovaskulärer Tod

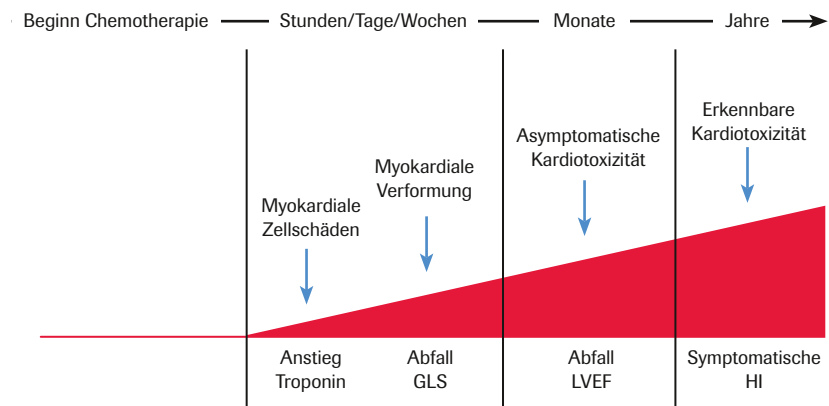


Abb. 2: **Schematische Darstellung der Entwicklung einer OCT-induzierten Kardiotoxizität (Hypothese)** (mod. aus 1). HI= Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion GLS=globale longitudinale Strain (Längenverformung des Herzmuskels entlang der Herzachse)

tierung der Kumulativedosen, den Einsatz von Anthrazyklin-Analoga, die zusätzliche Gabe kardioprotektiver Medikamente, die Verabreichung von Nahrungsergänzungen und den Anreiz zu körperlicher Aktivität.

Bessere Chancen mit Biomarkern?

Die kardialen Troponine (cTn) und die natriuretischen Peptide (NP) sind hochsensitive und spezifische Biomarker, deren Bestimmung bei vielen kardiovaskulären Fragestellungen heute unverzichtbar ist. cTn-Tests, insbesondere im hochsensitiven Format (hs-cTn), eignen sich zum Nachweis sehr kleiner Myokardnekrosen und die NP spiegeln schon geringe Funktionseinschränkungen des Herzens wider.

Im Kontext mit der Kardiotoxizität onkologischer Chemotherapien sind daher folgende Biomarker-basierte Ansätze medizinisch und ökonomisch interessant:

- Überwachung aller Patienten während oder nach OCT, um herzscheidende Nebenwirkungen schneller als bisher zu erkennen.
- Prätherapeutische bzw. frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten für

myokardiale Dysfunktion und andere kardiale Komplikationen unter OCT.

- Anwendung OCT-begleitender kardiologischer Maßnahmen, um einen Anstieg der Marker zu verhindern bzw. zu reduzieren.
- Beschränkung einer langfristigen kardiologischen Überwachung zur Vermeidung irreversibler Spätfolgen auf zuvor risikostratifizierte Krebspatienten.

Kardiale Troponine

Die größte klinische Studie zur Überwachung der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität mittels cTn umfasste 703 Patienten. Blutproben für cTn wurden innerhalb von drei Tagen nach Therapieende (frühe Evaluierung) und nach einem Monat (späte Evaluierung) abgenommen. Patienten mit normalen cTn-Werten (70 %) zeigten keine signifikante Reduktion der LVEF und eine sehr geringe Inzidenz (1 %) kardialer Ereignisse im 3-Jahres-Follow-up. Demgegenüber war die Inzidenz größerer kardialer Ereignisse bei cTn-positiven Patienten höher, insbesondere wenn cTn nicht nur vorübergehend (frühe Messung) erhöht war, sondern bis zum späten Zeitpunkt persistierte (82 % v. 37 %, p = 0,001) (Abb. 3).

