

Inhalt

Geleitworte — V

Vorwort — VII

Autorenverzeichnis — XIX

1 Mechanismen kardialer Schädigung bei onkologischen Therapieverfahren — 1

- 1.1 Hintergründe und Überblick — 1
- 1.2 Anthrazykline – Prototyp für Kardiotoxizität — 6
- 1.3 Strahlentherapie und ihre Mechanismen der kardiovaskulären Schädigung — 9
- 1.4 Neue Therapiemöglichkeiten und Risiken durch Zielgerichtete Therapie und Immuntherapie — 12

2 Epidemiologie — 19

- 2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren kardiovaskulärer und onkologischer Erkrankungen — 19
 - 2.1.1 Allgemeines — 19
 - 2.1.2 Gemeinsame Risikofaktoren — 20
- 2.2 Epidemiologie kardialer Tumore — 24
- 2.3 Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien im Kindesalter — 26
 - 2.3.1 Risikofaktoren — 27
 - 2.3.2 Prognose & Survivorship — 31
- 2.4 Kardiovaskuläre Komplikationen onkologischer Therapien im Erwachsenenalter — 32
 - 2.4.1 Risikofaktoren — 32
 - 2.4.2 Prognose & Survivorship — 34

3 Genetik in Kardio-Onkologie — 45

- 3.1 Einleitung — 45
- 3.2 Welche Rolle spielt die Genetik in der Kardio-Onkologie? — 45
- 3.3 Was sind somatische und was sind Keimbahnvarianten? — 46
- 3.4 Genetik moduliert die Entwicklung der Herzinsuffizienz in Tumorpatienten — 47
 - 3.4.1 Pharmakogenomik und genomweite Assoziationsstudien (GWAS) in der Kardio-Onkologie — 47
 - 3.4.2 Genetik der Doxorubicin-induzierten Kardiotoxizität (DIC) — 48
 - 3.4.3 Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgern — 50

3.4.4	Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie kann durch DCM-Mutationen vermittelt werden — 51
3.5	Funktionell-genomische Modell zur Untersuchung der Kardiotoxizität — 51
3.5.1	Der Zebrafisch und iPSC als Modelle für Herzinsuffizienz und Kardiotoxizität — 52
3.6	Schlussfolgerung — 53
4	Bildgebende Verfahren zur Diagnostik kardialer Tumoren — 57
4.1	Einleitung — 57
4.2	Bildgebende Verfahren — 57
4.2.1	Echokardiographie — 57
4.2.2	Kardiale Magnetresonanztomographie — 58
4.2.3	Kardiale Computertomographie — 62
4.3	Kardiale Raumforderungen — 63
4.3.1	Thrombus — 63
4.3.2	Benigne kardiale Tumore — 64
4.3.3	Maligne kardiale Tumore — 70
4.3.4	Metastasen — 71
4.4	Weitere kardiale Raumforderungen — 73
4.4.1	Perikardzysten — 73
4.4.2	Vegetationen — 73
4.4.3	Lipomatöses Vorhofseptum — 74
4.4.4	Mitralanuluskalifikation/Kolliquationsnekrose — 75
4.4.5	Crista terminalis — 75
4.4.6	Chiarinetti — 75
5	Echokardiographie und kardiales MRT zur Beurteilung einer kardialen Dysfunktion — 81
5.1	Einleitung — 81
5.2	Moderne kardiale Bildgebung zur Detektion der CIKD: Echokardiographie — 82
5.2.1	Echokardiographische Indikatoren einer kardialen Dysfunktion — 82
5.2.2	Linksventrikuläre Funktion — 85
5.2.3	Rechtsventrikuläre Funktion — 86
5.2.4	Perikarderkrankungen — 87
5.2.5	Vorstellung verschiedener Echotechniken — 88
5.2.6	Frühe Detektion subklinischer LV-Dysfunktion — 89
5.3	Moderne kardiale Bildgebung zur Detektion der CIKD: Kardiale Magnetresonanztomographie (KMRT) — 92
5.3.1	Detektion einer CIKD in der Frühphase der CTX — 95
5.3.2	Detektion einer CIKD während und nach Beendigung der CTX — 96

