



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 35

Kardiotoxizität und ihre therapeutischen Optionen

Chemotherapie kann eine Vielzahl verschiedener kardiotoxischer Effekte hervorrufen. Neben der Kardiomyopathie kann es zur Manifestation bzw. Verschlechterung einer koronaren Herzkrankheit bis zum Infarkt und zu Perikarditis oder Herzrhythmusstörungen kommen. Insbesondere für die Kardiomyopathie durch Anthrazykline ist eine Abhängigkeit von der kumulativ verabreichten Dosis beschrieben. Die Abwägung zwischen der Effektivität der gewünschten Therapie und dem individuellen kardiologischen Risikoprofil eines Patienten für die Kardiotoxizität ist deshalb ein essentieller Bestandteil der Therapieplanung.

Die vielfältigen Manifestationen der Chemotherapie (CT)-induzierten Kardiotoxizität mit Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen, koronarer Minderperfusion oder Perikarditis machen eine Abgrenzung von anderen Ursachen kardialer Probleme häufig schwierig. Differenzialdiagnosen kardialer Symptome bei Tumorpatienten sind die direkte Tumorinfiltration ins Herz, maligner Perikarderguss, thrombembolische Komplikationen, tumor- oder therapiebedingte Effekte durch Exsikkose, Kachexie, Anämie, Infektionen oder Elektrolytverschiebungen, sowie die Verstärkung vorbestehender Herzerkrankungen.

Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität

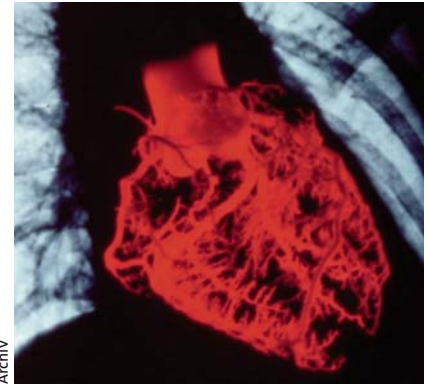
Die häufigste CT-induzierte Kardiotoxizität ist die Kardiomyopathie bei Anthrazyklin-Therapie. Die moderneren Anthrazykline Epirubicin, Idarubicin und Mitoxantron haben zwar eine größere therapeutische Breite als die „klassischen“ Substanzen Doxorubicin und Daunorubicin, eine Kardiomyopathie können aber auch sie hervorrufen. Zu unterscheiden sind bei der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität eine dosisunabhängige Früh- und eine dosisabhängige Spätform. Die frühe Form tritt bei bis zu

40% der Patienten während oder unmittelbar nach Anthrazyklin-Infusion auf. Sie manifestiert sich in ST-Streckenveränderungen, supraventrikulären, selten auch in ventrikulären Rhythmusstörungen. Diese kardialen Rhythmusprobleme werden aber nur bei wenigen Patienten überhaupt klinisch evident. Im Gegensatz zur Spätform ist diese frühe Form der Kardiotoxizität nicht dosisabhängig und korreliert nicht mit dem späteren Auftreten einer Kardiomyopathie. In der Regel lassen sich die Symptome durch Stoppen der Anthrazyklin-Infusion beenden.

Die Spätform ist klinisch zwar nur bei einem Teil der Patienten evident; sie wird aber mit steigender Dosis zumindest auf morphologischer Ebene bei den meisten Patienten nachweisbar. Pathogenetisch

Tabelle 1: Risikofaktoren

- ▶ Hohe kumulative Anthrazyklin-Dosis
- ▶ Hohe Einzeldosis bzw. Dosisintensität
- ▶ Kurze Applikationsdauer (Bolusgabe vs. Dauerinfusion)
- ▶ das Vorliegen kardialer Vorerkrankungen
- ▶ der Allgemeinzustand des Patienten
- ▶ ein sehr hohes oder sehr junges Alter



Archiv

Die Kardiomyopathie stellt eine der wesentlichsten CT-induzierten Nebenwirkungen dar, die es zu beachten gilt.

liegt dieser Form der Kardiomyopathie eine Lipidperoxidation an der Mitochondrienmembran von Kardiomyozyten zu Grunde, die zur Myokardfibrose führen kann. Neben der kumulativ verabreichten Dosis existieren Patienten- und therapiespezifische Risikofaktoren für die Kardiomyopathie (Tabelle 1).