Eine andere Untersuchung mit pädiatrischen Leukämiepatienten wies in einem Follow-up von fünf Jahren signifikant mehr kardiale Anomalitäten in der Echokardiografie nach, wenn es unter der Anthrazyklin-Therapie zu mindestens einem cTn-Anstieg gekommen war. Weitere Studienergebnisse weisen in die gleiche Richtung.

Im Gegensatz zur eindeutigen, Anthrazyklin-bedingten Kardiotoxizität ist das Bild bei den neueren, zielgerichteten Wirkstoffen unklarer. In einer Studie mit 251 Brustkrebspatientinnen unter Trastuzumab-Therapie (mit oder ohne Anthrazyklin-Gabe) ließen sich über cTn-Messungen deutliche Unterschiede im LVD-Risiko und für den Grad der Schädigung (reversibel vs. irreversibel trotz intensiver kardiologischer Intervention) feststellen. Da cTn bei keiner Patientin unter isolierter Trastuzumab-Behandlung erhöht war, reflektierte das klinische Ergebnis vermutlich eher die, evtl. durch Trastuzumab begünstigte, Anthrazyklin-Toxizität. Andere, kleinere Studien bestätigten diese Hypothese, wieder andere aber fanden auch beim alleinigen Einsatz

Definition über Zeitspanne bis zur HI-Symptomatik nach Anthrazyklin-Exposition	Akut: nach einer einzigen Dosis / einem einzigen Zyklus; innerhalb von zwei Wochen nach Therapieende	Frühe chronische Form: Auftreten innerhalb eines Jahres nach Therapieende	Späte chronische Form: Auftreten nach Jahren / Jahrzehnten
Definition über biopsische, myokardiale Befunde	Typ 1 ("Anthrazyklin-Modell"): dosisabhängig und irreversibel durch direkten Untergang von Herzmuskelzellen, langfristige Schädigung	Typ 2 ("Trastuzumab-Modell"): nicht abhängig von einer Kumulativedosis, meist reversible Dysfunktion von Herzmuskelzellen, keine langfristigen Schäden	

Tab. 1: **Charakterisierung der Kardiotoxizität.** Da Patienten meist einen Wirkstoff-Cocktail mit vermutlich synergistischen kardiotoxischen Effekten bekommen, sind diese Einteilungen theoretisch (mod. aus 1)

Internationale kardiologische Gesellschaften	LVEF-Abfall > 10 % mit finaler LVEF < 50 % oder LVEF-Abfall > 15 % mit finaler LVEF > 50 %
Konsensus-Papier der amerik. Gesellschaft für Echokardiografie und der europ. Assoziation für kardiovaskuläre Bildgebung	LVEF-Abfall > 10 % mit finaler LVEF < 53 %

Tab. 2: **Derzeitige Definitionen für OCT-induzierte Kardiotoxizität** (mod. aus 1)

neuer Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab, Tyrosinkinase-Inhibitoren) cTn-Anstiege, die mit (späteren) funktionalen Beeinträchtigungen assoziiert waren.

Eine kürzlich publizierte Multicenter-Studie setzte hochsensitive Troponin-Tests, NP und diverse echokardiografische Methoden zum kardiologischen Monitoring von Patienten unter Anthrazyklin-, Taxane- und

Trastuzumab-Therapie ein. Die Messungen erfolgten vor (Ausgangswert) sowie 3, 6, 9, 12 und 15 Monate während OCT. Die Prognose einer LVD-Entwicklung gelang nur bei Anthrazyklin-Gabe und über den Abfall der longitudinalen Strain (Deformation) bzw. den Anstieg des hs-cTn. Andere Studien fanden eine Korrelation zwischen den Absolutwerten von hs-cTn am Ende einer Anthrazyklin-Therapie und kardiovaskulären Risiken.