5.3.3	Detektion einer CIKD in der Spätphase der CTX — 97
5.3.4	Verlaufsbeurteilung mittels KMRT — 99
6	Kardiale Biomarker bei Krebserkrankungen — 107
6.1	Einführung — 107
6.2	Risikostratifizierung von Krebspatienten — 107
6.2.1	Risikostratifizierung vor Beginn der Chemotherapie — 108
6.3	Definitionen von Kardiotoxizität — 111
6.4	Biomarker für Myokardschaden, erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck oder Volumenüberlastung — 113
6.4.1	Marker der Myokardverletzung: kardiale Troponine — 113
6.4.2	Marker für erhöhten LV-Druck oder Volumenüberlastung: natriuretische Peptide — 121
6.4.3	Entzündungsmarker — 122
6.4.4	Marker endothelialer Dysfunktion — 123
6.4.5	Weitere Biomarker — 123
6.4.6	Omics-basierte Biomarker — 123
6.4.7	Multimarker-Teststrategien — 124
6.4.8	Kombination von Bildgebung und Biomarkern — 125
6.4.9	Praktische Empfehlungen zu Troponin-Messungen — 125
6.5	Zusammenfassung — 127
6.6	Ergänzendes Material — 128
7	Systemische Therapie kardialer Tumoren — 139
7.1	Einleitung — 139
7.2	Systemtherapie primär kardialer Lymphome — 140
7.3	Systemtherapie primär kardialer Sarkome — 141
7.3.1	Angiosarkom — 143
7.3.2	Pulmonalarteriensarkom — 144
7.4	Weitere potenziell maligne primäre Herztumore — 145
7.5	Systemtherapien benigner Herztumoren — 145
8	Chirurgische Therapie kardialer Tumore — 149
8.1	Einleitung — 149
8.2	Anschluss der Herz-Lungen-Maschine — 150
8.3	Operative Zugänge — 151
8.3.1	Mediane Sternotomie — 151
8.3.2	Anterolaterale Thorakotomie und minimal-invasive Zugänge — 151
8.3.3	Clamshellzugang — 152
8.3.4	Zugang zum rechten Vorhof — 152
8.3.5	Zugang zum linken Vorhof — 152
8.3.6	Zugang zu den Ventrikeln — 153

8.3.7	Autotransplantation — 154
8.4	Die häufigsten benignen und malignen Herztumore — 155
8.4.1	Vorhofmyxom — 155
8.4.2	Sarkome — 158
8.5	Andere Tumore — 161
8.5.1	Paragangliom — 161
8.5.2	Metastasen — 163
9	Perioperatives Management bei kardialen Vorerkrankungen — 167
9.1	Besonderheiten beim onkologischen Patienten — 167
9.2	Präoperative Risikoerhebung — 168
9.3	Strategien zur perioperativen Risikoreduktion — 170
9.4	Präoperative Revaskularisation — 170
9.5	Management von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern — 171
9.5.1	Thrombozytenaggregationshemmer — 171
9.5.2	Orale Antikoagulanzen — 172
9.6	Perioperative Thromboseprophylaxe — 175
10	Kardiale Nebenwirkungen antineoplastischer Substanzen — 179
10.1	Einleitung — 179
10.2	Anthrazykline — 179
10.2.1	Akuttoxizität — 180
10.2.2	Spättoxizität — 180
10.2.3	Prophylaxe kardialer Toxizität durch Anthrazykline — 181
10.3	Weitere klassische Chemotherapeutika — 182
10.3.1	Platinderivate — 182
10.3.2	Fluoropyrimidine — 183
10.3.3	Taxane — 183
10.3.4	Cyclophosphamid — 184
10.3.5	Amsacrin — 184
10.4	Monoklonale Antikörper, Signaltransduktionshemmer und andere Substanzen — 184
10.4.1	HER2 Signalweginhibitoren — 184
10.4.2	Angiogeneseinhibitoren — 186
10.4.3	BCR-ABL-Inhibitoren — 188
10.4.4	Proteasominhibitoren — 189
10.4.5	Ibrutinib — 190
10.4.6	ALK-Inhibitoren — 190
10.4.7	MEK- und BRAF-Inhibitoren — 191
10.4.8	Immunmodulatoren — 191
10.4.9	Arsentrioxid — 191

