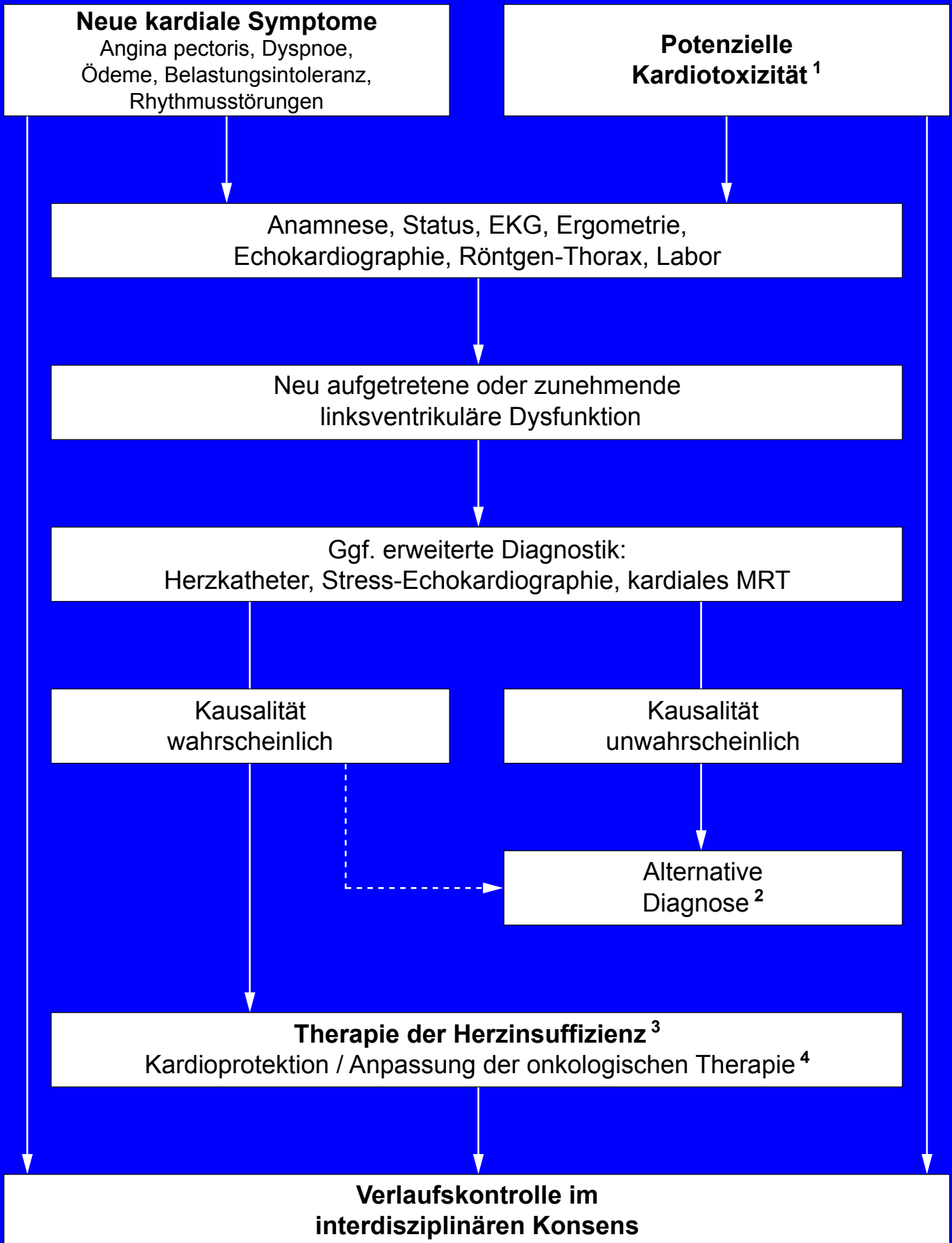


Kardial toxische Nebenwirkungen von Medikamenten und Drogen



Kardial toxische Nebenwirkungen von Medikamenten und Drogen: Anmerkungen

1) Kardiotoxizität von Medikamenten und Drogen:

