Kardiotoxizität der häufigsten onkologischen Therapien

Mechanismen, Risikostratifizierung und Management

Die kontinuierliche Weiterentwicklung moderner onkologischer Therapien hat in den vergangenen Jahrzehnten zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensraten von Patienten mit einer Krebserkrankung geführt. Parallel dazu rücken therapieassoziierte Nebenwirkungen zunehmend in den Fokus, insbesondere kardiovaskuläre Komplikationen. Diese stellen eine klinisch relevante Herausforderung dar, da sie die Prognose sowie den klinischen Verlauf der Betroffenen erheblich beeinflussen können. Vor diesem Hintergrund hat sich die Kardioonkologie als interdisziplinäres Fachgebiet etabliert, das die Prävention, Früherkennung und Behandlung kardiovaskulärer Nebenwirkungen im Rahmen onkologischer Therapien zum Ziel hat. Die enge Zusammenarbeit zwischen Onkologie und Kardiologie bildet hierfür die Grundlage einer modernen, patientenzentrierten Versorgung.

Schlüsselwörter: *Kardiotoxizität, Kardioonkologie, „cancer therapy-related cardiac dysfunction" (CTRCD)*

Philippa Schöne, Laura Elisa Villegas Sierra, Luisa Freyer, Joachim Stemmler, Julian Holch* und Madeleine Orban*

https://doi.org/10.47184/tk.2026.04.7

Kardiotoxizität bezeichnet eine therapieassoziierte toxische Schädigung des kardiovaskulären Systems, die mit einer kurz-, mittel- oder langfristigen Einschränkung der kardialen Funktion einhergeht. Sie kann sich beispielsweise in Form einer verminderten Pumpfunktion, myokardialer Ischämien, Arrhythmien, QT-Verlängerungen oder einer Myokarditis manifestieren. Dies kann die Lebensqualität sowie das Langzeitüberleben der Patienten beeinträchtigen und sowohl zu vorzeitigen Therapieabbrüchen als auch zur Einschränkung der Entwicklung neuer Therapien führen [1, 2]. Laut einer Real-World-Analyse über zwölf Jahre entwickeln 10,9 bis 13,6 % der Patienten, die eine onkologische Therapie erhielten, kardiovaskuläre Probleme [3].

Definitionen

Die European Society of Cardiology (ESC) hat in den „Guidelines on cardio-oncology" aus dem Jahr 2022 Definitionen einer „cancer therapy-related cardiac dysfunction" (CTRCD) vorgelegt und einheitliche Grenzwerte etabliert [4]. Diese sind in **Tab. 1** und **Tab. 2** dargestellt. Einige Formen der Kardiomyopathie, wie perikardiale oder valvuläre Erkrankungen, werden zudem nach den Empfehlungen der Allgemeinkardiologie diagnostiziert und behandelt.

Prävention und Diagnostik

Die frühzeitige Identifikation und die engmaschige Überwachung von Patienten mit erhöhtem Risiko für Kardiotoxizität sind essenziell. Die ESC empfiehlt vor Therapiebeginn eine systematische Risikostratifizierung mit der Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Vorerkrankungen und der onkologischen Vorgeschichte sowie die Durchführung einer Elektrokardiografie (EKG). Auch eine transthorakale Echokardiografie (TTE) bei Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko für Kardiotoxizität sowie die Anwendung von Scores zur Erhe-

**Autoren haben gleichberechtigt beigetragen.*

Tab. 1 Einteilung und Definition der European Society of Cardiology (ESC) für „cancer therapy-related cardiac dysfunction" (CTRCD) – eine durch Krebstherapie verursachte kardiale Schädigung, Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz – in den „Guidelines on cardio-oncology" aus dem Jahr 2022 (nach [41]).

	Einteilung	Definition
Symptomatische CTRCD	Mild	Milde Symptomatik einer Herzinsuffizienz, keine Intensivierung der Therapie nötig
	Moderat	Ambulante Intensivierung der Therapie einer Herzinsuffizienz und Diurese nötig
	Schwer	Hospitalisierung
	Sehr schwer	Bedarf an inotroper Unterstützung, mechanischer Kreislaufunterstützung oder Überlegung einer Herztransplantation
Asymptomatische CTRCD	Mild	Pathologische Veränderung von GLS oder Biomarkern, jedoch erhaltener LVEF ≥ 50 %
	Moderat	LVEF-Reduktion auf 40–49 %; ist die Reduktion dabei geringer als zehn Prozentpunkte, muss zusätzlich eine relative GLS-Verschlechterung von mehr als 15 % oder ein Anstieg kardialer Biomarker vorliegen
	Schwer	Neuer Abfall der LVEF auf unter 40 %

GLS = globaler longitudinaler Strain; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tab. 2 Weitere Manifestationsformen und Definitionen einer „cancer therapy-related cardiac dysfunction" (CTRCD) der European Society of Cardiology (ESC) in den „Guidelines on cardio-oncology" aus dem Jahr 2022 (nach [4]).

	Einteilung	Definition
Immuntherapie-induzierte Myokarditis	Fulminant, nicht fulminant, steroidrefraktär, Grad der Erholung	*Fulminate Verläufe:* hämodynamische Instabilität; *nicht fulminante Verläufe:* symptomatisch, aber hämodynamisch stabil; *Grad der Erholung:* vollständige Erholung: kompletter Rückgang der Symptome, der Erhöhung der Laborparameter und der Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Absetzen der Immunsuppression
Vaskuläre Toxizität	Symptomatisch, asymptomatisch	
QT-Zeit-Verlängerung		QTcF > 500 ms
Zeitliche Einteilung der Kardiotoxizität	akut, früh-chronisch (≤ 12 Monate nach Therapieende), spät-chronisch (> 12 Monate nach Therapieende) [5]	

bung des Risikos (Evidenzgrad IIb) kann sinnvoll sein [4]. Hier wurden insbesondere spezielle Scores durch die Heart Failure Association (HFA) und die International Cardio-Oncology Society (ICOS) etabliert, die in Abhängigkeit von der geplanten Therapie angewendet werden können [5]. Beispielhaft wird der HFA-ICOS-Score für die Risikostratifizierung vor Anthrazyklin-Therapie in **Tab. 3** dargestellt. Abhängig vom Risikoprofil wird das weitere Vorgehen angepasst (**Abb. 1).**

Während der Therapie sollen Troponin und B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) zum Screening der Patienten und für diagnostische Zwecke eingesetzt werden. Hier ist zu beachten, dass es für Betroffene mit einer Krebserkrankung oder unter onkologischer Therapie keine gesondert etablierten Grenzwerte gibt und die Werte beispielsweise durch Komorbiditäten beeinflusst werden können. Zentrale bildgebende Verfahren sind die TTE, insbesondere zur Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des globalen longitudinalen Strains (GLS), und die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT). Die Untersuchungsintervalle sollten individuell an das Risiko angepasst werden [4].

Das Risiko für Kardiotoxizität sowie die kardialen Schäden können je nach Therapie variieren. Im Folgenden werden ausgewählte Therapien, die mit Kardiotoxizität assoziiert sind, näher betrachtet.