10.5	Immun-Checkpoint-Inhibitoren — 192
10.6	Hochdosis-Chemotherapie vor autologer und allogener Stammzelltransplantation — 192
11	Kardiotoxizität und Radiotherapie — 197
11.1	Einleitung — 197
11.2	Datenlage zum Mammakarzinom — 197
11.3	Datenlage zum Hodgkin-Lymphom — 199
11.4	Techniken zur Herzschonung — 201
11.4.1	Intensitätsmodulierte Radiotherapie und Rotationstechniken — 201
11.4.2	Protonentherapie — 202
11.4.3	Bestrahlung in Bauchlage — 203
11.4.4	Bestrahlung in tiefer Inspiration — 203
11.5	Fazit und Ausblick — 205
12	Kardiologische Verlaufskontrollen während der Krebsbehandlung — 209
12.1	Die kardiale Untersuchung vor Einleitung/Umstellung einer systemischen Therapie — 209
12.2	Warum sollten kardiologische Verlaufskontrollen durchgeführt werden? — 209
12.3	Was sollte aus kardiologischer Sicht kontrolliert werden? — 210
12.3.1	Anamnese — 210
12.3.2	Elektrokardiogramm — 210
12.3.3	Kardiale Biomarker — 211
12.3.4	Kardiale Bildgebung — 211
12.4	Standardprotokoll zur kardiologischen Mitbetreuung onkologischer Patienten — 213
12.5	Identifizierung des „Risikopatienten“ — 214
13	Kardiovaskuläre Langzeitüberwachung nach Krebstherapie — 219
13.1	Chemotherapie — 222
13.2	Strahlentherapie — 224
13.3	Strukturierte Programme zur Langzeitbetreuung — 224
14	Management und Therapie der Chemotherapie-assoziierten Kardiotoxizität — 229
14.1	Einleitung — 229
14.2	Diagnose und Klassifikation der Herzinsuffizienz — 229
14.3	Risikostratifizierung und Früherkennungsstrategien vor Beginn einer Chemotherapie — 232
14.4	Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität — 233

14.4.1	Früherkennung und Risikostratifizierung der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität — 234
14.4.2	Prävention und Therapie der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität — 235
14.5	Immun-Checkpoint Inhibitoren — 239
14.6	HER2/ErbB2-Antagonisten — 240
14.7	Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Inhibitoren — 243
14.8	BCR-ABL-Kinase-Inhibitoren — 244
14.9	Proteasom-Inhibitoren — 244
14.10	Zusammenfassung — 246
15	Myokarditis in der Onkologie — 251
15.1	Myokarditis — 251
15.1.1	Ätiologie — 251
15.1.2	Pathogenese der Myokarditis — 253
15.1.3	Symptome und Diagnostik — 254
15.1.4	Klinisches Management von Myokarditis — 257
15.2	Myokarditis in der Onkologie — 258
15.2.1	Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) — 259
15.2.2	Nebenwirkungen — 260
15.2.3	Untersuchungen während der Therapie mit Immune-Checkpoint-Inhibitoren — 260
15.2.4	Pathophysiologie und klinische Symptomatik — 261
15.2.5	Diagnostik — 262
15.2.6	Therapie — 263
16	KHK bei Krebspatienten — 267
16.1	Einleitung: Koronare Herzerkrankung bei Tumorpatienten — 267
16.2	Übersicht: Tumortherapien mit koronaren Komplikationen — 268
16.3	Koronare Komplikationen der einzelnen Chemotherapeutika-Substanzklassen — 269
16.3.1	Fluoropyrimidine — 269
16.3.2	Platinverbindungen — 270
16.3.3	VEGF(R)-Inhibitoren — 271
16.4	Koronare Komplikationen einer thorakalen Bestrahlung — 272
16.5	Diagnostisches sowie therapeutisches Management — 273
16.5.1	Evaluation vor Beginn einer potenziell koronarschädigenden Tumortherapie — 274
16.5.2	Überwachung während der Tumortherapie und Management von koronaren Komplikationen — 277
16.5.3	Patientennachsorge nach (Radio-)Chemotherapie — 278