Medikamente	Hinweise und Empfehlungen	Literatur
Anthrazykline Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin, Epirubicin (Andere Chemotherapeutika: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Mitoxantron, Cisplatin, Cyclophosphamid; Taxane: Paclitaxel, Docetaxel)	Bedeutung: Irreversible Schädigung, in manchen Fällen hochgradig symptomatische systolische, auch tödliche Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen, Herzrhythmusstörungen. Zeitphasen: Akut / subakut (während der Verabreichung), früh (Tage bis Monate nach Administration) und spät (bis > 10 Jahre). Mechanismen: Oxidativer Stress (MAP-Kinasen), Erhöhung von Sauerstoffradikalen und Reduktion endogener antioxidativer Mechanismen, Lipidperoxidation von Zellmembranen, Apoptose, Störung der Kalziumhomöostase, immunologische Reaktionen. Risikoerhöhung: Kumulative Dosis (400, 550 und 700 mg/m ² entsprechen einer Inzidenz von 3, 7 und 18 %), junges u. hohes Alter, kardiale Radiatio, strukturelle Herzerkrankung, weibl. Geschlecht, Verabreichung mit anderen Chemotherapeutika, genet. Disposition. Risikoreduktion: Liposome (klinisch etabliert), Immunoliposome, Peptide oder Co-Polymere, Anthrazyklin-Analoga, langsame Infusion besser als Bolusgabe (entscheidend ist die maximale Serumkonzentration).	1, 2
Trastuzumab (Alemtuzumab, Bevacizumab)	Bedeutung: Humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper in der Therapie des Mamma-CA bei Überexpression von p185HER2 (transmembraner Tyrosin-Kinase-Rezeptor), Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz (Inzidenz: 7 - 28 %, besonders in Kombination mit Anthrazyklinen). Mechanismen: Modifikation der Anthrazyklin-Toxizität, immunologisch getriggerte Zerstörung von Kardiomyozyten, Defekte im HER2-Signaltransduktionsweg, direkte toxische Effekte der Blockade von HER2.	3, 4
Trizyklische Antidepressiva	Bedeutung: Sinustachykardie bei der Mehrzahl der Patienten, bei 20 % Hypotension, nur in Einzelfällen Herzinsuffizienz. Mechanismen: Re-Uptake-Hemmung im synaptischen Spalt, damit catecholaminartiger Effekt, hohe myokardiale Konzentration, direkte myokardiale Schädigung nur selten, antiarrhythmische Wirkung wie bei Klasse-I-Antiarrhythmika (QRS- und QT-Verlängerung, AV-Blockaden).	5
Selektive Serotonin-Re-Uptake-Hemmer	Bedeutung: Wahrscheinlich niedrigere Rate kardialer Nebenwirkungen, bislang keine prospektiven Daten.	6
Interferon	Interferon alpha: Anfangs Hypotonie und Tachykardie in 5 - 15 %; Einzelberichte über reversible und irreversible myokardiale Schädigung, Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod (keine Beziehung zu Dosis und Therapiedauer). Interf. beta/gamma: Einzelfälle kardiovaskulärer Nebenwirkungen.	7
Drogen	Hinweise und Empfehlungen	Literatur
Alkohol	Bedeutung: Alkohol ist die Hauptursache der nicht-ischämischen Kardiomyopathie (18 %), > 20 % der Alkoholkranken entwickeln innerhalb von 5 Jahren eine Kardiomyopathie, ca. 33 % der kardial asymptomatischen Alkoholabhängigen zeigen eine linksventrikuläre Dysfunktion; Prävalenz: Männern / Frauen 1:1, Letalität höher als bei idiopathischer Kardiomyopathie. Risikoerhöhung: Weibliches Geschlecht, tägliche Menge und Dauer: > 80 g/d (ca. 1 l Wein) über > 5 Jahre, genetische Prädisposition. Mechanismen: Polymorphismen, Alkoholmetabolite, freie Radikale, Schädigung der mitochondrialen Architektur, Thiaminmangel (Vitamin B1: Beri-Beri), Zusatzstoffe (Cobalt).	8, 9
Kokain	Bedeutung: Selbst gelegentlicher Missbrauch ist mit akuter oder chronischer Toxizität assoziiert: Myokardinfarkt / -ischämie, Koronarspasmus, Hypertrophie, Arrhythmie, Myokarditis (oft durch Begleitstoffe). Wirkungen: Inhibition des Noradrenalin-Re-Uptake und Freisetzung von Katecholaminen aus peripheren und zentralen Speichern, arrhythmogen wie Klasse-I-Antiarrhythmika, Interaktion mit Muscarinrezeptoren: Inhibition des Re-Uptake von Dopamin und Serotonin. Mechanismen: Hypersensitivitätsreaktion mit Vaskulitis / Myokarditis, Katecholamin-induzierte Toxizität ("contraction band necrosis"), direkte toxische Effekte mit Destruktion von Myofibrillen und interstitieller Fibrose, gehäufte Infektionen durch Suppression der zellulären Immunantwort.	10

2) Differenzialdiagnose der Dyspnoe: Insbesondere Lungenerkrankungen, Lungenembolie, Anämie, Infektionen, Tumorprogress, Niereninsuffizienz, s. bitte: 11.

3) Therapie: Diagnose Herzinsuffizienz: typische Symptome, strukturelle Veränderungen, Ansprechen auf Therapie (ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteron-Rezeptor-Antagonist, AT1-Rezeptor-Antagonist, Diuretikum), s. bitte: 11.