Eine Interventionsstudie beschäftigte sich mit der Frage, ob sich Tumorpatienten unter hoher Anthrazyklin-Dosierung mittels cTn-Messung frühzeitig für eine prophylaktische kardioprotektive Therapie stratifizieren lassen. 114 Patienten entwickelten unter OCT einen frühen Anstieg von cTn. Dieses Kollektiv wurde entweder in eine kardioprotektive Gruppe mit Gabe von Enalapril (ACE-Hemmer) oder in eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Enalapril-Gabe begann einen Monat nach OCT und dauerte ein Jahr. Ergebnisse: Im Gegensatz zur Kontrolle blieb die LVEF in der Enalapril-Gruppe im Follow-up unverändert. Der Unterschied war signifikant, zudem hatten die Enalapril-Patienten weniger unerwünschte kardiale Nebenwirkungen.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie mit anti-VEGF- und Tyrosinkinase-Inhibitoren beobachtet. Alle Patienten mit einem cTn-Anstieg unter OCT erhielten Betablocker und Aspirin. Daraufhin war kein weiterer Anstieg zu verzeichnen und es traten keine kardialen Ereignisse im Follow-up auf. Auf Basis dieser Untersuchung könnte sich cTn zur Identifikation von Risikopatienten eignen, die dann eine prophylaktische kardiale Therapie erhalten, ohne die OCT unterbrechen zu müssen.

Insgesamt zeichnet sich ab, dass cTn-Messungen bei Verabreichung von Anthrazyklinen – allein oder kombiniert mit anderen Wirkstoffen – aussagekräftig sind. Wegen der hohen Test-Sensitivitäten lassen sich bereits subklinische kardiale Schäden erken-

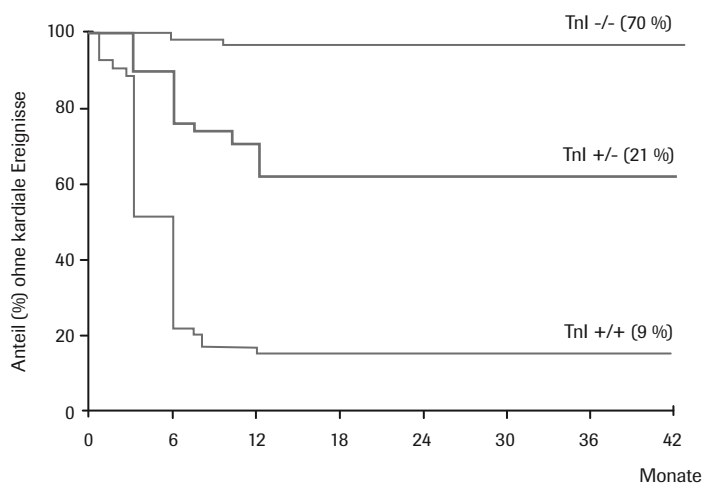


Abb. 3: **Kumulative kardiale Ereignisrate bei 703 Krebspatienten unter OCT, deren cTn (Troponin I) jeweils innerhalb von drei Tagen und einen Monat nach Therapieende gemessen wurde** (mod. aus 1). Im Follow-up zeigten sich signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von den posttherapeutischen TnI-Werten: $p < 0,001$ für TnI +/+ vs. TnI -/- und TnI +/- sowie $p < 0,001$ für TnI +/- vs. TnI -/-. (TnI- : Troponin I normal; TnI+: Troponin I erhöht)

nen. Der bekannt hohe negative prädiktive Wert ermöglicht, Patienten mit niedrigem kardiologischem Risiko zu identifizieren, die kein weiteres kardiologisches Monitoring benötigen. Die Autoren des Reviews empfehlen, den Parameter cTn sowohl in die Definitionskriterien der Kardiotoxizität als auch in die präklinische Entwicklung neuer Wirkstoffe zu integrieren.

Natriuretische Peptide

Da kardiotoxische OCT funktionale Schäden verursachen und NP funktionale Beeinträchtigungen sensitiv erfassen, lag die Frage auf der Hand, ob die Bestimmung von NP zur Erkennung und Prädiktion der Kardiotoxizität beitragen kann.

