

# Management Chemotherapie-induzierter Kardiotoxizität

Prof. (Steinbeishochschule Berlin) Dr. Dirk Hempel, Onkologisches Zentrum Donauwörth



*Viele onkologische, antineoplastische Wirkstoffe schädigen das Myokard. Die Kardiotoxizität kann stark ausgeprägt und im weiteren Verlauf therapiebegleitend sein. Verbindliche Richtlinien für Parameter zur Diagnose und zum Monitoring dieser gravierenden Nebenwirkung fehlen. Wir haben in unserer onkologischen Einrichtung umfangreiche und gute Erfahrungen mit dem kardialen Marker NT-proBNP gemacht. Der folgende Beitrag beschreibt anhand eines konkreten Falls aus unserer Praxis, wie NT-proBNP das Management kardiologisch auffälliger Patienten unter kardiotoxischer Chemotherapie unterstützen kann.*

Kardiotoxisch wirken zum einen klassische Chemotherapeutika wie

- Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin, Daunorubicin, Idarubicin)

- Anthraquinone (Mitoxantron)
- Alkylantien (Cyclophosphamid, Ifosfamid)
- antimikrotubuläre Substanzen (Docetaxel).

Aber auch neuere, zielgerichtete Wirkstoffe spielen bezüglich Kardiotoxizität eine große Rolle. Dazu zählen besonders

- die Her2neu-bindenden monoklonalen Antikörper/Konjugate Trastuzumab, Pertuzumab und TDM1, deren Therapie häufig über viele Jahre erfolgt
- die (Rezeptor-) Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie z. B. Sunitinib und Imatinib
- die Proteasomen-Inhibitoren Bortezomib und Carfilzomib.

Die Kardiotoxizität, insbesondere unter Anthrazyklin-Therapie, kann akut, früh oder chronisch auftreten. Bei kardialen Sympto-

men unmittelbar nach der Applikation spricht man von einer Akuttoxizität. Sie äußert sich v. a. in supraventrikulären Herzrhythmusstörungen oder in einer vorübergehenden Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 55 %.<sup>1</sup> Betroffen davon sind < 1 % der Patienten. Bei Auftreten der LVEF-Reduktion innerhalb des ersten Behandlungsjahres handelt es sich um eine Frühmanifestation. Eine LVEF-Reduktion, die sich Jahre nach der Therapie (im Mittel nach sieben Jahren) zeigt, kennzeichnet eine Spättoxizität und manifestiert sich klinisch oft als Herzinsuffizienz (HI).<sup>7,8</sup> Die chronische Form der Anthrazyklin-induzierten HI betrifft ca. 10 % der entsprechend therapierten Patienten über 65 Jahre.<sup>9</sup>

## Etablierte Strategien fehlen

Derzeit existieren keine gesicherten Strategien bzw. prädiktiven Scores, um festzustellen, welche Patienten unter Anthrazyklin-Therapie einen anhaltenden Myocytenschaden entwickeln und eine irreversible kardiale Dysfunktion davontragen. Dementsprechend schwanken die Angaben zur Inzidenz einer chronischen Kardiotoxizität z. B. bei einer Kumulativdosis Doxorubicin von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche mit 4–36 % erheblich.<sup>1,2</sup> Um diese Patienten zu identifizieren, könnten Biomarker, wie die natriuretischen Peptide (BNP, NT-proBNP) und die kardialen Troponine, hilfreich sein.<sup>1</sup>

Die Entwicklung einer chronischen, therapieassoziierten Kardiotoxizität wird begünstigt durch<sup>1</sup>

- die allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes, Rauchen und Adipositas
- eine präexistente HI
- eine Bestrahlung im Thoraxbereich
- die Kumulativdosis applizierter Anthrazykline
- eine genetische Prädisposition.