4) Kardioprotektion:

Medikament	Hinweise	Literatur
Dexrazoxane	EDTA-Derivat (Chelator), intrazelluläre Umwandlung der Anthrazykline in offene Ringform, Bindung von Eisen und Schwermetallen als Kofaktoren freier Radikale, unerwünschte Nebenwirkungen (Myelosuppression, Leukopenien, Thrombopenien), höhere Kosten.	1, 2, 12
ACE-Hemmer	Hemmung der RAAS-Aktivierung mit Nachlastreduktion, positivem Remodeling (AAA-Trial).	13
Betablocker	Reduktion der Sympathikusaktivierung, Restauration der autonomen Dysfunktion, antioxidativ (Einzelfälle).	14
Weitere	L-Carnitin, Melatonin, Probuco, Frederin, Statine, Coenzym Q10, Vitamin E & C, Digoxin, Phenethylamine, Deferoxamin, EDTA, Superoxid-dismutase, Guanidine, Cytochrome, N-Acetylcystein: keine randomisierten kontrollierten Studien, deshalb keine Empfehlungen.	12

Studien und Literatur

Nr.	Quelle	Titel	Zusammenfassung
1	Minotti G et al., Pharmacol Rev 2004; 56:185-229	Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity.	Review über Wirkungen und Nebenwirkungen von Anthrazyklinen inklusive zytostatischer Begleittherapien und präklinischer Entwicklungen.
2	Schuchter LM et al., Clin Oncol 2002; 20:2895-903	2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants.	Evidenz-basierte klinische Praxisrichtlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie zur Anwendung von Protektiva begleitend zur Chemotherapie und Radiotherapie.
3	Keefe DL, Cancer 2002; 95:1592-600	Trastuzumab-associated cardiotoxicity.	Review über Trastuzumab-induzierte Kardiomyopathie mit Hinweis auf Praxisleitlinien und Überwachung von Patienten unter Chemotherapie.
4	Ozcelik C et al., PNAS 2002; 99:8880-5	Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy.	Selektives Knock-out des ErbB2-Rezeptors am Herzen bei Mäusen führt zur phänotypischen Ausprägung einer dilatativen Kardiomyopathie; potentieller Mechanismus der direkten Trastuzumab-Toxizität.
5	Roose SP, Am Heart J 2000; 140:84-8 (Suppl 4)	Considerations for the use of antidepressants in patients with cardiovascular disease.	Review über die bisher zugänglichen Daten zu kardiodepressiven Effekten von Antidepressiva.
6	Pacher P et al., Curr Pharm Des 2004; 10:2463-75	Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns?	Review über die kardiovaskulären Effekte neuer Antidepressiva und Antipsychotika.
7	Sonnenblick M et al., Chest 1991; 99:557-61.	Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases.	Überblick über die kardiovaskulären Komplikationen aller Arten von Interferonen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung.
8	Hajnoczky G et al., Alcohol Clin Exp Res 2005; 29:693-701	Alcohol and mitochondria in cardiac apoptosis: mechanisms and visualisation.	Review über die wahrscheinlichen molekularen Ursachen der alkoholinduzierten Kardiomyopathie.
9	Mahmood I and Loh E., UpToDate ONLINE 13.2	Alcoholic cardiomyopathy.	Zusammenfassung der klinischen Evidenz der alkoholinduzierten Kardiomyopathie, zur Prognose und Therapieempfehlungen.
10	Pozner CN et al., J Emergency Med 2005; 29:173-8	The cardiovascular effects of cocaine.	Review über die kardiovaskulären Effekte von Kokain unter Berücksichtigung der potenziellen Mechanismen.
11	Hoppe UC et al., Z Kardiol 2005; 94:488-509	Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.	Update der Therapieleitlinien zur Herzinsuffizienz mit Verweisen auf Diagnostik, Differentialdiagnosen, Verlaufskontrollen und nicht-medikamentöse Therapieoptionen.
12	Dalen EC et al., Cochrane Database Syst Rev 2005; 1:CD003917	Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines.	Erster systematischer Review zur Überprüfung der Evidenz aller bisher bekannten und experimentell sowie klinisch untersuchten kardioprotektiven Substanzen.
13	Silber JH et al., J Clin Oncol 2004; 22:820-8	Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines.	Randomisierte (1:1), doppelblinde, kontrollierte Studie, Enalapril vs. Placebo, n = 135, medianer Follow-up 2,8 Jahre, Ergebnisse: Reduktion des linksventrikulären Wandstress, keine Beeinflussung der Belastungstoleranz, vermehrte Nebenwirkungen unter Enalapril, aber: unter Placebo dramatische Verschlechterung der Herzleistung bei n = 6 (vs. n = 1 unter Enalapril, p = 0,059).
14	Mukai Y et al., Int Med 2004; 43:1087-8	Five cases of anthracycline-induced cardiomyopathy effectively treated with carvedilol.	Dokumentation v. 5 Pat. mit Anthrazyklin-induzierter, symptomatischer Herzinsuffizienz trotz ACE-Hemmer, Digitalis und Diuretikum; klinische Besserung unter zusätzlich Carvedilol mit positivem Remodeling.