Kardiotoxizität unter Anthrazyklinen

Anthrazykline zählen zu den wirksamsten und am häufigsten eingesetzten Zytostatika in der Onkologie. Substanzen wie Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin und Idarubicin werden unter anderem bei Mammakarzinom, hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren eingesetzt. Ihre Kardiotoxizität ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt: Bereits in frühen Studien aus den 1970er-Jahren wurde eine dosisabhängige Assoziation mit Herzinsuffizienz (HF) beschrieben [4, 6]. Aufgrund ihrer klinischen Relevanz und der Häufigkeit ihres Einsatzes ist die Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie (AIC) zu einem zentralen Referenzpunkt der Kardioonkologie geworden.

Klinische Manifestation der AIC

Klinisch unterscheidet man eine akute von einer chronischen Verlaufsform. Die akute Toxizität tritt während oder unmittelbar nach der Infusion auf und äußert sich als transiente LVEF-Reduktion, Arrhythmien

oder akute Myokarditis. Diese Form ist in der Regel reversibel [4,7].

Die chronisch-progressive Form kann Monate bis Jahre nach Therapieabschluss vorkommen. Sie manifestiert sich als asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (subklinische Kardiomyopathie) oder als manifeste HF mit reduzierter Ejektionsfraktion [4]. Registerdaten zeigen, dass 98 % der Kardiotoxizitätsfälle bereits innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Anthrazyklin-Gabe detektiert werden [4,8].

Pathophysiologie der AIC

Die Pathophysiologie der AIC ist multifaktoriell. Zwei Hauptmechanismen gelten als besonders gut belegt. Erstens führt das Redoxcycling der Anthrazykline in den Mitochondrien der Kardiomyozyten zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die DNA-Strangbrüche, eine Lipidperoxidation, eine Proteindysfunktion sowie schließlich eine mitochondriale Membranruptur und eine Apoptose verursachen [7,9]. Da Kardiomyozyten im Vergleich zu anderen Gewebetypen über eine geringere antioxidative Kapazität verfügen, sind sie besonders vulnerabel gegenüber oxidativem Stress.

Zweitens hemmen Anthrazykline die Topoisomerase II beta (TOP2β), die im Gegensatz zur kanzerogen relevanten Isoform TOP2α konstitutiv in Kardiomyozyten exprimiert wird. Der Anthrazyklin-TOP2β-Komplex induziert DNA-Doppelstrangbrüche im Myokard und beeinträchtigt nachgeschaltet die mitochondriale Biogenese sowie die antioxidative Genexpression [9,10]. Weitere diskutierte Mechanismen umfassen eine mitochondriale Eisenakkumulation, Störungen des kardialen Kalziumhaushalts sowie eine Insulinresistenz und Entzündungsreaktionen [7,9].

Tab. 3 Score der Heart Failure Association (HFA) und der International Cardio-Oncology Society (ICOS) (nach [5]).

Risikofaktor	Moderates Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	LVEF 54–50 %	Schwere Herzklappenerkrankung; myokardialer Infarkt; Stabile Angina pectoris; Baseline LVEF unter 50 %	Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie
Kardiale Biomarker	Erhöhtes Troponin oder BNP/NT-proBNP		
Demografische und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Alter 65–79 Jahre; arterielle Hypertension; Diabetes mellitus; chronische Nierenerkrankung	Alter ≥ 80 Jahre	
Vorherige kardiotoxische Therapie	Nicht-Anthrazyklin-basierte Chemotherapie	Anthrazyklin-Exposition in der Vergangenheit; Radiatio im Bereich des Herzens in der Vergangenheit	
Lebensstilabhängige Risikofaktoren	Nikotinabusus; Adipositas (Body-Mass-Index > 30 kg/m²)		

NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
niedriges Risiko = keine Risikofaktoren oder ein einzelner moderater Risikofaktor; mittleres Risiko = moderate Risikofaktoren mit insgesamt 2–4 Punkten; hohes Risiko = moderate Risikofaktoren mit insgesamt ≥ 5 Punkten oder mindestens ein Hochrisikofaktor; sehr hohes Risiko = mindestens ein sehr hoher Risikofaktor.

Risikofaktoren für eine AIC

Das Kardiotoxizitätsrisiko ist eng mit der kumulativen Anthrazyklin-Äquivalenzdosis assoziiert. Obwohl laut Fachinformation das Risiko einer kongestiven HF erst bei kumulativen Dosen oberhalb von 450 bis 550 mg/m² deutlich ansteigt und eine kumulative Höchstdosis von 550 mg/m² empfohlen wird, ist laut ESC-Leitlinie bereits eine kumulative Doxorubicin-Äquivalenzdosis von ≥ 250 mg/m² mit einem hohen kardialen Risiko assoziiert. Ab diesem Zeitpunkt sind intensivierte kardiologische Kontrollen empfehlenswert. Bei Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko für CTRCD empfiehlt die ESC auch kardioprotektive Maßnahmen wie Dexrazoxan [4].

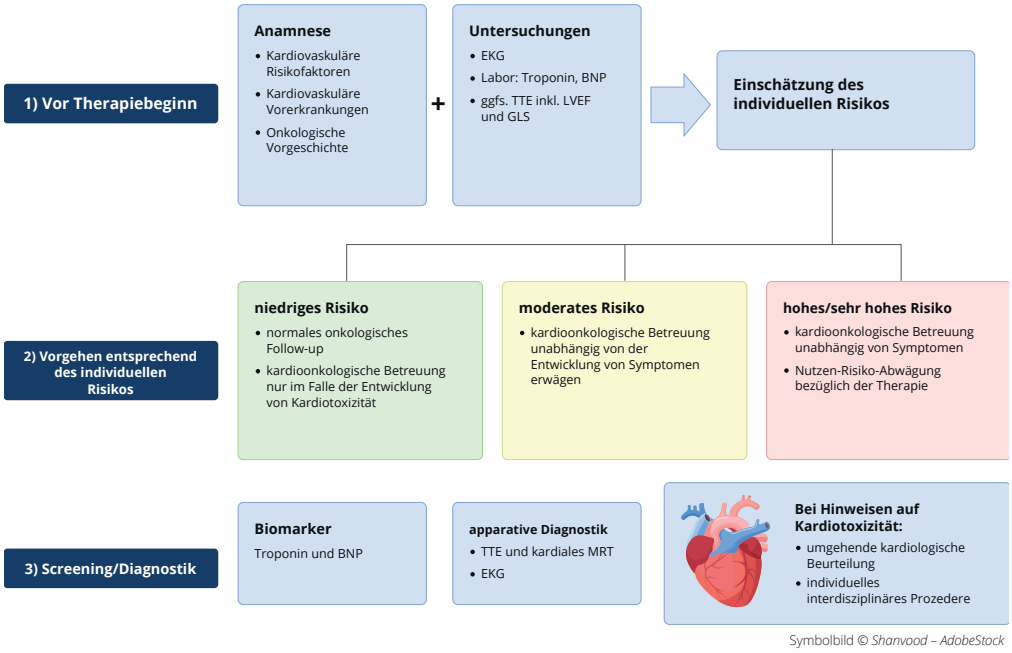
Dexrazoxan schützt vor einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität vor allem durch die Interaktion mit TOP2β und die Verminderung von TOP2β-vermittelten DNA-Schäden in Kardiomyozyten, während die früher angenommene Eisenchelation wahrscheinlich nicht der zentrale klinisch relevante Mechanismus ist [11]. Neben der Dosis sind folgende Faktoren als Hochrisikomerkmale gemäß dem HFA-ICOS-Risikostratifizierungstool der ESC für Patienten unter Anthrazyklin-Chemotherapie anerkannt [4]:

- vorbestehende LVEF < 50 % oder HF,
- Alter ≥ 80 Jahre,
- frühere Anthrazyklin-Exposition sowie
- die Kombination mit Strahlentherapie der Brust oder des Mediastinums.