Aus diesem Grund empfehlen die Leitlinien der European Society of Cardiology eine risikoadaptierte Verlaufskontrolle entsprechend der o. g. Risikofaktoren bei Behandlung mit kardiotoxischen, antineoplastischen Substanzen. Als Goldstandard hierfür gilt die Echokardiografie, deren prädiktiver Wert für das Auftreten therapieassoziiert Kardiomyopathien bei Tumorpatienten allerdings kontrovers diskutiert wird. Gleiches gilt für die diesbezügliche Aussagekraft kardialer Biomarker.

Gesichert dagegen ist, dass der Plasma-NT-proBNP-Wert gut mit der Prognose von Patienten mit akuter bzw. chronischer HI korreliert und in diesem Fall die Therapiesteuerung unterstützt.<sup>3-6</sup> In der COPERNICUS-Studie hatten HI-Patienten mit einem NT-proBNP-Wert über 1767 pg/ml eine signifikant höhere Ein-Jahres-Mortalität von 22 % versus 7 %. Auch die „all-cause mortality“ war höher, genauso wie die Hospitalisierungsrate wegen exazerbierter HI (38 % versus 19 %).<sup>6</sup> Andere Studien kommen diesbezüglich zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>3</sup>

### Eigene Erfahrungen

Die gegen Her2neu gerichteten Antikörpertherapien sind für Patientinnen, deren Mammakarzinome eine Her2neu-Überamplifikation zeigen, überlebenswichtig. Die Therapie zu unterbrechen oder abzusetzen ist daher aus onkologischer Sicht unerwünscht. Andererseits aber muss auf klinisch relevante kardiotoxische Nebenwirkungen reagiert werden. Unserer Erfahrung nach eignet sich die Messung von NT-proBNP in Verbindung mit der Echokardiografie und der Klinik gut zum Management von Patientinnen mit metastasiertem Her2neu-positivem Brustkrebs, die im Verlauf einer Antikörperbasierten „Langzeittherapie“ bereits Zeichen einer HI entwickeln.

Das Fallbeispiel demonstriert, wie wir diese Herausforderung in unserer onkologischen Praxis handhaben (s. a. Abb. auf S. 10).

Wir behandelten eine inzwischen 35-jährige Frau, bei der im Dezember 2009 ein

Her2neu-positives Mammakarzinom links diagnostiziert wurde. Sie erhielt eine primär-systemische Chemo-Immuntherapie (Taxtore / Cyclophosphamid + Trastuzumab), anschließend wurden die Brust und die axillären Lymphknoten links entfernt. Die pathologische Untersuchung ergab folgenden Befund: fortgeschrittenes Tumorstadium ypT3 ypN3a V1 Pn1 R0 cM0 G3, Östrogenrezeptor (ER) und Progesteronrezeptor (PR) jeweils 90 % positiv (12/12 IRS\*) und Her2neu stark überexprimiert (3+). Es folgten die Nachbestrahlung des axillären Lymphabflussbereiches, die Komplettierung der adjuvanten Trastuzumab-Therapie für insgesamt 12 Monate sowie die Einleitung einer antihormonellen Behandlung.

2012 erfolgte die Brustrekonstruktion links, kombiniert mit Reduktionsplastik der rechten Mamma. Hierbei fand sich ein Mammakarzinom pT2 pN1a (1/2) L0 V0 Pn0 R0 G2 mit ER/PR negativ aber wiederum Her2neu 3+. Nach brusterhaltender Therapie mit Axilladisektion erhielt die Patientin erneut eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid (Wiederholung alle 22 Tage), gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel in wöchentlichen Abständen unter Hinzunahme von Trastuzumab. Im Anschluss daran fand eine Radiatio auf der kontralateralen Seite unter Fortführung der Trastuzumab-Behandlung für 12 Monate statt.

Im April 2014 entwickelten sich ein maligner Pleuraerguß rechts, malignom-suspekte Perikardherde sowie ein 1 cm großer Perikarderguss. Die Zellen waren ER 4/12, PR 4/12 und Her2neu 3+. Die LVEF lag bei 70 %. Es erfolgte eine Pleurodese mit Einleitung einer palliativen Behandlung (Docetaxel + Trastuzumab/Pertuzumab), wodurch sich der Perikarderguss komplett zurückbildete.