Als weitere Risikofaktoren diskutiert werden die zusätzliche Mediastinalbestrahlung sowie die Kombination mit verschiedenen anderen Kardio- und Chemotherapeutika, insbesondere den Oxazaphosphorinen, Cyclophosphamid und Ifosfamid, die in hoher Dosierung selbst ein Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Perimyokarditis und Myokardnekrose bergen.

Ausschlaggebend für die Anthrazyklin-Applikation ist die kumulative Schwellendosis (Tabelle 2). Sie ist definiert als die kumulativ applizierte Dosis des jeweiligen Anthrazyklins, ab der die Kardiomyopathierate über 5% ansteigt. Hierbei liegt zu Grunde, dass in vergleichbaren Patientenkollektiven die Rate an spontaner, nicht Medikamenten-induzierter Kardiomyopathie etwa bei 5% liegt.

Zu beachten ist auch der Einfluss von Kombinationspartnern. Von großer Bedeutung war die Beobachtung, dass die Kombination von Anthrazyklinen mit dem monoklonalen gegen HER2-neu gerichteten Antikörper Trastuzumab bei Mammakarzinom-Patientinnen zu einer Steigerung der Kardiotoxizitätsrate auf 16% führte, gegenüber 3% bei alleiniger Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie. Bei der Kombination von Trastuzumab mit Paclitaxel oder Docetaxel trat eine



Kardiomyopathie dagegen nur bei < 5% der Patientinnen auf. Aufgrund dieser Daten gilt die Kombination aus Anthrazyklinen und Trastuzumab in der klinischen Routine als kontraindiziert. Im Rahmen von Studien wird aber die Kombination von Trastuzumab mit liposomalen Anthrazyklinen sowie in sequentieller Applikation mit konventionellen Anthrazyklinen geprüft.

Risikoerfassung bei der Anthrazyklin-Applikation

Der Therapieentscheidung für eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie sollte immer eine individuelle Abschätzung des Kardiotoxizitätsrisikos zu Grunde liegen. Als absolute Kontraindikation für eine Anthrazyklin-haltigen Therapie gilt eine Herzinsuffizienz Schweregrad NYHA IV, sofern diese nicht durch eine Tumordinfiltration selbst bedingt ist. In einem solchen Fall wäre eine Besserung der Herzfunktion trotz potentiell kardiotoxischer Chemotherapie zu erwarten.

Bei einer Herzinsuffizienz Schweregrad NYHA III, aber auch bei Patienten ohne kardiologische Vorerkrankungen sollte grundsätzlich nach möglichen Risiken einer Kardiomyopathie gefahndet werden. Standard zur Basisdiagnostik und zur Verlaufskontrolle ist derzeit die Echokardiographie, ergänzt durch EKG, Labor und Thoraxröntgen zur Erfassung neu aufgetretener Risikofaktoren. Für die Verlaufskontrolle ist die linksventrikulären Ejektionfraktion(LVEF) ausschlaggebend: Bei einer LVEF \geq 50% vor Therapiebeginn muss eine Echokardiographie spätestens ab Überschreiten der kumulativen Schwellendosis, bei einer LVEF < 50% vom Therapiebeginn an vor jedem neuen Anthrazyklin-haltigen CT-Zyklus durchgeführt werden. Eine Verminderung der LVEF um > 10% oder ein Abfall der LVEF < 45% in Ruhe sollte zum Abbruch der Anthrazyklin-Therapie führen. In Ausnahmefällen könnte bei Grenzwertentscheidungen die Myokardbiopsie mit Beurteilung der Fibrillenschädigung erwogen werden, was klinisch aber in der Regel keine Rolle spielt. Zur Unterscheidung von Anthrazyklin-induzierter Myozytenschädigung von anderen Ursachen für den LVEF-Abfall kann in Einzelfällen die ¹¹¹Indium-Antimyosinszintigraphie herangezogen werden.