Weitere Hochrisikomerkmale umfassen eine koronare oder schwere valvuläre Herzerkrankung sowie eine stabile Angina pectoris (**Tab. 3**) [4].

Monitoring unter Therapie und Diagnostik bei Verdacht auf AIC

Ein zentrales Instrument des kardialen Monitorings ist die TTE zur Beurteilung von LVEF und GLS. Die ESC-Leitlinie 2022 empfiehlt eine Baseline-TTE vor Therapiebeginn und risikoabhängige Verlaufskontrollen während und nach der



Symbolbild © *Shanvood – AdobeStock*

BNP = „brain natriuretic peptide", EKG = Elektrokardiografie; GLS = globaler longitudinaler Strain; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TTE = transthorakale Echokardiografie; MRT = Magnetresonanztomografie

Abb. 1 Schematische Übersicht für die frühzeitige Identifikation und engmaschige Überwachung von Krebspatienten mit erhöhtem Risiko für Kardiotoxizität (Abbildung erstellt mit KI).

Therapie [4]. Troponin und N-terminales proBNP (NT-proBNP)/BNP sind als komplementäre Screeningparameter etabliert. Die Diagnose der AIC wird gestellt bei neu aufgetretenen Symptomen einer HF oder bei asymptomatischen Patienten bei einer Reduktion des GLS um mehr als 15 % (auch bei erhaltener LVEF), einem Abfall der LVEF auf unter 50 % oder einem Anstieg kardialer Biomarker (Troponin und NT-proBNP/BNP) [4].

Prävention und Management der AIC

Die ESC-Leitlinie 2022 empfiehlt für Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko die primärpräventive Gabe von Hemmern des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) oder von Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) und von Betablockern [4]. Statine sollten bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ebenfalls im Rahmen der Primärprävention erwogen werden [4].

Die Anwendung von Dexrazoxan empfiehlt die ESC für Patienten mit hohem Risiko – insbesondere bei geplanter kumulativer Doxorubicin-Äquivalenzdosis ≥ 250 mg/m² – sowie bei jenen mit vorbestehender linksventrikulärer Dysfunktion oder LVEF < 50 %, bei denen eine Anthrazyklin-Gabe aus onkologischer Sicht notwendig ist [4, 12]. Dexrazoxan wird dabei mindestens 30 Minuten vor jeder Anthrazyklin-Infusion verabreicht [12].

Liposomales Doxorubicin weist aufgrund seiner veränderten Pharmakokinetik ein günstigeres kardiales Nebenwirkungsprofil auf und wird von der ESC bei Patienten mit hohem Risiko als Alternativpräparat empfohlen [4, 13]. Bei Auftreten einer AIC sollte interdisziplinär eine Therapiepause unter Abwägung von Nutzen und Risiko diskutiert sowie eine leitliniengerechte HF-Therapie eingeleitet werden.

Kardiotoxizität unter Fluoropyrimidinen

Fluoropyrimidine gehören zu den am weitesten verbreiteten medikamentösen Tumortherapien. Dabei zählt 5-Fluorouracil (5-FU) weltweit zu den am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika für die Behandlung solider Tumoren [14]. Fluoropyrimidine können Myokardischämien (bis zu 10 %), Arrhythmien, Kardiomyopathien, Perikarditiden und HF bis hin zu einem kardiogenen Schock oder Herzstillstand [14–17] verursachen.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2023 ergab sich eine Inzidenz Fluoropyrimidin-induzierter Kardiotoxizität (FIC) von 5,04 % für alle Schweregrade und 1,5 % für schwere Verläufe. Die Mortalität lag bei 0,29 % [18].

Pathophysiologie der FIC

Die zugrunde liegenden Mechanismen, Manifestationsformen und Risikofaktoren der FIC sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Als Hauptmechanismus gilt eine Ischämie durch das Auftreten von koronaren Vasospasmen. Es konnte gezeigt werden, dass direkt nach der Administration von 5-FU Vaso-

spasmen in der Arteria brachialis ausgelöst werden konnten [14, 15, 19–21]. Darüber hinaus kommt es häufig zu einem Endothelschaden [22].

Zusätzlich werden Störungen des myokardialen Energiehaushalts, ein dadurch erhöhter Sauerstoffbedarf [23] sowie autoimmunvermittelte Mechanismen diskutiert [24]. Tierexperimentelle Daten weisen zudem auf myokardiale Schäden mit linksventrikulärer Dilatation, reduzierter systolischer und diastolischer Funktion sowie global verminderter Kontraktilität, Fibrose, Entzündungsreaktionen und oxidativem Stress hin [25].

Risikofaktoren für eine FIC

Ein deutlich erhöhtes Risiko besteht bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) [4]. Neben kardiovaskulären Vorerkrankungen, Polychemotherapie und Radiatio im Bereich des Herzens scheinen auch männliches Geschlecht und höheres Alter mögliche Risikofaktoren für die FIC zu sein. Daneben scheint die Tumorart Einfluss auf die Inzidenz von FIC zu haben [26]. Die höchste Inzidenz wurde dabei bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs, die niedrigste bei Patientinnen mit Brustkrebs beobachtet, wobei hier die Geschlechterverteilung beachtet werden muss [18].

Ebenfalls könnten genetisch bedingte Enzympolymorphismen mit einem erhöhten Risiko für FIC assoziiert sein. So wurde eine Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Defizienz, die zu einem verminderten Abbau von 5-FU führt, bei etwa 3 bis 5 % der mit 5-FU behandelten Patienten beschrieben [27].

Risikostratifizierung für eine FIC

Die ESC empfiehlt zur Risikostratifizierung vor einer Therapie mit Fluoropyrimidinen zusätzlich zu den allgemein bei kardiotoxischen Therapien angeratenen Maßnahmen eine Blutdruckmessung, die Erfassung des Lipidprofils, die Bestimmung von Hämoglobin A1c (HbA1c) sowie eine Risikostratifizierung mittels Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) beziehungsweise Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons (SCORE2-OP) oder äquivalenter Verfahren.

Bei Patienten mit hohem oder sehr hohem KHK-Risiko kann ein KHK-Screening beispielsweise anhand von TTE, koronarer Computertomografie-Angiografie oder Kardio-MRT erwogen werden [4]. Die kardiovaskulären Risikofaktoren sollten individuell vor und nach der Therapie optimiert werden.

Monitoring unter Therapie und Diagnostik bei Verdacht auf FIC

Das EKG ist die am häufigsten verwendete Methode zur Überwachung bei Verdacht auf eine FIC. Beschrieben werden EKG-Veränderungen wie QT- und QTc-Verlängerung, T-Negativierungen sowie ST-Streckenhebungen. Zudem wurden verschiedene Arrhythmien beobachtet, darunter ventrikuläre Extrasystolen, atrioventrikuläre Blocks und Vorhofflimmern (VHF) [26]. Rezkalla et al. beschrieben asymptomatische ST-Streckenhebungen bei 68 % der Patienten während einer 5-FU-Therapie [28].

