

# Inhalt

**Geleitworte — V**

**Vorwort — VII**

**Autorenverzeichnis — XIX**

|          |                                                                                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> | <b>Mechanismen kardialer Schädigung bei onkologischen Therapieverfahren — 1</b>             |
| 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 |
| <b>2</b> | <b>Epidemiologie — 19</b>                                                                   |
| 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                                                                |
| <b>3</b> | <b>Genetik in Kardio-Onkologie — 45</b>                                                     |
| 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 | Mitralanuluskalzifikation/Kolliquationsnekrose — 75 |
| 4.4.5 | Crista terminalis — 75                              |
| 4.4.6 | Chiarinetz — 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                                                                          |
| <b>6</b> | <b>Kardiale Biomarker bei Krebserkrankungen — 107</b>                                                          |
| 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                                                                                     |
| <b>7</b> | <b>Systemische Therapie kardialer Tumoren — 139</b>                                                            |
| 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                                                                     |
| <b>8</b> | <b>Chirurgische Therapie kardialer Tumore — 149</b>                                                            |
| 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                                                              |
| <b>9</b>  | <b>Perioperatives Management bei kardialen Vorerkrankungen — 167</b>          |
| 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 Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregationshemmern — 171     |
| 9.5.1     | Thrombozytenaggregationshemmer — 171                                          |
| 9.5.2     | Orale Antikoagulanzien — 172                                                  |
| 9.6       | Perioperative Thromboseprophylaxe — 175                                       |
| <b>10</b> | <b>Kardiale Nebenwirkungen antineoplastischer Substanzen — 179</b>            |
| 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      |
| <b>11</b> | <b>Kardiotoxizität und Radiotherapie — 197</b>                                          |
| 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                                                                |
| <b>12</b> | <b>Kardiologische Verlaufskontrollen während der Krebsbehandlung — 209</b>              |
| 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                                             |
| <b>13</b> | <b>Kardiovaskuläre Langzeitüberwachung nach Krebstherapie — 219</b>                     |
| 13.1      | Chemotherapie — 222                                                                     |
| 13.2      | Strahlentherapie — 224                                                                  |
| 13.3      | Strukturierte Programme zur Langzeitbetreuung — 224                                     |
| <b>14</b> | <b>Management und Therapie der Chemotherapie-assoziierten Kardiotoxizität — 229</b>     |
| 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                                                                      |
| <b>15</b> | <b>Myokarditis in der Onkologie — 251</b>                                                  |
| 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                                                                             |
| <b>16</b> | <b>KHK bei Krebspatienten — 267</b>                                                        |
| 16.1      | Einleitung: Koronare Herzerkrankung bei Tumorpatienten — 267                               |
| 16.2      | Übersicht: Tumorthapien 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 Tumorthapie — 274               |
| 16.5.2    | Überwachung während der Tumorthapie und Management von koronaren Komplikationen — 277      |
| 16.5.3    | Patientennachsorge nach (Radio-)Chemotherapie — 278                                        |

|           |                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17</b> | <b>Arterielle Hypertonie — 283</b>                                                                              |
| 17.1      | Einleitung — 283                                                                                                |
| 17.2      | Tumortherapien 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                                                                                           |
| <b>18</b> | <b>Pulmonale arterielle Hypertonie — 293</b>                                                                    |
| 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    | Tumорähnliche 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                                                                                           |
| <b>19</b> | <b>Ischämischer Schlaganfall — 301</b>                                                                          |
| 19.1      | Einführung — 301                                                                                                |
| 19.2      | Symptomatologie und assoziierte Risiken krebserkrankter Schlaganfallpatienten — 301                             |
| 19.3      | Epidemiologie — 302                                                                                             |
| 19.4      | Schlaganfallursachen — 303                                                                                      |
| 19.5      | Akuttherapie — 305                                                                                              |
| 19.6      | Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle — 306                                                             |
| 19.7      | Zusammenfassung — 308                                                                                           |
| <b>20</b> | <b>Herzrhythmusstörungen und Device-Therapie — 313</b>                                                          |
| 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                                                |

|           |                                                                                                                      |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>21</b> | <b>Thrombose und Lungenembolie bei Krebspatienten — 333</b>                                                          |
| 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                                                                                   |
| <b>22</b> | <b>Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei Tumorpatienten mit kardiologischen Indikationen — 351</b> |
| 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                                                                                        |
| <b>23</b> | <b>Häufige Arzneimittel-Interaktionen – ein Fokus auf Multikinase-Inhibitoren — 367</b>                              |
| 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                                      |
| <b>24</b> | <b>Klonale Hämatopoese — 381</b>                                        |
| 24.1      | Einleitung — 381                                                        |
| 24.2      | Begrifflichkeit — 381                                                   |
| 24.3      | Epidemiologie von CHIP — 383                                            |
| 24.4      | CHIP als prämaligine 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                                                          |
| <b>25</b> | <b>Perspektiven aus der Sicht des Kardiologen — 395</b>                 |
| <b>26</b> | <b>Perspektiven aus der Sicht des Onkologen — 397</b>                   |
|           | <b>Stichwortverzeichnis — 399</b>                                       |

