

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Fallquiz

Grasmuk-Siegl E, Valipour A

Journal für Pneumologie 2019; 7 (2), 22-24

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Fallquiz

E. Grasmuk-Siegl, A. Valipour

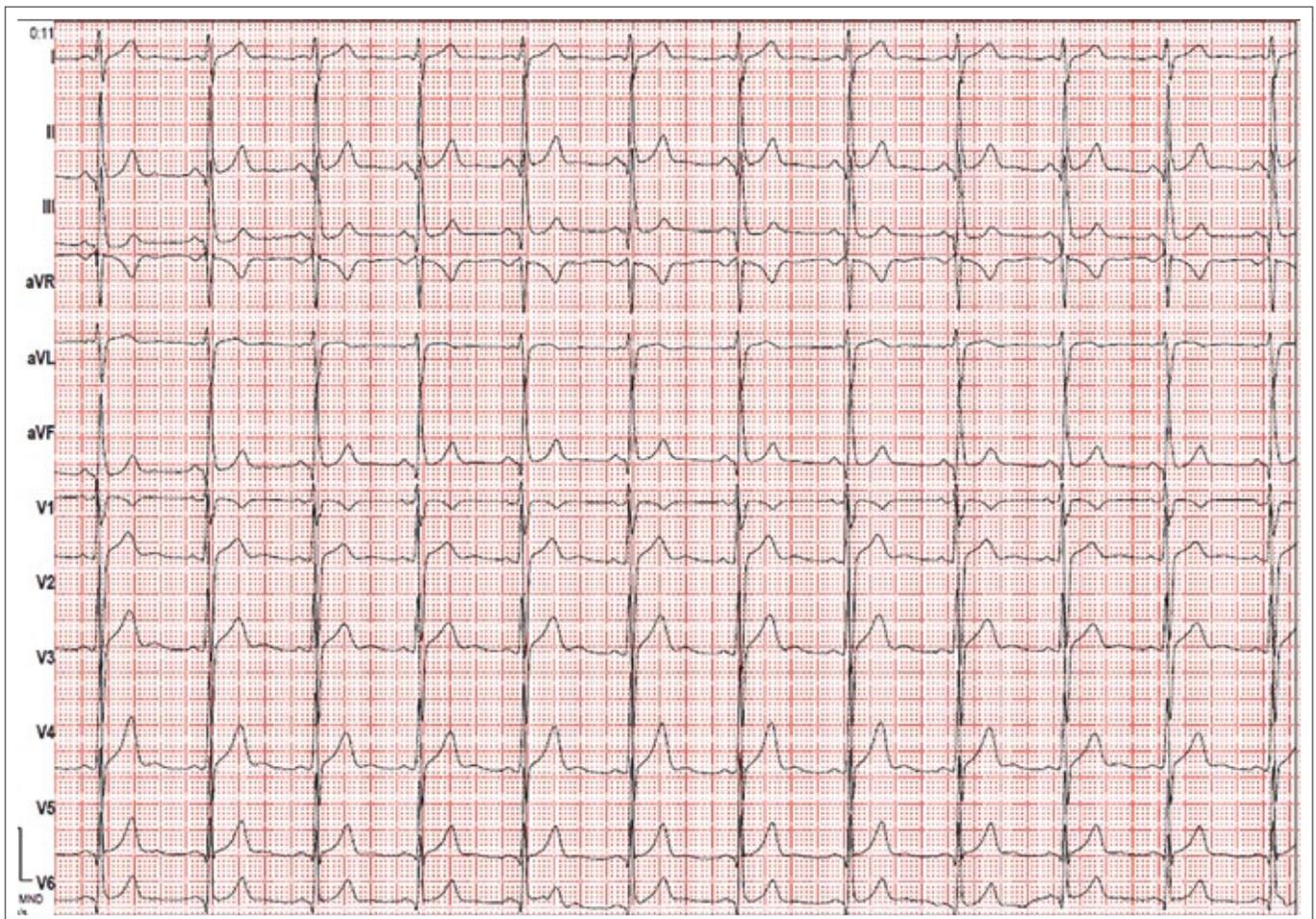
Vorstellungsgrund

Bei einem in der pneumo-onkologischen Ambulanz in Betreuung befindlichen Patienten (37 Jahre, Jg. 1982) fällt im Rahmen einer Routinekontrolle eine deutlich erhöhte Serum-CK von 2746 U/L (Sollwert: 0–190 U/L), begleitet von einer dezenten CK-MB-Erhöhung von 40 U/L (Sollwert: 0–24 U/L) auf. Der relativ junge Patient gibt an, am vergangenen Wochenende einen Laminatboden verlegt zu haben und dabei vor allem gebückt und kniend gearbeitet zu haben. Da weder eine klassische AP-Symptomatik noch eine kardiale Voranamnese zu erheben war, konnte zunächst von einer benignen CK-Erhöhung durch muskuläre Belastung ausgegangen werden, wie sie auch nach exzessiver sportlicher Betätigung auftritt.

