

Akutes Koronarsyndrom mit ST-Senkung, Synkope und Vorhofflimmern

Giuseppe Cocco^a, Hans O. Gloor^b

^a Praxis für Kardiologie FMH, Rheinfelden, ^b Kardiologie FMH, Hirslanden Klinik Aarau

Summary

Acute coronary syndrome with marked ST downsloping, syncope and atrial fibrillation in a female patient treated with trastuzumab

We report a severe cardiac complication in a 63-year-old female patient under treatment with trastuzumab. After experiencing syncope she complained of chest pain. The ECG revealed rapid paroxysmal atrial fibrillation and marked ST downsloping in V₅₋₆. The echocardiogram revealed dyskinesic motion in the middle anterior and lateral segment of the left ventricle, with 42% LVEF. The ECG changes resolved within minutes while the dyskinesia and low LVEF disappeared within hours. Troponin T was slightly elevated for a few hours. The cardiac pathology resembled either acute coronary syndrome or, to some extent, stress cardiopathy. The follow-up served to rule out coronary artery disease, coronary spasm or pathological elevation of catecholamines. However, trastuzumab may, by blocking the HER2 receptor, impair permeability of the myocardial mitochondria. The ensuing pathology is very similar to that of myocardial reperfusion injury, a condition which also induces arrhythmias, myocardial ischaemia and dyskinesia. In conclusion, trastuzumab may induce a cardiac syndrome resembling acute myocardial ischaemia.

Fallbeschreibung

Bei einer 58jährigen Patientin wurde ein HER2-Rezeptor-positives Mammakarzinom ohne Fernmetastasen diagnostiziert. Es wurde eine rechtsseitige Teilmastektomie mit axillärer Lymphknoten-Entfernung durchgeführt. Danach erfolgten eine lokale Radiotherapie und eine Chemotherapie (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil). Während fünf Jahren folgte eine Behandlung mit Tamoxifen (20 mg/Tag), und später Goserelin (3,6 mg subkutan jede vierte Woche). Eine milde Hypertonie und Dyslipidämie wurden in Februar 2006 diagnostiziert. Die Patientin bekam Valsartan (160 mg/Tag), Metoprolol Retard (50 mg/Tag) und Atorvastatin (10 mg/Tag). Im November 2006 wurden Metastasen des Mammakarzinoms erkannt: zwei in der Wirbelsäule und eine in der Lunge. Eine echokardiographische Untersuchung zeigte einen normalen linken Ventrikel mit einer 65prozentigen Auswurfraction (LVEF). Die Therapie mit Trastuzumab (4 mg/kg/Woche) wurde sofort begonnen, ohne subjektive Nebenwirkungen. Vier Tage nach der fünften Trastuzumab-Injektion trat eine mittelschwere Ruhe Angina pectoris auf. In den folgenden Tagen hatte die Patientin zwei Binahe-Synkopen.

Die inzwischen 63jährige Patientin kam zur Kontrolle. Der kardiovaskuläre Status und das EKG waren unauffällig. Jedoch trat während der echokardiographischen Untersuchung ohne Vorwarnung eine kurze Synkope auf. Im Liegen war der Puls arrhythmisch und nicht messbar (im EKG >120/min.), der Blutdruck war 138/60 mm Hg. Das monitorisierte EKG (Abb. 1 ) zeigte ein tachykardes Vorhofflimmern mit seltenen ventrikulären Extrasystolen, und eine bis 5 mm horizontale ST-Senkung in V₅₋₆. Das Echokardiogramm zeigte eine Hypokinesie des mittleren, anterolateralen Teils des linken Ventrikels und die LVEF war mit 42% leicht eingeschränkt. Wieder bei Bewusstsein, klagte die Patientin über eine mittelstarke Angina pectoris. Nitroglycerin (2×0,8 mg sublingual) hatte eine geringe Wirkung. Das Vorhofflimmern konvertierte zum Sinusrhythmus innert drei Minuten. Die ST-Senkung verschwand nach fünf Minuten. Die D-Dimere, CK, Glukose, K⁺, Na⁺ und Kreatinin waren normal. Troponin T war leicht erhöht (0,099 ng/mL, Referenz <0,0011). Nach drei Stunden hatte sich die Kinetik des linken Ventrikels normalisiert, die LVEF war 50% und Troponin T war negativ. In einer 24stündigen Urinsammlung fanden wir keinen Katecholamin-Überschuss. Drei Tage später zeigte eine Ventrikulographie eine normale Grösse und Kinetik des linken Ventrikels. Die LVEF war 59%. In der Koronarographie waren die Koronargefässe normal konfiguriert und ohne relevante Stenosen. Sieben Tage später wurde, in einem dynamischen 24-Stunden-EKG, ein Sinusrhythmus mit seltenen supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen registriert. Die ST-Strecke war normal. In der Stressechokardiographie wurde die Belastung wegen muskulärer Erschöpfung abgebrochen. Die Herzfrequenz nahm um 84% zu. Die Patientin hatte keine Angina pectoris und die ST-Morphologie war normal. Es wurde keine Dyskinesie gesehen und die LVEF nahm von 54% auf 57% zu. Vierzehn Tage später konnte ein Phäochromozytom mit einer Metajodobenzylguanid-Szintigraphie ausgeschlossen werden.

