DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 32, S. 47a; Ausgabe 06 / 1998

Lebensbedrohliche pulmonale Toxizität nach Gemcitabin

Gemcitabin (Gemzar) ist ebenso wie Cytarabin und Fluorouracil ein Pyrimidin-Analogon und in Deutschland für die Behandlung des fortgeschrittenen Adeno- oder Zystadenokarzinoms des exokrinen Pankreas zugelassen (vgl. AMB 1996, **30**, 69). Wirksam ist die Substanz auch bei anderen soliden Tumoren (z.B. nichtkleinzelliges Bronchial-, Mamma-, Ovarialkarzinom) und wird derzeit, auch aufgrund einer sehr aktiven Vermarktungsstrategie, im Rahmen zahlreicher Phase-I/II-Studien bei den genannten Tumoren eingesetzt. Gemcitabin hat strukturelle Gemeinsamkeiten mit Cytarabin, wobei die bessere Wirksamkeit bei soliden Tumoren auf pharmakodynamische Unterschiede zurückgeführt wird. Nach der derzeit am häufigsten verwendeten Applikationsart (30minütige Infusion einmal wöchentlich) ist die Myelosuppression die dosislimitierende Toxizität. Weitere, häufig auftretende Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, grippeähnliche Symptome, reversible Leberfunktionsstörungen mit Erhöhung der Transaminasen sowie generalisierte, makulopapulöse Exantheme. Akute Luftnot kurz nach Infusionsende tritt nach Angaben in der Fachinformation für Gemzar bei etwa 10% und eine interstitielle Pneumonitis mit Lungeninfiltraten bei weniger als 1% der mit Gemcitabin behandelten Patienten auf. In 2 Publikationen wurde kürzlich über eine schwere pulmonale Toxizität bei 5 von insgesamt 220 mit Gemcitabin behandelten Patienten berichtet (1, 2). Diese Patienten erhielten wegen Pankreas- (n = 2), Ovarial- (n = 2) bzw. nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom Gemcitabin einmal wöchentlich als Kurzinfusion (n = 3) bzw. als Dauerinfusion über 24 Stunden (n = 2). Alle Patienten klagten unmittelbar bzw. einige Tage nach Verabreichung von Gemcitabin über zunehmende Dyspnoe. Bei 4 Patienten wurde nach Ausschluß anderer möglicher Ursachen (z.B. kardiale, infektiöse, metabolische, Lymphangiosis carcinomatosa) für die Dyspnoe aufgrund der nachgewiesenen arteriellen Hypoxämie und bilateraler pulmonaler lnfiltrate die Diagnose eines „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS; vgl. AMB 1996, **30**, 57) gestellt. Trotz intensivmedizinischer Maßnahmen sowie Gabe von u.a. Kortikosteroiden und Diuretika starben 2 der 4 Patienten, und die post mortem durchgeführten histologischen Untersuchungen waren gut vereinbar mit der Diagnose eines ARDS. Bei einem Patienten trat nach stationärer Aufnahme ein Myokardinfarkt auf, so daß eine kardiale Ursache für die Dyspnoe nicht ausgeschlossen werden konnte (2). Dieser Patient starb wenige Tage später an den Folgen einer kardiopulmonalen lnsuffizienz. Die bei diesen Patienten beobachtete pulmonale Toxizität ähnelt dem nach mittelhoch- bis hochdosierter Gabe von Cytarabin bei 13% bis 28% der Patienten auftretenden nichtkardial bedingten Lungenödem, das häufig in das VolIbiId des ARDS übergeht. Als Mechanismus der pulmonalen Schädigung nach Cytarabin wird eine direkte zytotoxische Wirkung auf die Kapillarendothelien in der Lunge mit daraus resultierendem „Capillary leak syndrome“ und Lungenödem vermutet. Die ähnliche Struktur von Gemcitabin und Cytarabin sowie die klinischen Befunde sprechen dafür, daß die pulmonale Toxizität vom Gemcitabin ebenfalls auf einer Endothelschädigung beruht.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Fazit: Nach Gabe von Gemcitabin kann eine schwere pulmonale Toxizität auftreten, die ein sofortiges Absetzen dieser Substanz erfordert. Da Gemcitabin möglicherweise Bestrahlungseffekte verstärkt, ist Vorsicht angebracht bei Patienten mit vorausgegangener Radiatio des Thorax. Trotz unzureichender Wirksamkeit bei 2 der 5 o.g. Patienten sollte bei Zeichen der respiratorischen lnsuffizienz und Nachweis pulmonaler lnfiltrate nach Gabe von Gemcitabin ein Therapieversuch mit Diuretika und hochdosierten Kortikosteroiden unternommen werden.

Literatur

1. Pavlakis, N., et al.: Cancer 1997, **80**, 286.
2. Tempero, M.A., et al.: Cancer 1998, **82**, 1800.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.