

AZ-Verschlechterung unter Gemcitabine

Tonio Wille, Max Kuhn, Ursula Hasler-Strub, Raphael Jeker, Richard Cathomas

Departement für Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

Summary

Bilateral generalised pulmonary ground glass opacities following chemotherapy with gemcitabine

In a 50-year-old female patient diagnosed with metastatic pancreatic carcinoma, palliative chemotherapy with gemcitabine was started. After the sixth weekly dose the patient's general condition worsened; she became febrile and developed dyspnoea and unproductive cough. Conventional chest x-ray was normal but chest CT scan showed generalised bilateral ground glass opacities of the lungs without pulmonary emboli. The metastatic lesions were stable with no evidence of disease progression. Bronchoscopy showed only unspecific findings and direct preparations and culture of bronchoalveolar lavage failed to reveal pathological microorganisms. Gemcitabine-induced pneumonitis was diagnosed and therapy with prednisolone was initiated. Subsequently the symptoms improved markedly and the patient became afebrile. CT scan two weeks later revealed complete remission of the interstitial and alveolar changes. Gemcitabine-associated pneumonitis is a rare but serious complication which it is important to consider in the differential diagnosis of worsened general condition in a cancer patient.

Fallbeschreibung

Eine 50jährige Patientin wurde bei Kachexie und Verschlussikterus hospitalisiert. Die bildgebenden Abklärungen ergaben ein metastasierendes Leiden, primär bestand der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom. Nach endoskopischer Einlage eines Gallenwegstents erfolgten eine Hyster-, beidseitige Adnex- sowie eine partielle Omentektomie. Histologisch zeigte sich dann allerdings ein Pankreaskarzinom. Postoperativ wurde eine palliative Chemotherapie mit wöchentlichem Gemcitabine eingeleitet, wobei aufgrund des eingeschränkten Allgemeinzustandes primär eine Dosisreduktion vorgenommen wurde (1000 mg/m², absolut 1400 mg).

Bei initial erfreulichem Verlauf mit deutlicher Erholung, vermehrter Nahrungsaufnahme und Mobilisation der Patientin wurden nach der vierten wöchentlichen Gabe Gemcitabine subfebrile Temperaturen bis 38 °C gemessen. Bei fehlenden Hinweisen auf einen Infekt wurde die Temperaturerhöhung im Rahmen des Grundleidens interpretiert und die Chemotherapie fortgeführt.

Nach der sechsten Verabreichung von Gemcitabine (insgesamt 8400 mg) wurde die Chemotherapie aufgrund einer zunehmend schweren Einschränkung des Allgemeinzustandes abgebrochen. Bei mittlerweile rezidivierenden Fieberzacken bis 39,8 °C und CRP-Anstieg bis auf 95 mg/L [Norm <5] bestand der Verdacht eines Infekts oder einer Tumorprogression. Klinisch zeigten sich eine leichte Dyspnoe und unproduktiver Husten. Auskultatorisch konnte ein unauffälliger Lungenbefund erhoben werden, es fanden sich keine Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Konventionellradiologisch fand sich ein unauffälliger Lungenbefund. Bei Verdacht auf Lungenembolien oder Tumorprogression wurde vier Tage später eine Computertomographie von Thorax und Abdomen durchgeführt, wobei sich unerwarteterweise ausgedehnte, symmetrisch beide Lungenflügel einnehmende milchglasartige Infiltrate mit Verteilung auf das gesamte Parenchym zeigten (Abb. 1 [A]). Eine Lungenembolie konnte nicht nachgewiesen werden. Die hepatischen und intraabdominalen Metastasen waren allesamt stationär bis leicht regredient ohne Hinweise auf neue Metastasen. Aus diesem Grund konnte weitgehend ausgeschlossen werden, dass die neuen Lungenläsionen mit der Grundkrankheit im Zusammenhang stehen.

Die daraufhin durchgeführte Bronchoskopie zeigte unspezifische Befunde, in den Direktpräparaten sowie den Kulturen aus der bronchoalveolären Lavage konnten keine pathologischen Mikroorganismen nachgewiesen werden, insbesondere kein *Pneumocystis jiroveci*. Ebenfalls negativ blieb der Legionellen-Antigen-Nachweis im Urin als differentialdiagnostische Möglichkeit einer atypischen Pneumonie. Das Procalcitonin als systemischer Infektmarker war nie erhöht.

Es wurde die Diagnose einer Gemcitabine-induzierten Pneumonitis gestellt und unverzüglich eine Behandlung mit Steroiden eingeleitet. Unter der vierzehntägigen peroralen Therapie mit Prednisolon 50 mg zeigte sich eine deutliche Besserung der Dyspnoe und des Hustens und die Patientin wurde afebril. Im Labor konnte eine Normalisierung der Entzündungswerte registriert werden



Abbildung 1

Symmetrische, beide Lungenflügel einnehmende ausgedehnte milchglasartige Infiltrate mit Verteilung auf das gesamte Parenchym.

und die Verlaufscomputertomographie zeigte eine komplette Regredienz der Milchglasinfiltrate.