Bei akutem Thoraxschmerz sollte eine ausführliche Anamnese, eine körperliche kardiopulmonale Untersuchung, ein EKG, ein TTE sowie eine Troponin- und BNP-Bestimmung erfolgen. Eine invasive Diagnostik mittels Koronarangiografie sollte bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom umgehend interdisziplinär evaluiert werden [4].

Management einer FIC

Bei Verdacht auf eine FIC sollte das sofortige Absetzen der Fluoropyrimidin-Therapie erfolgen. Falls eine erneute Gabe von 5-FU unumgänglich ist, soll dies nur nach individueller Risikoabwägung, Ausschluss einer relevanten KHK unter engmaschigem kardialem Monitoring und gegebenenfalls mit Dosisreduktion sowie prophylaktischer antianginöser Therapie erfolgen. Hier empfiehlt die ESC-Leitlinie die Gabe von langwirksamen Nitraten oder Kalziumkanalhemmern. Wiederholte Expositionen wurden jedoch mit hohen Rezidivraten der Kardiotoxizität (82 bis 100 %) und einer Mortalität von bis zu 18 % beschrieben [4, 26].

Unklar ist jedoch der Nutzen einer antianginösen Therapie als allgemeine Präventionsmaßnahme ohne FIC. Neben einer Reexposition können alternative Wirkstoffe beziehungsweise modifizierte Fluoropyrimidin-Regime erwogen werden. Hierzu zählt unter anderem S-1, eine orale Kombination aus Tegafur (5-FU-Prodrug), Gimeracil und Oteracil. S-1 ist beim metastasierten kolorektalen Karzinom für Patienten zugelassen, bei denen eine andere Fluoropyrimidintherapie aufgrund einer kardiovaskulären Toxizität nicht fortgeführt werden kann [29].

Interventionelle Therapien werden bei Patienten mit Krebserkrankungen interdisziplinär und individuell betrachtet. Hierzu bietet die ESC-Leitlinie ebenfalls Empfehlungen, die sowohl die Prognose als auch das Blutungsrisiko beinhalten [30]. Der ONCO-ACS-Score – ein auf künstlicher Intelligenz basierendes Instrument – bietet ein validiertes, praktisches Instrument zur Vorhersage des Mortalitäts-, Blutungs- und Ischämierisikos bei Patienten mit einer Krebserkrankung und einem akuten Koronarsyndrom [31].

Kardiotoxizität von Checkpoint-Inhibitoren

Immuntherapien als personalisierte onkologische Behandlungsform spielen eine immer größere Rolle in der Therapie maligner Erkrankungen. Allerdings lassen sich auch bei einigen Immuntherapien, insbesondere bei den zunehmend eingesetzten Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), kardiotoxische Effekte beobachten. ICI können kardiovaskuläre Komplikationen in Form von Myokarditis, Perikarditis, Arrhythmien, Takotsubo-ähnlichem Syndrom, HF und myokardialer Ischämie auslösen [4, 32]. Insbesondere die durch Immuntherapien induzierte Myokarditis ist zwar selten, aber sehr gefährlich und sollte deswegen nicht unterschätzt werden [33, 34].

Die Inzidenz ICI-induzierter Kardiotoxizität betrug laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2024 je nach Substanzklasse zwischen 0,63 und 1,07 % bei einer Monotherapie und 1,78 % bei der Kombination von PD-1(„programmed death 1“)- und CTLA4(„cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“)-gerichteten Therapien. Die Inzidenz ICI-induzierter Myokarditis lag zwischen 0,15 und 0,33 % und die entsprechende Mortalität bei 38 %, zum Teil wird letztere auch mit bis zu 50 % angegeben [35, 36].

Pathophysiologie der ICI-induzierten Myokarditis

Immuncheckpoints spielen eine Rolle in der immunologischen Selbsttoleranz kardialer Zellen sowie der Regulation systemischer Entzündungsreaktionen. Infolge der Inhibition immunregulatorischer Checkpoint-Signalwege wie PD-1/Ligand 1 (PD-L1) und gegebenenfalls CTLA4 kommt es zu einer Aktivierung von T-Zellen und einer Infiltration des Myokards durch $CD4^+$- und $CD8^+$-T-Zellen sowie Makrophagen mit nachfolgender Myozytenschädigung und -nekrose [32–34]. Zusätzlich kann die PD-(L)1-Blockade atherosklerotische Plaques destabilisieren, wobei dieser Effekt je nach Zielstruktur der eingesetzten ICI variieren kann [33]. Weitere diskutierte Mechanismen sind Veränderungen des zellulären Energiestoffwechsels mit konsekutiver linksventrikulärer Dysfunktion, die Bildung von Autoantikörpern (z. B. gegen kardiales Troponin) sowie eine zytokinvermittelte Schädigung [33].

Risikofaktoren der ICI-induzierten Myokarditis

Wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer ICI-induzierten Myokarditis sind die Kombination mehrerer ICI (z. B. gegen PD-1 und CTLA4) sowie die Kombination mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die typischerweise gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (VEGF) und dessen nachgeschaltete Signalwege gerichtet sind. Außerdem sind kardiovaskuläre Vorerkrankungen und frühere CTRCD, sowie nicht kardiovaskuläre ICI-assoziierte Ereignisse mit einem erhöhten Risiko für eine Kardiotoxizität durch ICI verbunden [4].

Risikostratifizierung der ICI-induzierten Myokarditis

Zur individuellen Risikoevaluation sollte vor Therapiebeginn ein kardiovaskuläres Assessment, das eine körperliche Untersuchung und die Erhebung des Lipidprofils und des HbA1c beinhaltet, ein EKG, die Bestimmung von Troponin und NT-proBNP sowie bei erhöhtem Risiko für das Auftreten von Kardiotoxizität eine TTE erfolgen. Die Schwere der ICI-induzierten Myokarditis wurde mit dem Ausmaß der Troponinerhöhung, dem Vorliegen eines Thymoms, niedriger QRS-Spannung, eingeschränkter LVEF und kardiovaskulären Symptomen assoziiert. Diese Parameter wurden zuletzt in einem Risiko-Score hinsichtlich des 30-Tage-Outcomes validiert [37].

Monitoring bei Verdacht auf ICI-induzierte Myokarditis

Während der Therapie wird eine EKG- und Troponin-Kontrolle zum zweiten, dritten und vierten Zyklus empfohlen und zu jedem dritten Zyklus bis zur Beendigung der Therapie. Zusätzlich dazu ist ein kardiovaskuläres Assessment nötig. Bei Patienten, die eine ICI-Langzeittherapie benötigen, soll alle sechs bis zwölf Monate ein kardiovaskuläres Assessment, ein EKG und die Erhebung des NT-proBNP erfolgen [4]. Die weitere Diagnostik wird symptomorientiert durchgeführt.

