



Kardiotoxizität – nicht nur bei zytostatischer Chemotherapie

Kardiologische Nebenwirkungen treten nicht nur unter Zytostatika, Bestrahlung und zielgerichteten Substanzen auf, sondern können auch durch Checkpointhemmer verursacht sein – zwar selten, aber potenziell lebensbedrohlich.

Antitumorale Therapien könnten zu Arteriosklerose, Dysfunktionen des kardialen Endothels, Vasospasmen und Thrombosen führen, erklärte Thomas Suter, Bern, Schweiz. Zu den Substanzen, die das Endothel schädigen können, gehören Alkylanzien wie Cisplatin (in bis zu 2%), VEGF-Inhibitoren bei 1,5–4% der behandelten Patienten und Fluoropyrimidine. Unter den Fluoropyrimidinen traten bei bis zu 10% der behandelten Patienten Vasospasmen auf, berichtete Suter. Auch eine Strahlentherapie der Thoraxregion erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen.

Kardiale Nebenwirkungen von Checkpointinhibitoren seien verglichen mit anderen Nebenwirkungen wie etwa Fatigue oder Diarrhö sehr selten, so Michael Ewer,

Houston, TX/USA. Schwere kardiale Toxizitäten durch Checkpointinhibitoren würden bei $\leq 1\%$ der Patienten beobachtet, ihre Entstehungsmechanismen und genaue Ursachen seien nicht vollständig verstanden, berichtete er. Derzeit gibt es weder Algorithmen noch bekannte Risikofaktoren, anhand derer Patienten mit einem erhöhten Kardiotoxizitätsrisiko durch Checkpointinhibitoren identifiziert werden könnten.

Zu den durch Checkpointinhibitoren ausgelösten kardialen Ereignissen gehören Entzündungen des Myokards, kontraktile Dysfunktion und Dysrhythmien. Selten könnten sie schwer oder sogar tödlich verlaufen, so Ewer. Für das Management der Checkpointinhibitor-induzierten Kardiotoxizität gibt es keine

Kardioonkologische Leitlinien

American Heart Association: Mehta LS et al. *Circulation*. 2018;137(8):e30-e66.

European Society of Cardiology: Zamorano JL et al. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801

American Society of Clinical Oncology: Armenian SH et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911

Leitlinien. Empirisch eingesetzt werden hoch dosierte Kortikosteroide, unter Umständen kombiniert mit z. B. Mycophenolat oder Infliximab. Weitere Forschungsanstrengungen seien notwendig, um Patienten zu identifizieren, die von den Checkpointinhibitoren profitieren und diejenigen mit einem erhöhten Risiko für potenziell schwer verlaufende Autoimmunreaktionen zu erkennen, so Ewers Fazit. *Petra Ortner, Mascha Pömmel*

Bericht von der Jahrestagung der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MAS-CC) und the International Society of Oral Oncology (ISOO) vom 28. bis 30. Juni 2018 in Wien, Österreich

Neues zur oralen Mukositis

Zwei der am besten bewerteten Beiträge des Kongresses brachten neue Erkenntnisse zur oralen Mukositis.

In einer randomisierten Studie wurde GC4419 untersucht, ein „small molecule superoxide dismutase (SOD) mimetic“ zur Reduktion von Radiochemotherapie-induzierter Mukositis bei Patienten mit oralen oder oropharyngealen Tumoren. 223 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren erhielten randomisiert 90 mg (n = 76) oder 30 mg (n = 73) GC4419 oder Placebo (n = 74). Die Patientencharakteristika in den Studienarmen waren ausgewogen, die Sicherheit vergleichbar. In der Dosierung von 90 mg reduzierte GC4419 die Dauer einer schweren oralen Mukositis gegenüber Placebo signifikant (p = 0,024). Auch die Inzidenz einer schweren Mukositis (43 vs. 65%; p = 0,009) sowie von

Grad-4-Mukositiden war reduziert (16 vs. 30%; p = 0,045) und die mediane Zeit bis zum Auftreten der Mukositis war von 39 auf 61 Tage verlängert. Mit der 30-mg-Dosierung wurden ebenso Verbesserungen beobachtet, aber in geringerer Größenordnung. Die verkürzte Dauer der schweren oralen Mukositis durch die 90-mg-Dosierung war auch klinisch relevant. GC4419-spezifische Toxizitäten traten nicht auf [Anderson C et al. *MASCC*. 2018; Abstr PS037].

Im zweiten Beitrag wurde ein Modell zur Entwicklung der oralen Mukositis vorgestellt. Humane rekonstruierte orale Mukosa (ROM; differenziertes Epithel auf mit Fibroblasten bevölkertem Kollagen-Hydrogel) wurde aus TERT-immortalisierten Zelllinien hergestellt. Im Anschluss an die ROM-Exposition mit 5-Fluorouracil (5-FU) über das Kulturmedium wurden makroskopische Auf-

nahmen, die Gewebehistologie und die metabolische Aktivität bewertet. Nach der 5-FU-Exposition bildeten sich multiple kleine In-vitro-Blasen auf der Oberfläche der ROM. 10^{-5} M 5-FU führte zu epithelialen Blasen, die nach 24 Stunden auftraten. Hingegen war 10^{-2} M 5-FU zytotoxisch und führte zu einer toten Epithelschicht. Die metabolische Aktivität der Mukosa war 24 Stunden nach der 5-FU-Exposition (10^{-2} M und 10^{-5} M) signifikant niedriger als im Vehikel. Nach 48 Stunden war die metabolische Aktivität nur noch unter 10^{-2} M 5-FU signifikant niedriger. Das Modell bietet eine Möglichkeit, die systemische Toxizität häufig eingesetzter Zytostatika ohne Tierversuche zu untersuchen, so die Autoren [ten Bohmer K et al. *MASCC*. 2018; eP199]. *Petra Ortner, Mascha Pömmel*

Bericht von der Jahrestagung der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MAS-CC) und the International Society of Oral Oncology (ISOO) vom 28. bis 30. Juni 2018 in Wien, Österreich