In einer Untersuchung mit 52 Patienten unter hochdosierter OCT (mit Anthrazyklinen) wurde bei jedem Therapiezyklus jeweils nach Ende der Infusion (Ausgangswert) und 12, 24, 36, 72 Stunden später Blut zur Bestimmung der NP abgenommen. Die retrospektive Auswertung ergab im 1-jährigen Follow-up eine signifikante Verschlechterung diastolischer und systolischer echokardiografischer Indizes, wenn ein erhöhter Ausgangswert von NT-proBNP über 72 Stunden persistierte. Weitere Studien mit Einsatz von Anthrazyklinen zeigten ebenfalls einen engen Zusammenhang zwischen NP und der Entwicklung subklinischer myokardialer Schäden, andere dagegen nicht.

Auch bei Verwendung der neuen Wirkstoffe ist die Studienlage hinsichtlich der Möglichkeit, mittels NP eine LVD zu prognostizieren, nicht eindeutig.



Empfehlungen von Experten

Die Eignung kardialer Serummarker im Kontext Kardiotoxizität ist noch nicht abschließend geklärt, da die einzelnen Studien wenig vergleichbar sind (Tab. 3). Aus diesem Grund wird das Biomarker-gestützte Monitoring heute nur vereinzelt* angewandt. Die Autoren des Reviews fordern große prospektive Multicenter-Studien mit standardisiertem Therapie- und Diagnostik-Design. Insbesondere die Klarheit über sinnvolle Zeitpunkte und Intervalle zur Probennahme ist essentiell, um die Leistungsstärke der Biomarker valide bewerten zu können.

In Anbetracht der zunehmenden Evidenz unterstützen internationale medizinische Fachgesellschaften, wie die European Society for Medical Oncology und die American Society for Clinical Oncology, den Einsatz von cTn und NP zum kardialen Monitoring während OCT in ihren Empfehlungen oder Positionspapieren. Auch die European

Medizinische Fachgesellschaften unterstützen den Einsatz kardialer Marker zum Kardiotoxizitäts-Monitoring unter OCT.

Society of Cardiology äußert sich in ihren jüngsten Leitlinien entsprechend positiv hinsichtlich der Möglichkeiten, Risikopatienten zu identifizieren sowie Art und Dosierung der OCT zu überwachen.² Insbesondere scheint es medizinisch gerechtfertigt und kosteneffektiv, wenn Patienten mit normalen Marker-Werten von einem langen und teuren kardialen Monitoring ausgeschlossen werden. Es bleibt zu hoffen, dass zukünftige aussagekräftige Studienergebnisse kardialen Markern den Weg in offizielle medizinische Leitlinien bahnen, damit das Management von Krebspatienten weiter verbessert werden kann.

* s.a. Beitrag „Management Chemotherapie-induzierter Kardiotoxizität“ in diesem Heft

Literatur

- 1 Cardinale D et al: „Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy“. Expert Review of Molecular Diagnostics (2017); DOI: 10.1080/14737159.2017.1283219
- 2 Ponikowski Pjotr et al: European Heart Journal (2016); 37(27): 2129-2200

Tab. 3: **Mögliche Ursachen für die uneinheitlichen Ergebnisse bei Biomarkerstudien zur Erkennung einer OCT-bedingten Kardiotoxizität** (mod. aus 1)

- kleine Kollektive
- heterogene Populationen
- verschiedene Malignitäten in unterschiedlichen Stadien
- divergente therapeutische Schemata
- verschiedene kardiale Endpunkte
- unterschiedliche Follow-up Zeiten
- Impräzisionen bei LVEF-Messungen
- verschiedene Labormethoden
- verschiedene bzw. nicht deklarierte Cut-off Werte
- uneinheitliche Zeitpunkte / Intervalle der Probennahmen



Dr. Aribert Stief
 Director Medical und
 Scientific Affairs
 0621 759-3046
 aribert.stief
 @roche.com