Bei Verdacht auf eine ICI-induzierte Myokarditis empfiehlt die ESC-Guideline entweder eine histopathologische Diagnosesicherung anhand einer Biopsie mit lichtmikroskopischem Nachweis entzündlicher Infiltrate und Verlust von Kardiomyozyten oder eine klinische Diagnosestellung. Ersteres gilt hierbei als der Goldstandard, wird im klinischen Alltag jedoch aufgrund von potenziellen Komplikationen und variabler Sensitivität in individuellen Indikationen verwendet [4, 33].

Die klinische Diagnosestellung basiert auf einer Troponin-Erhöhung in Kombination mit einem Majorkriterium oder zwei Minorkriterien. Ein Majorkriterium ist hierbei der Nachweis einer akuten Myokarditis im kardialen MRT – zuvor sollte ein akutes Koronarsyndrom oder eine akute infektiöse Myokarditis ausgeschlossen worden sein. Zu den Minorkriterien

gehören unter anderem klinische Symptomatik, ventrikuläre Arrhythmien oder neu aufgetretene Erkrankungen des Reizleitungssystems oder eine Verschlechterung der LVEF. Bei Verdacht auf einen Progress oder die Entwicklung einer KHK gelten die oben genannten ESC-Empfehlungen zur invasiven Diagnostik und Therapie.

Therapie der ICI-induzierten Myokarditis

Die Therapie einer relevanten ICI-induzierten Myokarditis basiert primär auf dem sofortigen Absetzen der Immuntherapie und einer frühzeitigen hoch dosierten Immunsuppression mittels Glukokortikoiden – zunächst intravenös und anschließend als orale Langzeittherapie (genannt werden hier 1 g Methylprednisolon pro Tag für drei Tage, gefolgt von 1 mg Prednison pro kg Körpergewicht oral). Ein früher Therapiebeginn ist hier mit besseren kardialen Outcomes assoziiert. Bei schweren oder steroidrefraktären Verläufen können zusätzliche Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil (MMF), Infliximab oder Abatacept eingesetzt werden.

Die Dauer der Therapie orientiert sich am Rückgang der Symptomatik sowie an der Normalisierung von Troponinwerten, LVEF und Herzrhythmusstörungen und beträgt meist sechs bis zwölf Wochen. Eine Reexposition gegenüber ICI wird bei einer Myokarditis aufgrund hoher Rezidiv- und Letalitätsrisiken meist vermieden, ist jedoch in interdisziplinärer individueller Risiko-Nutzen-Abwägung zu diskutieren [32].

BTK-Inhibitoren und Arrhythmien

Mit der Zulassung zielgerichteter Therapien hat sich das Spektrum kardiotoxisch relevanter Substanzklassen erheblich erweitert. Insbesondere TKI sind mit einem breiten Spektrum kardiovaskulärer Nebenwirkungen assoziiert, das von Hypertonie und HF bis zu spezifischen Herzrhythmusstörungen reicht [38]. Ibrutinib, der erste zugelassene Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi), ist das am besten charakterisierte Beispiel für einen TKI mit relevanter arrhythmogener Nebenwirkung.

Die bedeutsamste kardiale Nebenwirkung von Ibrutinib ist das VHF. Gepoolte Daten aus klinischen Studien sowie Real-World-Registerdaten zeigen eine Gesamtinzidenz von VHF und Vorhofflattern von 5 bis 16 % über den gesamten Behandlungsverlauf, wobei das Risiko bei Patienten im Alter von über 65 Jahren und bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren deutlich erhöht ist [39]. Ein VHF ist zugleich der häufigste Grund für einen toxizitätsbedingten Therapieabbruch unter Ibrutinib [39].

Arterielle Hypertonie ist die häufigste kardiovaskuläre Nebenwirkung von Ibrutinib überhaupt: In klinischen Studien wird sie bei bis zu 30 % der Patienten, in Real-World-Daten bei bis zu 80 % berichtet [39]. Weitere beschriebene Nebenwirkungen umfassen ventrikuläre Arrhythmien, seltene Fälle von plötzlichem Herztod sowie die Myokardfibrose [39, 40]. Klinisch bedeutsam ist zudem das erhöhte Blutungsrisiko unter Ibrutinib durch die Hemmung der Thrombozytenaktivierung [41].

Pathophysiologie BTKi-induzierter Arrhythmien

Der zugrunde liegende Arrhythmiemechanismus ist nicht vollständig geklärt, aber zunehmend gut charakterisiert. Eine Schlüsselrolle spielt die Off-Target-Hemmung kardialer Kinasen. In kardialen Gewebslysaten wurden unter Ibrutinib mehrere Kinasen gehemmt, darunter die C-terminale Src-Kinase (CSK), Fyn, mitogenaktivierte Proteinkinasekinase 5 (MEK5) und rezeptorinaktivierende Proteinkinase 3 (RIPK3). Besonders die Inhibition von CSK gilt als wichtiger Mechanismus [42].

Zusätzlich hemmen Ibrutinib und Acalabrutinib über Interferenz mit Tec und ErbB2-Rezeptortyrosinkinase 4 (ErbB4) beziehungsweise humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 4 (HER4) die Stickstoffmonoxidproduktion in atrialen Endothelzellen. Dies fördert die atriale Dysfunktion, Hypertrophie und Fibrose und verstärkt damit das arrhythmogene Substrat [43].

Selektivere BTKi: verbessertes kardiales Profil

Neuere, selektivere BTKi wie Acalabrutinib und Zanubrutinib inhibieren weniger Off-Target-Kinasen als Ibrutinib und weisen daher ein günstigeres kardiovaskuläres Profil auf. In der ELEVATE-RR-Studie zeigte Acalabrutinib bei vergleichbarer onkologischer Wirksamkeit gegenüber Ibrutinib eine signifikant niedrigere Rate an VHF sowie eine günstigere Hypertonierate [39].

Risikostratifizierung, Monitoring und Management von BTKi-induzierten Arrythmien

Die ESC-Leitlinie 2022 empfiehlt vor Beginn einer BTKi-Therapie ein Baseline-EKG. Während der Therapie sollten EKG-Kontrollen, insbesondere bei Symptomen oder nach Dosiseskalation, sowie regelmäßige Blutdruckmessungen erfolgen [4]. Das Management von VHF unter Ibrutinib erfordert eine interdisziplinäre Ent-

Tab. 4 Manifestationsformen, Prävalenz, zeitlicher Rahmen und Mortalität der strahleninduzierten Kardiotoxizität (Manifestationsarten nach [44, 47], zeitlicher Rahmen nach [44], Mortalität nach [47] und Prävalenz nach [48]).

	Manifestaionsarten	Mortalität
Bestrahlung im Bereich des Mediastinums	Alle Teile des Herzens können betroffen sein; unter anderem koronare Herzkrankheit, Pathologien der Herzklappen, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien und Schädigungen des Perikards können vorkommen	1,7 bis 2-fach erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulären Tod
Manifestationsart	**Prävalenz**	**Zeitlicher Rahmen**
Koronare Herzkrankheit	Bis zu 85 %	10–30 Jahre nach Bestrahlung
Herzklappenerkrankungen	Je nach Klappe und Läsionstyp; am häufigsten ist eine Aortenklappeninsuffizienz mit bis zu 60 % nach 20 Jahren	Manifestation im Mittel 23 Jahre nach Bestrahlung
Perikardiale Erkrankungen	6–30 %	Manifestation im Mittel 6 Monate nach Bestrahlung
Kardiomyopathien	Bis zu 10 %	Manifestation im Mittel 3–4 Jahre nach Bestrahlung

scheidung zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle. Die Indikation zur oralen Antikoagulation ist aufgrund des gleichzeitig erhöhten Blutungsrisikos individuell abzuwägen [4]. Acetylsalicylsäure oder niedermolekulares Heparin werden laut ESC ausdrücklich nicht zur primären Schlaganfallprophylaxe bei Krebspatienten mit VHF empfohlen [4]. Bei refraktärem oder symptomatischem VHF kann ein Wechsel auf einen selektiveren BTKi erwogen werden.