Tabelle 2: Kumulative Schwellendosis der Anthrazykline

Anthrazyklin	Kumulative Schwellendosis	Übliche Einzeldosis pro Gabe in mg/m ²
Doxorubicin Bolus/ Dauerinfusion:	450–550 mg/m ² / 700 mg/m ²	60–75 q21d
Daunorubicin:	700–900 mg/m ²	20–80 q21d
Epirubicin:	900–1000 mg/m ²	50–90 q21d
Idarubicin :	150 mg/m ²	8–12 d1–3 q21d
Mitoxantron:	160 mg/m ²	10–12 d1(-5) q21d

Als hoch prädiktiv für einen späteren Kardiomyopathie-bedingten Abfall der LVEF gilt der Anstieg des Plasma-Troponin-I-Spiegels. In einer aktuellen Studie mit Hochdosischemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom kam es im Verlauf der Therapie nur bei 1% bei Frauen mit konstant niedrigen Troponin-I-Spiegeln zu kardiovaskulären Ereignissen. Bei Patientinnen mit einem kurzfristigen Troponin-I-Anstieg unmittelbar nach Chemotherapie-Applikation und anschließender Normalisierung in 37% und bei Patientinnen mit kontinuierlichem Anstieg in 84% der Fälle zu nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen.

Ein weiterer früher Marker für einen beginnenden Myokardschaden ist auch das B-typische natriuretische Peptid (BNP), das in der Klassifizierung der nicht-CT-bedingten Herzinsuffizienz bereits einen wichtigen Stellenwert erlangt hat.

Prophylaxe der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie

Neben der risikoadaptierten Indikationsstellung für die Anthrazyklin-Applikation mit kardiologischer Verlaufskontrolle und Bewertung der kumulativen Schwellendosen gibt es nur begrenzte Möglichkeiten zur Prophylaxe einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie.

Ein wesentlicher Aspekt ist die Verwendung der weniger kardiotoxischen Anthrazyklin-Derivate wie Epi- und Idarubicin, deren Schwellendosen höher liegen, als bei den „klassischen“ Vertretern. Hierbei sollte allerdings für die zu Grunde liegende Tumorerkrankung eine vergleichbare Effektivität des Präparates gezeigt worden sein. Man muss auch berücksichtigen, dass es sich um verschiedene Dosisäquivalente handelt und so z.B.

60 mg Doxorubicin etwa 90 mg Epirubicin in der therapeutischen Effektivität entsprechen, so dass die zwar höhere kumulative Schwellendosis von Epirubicin mit einer vergleichbaren Zahl von Applikationen erreicht wird wie die niedrigere Grenzdosis von Doxorubicin.

Als Alternative erweisen sich neue Formulierungen bewährter Substanzen. In zahlreichen Studien wurde der Stellenwert von liposomal verkapselten bzw. pegylierten liposomal verkapselten Anthrazyklinen, wie z.B. das pegylierte liposomale (pegliposomale) Doxorubicin Caelyx®, das liposomal verkapselte Doxorubicin ohne Pegylierung Myocet® oder das liposomale Daunorubicin Daunoxome®, untersucht.

So zeichnet sich z.B. Caelyx® durch eine im Vergleich zum herkömmlichen Doxorubicin deutlich verlängerte Halbwertszeit aus. Damit einher geht ein signifikant geringeres Risiko für Kardiotoxizität und eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Eine kumulative Schwellendosis für die Kardiotoxizität konnte für dieses pegliposomale Doxorubicin bisher nicht definiert werden. Allerdings fehlen noch Daten zur Spättoxizität und auch die vergleichbare Effektivitätsdosis zu den konventionellen Anthrazyklinen konnte noch nicht für alle Tumorentitäten festgelegt werden.