Kommentar

Gemcitabine (2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidin-Monohydrochlorid, Markenname: Gemzar[®]) ist ein Pyrimidin-Antimetabolit, welcher primär in der S-Phase des Zellzyklus eingreift durch Blockierung der DNA-Polymerase. Eingesetzt wird Gemcitabine in der Behandlung von soliden Tumoren, insbesondere beim Pankreas- und Ovarialkarzinom, dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und beim Mammakarzinom. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind grippeartige Symptome, Myelosuppression, gastrointestinale Nebenwirkungen sowie periphere Ödeme und Hautexantheme. Dabei ist in den meisten Fällen die Hämatotoxizität die dosislimitierende Komponente.

Gemcitabine-induzierte pulmonale Toxizität ist beschrieben worden: Dabei reicht das Spektrum von leichter vorübergehender Dyspnoe bis zu einem Lungenödem. Entsprechend variiert die Häufigkeit in der Literatur von 0,1% bis 8% [1, 2]. Medikamentös induzierte Lungenschädigungen zeigen verschiedene Muster: Akute Hypersensitivitätsinfiltrate, nichtkardiogenes Lungenödem (non-cardiogenic pulmonary edema, NCPE) im Sinne eines ARDS, sowie chronisch verlaufende interstitielle Pneumonitiden mit Fibrosierungen [2, 3]. Bei Gemcitabine werden vor allem das NCPE sowie interstitielle Pneumonitiden beschrieben, welche sich klinisch mit Dyspnoe, Husten und Fieber sowie Müdigkeit und Abgeschlagenheit äussern. Konventionellradiologisch lassen sich häufig retikulonoduläre Veränderungen nachweisen, beim NCPE Stauungszeichen entsprechend einem Lungenödem. Computertomographisch finden sich neben verdickter septaler Zeichnung vor allem Milchglasinfiltrate (ground glass opacity) [3–6].

Als Mechanismus für die Lungenschädigung wird eine zytokininduzierte Entzündung und Schädigung der Pneumocyten sowie der Endothelzellen diskutiert, welche schlussendlich zu einer erhöhten Permeabilität der Gefässe (im Sinne eines «capillary leak syndrome») und Alveolen mit Akku-

mulation von Flüssigkeit und Proteinen führen [2, 3, 5]. Ob eine Dosisabhängigkeit besteht erscheint unklar. Bei Gemcitabine wurde gemäss Fallberichten eine Lungentoxizität sowohl nach einmaliger Gabe als auch nach hohen kumulativen Dosen beobachtet [2–5].

Wichtig zu wissen ist, dass die Lungentoxizität von Gemcitabine sich mit der Lungentoxizität von anderen Medikamenten oder in Kombination mit Radiotherapie kumuliert. In der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms liess sich eine inakzeptabel hohe Lungentoxizität in Kombination mit dem ebenfalls lungentoxischen Bleomycin nachweisen. Dabei wurde in Kombination mit dem konventionellen BEACOPP-Schema (Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristine, Procarbazine, Prednison) eine schwere Lungentoxizität von 30% festgestellt [7]. In Kombination mit Taxanen (Docetaxel) wurden beim NSCLC ebenfalls hohe Lungentoxizitätsraten bis 23% beschrieben [8].

Zur Behandlung der Lungentoxizität werden neben supportiven Massnahmen wie Sauerstoff insbesondere Kortikosteroide eingesetzt. In den meisten der zitierten Studien wurden diese parenteral verabreicht, in einer Dosierung von 50 bis 100 mg Prednisolon-Äquivalent täglich. Die Dauer der Steroidtherapie variiert von wenigen Tagen bis einigen Wochen. Darunter ist bei frühzeitiger Diagnosestellung und Sistierung des Gemcitabine in aller Regel ein günstiger Verlauf mit Remission der Lungenveränderungen zu erwarten.

Schlussbemerkung

Die Gemcitabine-induzierte Lungenschädigung mit den klinischen Befunden von Dyspnoe, Fieber, vermehrter Abgeschlagenheit bzw. Müdigkeit ist eine Ausschlussdiagnose. Differentialdiagnostisch müssen Herzinsuffizienz, Infekte, metabolische Entgleisungen und vor allem natürlich karzinomassoziierte Ursachen (z.B. pulmonale Lymphangiosis carcinomatosa) ausgeschlossen werden. Bei Behandlung mit Gemcitabine muss aber frühzeitig an diese seltene aber relativ einfach zu behandelnde Ursache der Allgemeinzustandsverschlechterung gedacht werden.

Literatur

- 1 Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine - a safety review. *Anticancer Drugs*. 1998;9:191–201.
- 2 Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: a unusual and serious complication of anticancer therapy. *Oncologist*. 2001;6:153–61.
- 3 Joergler M, Gunz A, Speich R, Pestalozzi BC. Gemcitabine-related pulmonary toxicity. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:17–20.
- 4 Attar EC, Ervin T, Janicek M, Deykin A, Godleski J. Acute interstitial pneumonitis related to gemcitabine. *J Clin Oncol*. 2000;18:697.
- 5 Ciotti R, Belotti G, Facchi E, Cantù A, D'Amico A, Gatti C. Sudden cardio-pulmonary toxicity following a single infusion of gemcitabine. *Ann Oncol*. 1999;10:997–9.
- 6 Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer*. 1997;80:286–91.
- 7 Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, Josting A, Fries S, Mailänder V et al. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced stage hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the german hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol*. 2004;22:2424–9.
- 8 Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyris S, Voloudaki A, Kalbakis K, Souglakos J et al. High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: results of a dose finding study. *Lung Cancer*. 2004;44:363–8.