Kardiotoxizität unter Strahlentherapie

Auch die Strahlentherapie kann mit kardiotoxischen Nebenwirkungen assoziiert sein, die sowohl früh als auch viele Jahre nach der Therapie auftreten können. Manifestationsformen, Prävalenz, zeitlicher Rahmen und Mortalität der strahleninduzierten Kardiotoxizität sind in **Tab. 4** zusammengefasst.

Pathophysiologie

Zu den zentralen Mechanismen der strahleninduzierten Kardiotoxizität zählen oxidativer Stress und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Diese wiederum verursachen DNA-Schäden und die Produktion von beispielsweise Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1), was letztlich den apoptotischen Zelluntergang nach sich zieht.

Zusätzlich fördern proinflammatorische und prokoagulatorische Mechanismen die Entstehung von Atherosklerose und Gefäßstenosen, wodurch das Risiko für eine Ischämie steigt. Fibrosierende Veränderungen können zu diastolischer Dysfunktion, HF, Arrhythmien, Klappenvitien und Perikarderkrankungen führen [44].

Risikofaktoren für strahleninduzierte Kardiotoxizität

Risikofaktoren sind insbesondere hohe Strahlendosen, ein großes bestrahltes Herzvolumen, Einzeldosen über 2 Gy, junges Alter bei Bestrahlung sowie die Kombination mit weiteren kardiotoxischen Therapien, etwa Anthrazyklinen. Auch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, vorbestehende Herzerkrankungen und die individuelle Strahlensensitivität beeinflussen das Risiko [44]. Die ESC empfiehlt die Risikoeinteilung anhand der mittleren Herzdosis („mean heart dose“, MHD). Die Gesamtdosis wird dafür mit dem bestrahlten Anteil des Herzvolumens multipliziert. Eine MHD > 25 Gy gilt als sehr risikoreich, eine MHD < 5 Gy als risikoarm [4]. Eine Option, die Herzdosis bei Bestrahlung der linken Brust möglichst gering zu halten, ist das Anhalten der Luft nach tiefer Inspiration. Dadurch kann der Abstand zwischen Brust und Herz erhöht und die Dosis um 36 bis 42 % reduziert werden [45].

Monitoring nach Therapie und Management von Komplikationen

Nach Empfehlung der American Society of Echocardiography sollten Patienten nach Thoraxbestrahlung jährlich klinisch auf kardiale Symptome untersucht werden. Neu auftretende Symptome oder auffällige Befunde, zum Beispiel ein neues Herzgeräusch, sollten eine TTE veranlassen. Bei asymptomatischen Patienten mit hohem Risiko, beispielsweise nach hoher kumulativer Strahlendosis > 30 Gy, kann ein Screening-TTE nach fünf Jahren erwogen werden. Bei anderen Patienten erscheint ein Screening nach zehn Jahren sinnvoll, anschließend alle fünf Jahre [46]. Aktuell besteht keine einheitliche Empfehlung zur Erfassung möglicher früherer Nebenwirkungen. Beim Auftreten kardialer Komplikationen richtet sich die Therapie nach den aktuellen ESC-Leitlinien der jeweiligen Pathologie.

Kardiotoxizität unter Carfilzomib

Carfilzomib (CFZ) ist ein Proteasominhibitor, der zur Behandlung des multiplen Myeloms eingesetzt wird. Im Vergleich zu anderen Proteasominhibitoren ist CFZ mit dem höchsten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen asso-

ziiert und wird in der ESC-Leitlinie als Wirkstoff mit relevantem kardiotoxischem Potenzial eingestuft. Die kardiovaskulären Nebenwirkungen umfassen vor allem arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, akute Koronarsyndrome, Herzrhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie sowie venöse Thromboembolien [4].

Pathophysiologie CFZ-induzierter Kardiotoxizität

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der CFZ-induzierten Kardiotoxizität sind bislang nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden insbesondere eine endotheliale Dysfunktion, oxidativer Stress und eine Beeinträchtigung der Proteinhomöostase in Kardiomyozyten infolge der irreversiblen Proteasomhemmung [4].

Risikofaktoren CFZ-induzierter Kardiotoxizität

Patienten mit multiplem Myelom weisen häufig höhere Inzidenzen von kardiovaskulären Vorerkrankungen und ein erhöhtes kardiovaskuläres Ausgangsrisiko auf. Da dies das Risiko für therapieassoziierte kardiovaskuläre Ereignisse erhöht, ist eine sorgfältige individuelle Risikobewertung von besonderer Bedeutung. Aufgrund sowohl patienten- als auch myelombedingter Faktoren besteht bei Patienten mit multiplem Myelom ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Thrombosen. Dieses Risiko wird zusätzlich durch die Gabe von Proteasominhibitoren erhöht [4].

Risikostratifizierung bei CFZ-induzierter Kardiotoxizität

Vor Beginn einer Therapie mit CFZ empfiehlt die ESC-Leitlinie eine strukturierte kardiovaskuläre Risikostratifizierung. Diese umfasst eine ausführliche Anamnese, die Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Vorerkrankungen, eine Blutdruckmessung, ein 12-Kanal-EKG, eine TTE zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko oder vorbestehender kardialer Amyloidose die Bestimmung kardialer Biomarker (natriuretische Peptide und bei kardialer Amyloidose auch Troponin) [4].

Monitoring bei CFZ-induzierter Kardiotoxizität

Während der Therapie empfiehlt die ESC-Leitlinie eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks sowie regelmäßige klinische Kontrollen. Bei Patienten mit niedrigem und hohem bis sehr hohem Risiko kann eine Bestimmung der natriuretischen Peptide im Rahmen der ersten sechs Zyklen erwogen werden.

Bei Patienten mit vorbestehender kardialer Amyloidose sollte die Bestimmung kardialer Biomarker alle drei bis sechs Monate erfolgen. Ergänzend sollte ein TTE in regelmäßigen Abständen, in der Regel alle drei bis sechs Monate, erwogen werden [4].