17	Arterielle Hypertonie — 283
17.1	Einleitung — 283
17.2	Tumorthерапии die einen Bluthochdruck auslösen können — 283
17.3	VSP VEGF signaling pathway-Inhibitoren — 286
17.4	Allgemeine Therapieprinzipien — 287
17.5	Therapie der VSP-Inhibitor-induzierten Hypertonie — 287
17.6	Zusammenfassung — 288
18	Pulmonale arterielle Hypertonie — 293
18.1	Einleitung — 293
18.2	Überblick — 293
18.3	Pathologie der pulmonalen arteriellen Hypertonie — 294
18.4	Pulmonale arterielle Hypertonie und Krebs – Gemeinsamkeiten und Unterschiede — 295
18.4.1	Tumorähnliche Proliferation und verminderte Apoptose — 296
18.4.2	Fehlendes invasives Wachstum, keine Metastasen — 296
18.4.3	Genominstabilität — 296
18.4.4	Gestörte Angiogenese — 297
18.4.5	Inflammatorische Prozesse — 297
18.4.6	Krebs-assoziierte pulmonale arterieller Hypertonie — 297
18.5	Antiproliferative Therapie bei pulmonaler Hypertonie — 298
18.6	Zusammenfassung — 299
19	Ischämischer Schlaganfall — 301
19.1	Einführung — 301
19.2	Symptomatologie und assoziierte Risiken krebskranker Schlaganfallpatienten — 301
19.3	Epidemiologie — 302
19.4	Schlaganfallursachen — 303
19.5	Akuttherapie — 305
19.6	Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle — 306
19.7	Zusammenfassung — 308
20	Herzrhythmusstörungen und Device-Therapie — 313
20.1	Arrhythmien bei onkologischen Patienten — 313
20.2	Bradykarde Herzrhythmusstörungen — 314
20.2.1	Klinische Charakteristika von unter onkologischer Therapie auftretenden bradykarden Herzrhythmusstörungen — 314
20.2.2	Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen — 316
20.3	Tachykarde Herzrhythmusstörungen — 317
20.3.1	Vorhofflimmern — 317
20.3.2	Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod — 321

21	Thrombose und Lungenembolie bei Krebspatienten — 333
21.1	Einleitung — 333
21.2	Epidemiologie — 333
21.3	Pathophysiologie — 335
21.4	Risikokategorisierung von Patienten — 337
21.5	Primärprävention — 337
21.6	Diagnose einer VTE bei Tumorpatienten — 340
21.7	Therapie der venösen Thromboembolie bei Tumorpatienten — 341
21.7.1	Initial- und Erhaltungstherapie — 341
21.7.2	Dauer und Intensität der Antikoagulantien zur Sekundärprophylaxe — 343
21.7.3	Spezifische Herausforderungen bei der VTE-Behandlung von Tumorpatienten — 345
21.8	Zusammenfassung und Ausblick — 348
22	Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei Tumorpatienten mit kardiologischen Indikationen — 351
22.1	Antikoagulation bei Vorhofflimmern und Tumorerkrankung — 351
22.1.1	Epidemiologie — 351
22.1.2	Pathophysiologie — 352
22.1.3	Antikoagulation bei Vorhofflimmern und Tumorerkrankung — 354
22.2	Antikoagulation bei Venöser Thromboembolie (VTE) und Krebs — 357
22.3	Antikoagulation bei intrakardialen Thromben und Krebs — 358
22.4	Antikoagulation bei Kunstklappen und Krebs — 359
22.5	Antikoagulation und tumorspezifische Therapie — 360
22.6	Thrombozytenaggregationshemmer und Krebs — 362
22.7	Praktische Empfehlungen — 363
23	Häufige Arzneimittel-Interaktionen – ein Fokus auf Multikinase-Inhibitoren — 367
23.1	Interaktionsmechanismen — 367
23.1.1	Pharmakokinetische Interaktionen — 367
23.1.2	Pharmakodynamische Interaktionen — 368
23.1.3	Auslösende (Perpetrator) und betroffene (Victim) Substanz — 369
23.1.4	Ausmaß der Interaktion — 369
23.1.5	Typische Zielstrukturen pharmakokinetischer Interaktionen — 369
23.2	Spezielle Interaktionen in der onkologischen Langzeitbehandlung — 371
23.2.1	Multikinase-Inhibitoren – Beeinflussung der Löslichkeit und enteralen Absorption — 371
23.2.2	Capecitabin – Beeinflussung der Löslichkeit und enteralen Absorption — 373

22.2.3	Multikinase-Inhibitoren – Beeinflussung der Clearance-Mechanismen — 373
23.2.4	Interaktionen und QT-Verlängerung — 375
23.2.5	Blutungsereignisse: Ibrutinib — 377
23.3	Management von Interaktionen — 377
24	Klonale Hämatopoese — 381
24.1	Einleitung — 381
24.2	Begrifflichkeit — 381
24.3	Epidemiologie von CHIP — 383
24.4	CHIP als prämaligne Kondition — 384
24.5	CHIP in der onkologischen Therapie — 387
24.6	CHIP und kardiale Erkrankungen — 388
24.7	Klinisches Management von CHIP-Patienten — 390
24.8	Ausblick — 392
25	Perspektiven aus der Sicht des Kardiologen — 395
26	Perspektiven aus der Sicht des Onkologen — 397
Stichwortverzeichnis — 399	