

Langfristige Nebenwirkungen unter Chemotherapie

Toxizität der Lunge behandeln und vorbeugen

MARTIN EDELMANN UND RUDOLF M. HUBER

Jedes Jahr erkranken etwa 430.000 Deutsche an Krebs. Nach fünf Jahren leben heute, je nach Tumorentität, noch rund 50% dieser Patienten. Immer mehr stehen deshalb neben den akuten auch die langfristigen Therapienebenwirkungen im Fokus der Onkologie. Die therapiebedingte Pneumotoxizität ist eine davon.

Die Inzidenz maligner Erkrankungen hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Dies geht zum einen auf das höhere Durchschnittsalter der Bevölkerung und das damit verbundene erhöhte Erkrankungsrisiko, zum anderen auf die verstärkte Früherkennung zurück [1]. Wird die Krankheit zeitig erkannt, kann ein zunehmender Teil der Patienten kurativ chirurgisch therapiert werden. Aber auch mit inoperablen Erkrankungen können Patienten heute durch die Kombination einer effizienten zytotoxischen Therapie mit Biologika (Biologicals, s.u.) oder Strahlentherapie längere Zeit überleben. Das längere Überleben kann jedoch mit

therapiebezogenen Toxizitäten einhergehen, die nach kurzer Behandlungsdauer noch nicht relevant waren, sodass eine Einteilung der zytotoxischen Nebenwirkungen nach ihrem zeitlichen Auftreten sinnvoll ist:

- Bei der akuten Toxizität stehen die therapiebedingte Übelkeit und allergische Reaktionen im Vordergrund; sie variiert stark je nach angewandter Substanz.
- Die mittelfristige Toxizität ist vor allem für folgende Nebenwirkungen verantwortlich: Alopezie, Schleimhautschäden, Blutbildungsstörungen und dadurch bedingt Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie mit

nachfolgender geschwächter Immunabwehr.

- Die langfristige Toxizität betrifft einzelne Organsysteme – das Nervensystem, den Herzmuskel, die Lunge – und ist gerade bei längerem Überleben daher nicht zu vernachlässigen.

Eine therapiebedingte Pneumotoxizität kann infolge einer Chemo- oder einer perkutanen Strahlentherapie auftreten. Die Kombination beider Behandlungsstrategien birgt nicht nur das Risiko, die die pulmonale Schädigung noch zu verstärken, auch eine mögliche Operation des Tumors wird durch die Pneumotoxizität gefährdet. Häufig macht sich die Pneumotoxizität erst Monate nach abge-