In der Folgeuntersuchung wenige Tage danach zeigte sich jedoch das Serum-CK ohne neuerliche körperliche Belastung weiter steigend. Neu dazu kam eine Troponin-I-Auslenkung von 0,085 µg/L (Sollwert: < 0,045 µg/L).

Befunde

EKG: Abbildung 1



Krankengeschichte

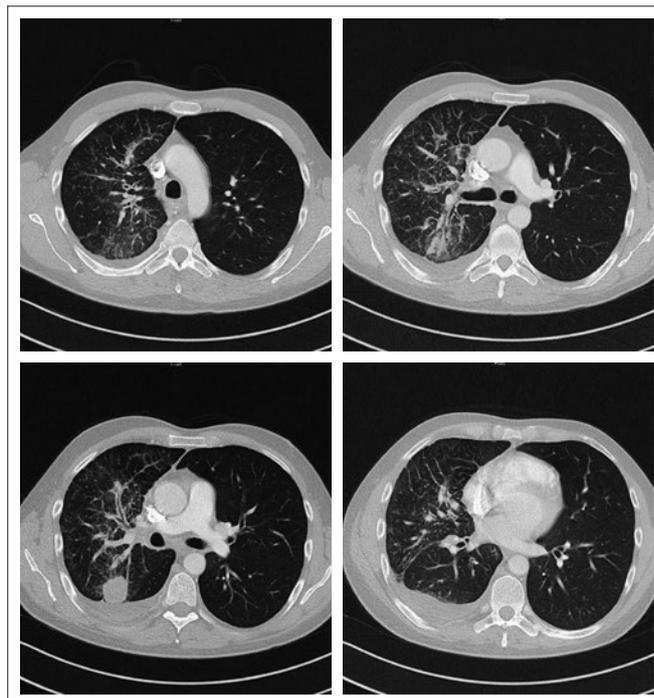
Kardiale oder andere internistische Vorerkrankungen sowie kardiale Risikofaktoren sind bei diesem Patienten nicht bekannt. Ein Jahr zuvor wurde ein Adenokarzinom im rechten Lungenoberlappen diagnostiziert. Aktuell befindet sich der Patient aufgrund eines malignen Pleuraergusses im Stadium IV (T4N2pM1a). In der nachbestimmten PD-L1-Immunhistochemie waren 60 % der Tumorzellen positiv.

Als Therapie erhielt der Patient bisher:

- 6 Zyklen Cisplatin/Pemetrexed – complete response
- Pemetrexed Erhaltung für 8 Monate – mixed response
- Pembrolizumab/ Pemetrexed für weitere 3 Monate – progressive disease

Nach letzlichem Progress erhielt der Patient im Studiensetting eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination mit Durvalumab und einem CD73-Inhibitor.

Radiologie: Abbildung 2



Labor: Tabelle 1

Tabelle 1

Leukozyten	↔	7,07 G/L	D-Dimer	↔	0,38 mg/L
Thrombozyten	↔	297 G/L	CK	↑↑	2814 U/L
Hämoglobin	↔	14,3 g/dL	CK-MB	↑	39 U/L
CRP	↑	7,2 mg/L	Troponin I	↑	0,085 µg/L
GPT	↔	40 U/L			

■ Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?

- NSTEMI
- Immunmedierte Myokarditis
- Tako-Tsubo-Syndrom
- Kardiale Beteiligung einer Lymphangiosis carcinomatosa
- Pemetrexed-bedingte Schädigung des Reizleitungssystems

■ Beschreibung und Diskussion des Falls

Mit der Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) für die Therapie des metastasierten Lungenkarzinoms gelang eine entscheidende Erweiterung der therapeutischen Optionen neben der konventionellen zytostatischen Behandlung. Mit den neuen Therapien kam auch die Herausforderung neuer Arzneimittelnebenwirkungen, allen voran die immunmedierte, infiltrativ-lymphogene Inflammation von unterschiedlichen Organsystemen. PD- (L) 1-Inhibitoren verursachen abhängig von der Tumorentität und der verabreichten Formulierung in bis zu 85 % der Fälle diese ICI-bedingten Inflammationen mit entsprechenden – meist reversiblen – Organschäden. Bei jedem fünften betroffenen Patienten ist ein Wechsel der Therapie notwendig [1]. Meist sind Haut, Schilddrüse oder Leber von den immunmedierten Reaktionen betroffen. Kardiovaskuläre immunmedierte Nebenwirkungen treten bei weniger als 0,1 % der Patienten mit ICI-Therapie auf und gehören somit zu den seltenen Nebenwirkungen [2]. Das Risiko, eine immunmedierte Myokarditis zu erleiden, ist bei Kombinationstherapien mit zwei ICI (z. B. PD-1-Inhibitor + CTLA4-Inhibitor) wesentlich höher [3].