Fazit und Ausblick

Eine Vielzahl häufig eingesetzter onkologischer Therapien weist kardiotoxische Eigenschaften auf. Obwohl hierfür mittlerweile strukturierte Empfehlungen in aktuellen kardioonkologischen Leitlinien existieren, wird diese zentrale unerwünschte Arzneimittelwirkung im klinischen Alltag teilweise noch unterschätzt. Zudem ist die Umsetzung standardisierter Monitoring- und Managementstrategien in der Routineversorgung heterogen, sodass Kardiotoxizität in Einzelfällen verzögert erkannt werden kann. Da potenzielle Nebenwirkungen der onkologischen Therapie aufgrund von Vorerkrankungen und Risikofaktoren individuell unterschiedlich auftreten können, sollten die behandelnden Ärzte regelmäßig mögliche neu auftretende kardiale Symptome erfassen. Besonders wichtig ist eine systematische Einschätzung des individuellen Risikos vor Therapiebeginn mit kardiotoxischen Substanzen, um gegebenenfalls Patienten engmaschiger zu kontrollieren und Warnzeichen ernst zu nehmen. Gibt es einen Hinweis auf Kardiotoxizität, sollte das weitere Vorgehen interdisziplinär diskutiert werden.

Literatur

1. Mamoshina P et al. Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity. Cell Rep Med. 2021;16;2(3):100216. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100216.

2. Ma W et al. Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity. Front Cell Dev Biol. 2020;8:434. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00434.

3. Larsson JE et al. Incidence of cardiotoxicity assessed with CZT-ERNA in patients undergoing contemporary cancer therapy: a 12-year real-world experience. Cardiooncology. 2026;12(1):40. https://doi.org/10.1186/s40959-026-00457-3.

4. Lyon AR et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244.

5. Lyon AR et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-60. https://doi.org/10.1002/ejhf.1920.

6. Von Hoff DD et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. Am J Med. 1977;62(2):200-8. https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90315-1.

7. Dong R et al. Ibrutinib-associated cardiotoxicity: from the pharmaceutical to the clinical. Drug Des Devel Ther. 2022;16:3225-39. https://doi.org/10.2147/DDDT.S377697.

8. Cardinale D et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart

failure therapy. Circulation 2015;131(22):1981-8. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.

9. Huang J et al. Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect. Front Pharmacol. 2022;13:811406. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.811406.

10. Dempke WCM et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity – are we about to clear this hurdle? Eur J Cancer. 2023;185:94-104. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.019.

11. Jirkovský E et al. Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase II beta and not metal chelation. Circ Heart Fail. 2021;14(11):e008209. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008209.

12. Upshaw JN et al. Dexrazoxane to prevent cardiotoxicity in adults treated with anthracyclines: JACC: CardioOncology Controversies in Cardio-Oncology. JACC CardioOncol. 2024;6(2):322-24. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.02.004.

13. Henriksen PA et al. Cardioprotection in patients at high risk of anthracycline-induced cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer. JACC CardioOncol. 2023;5(3):292-7. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.02.004.

14. Sara JD et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758835918780140. https://doi.org/10.1177/1758835918780140.

15. Becker K et al. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. Drugs. 1999;57(4):475-84. https://doi.org/10.2165/00003495-199957040-00003.

16. Saif MW et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(2):191-202. https://doi.org/10.1517/14740330902733961.

17. Vanoverbeke L et al. Cardiogenic shock after 5-fluorouracil administration: a case report and literature review. Eur Heart J Case Rep. 2023;7(12):ytad596. https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad596.

18. Lu Y et al. Redefining the incidence and profile of fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(4):510. https://doi:10.3390/ph16040510.

19. Depetris I et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;124:1-10. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.002.

20. Salepci T et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions but does not increase angiotensin II levels. Med Oncol. 2010;27(2):416-20. https://doi.org/10.1007/s12032-009-9226-8.

21. Südhoff T et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasocontractions. Ann Oncol. 2004;15(4):661-4. https://doi.org/10.1093/annonc/mdh150.

22. Polk A et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15:47. https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-47.

23. Pai VB, Nahata MV. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. Drug Saf. 2000 Apr;22(4):263-302. https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00002.

24. Stevenson DL et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. Lancet. 1977;2(8034):406-7. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90339-7.

25. Salerno N et al. A mouse model of dilated cardiomyopathy produced by isoproterenol acute exposure followed by 5-fluorouracil administration. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(6):225. https://doi.org/10.3390/jcdd10060225.

26. Jurczyk M et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and management. J Clin Med. 2021;10(19):4426. https://doi.org/10.3390/jcm10194426.

27. Ma WW et al. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. Cancer. 2017;123(2):345-56. https://doi.org/10.1002/cncr.30321.

28. Rezkalla S et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. J Clin Oncol. 1989;7(4):509-14. https://doi.org/ 10.1200/JCO.1989.7.4.509.

29. Osterlund P et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. ESMO Open. 2022;7(3):100427. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100427.

30. Byrne RA et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191.

31. Wenzl FA et al. Prediction of mortality, bleeding, and ischaemic events in patients with cancer and acute coronary syndrome: a model development and validation study. Lancet. 2026;407(10527):515-28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)02020-3.

32. Malode A et al. Cardiotoxicity and peri-operative considerations in immune checkpoint inhibitor and chimeric antigen receptor T-cell therapy: a narrative review. Anaesthesia. 2025;80(suppl 2):25-37. https://doi.org/10.1111/anae.16493.

33. Thuny F et al. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. Eur Heart J. 2022;43(42):4458-68. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac456.

34. Zhou F et al. Cardiotoxicity in cancer immunotherapy: a systematic review and global meta-analysis. J Transl Med. 2025;23(1):718. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06768-w.

35. Yousif LI et al. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-mediated cardiovascular toxicities. Curr Oncol Rep. 2023;25(7):753-63. https://doi.org/10.1007/s11912-023-01414-4.

36. Nielsen DL et al. Immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncology. 2024;10(10):1390-9. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.3065.

37. Power JR et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a novel risk score. Eur Heart J. 2026;47(9):1050-62. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf315.

38. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. N Engl J Med. 2016;375(15):1457-67.

39. Christensen BW et al. Cardiotoxicity of BTK inhibitors: ibrutinib and beyond. Expert Rev Hematol. 2022;15(4):321-31. https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2067526.

40. Ganatra S et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4(12):1491-500. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.06.004.

41. Fleming MR et al. Vascular impact of cancer therapies: the case of BTK (Bruton Tyrosine Kinase) inhibitors. Circ Res. 2021;128(12):1973-87. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318259.

42. Xiao L et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of c-terminal Src kinase. Circulation. 2020;142(25):2443-55. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210.

43. Cordoba R et al. In silico analysis of atrial fibrillation and hypertension mechanism of action secondary to ibrutinib/acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Sci Rep. 2025;15(1):28040. https://doi.org/10.1038/s41598-025-07756-2.

44. Siaravas KC et al. Radiation treatment mechanisms of cardiotoxicity: a systematic review. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6272. https://doi.org/10.3390/ijms24076272.

45. Corradini S et al. Final results from the SAVE-HEART Study – surface-based deep inspiration breath-hold radiotherapy in left-sided breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;120(2):Abstr 2671. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.07.675.

46. Lancellotti P et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2013. 14(8): p. 721–740.

47. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. J Am Heart Assoc. 2021;10(18):e021686. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021686.

48. Chang HM et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2552-65. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1095.