Trastuzumab wurde mit einer anderen Therapie ersetzt. Die Patientin blieb unter Therapie mit Aspirin Cardio 100 (1/die), Metoprolol Retard (2×100 mg/die), Valsartan 160 mg plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid und Atorvastatin (40 mg/die) kardiologisch beschwerdefrei.

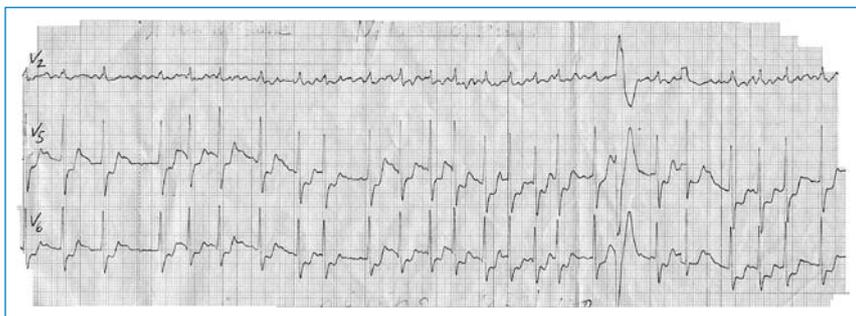


Abbildung 1
EKG der Patientin während der Synkope (ST-Senkung bei Vorhofflimmern).

Diskussion

In den klinischen Studien mit Trastuzumab bei der Behandlung metastasierender Mammakarzinome wurden Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Myokardischämie und Hypertonie beobachtet [1–3]. Bei 4,3% dieser Patientinnen musste Trastuzumab wegen einer «symptomatischen kardialen Dysfunktion oder einer anderen Kardiotoxizität» abgesetzt werden [1,5]. Experten behaupten, dass die Trastuzumab-induzierte kardiale Dysfunktion «meistens mild und im Wesentlichen reversibel» sei [2]. Levine warnt jedoch, dass «nur die Erfahrung Klarheit über die reelle Trastuzumab-Kardiotoxizität bringt» [4]. Eine Publikation beschreibt eine Trastuzumab-induzierte ventrikuläre Tachykardie [6]. Wir beschreiben eine Trastuzumab-induzierte Synkope mit einem tachykarden Vorhofflimmern, mit einer Myokardischämie mit einer deutlichen ST-Senkung in V₅₋₆, mit einer linksventrikulären Dyskinesie und einer reduzierten LVEF. Die Pathologie lässt differentialdiagnostisch an ein akutes Koronarsyndrom oder eine Stresskardiopathie denken.

Literatur

- 1 Hudis CA. Trastuzumab – Mechanism of action and use in clinical practice. 2007;357:39–51.
- 2 Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with Trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast*. 2004;13:173–83.
- 3 FDA safety alert: Herceptin (Trastuzumab). Rockville, Md.: Food and Drug Administration, 2005. (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Herceptin>).
- 4 Levine MN. Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell. *J Clin Oncology*. 2005;31:7775–6.

Ätiologie der Trastuzumab-Kardiotoxizität

Die Morphologie der ST-Senkung ist atypisch für eine spastische Myokardischämie. Die Koronarthorographie hat eine koronarsklerotische Ätiologie ausgeschlossen. Die Lokalisation der Dyskinesie ist atypisch für eine Stresskardiopathie [7]. Ein Katecholamin-Überschuss wurde ausgeschlossen. Andererseits ist der HER2-Rezeptor essenziell für die normale Entwicklung des Herzens [1]. Er ist ebenfalls in den Kardiomyozyten essenziell für die mitochondriale Abschwächung der oxidativen Stresswirkung. Trastuzumab antagonisiert den HER2-Rezeptor und kann somit eine Permeabilitätsstörung und Dysfunktion der mitochondrialen Funktion verursachen. Diese Dysfunktion ist ähnlich jener der kardialen Pathologie nach Wiedereröffnung einer verschlossenen Koronararterie [8].

Empfehlung

Bei einer Patientin, die mit Trastuzumab behandelt wird, sollte das Auftreten einer Arrhythmie und/oder einer Myokardischämie mit einem dynamischen EKG und einer Stressechokardiographie abgeklärt werden. Eine kardioprotektive Therapie [8] wäre die beste Behandlung einer allfälligen Pathologie.

Danksagung

Wir danken Frau N. Rochat, Holtmed Scanning Services in Pully, für die Beurteilung der elektrokardiographischen Befunde.

Korrespondenz:
Dr. med. Giuseppe Cocco
PF 119
Marktgasse 10A
CH-4310 Rheinfelden
praxis@cocco.ch

- 5 HERA (HERceptin adjuvant). Trial home page (http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/HerceptinDDL_0805_FINAL.pdf).
- 6 Ferguson C, Clarke J, Herity NA. Ventricular tachycardia associated with Trastuzumab. *N Engl J Med*. 2006;354:648–9.
- 7 Cocco G, Chu D. Stress induced cardiomyopathy, a review. *Eur. J Int. Med*. 2007;18:369–79.
- 8 Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121–35.