Im Mittel tritt eine immunmedierte Myokarditis einen Monat nach Therapiebeginn auf. Wie bei allen ICI-bedingten immunvermittelten Nebenwirkungen kann es jedoch auch bis zu drei Monate nach Ende der Therapie zum Auftreten von Symptomen kommen [4].

An eine immunmedierte Myokarditis ist im oben erwähnten zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie sowie der klinischen Manifestation durch entsprechende AP-Symptomatik, Zeichen einer Herzinsuffizienz oder neue Arrhythmien zu denken. Hilfestellung bieten Parameter wie (NT-pro-) BNP oder Troponin. Das kardiale MRT stellt den Goldstandard in der nicht-invasiven Diagnostik einer Myokarditis da [5]. Eine Echokardiographie zur Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion kann zusätzlich durchgeführt werden, jedoch ist eine verringerte Auswurfleistung kein prädiktiver Marker für sekundäre kardiovaskuläre Ereignisse [4].

Bei Vorliegen einer immunmedierten Myokarditis oder dem dringenden Verdacht auf diese ist das dauerhafte Aussetzen einer ICI-Therapie obligat. Glukokortikoide sind wie bei allen immunmedierten Nebenwirkungen die Therapie der Wahl. Von Seiten der kardialen Therapie kann bei Lungenödem auf Diuretika und bei einer LVEF < 50 % auf ACE-Hemmer zurückgegriffen werden [2, 6]. Eine initiale Dosis von bis zu 2 mg/kg KG Prednisolon kann bei klinischer Stabilität in weiterer Folge über 6–8 Wochen ausgeschlichen werden. Glukokortikoide verbessern in der Therapie der immunmedierten Myokarditis die Ejektionsfraktion und verringern das Risiko sekundärer Myokardischämien [5]. Laut ASCO-Guidelines ist die Vorstellung zur Koronarangiographie bei Troponin-Auslenkung oder neuen Überleitungsstörungen empfohlen [2].

Ein Screening auf mögliche EKG-Veränderungen oder die Evaluation der linksventrikulären Funktion vor Beginn einer ICI-Therapie hat keinen Einfluss auf das Auftreten dieser im-

munmedierten Nebenwirkungen [4]. Ein probates Mittel dürfte ein Screening ca. 30 Tage nach Therapiebeginn (meist vor dem zweiten Therapiezyklus) mittels Testung nach (NT-pro-) BNP und Troponin und EKG darstellen. Eine frühzeitige Kontrolle der kardialen Parameter ist unerlässlich, da es in 46 % der Fälle von immunmedierten Myokarditiden zu schweren kardiovaskulären Ereignissen kommt [4].

■ Weiterer Verlauf des Patienten

Im Laufe des stationären Aufenthalts verhielten sich die Herzenzyme regredient. In den täglich durchgeführten EKG-Kontrollen zeigte sich einzig ein neu aufgetretener inkompletter Linksschenkelblock. Echokardiographisch ließ sich eine gute Linksventrikelfunktion (EF 70 %) ohne regionale Wandbewegungsstörungen oder höhergradige Fehlfunktionen der Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe darstellen.

Am zweiten Aufnahme-tag befand sich das Troponin I mit 0,114 µg/L (Sollwert: < 0,045 µg/L) auf seinem höchsten Wert im Beobachtungszeitraum und erreichte nach drei Tagen unter 75 mg Aprednislon wieder Normalwerte. Das NT-pro BNP war am fünften Tag unter Aprednislon weiterhin mit 279 ng/L erhöht.

Nach einer mehrtägigen Überwachungsphase, in welcher der Patient keine klinischen Auffälligkeiten zeigte, konnten wir ihn in weiterhin gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

Die ICI-Therapie wurde dauerhaft abgebrochen und eine Tumor-DNA-Sequenzierung zur weiteren Therapieplanung veranlasst.

Literatur:

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv119–42.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.
3. Martin Huertas R, Saavedra Serrano C, Perna C, Ferrer Gómez A, Alonso Gordo A. Cardiac toxicity of immune-checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced myocarditis and review of the evidence and new challenges. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 4541–8.
4. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755–64.
5. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 1527–57.
6. Frey M, Bergler-Klein J, Golasch G. Immun-Checkpoint-Inhibitor assoziierte Kardiotoxizität. *Spectr Onkol* 2019; 2: 18–20.

Korrespondenzadresse:

Dr. Erwin Grasmuk-Siegl
Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie
KH Nord-Klinik Floridsdorf
A-1210 Wien, Brünner Straße 68
E-mail: erwin.grasmuk-siegl@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)