© LMU Klinikum München

cand. med. Philippa Schöne
Medizinische Klinik und Poliklinik I und
Medizinische Klinik und Poliklinik III
LMU Klinikum München



© LMU Klinikum München

Laura Elisa Villegas Sierra
Medizinische Klinik und Poliklinik III
LMU Klinikum München

Dr. med. Luisa Freyer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
LMU Klinikum München

Prof. Dr. med. Joachim Stemmler
Medizinische Klinik und Poliklinik III
LMU Klinikum München

PD Dr. med. Julian Holch
(korrespondierender Autor)
Medizinische Klinik und Poliklinik III
LMU Klinikum München
Marchioninistr. 15
81377 München
julian.holch@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. Madeleine Orban
Medizinische Klinik und Poliklinik I
LMU-Klinikum München
Marchioninistr. 15
81377 München
madeleine.orban@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Die inhaltliche Qualität des Beitrags wurde von unabhängigen Gutachtern geprüft.

Zertifizierte Fortbildung für Onkologen und Hämatologen

Nur je eine der fünf zur Beantwortung angebotenen Lösungen ist richtig.

BAYERISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

CME-Fragen zum Beitrag „Mechanismen, Risikostratifizierung und Management von Kardiotoxizität der häufigsten onkologischen Therapien"

1. Wie hoch ist die Inzidenz der fluoropyrimidininduzierten Kardiotoxizität (FIC) am ehesten?
A Über 80 %
B Circa 5 %
C Maximal 0,02 %
D Es kann zur Inzidenz keine Aussage getroffen werden.
E Ab einem Alter von über 50 Jahren sind alle behandelten Patienten betroffen.

2. Welcher pathophysiologische Mechanismus ist bei der Anthrazyklin-assoziierten Kardiomyopathie besonders gut belegt?
A Selektive Aktivierung der Topoisomerase II alpha in Kardiomyozyten
B Hemmung der Topoisomerase II beta mit Induktion myokardialer DNA-Doppelstrangbrüche
C Primäre Aktivierung kardialer Natriumkanäle mit prolongierter Depolarisation
D Direkte Hemmung der kardialen Beta-1-Rezeptoren
E Verminderte mitochondriale Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies mit reduzierter Apoptose

3. Welche Aussage zur kardioprotektiven Therapie bei Anthrazyklin-Therapie trifft am ehesten zu?
A Dexrazoxan wird vor allem bei Patienten mit hohem Risiko empfohlen, unter anderem bei geplanter kumulativer Doxorubicin-Äquivalenzdosis ≥ 250 mg/m² oder vorbestehender linksventrikulärer Dysfunktion.
B Dexrazoxan sollte primär bei allen Patienten unabhängig vom kardiovaskulären Risiko eingesetzt werden, da es als Standardprophylaxe vor jeder Anthrazyklin-Therapie gilt.
C Liposomales Doxorubicin ist wegen erhöhter myokardialer Exposition besonders bei Patienten mit niedrigem Risiko indiziert.
D Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms, Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Betablocker werden nur nach Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz empfohlen, nicht primärpräventiv.
E Dexrazoxan wird nach Abschluss der Anthrazyklin-Infusion verabreicht und wirkt primär über antioxidative Genaktivierung.

4. Welche Befundkonstellation erfüllt nach den Kriterien der European Society of Cardiology (ESC) eine klinische Diagnose der Immuncheckpoint-Inhibitoren-assoziierten Myokarditis, sofern ein akutes Koronarsyndrom und eine akute infektiöse Myokarditis ausgeschlossen wurden?
A Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei erhöhtem Troponin
B Neu aufgetretener Rechtsschenkelblock bei normalem Troponin und unauffälliger kardialer Magnetresonanztomografie (MRT)
C Erhöhtes Troponin in Kombination mit einem kardialen MRT-Nachweis einer akuten Myokarditis
D Erhöhtes Troponin und neu aufgetretene Knöchelödeme
E Alleiniger Nachweis erhöhter natriuretischer Peptide („brain natriuretic peptide" [BNP]/N-terminales proBNP [NT-proBNP])

5. Welcher Mechanismus gilt als zentral für die Entstehung einer Immuncheckpoint-Inhibitor(ICI)-assoziierten Myokarditis?
A Direkte toxische Schädigung der Kardiomyozyten durch Akkumulation des ICI im Myokard
B Hemmung von PD-1(„programmed death 1")/PD-Ligand-1- und/oder CTLA-4(„cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4")-Signalwegen mit nachfolgender T-Zell-Aktivierung und entzündlicher Myokardinfiltration
C Isolierte Koronarvasokonstriktion mit konsekutiver globaler Myokardischämie
D Primär antikörpervermittelte Ablagerung von Immunkomplexen im Perikard ohne zelluläre Immunreaktion
E Reaktivierung latenter kardiotroper Viren durch die Immuncheckpoint-Blockade

6. Was ist *nicht* Teil der empfohlenen Risikostratifizierung vor der Carfilzomib-Therapie?
A Stressechokardiografie bei allen Patienten
B Blutdruckmessung bei allen Patienten
C Elektrokardiografie bei allen Patienten
D transthorakale Echokardiografie bei allen Patienten
E Bestimmung kardialer Biomarker bei Patienten mit vorbestehender kardialer Amyloidose

7. Welcher der folgenden Faktoren kann durch einen verminderten Abbau von 5-Fluorouracil mit einem erhöhten Risiko für eine fluoropyrimidininduzierte Kardiotoxizität assoziiert sein?
A Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Defizienz
B Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz
C Faktor-V-Leiden-Mutation
D Hereditäre Hämochromatose
E Polymorphismus der UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1 (UGT1A1) (Gilbert-Syndrom)

8. Welche der folgenden Untersuchungen gehören *nicht* zur Standardrisikostratifizierung oder zum Standard-Monitoring vor beziehungsweise unter einer Ibrutinib-Therapie?
A Baseline-Elektrokardiografie (EKG)
B Baseline transthorakale Echokardiografie
C Regelmäßige Blutdruckmessungen während der Therapie
D EKG-Kontrollen während der Therapie
E Klinische Überwachung bezüglich der Entwicklung von kardialen Symptomen

9. Welche Kinase wird im Beitrag als besonders wichtiger Mechanismus der Ibrutinib-assoziierten Arrhythmogenese hervorgehoben?
A Fyn
B Mitogenaktivierte Proteinkinasekinase 5
C Rezeptorinaktivierende Proteinkinase 3
D C-terminale Src-Kinase
E ErbB2-Rezeptortyrosinkinase 4

10. Welche Aussage zur Kardiotoxizität der Strahlentherapie ist richtig?
A Junges Alter bei Bestrahlung gilt als protektiver Faktor für die Entwicklung von Kardiotoxizität.
B Die mittlere Herzdosis ist unabhängig vom bestrahlten Herzvolumen.
C Durch das Anhalten der Luft nach tiefer Inspiration kann die Dosis um bis zu 10 % reduziert werden.
D Nach Thoraxbestrahlung sollte einmalig klinisch auf kardiale Symptome untersucht werden.
E Eine koronare Herzkrankheit durch Thoraxbestrahlung tritt meist zehn bis 30 Jahre nach der Bestrahlung auf.

Dieser Beitrag kann als zertifizierte Fortbildung zum Erwerb von CME-Punkten genutzt werden.

Teilnahme online nach kostenloser Registrierung bei „MyTrillium" (unter https://www.trillium.de/mytrillium.html).
Für die Online-Teilnahme können Sie bei korrekter Beantwortung mindestens **2** CME-Punkte erhalten.
Teilnahmeschluss: 31.07.2027