Im Januar 2015 stellte sich die Patientin mit Stenokardien (Angina Pectoris) bei erhöhtem Troponin (hs-TnT 63 pg/ml) vor. Der Herzkatheter ergab keine hämodynamisch relevante Koronarstenose. Die Her2neu-gerichtete Therapie wurde fortgeführt. Der

gleichzeitig ermittelte NT-proBNP Wert lag bei 531 pg/ml und stieg im Verlauf kontinuierlich auf 970 pg/ml (Februar) bzw. 1931 pg/ml (März). Der Kreatinin-Wert war mit 0,9 mg/dl im Normbereich, die LVEF nach Simpson lag bei 59 %. Die Patientin war klinisch beschwerdefrei.

Im Mai 2015 stellte sich die Patientin mit Kurzatmigkeit vor, NT-proBNP war auf 5492 pg/ml angestiegen, die LVEF (Simpson) auf 35 % abgesunken. In der Bildgebung zeigte sich eine deutliche pulmonal-venöse Stauung, der Blutdruck lag bei 100/70 mmHg. Daraufhin brachen wir die Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab ab und leiteten eine diuretische Behandlung unter niedrig dosiertem Ramipril und Bisoprolol ein. Die NT-proBNP-Konzentration lag im Juni bei 4591 pg/ml und im Dezember bei 582pg/ml.

Nachdem NT-proBNP im Februar 2016 nur noch 353 pg/ml und die LVEF nach Simpson 55 % betrug, entschlossen wir uns zur Wiederaufnahme einer Her2neu-gerichteten Therapie mit TDM1 (Trastuzumab-Emtansin) unter gleichzeitiger Gabe von Bisoprolol 2,5 mg/d, Ramipril 2,5 mg/d und Spironolacton 25 mg/d.

Wir testen die Patientin seither weiterhin regelmäßig vor jedem neuen Therapiezyklus. Die NT-proBNP-Werte lagen bisher stabil zwischen 94–187 pg/ml. Die Patientin befindet sich nach ihrem letzten Staging im April 2017 weiterhin in einer kompletten Remission. Die Behandlung mit TDM1 wird unverändert fortgesetzt, ebenso die Bestimmung von NT-proBNP vor jedem erneuten Therapiezyklus.

### Unser Vorgehen

Die Messung von NT-proBNP unterstützt uns dabei, therapieinduzierte kardiotoxische Krisen unserer Krebspatienten zu erkennen und den Erfolg medizinischer Gegenmaßnahmen zu überwachen. Deshalb ist dieser Parameter für unsere ärztliche Arbeit unverzichtbar geworden. Wir setzen ihn nicht nur, wie beschrieben, zum kardiologischen Monito-