O'Brien et al. konnten zeigen, dass 50 mg/m² Caelyx® bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit einem progressionsfreien Überleben von 6,9 versus 7,8 Monaten äquieffektiv zu 60 mg/m² konventionellem Doxorubicin ist und ein signifikant niedrigeres Kardiotoxizitätsrisiko mit einer Hazard-Ratio von 3,16 aufweist. Dass auch bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patienten, die dann eine Therapie mit dem pegliposomale Doxorubicin erhielten, die Zahl

der Patienten mit Verschlechterung der linksventrikulären Funktion im Wesentlichen der Zahl der nicht-therapiebedingten kardialen Verschlechterung von 5–6% im vergleichbaren Kollektiv entspricht, belegte eine Arbeit von Safra et al. im Jahr 2003. Auch in der Rezidivsituation bei Patientinnen mit Anthrazyklin-refraktärem Mammakarzinom wurde die Effektivität von Caelyx® im Vergleich zu Vinorelbine in einer Phase-III-Studie belegt. Für Myocet® (TLC D-99) konnte ebenfalls im Rahmen einer Phase-III-Studie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit einem progressionsfreien Überleben von 2,9 vs. 3,1 Monaten die Äquieffektivität zu freiem Doxorubicin bei einem signifikant niedrigeren Kardiotoxizitätsrisiko gezeigt werden. Für das liposomal verkapselte Daunorubicin Daunoxome® existieren bisher nur Daten aus Phase-II-Studien zu Kombinationsregimen bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen, v.a. akuten Leukämien oder Plasmozytom, die eine vergleichbare Effektivität andeuten wie Kombinationsregime mit konventionellem Daunorubicin bei Reduktion des Risikos für Kardiotoxizität.

Die additive Applikation prophylaktischer Substanzen z.B. von Dexrazoxan (Zinecard®), einem intrazellulären Eisenchelatbildner, der als Dauerinfusion parallel zur Anthrazyklinapplikation die Kardiotoxizität durch Reduktion der oxidierenden und radikalbildenden Einflüsse des Eisen mindern soll, wird weiter kontrovers diskutiert. In-vitro-Studien ergaben, dass Dexrazoxane keinen Einfluss auf die Aktivität und Pharmakokinetik von Anthrazyklinen hat. Die ASCO-Guidelines von 2002 sehen von einem routinemäßigen Einsatz von Dexrazoxan ab. Sie empfehlen die Substanz nur bei Patienten nach Überschreiten einer kumulativen Anthrazyklin-Dosis von > 300 mg/m², die von der Therapiefortsetzung profitieren oder im Rahmen von Studien in der adjuvanten Situation. In Deutschland ist Dexrazoxane für den klinischen Einsatz bisher nicht zugelassen.

Weitere Substanzen, die zur Prophylaxe der CT-induzierten Kardiomyopathie in klinischen Studien untersucht wurden, sind Melatonin und das Antioxidans Probutol. Für beide Substanzen

Tabelle 3: Wichtigste kardiale Nebenwirkungen von Zytostatika

Kardiotoxizität	Zytostatika	Risikofaktoren
Arrhythmie	Anthrazykline, 5-FU, Paclitaxel, Rituximab, Cisplatin	Infusionsgeschwindigkeit, bei Anthrazyklinen Bolusapplikation
Bradykardie	Paclitaxel, Ifosfamid	
Hypertonie	Cisplatin, Bevacizumab	
Hypotonie	Zytokine, monoklonale Antikörper Paclitaxel (bis 20%) Etoposid, Thalidomid,	Durch Hypersensitivität auf Lösungsmittel
Kardiomyopathie	Anthrazykline, ATRA Cyclophosphamid/Ifosfamid Trastuzumab	kardiale Vorerkrankungen, Dosis, kurze Infusionszeit, AZ, Alter Hohe Dosierung (> 100 mg/kg) Verstärkt in Kombination mit Anthrazyklinen
Myokardischämie	5-Fluorouracil, Cisplatin, Anthrazykline, Vincaalkaloide	Kardiale Vorerkrankungen, Kombination 5-FU/Cisplatin
Perikarditis	Anthrazykline, Actinomycin D, Cyclophosphamid/Ifosfamid	

konnte zumindest ein pharmakokinetischer Effekt auf die Mechanismen der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität ohne Reduktion des antitumorösen Effekts der Anthrazykline gezeigt werden. Große, randomisierte Studien liegen aber nicht vor.