Verlauf	Symptome, Diagnostik und Behandlung
Dezember 2009	<b>Diagnose:</b> Mammakarzinom links ER und PR positiv, Her2neu-positiv (3+); Grading 3 <b>Behandlung:</b> Primärsystemische Chemo-Immuntherapie + Operation + Nachbestrahlung + Weiterführung der adjuvanten Trastuzumab-Therapie für insgesamt 12 Monate + Beginn antihormonelle Behandlung
2012	<b>Diagnose:</b> Mammakarzinom rechts ER und PR negativ, Her2neu-positiv (3+); Grading 2 <b>Behandlung:</b> Operation + adjuvante Chemotherapie + Bestrahlung + Trastuzumab-Therapie über insgesamt 12 Monate
April 2014	<b>Diagnose:</b> Maligner Pleuraerguss + Perikarderguss (Her2neu-positiv) LVEF 70 % <b>Behandlung:</b> Pleurodese + palliative Chemotherapie inkl. Her2neu-gerichteter Therapie. Im Verlauf komplette Rückbildung des Perikardergusses
Januar 2015	<b>Symptom:</b> Angina Pectoris <b>Labor:</b> hs-TnT 63 pg/ml; Herzkatheter ohne relevanten Befund <b>NT-proBNP 531 pg/ml</b> <b>Behandlung:</b> Fortführung der Her2neu-gerichteten Therapie
Februar 2015	<b>Symptom:</b> Klinisch beschwerdefrei <b>Labor:</b> NT-proBNP 970 pg/ml <b>Behandlung:</b> Fortführung der Her2neu-gerichteten Therapie
März 2015	<b>Symptom:</b> Klinisch beschwerdefrei <b>Labor:</b> NT-proBNP 1931 pg/ml <b>Behandlung:</b> Fortführung der Her2neu-gerichteten Therapie
Mai 2015	<b>Symptom:</b> Kurzatmigkeit <b>Diagnose:</b> LVEF 35 %; sichtbare pulmonal-venöse Stauung <b>Labor:</b> NT-proBNP 5492 pg/ml <b>Behandlung:</b> Abbruch der Her2neu-gerichteten Therapie + Diurese
Juni 2015	<b>Labor:</b> NT-proBNP 4591 pg/ml <b>Behandlung:</b> Diuretische Therapie
Dezember 2015	<b>Labor:</b> NT-proBNP 582 pg/ml <b>Behandlung:</b> Diuretische Therapie
Februar 2016	<b>Diagnose:</b> LVEF 55 % <b>Labor:</b> NT-proBNP 353 pg/ml <b>Behandlung:</b> Wiederaufnahme der Her2neu-gerichteten Behandlung unter kardioprotektiver und diuretischer Therapie
Seit Februar 2016	<b>Diagnose:</b> Komplette Remission (Stand April 2017) <b>Labor:</b> NT-proBNP-Bestimmung vor jedem Therapiezyklus NT-proBNP 94–187 pg/ml

**Zusammenfassung des beschriebenen Fallbeispiels**

ring im Rahmen einer Her2neu-Antikörpertherapie ein. Vielmehr führen wir bei jedem Patienten einige Tage vor Start einer potentiell kardiotoxischen Chemotherapie eine NT-proBNP-Bestimmung durch. Anhand dieses Ausgangswertes und der von uns erhobenen basalen Risikofaktoren (frühere HI, LVEF < 50 % oder hoher NT-BNP-Wert, Hinweise auf frühere koronare Herzerkrankung oder auf Klappenvitien, Nachweis einer hypertensiven Herzerkrankung, signifikante Arrhythmien etc.) entscheiden wir individuell über die Intensität der Überwachung. Nach unseren Erfahrungen eignet sich NT-proBNP auch bei kardiotoxischer Chemotherapie als frühzeitiger HI-Marker. Patienten, die vor oder während der Chemotherapie klinische Zeichen einer HI zeigen, werden auch in den dreimonatigen Nachsorgeintervallen auf NT-proBNP getestet.

\* IRS: Immunreaktiver Score

**Literatur**

- 1 Zamorano JL et al: European Heart Journal (2016); 37: 2768–2801
- 2 Steinherz LJ et al: JAMA (1991); 266:1672–1677
- 3 Von Hoff DD et al: Ann Intern Med (1979); 91:710–717
- 4 Swain SM et al: Cancer (2003); 97:2869–2878
- 5 Schlitt A et al: Deutsches Ärzteblatt (2014); 111(10): 161–168
- 6 Richards AM et al: Australia-New Zealand Heart Failure Group. J Am Coll Cardiol (2001); 37:1781–1787
- 7 Bettencourt P et al: Circulation (2004), 110: 2168–2174
- 8 Shou M. et al: Am Heart J (2007); 154:123–129
- 9 Hartmann F et al: Circulation (2004); 110:1780–1786

**Korrespondenzadresse**



Prof. (Steinbeishochschule Berlin)  
Dr. med. Dirk Hempel  
Leitung Onkologisches Zentrum  
Neudegger Allee 10  
86609 Donauwörth  
info@onkologiezentrum.com  
www.onkologiezentrum.com