Therapie der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie

Hat ein Patient eine klinisch relevante Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie entwickelt, besteht die wichtigste therapeutische Maßnahme in der Beendigung der Anthrazyklin-Therapie. Darüber hinaus gelten im Wesentlichen die allgemeinen kardiologischen Richtlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz mit Senkung der Vor- und Nachlast durch den Einsatz von ACE-Hemmern und Diuretika. Unterstützend wirken eine Flüssigkeitsrestriktion und körperliche Schonung. Zudem müssen alle klinischen Symptome behoben werden, die das kardiovaskuläre System zusätzlich belasten könnten, z.B. Anämie und Elektrolytstörungen.

Weitere Formen der CT-induzierten Kardiotoxizität

Die Risikofaktoren für CT-induzierte Kardiotoxizitäten sind vielfältig (Tabelle 3).

Bei knapp 2% aller Patienten, die mit 5-Fluorouracil-haltiger Chemothe-

rapie behandelt werden, kommt es zu Myokardischämien. Diese können von ST-Streckenveränderungen im EKG über pektanginöse Beschwerden bis zum tödlichen Myokardinfarkt reichen. Darüber hinaus steigt das Risiko bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung auf bis zu 15% an. Auch in der Kombination mit Cisplatin, das selbst ein Risiko für Myokardischämien birgt, steigt das Risiko weiter an. Eine Risikoreduktion durch die Applikation von Nitraten bzw. Kalziumantagonisten oder durch Umstellung auf wöchentliche Applikationsschemata ist beschrieben, aber nicht gesichert. Auch die Kombination mit Folsäure scheint keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Myokardischämien zu bringen. Deshalb besteht oft im Therapieabbruch die einzige Option bei Patienten mit Myokardischämien induziert durch 5-FU oder seine oralen Derivate wie Capecitabine oder UFT.

Eine weitere Kombination mit deutlich erhöhtem Risiko für Myokardischämien ist die von Cisplatin mit Vincaalkaloiden. Für die Kombination Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin sind Raten von pektanginösen Beschwerden von bis zu 40% beschrieben.

Herzrhythmusstörungen werden vor allem bei Applikation von 5-FU, Anthrazyklinen und Paclitaxel beobachtet. Hierbei handelt es sich in der Regel



um selbstlimitierende supraventrikuläre Arrhythmien, Blockbilder oder Bradykardien.

Kreislaufdysregulationen mit Hypotension bis zum Schock werden dosisabhängig bei verschiedenen Zytokinen, wie Interleukin, Interferon oder TNF, beobachtet, die auf vasoreaktiven Mechanismen beruhen. Hypotone Reaktionen können außerdem bei Paclitaxelapplikation im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion auf das Lösungsmittel Cremophor® beobachtet werden. Bei der Applikation von monoklonalen Antikörpern stellt die Kreislaufdysregulation mit Hypotension im Rahmen einer Zytokinausschüttung mit Fieber, Schüttelfrost, Bronchospasmus und Hypoxie zu den potentiellen unerwünschten Ereignissen.

Unter Therapie mit All-trans-Retinsäure (ATRA) kann es im Rahmen des sog. „ATRA-Syndromes“ neben Fieber, Dyspnoe und pulmonalen oder peripheren Ödemen auch zu myokardialen Problemen bis zum Herzversagen kommen. Dieses Syndrom tritt meist innerhalb der ersten 2 Therapiewochen einer AML M3 auf und spricht auf hochdosierte Steroidtherapie gut an.

Seltenere kardiovaskuläre Komplikationen durch Chemotherapie sind die Perikardtampnade oder Endokardfibrose bei Busulfan, die hämorrhagische Myokarditis bei Cyclophosphamid, Bradyarrhythmien bei Thalidomid und Paclitaxel, Raynaud-Symptomatik bei Vinblastin und in neuerer Zeit auch die QT-Zeit-Verlängerung oder Torsades de Pointes bei Arsenitrioxid.

Nicht direkt CT-induziert, aber dennoch bei hämatologischen und onkologischen Patienten von Bedeutung ist die durch supportive Maßnahmen oder Strahlentherapie induzierte Kardiotoxizität. 5-HT₃-Antagonisten können in seltenen Fällen Bradykardien oder AV-Blöcke auslösen und unter Wachstumsfaktorapplikation, wie z.B. G-CSF, kann es in wenigen Fällen zu Perikardergüssen kommen. Die Perikarditis und der Perikarderguss sind die häufigsten kardialen Nebenwirkungen einer Mediastinalbestrahlung. Nachdem trotz moderner Techniken und Dosisfraktionierung die Schädigung der Koronararterien und aller drei Schichten der Herzwand durch

Strahlentherapie in zahlreichen Studien berichtet wurde, wird die früher häufige angewandte Therapieoption Mediastinalbestrahlung, z.B. bei M. Hodgkin, zunehmend selektiver eingesetzt. Eine überproportionale Steigerung der Toxizität von potentiell kardiotoxischen Chemotherapeutika in der Kombination mit Strahlentherapie wurde wiederholt beobachtet.

Ausblick

Die CT-induzierte Kardiotoxizität kann sich entsprechend der großen Zahl an verschiedenen Zytostatika in sehr unterschiedlichen Formen, wie der Kardiomyopathie, Myokardischämie, Perikarditis oder Rhythmusstörungen manifestieren. Da der wichtigste Risikofaktor für Kardiotoxizität – die kardiale Vorerkrankung, in der westeuropäischen Bevölkerung eine hohe Inzidenz aufweist, ist eine Evaluation der kardialen Funktionen eines Patienten vor einer potentiell kardiotoxischen Chemotherapie von grundlegender Bedeutung. Die gilt insbesondere auch vor dem Hintergrund der zunehmend älteren Patientenpopulation.

Noch immer liegt in der Prävention der Kardiotoxizität die entscheidende Bedeutung, da therapeutische Optionen nur begrenzt zur Verfügung stehen. Das engmaschige Monitoring mittels Echokardiographie und zukünftig auch vermehrt mit früheren Markern, wie Troponin I oder BNP, ist unter Anthrazyklin-Therapie unverzichtbar, um eine Kardiomyopathie frühzeitig, d.h. vor der klinischen Evidenz zu erkennen und die Tumortherapie gegebenenfalls beenden oder anpassen zu können. Mit den liposomalen Anthrazyklinen besteht eine Applikationsform, bei der es gelungen ist, das kardiale Toxizitätsrisiko erheblich zu senken ohne signifikante Defizite in der Effektivität zu bewirken. Allerdings führt die veränderte Pharmakokinetik zu grundsätzlich anderen Nebenwirkungsprofilen, wie z.B. der Hauttoxizität bei Caelyx®. Substanzen zur Prophylaxe der Kardiomyopathie, wie das Zytoprotektivum Dexrazoxan werden derzeit nur in definierten Risikosituation empfohlen. Dexrazoxane ist in Deutschland jedoch nicht zugelassen. Es bleibt somit weiterhin ein großer Bedarf an prophylaktischen Maßnahmen zur Vermeidung

und an therapeutischen Optionen bei Manifestation einer CT-induzierten Kardiotoxizität.

Literatur:

1. Cardinale D et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–54.
2. Marchandise B et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989; 118: 92–8.
3. O'Brien ME et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15: 440–9.
4. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 322–9.
5. Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist*. 2003; 8: 17–24.
6. Schober C et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1993; 72: 2242–7.
7. Swain SM, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130: 1–7.
8. Torti FM et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res*. 1986; 46: 3722–7.
9. Yeh ET et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004; 109: 3122–31.
10. Harris L et al. TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 25–36.
11. Keller AM et al. Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared to Vinorelbine or Mitomycin C Plus Vinblastine in Women With Taxane-Refractory Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: in press.

Autoren:

Dr. K. Oechsle, Prof. Dr. C. Bokemeyer
Abteilung für Hämatologie/Onkologie/
Immunologie/Rheumatologie
Medizinische Klinik II
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen
E-Mail: carsten.bokemeyer@med.uni-tuebingen.de

Für den Arbeitskreis Supportive
Maßnahmen in der Onkologie (ASO)
innerhalb der Deutschen Krebsgesell-
schaft (DKG) und der Multinational
Association of Supportive Care in Cancer
(MASCC). www.onkosupport.de