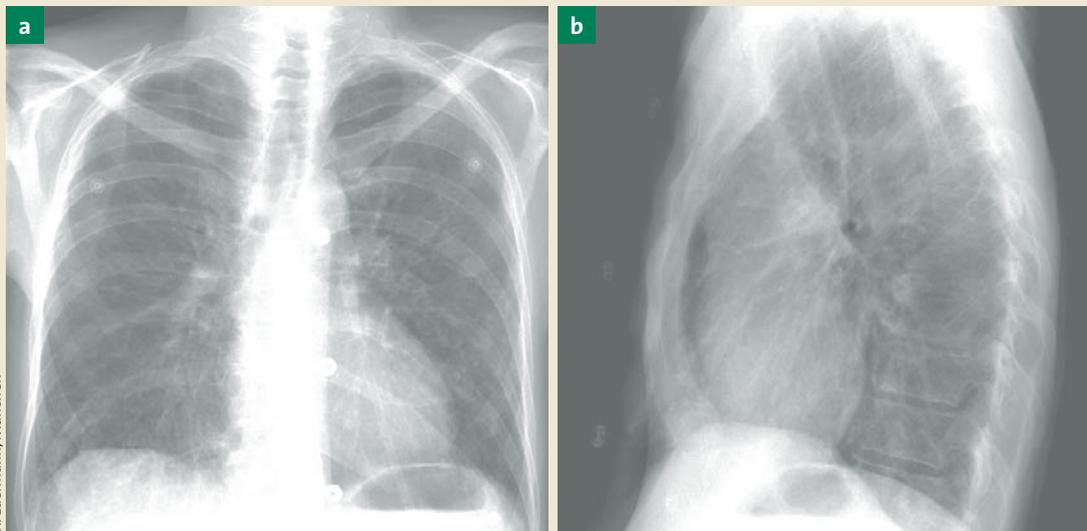


Abb. 1: Patient mit multiplem Myelom nach Polychemotherapie und Antikörpertherapie: Die Röntgenbilder in Anterior-posterior- (a) und seitlicher Aufnahme (b) zeigen kleinfleckige, retikulär-noduläre Verdichtungen in Projektion auf beide Unterfelder und auf das linke Mittelfeld. Diese Verdichtungen sind ein Hinweis auf eine pulmonale Toxizität nach Polychemo- und Antikörpertherapie.

schlossener Therapie bemerkbar. Oft treten pulmonale Symptome [4] wie Husten oder Dyspnoe auf, die sich anfänglich vor allem unter körperlicher Belastung und später ebenso in Ruhe zeigen. Es kann aber auch sein, dass die Schädigung der Lunge sich nur radiologisch oder im Lungenfunktionstest nachweisen lässt.

Die Pneumotoxizität ist vielschichtig und es bedarf der Diskussion einer Reihe von Differenzialdiagnosen. Gefährlich ist, dass die Toxizität Elemente vieler dieser Differenzialdiagnosen enthalten kann, z. B.: pulmonale Filialisierung oder maligne Lungenbeteiligung hämatologischer Erkrankungen, Lungenödem (kardiogen und nicht kardiogen, insbesondere toxisch) und Infektionen, auch opportunistischer Art, die im Rahmen der Neutropenien besonders häufig die Lunge befallen.

Wichtig ist es, die Pneumotoxizität früh zu erkennen, denn die Fortführung einer toxischen Therapie kann fatal enden. Eine frühzeitige Dosisreduktion oder ein Wechsel der Therapie vermindern dagegen das Risiko ernster Spätschäden, wenn nicht schon pulmonale Vor-schäden bestehen, wie es vor allem bei Rauchern oft der Fall ist.

Spezifische Diagnostik der Pneumotoxizität

Der Status des Patienten vor der Chemotherapie ist für die Diagnose und die Überwachung einer vermuteten Toxizität

sehr entscheidend. Strukturelle Veränderungen können so z. B. mit der Computertomografie (CT-Thorax), die zur initialen Stadieneinteilung der Grunderkrankung oft notwendig ist, aufgedeckt werden. Ebenso ist eine Lungenfunktion inklusive der Diffusionskapazität unabdingbar [3, 4], denn sie ist ein sehr sensibler Parameter für eine eventuell auftretende interstitielle Schädigung des Lungengewebes im Verlauf einer Tumorbehandlung. Sehr häufig lassen sich nämlich nach einer Induktionschemotherapie Verminderungen der Diffusionskapazität erkennen, die bei der Beurteilung des Operationsrisikos mitberücksichtigt werden müssen.

Die regelmäßige Kontrolle der Diffusionskapazität während einer Chemotherapie lässt Veränderungen schnell erkennen und nur im Einzelfall ist eine erweiterte Diagnostik im Sinne einer bronchoskopisch gewonnenen transbronchialen Biopsie notwendig. Dahingegen sinnvoll ist eine bronchoalveoläre Lavage mit immunzytologischer und infektiologischer Aufarbeitung der gewonnenen Zellen, um die Aktivität einer Alveolitis bzw. einer Infektion zu bestimmen.

Histopathologie

Über die Ursache der Toxizität der spezifischen Substanzen kann häufig nur spekuliert werden, jedoch ist allen zytotoxischen Therapien die Schädigung sich schnell teilender Zellen gemein. Deshalb

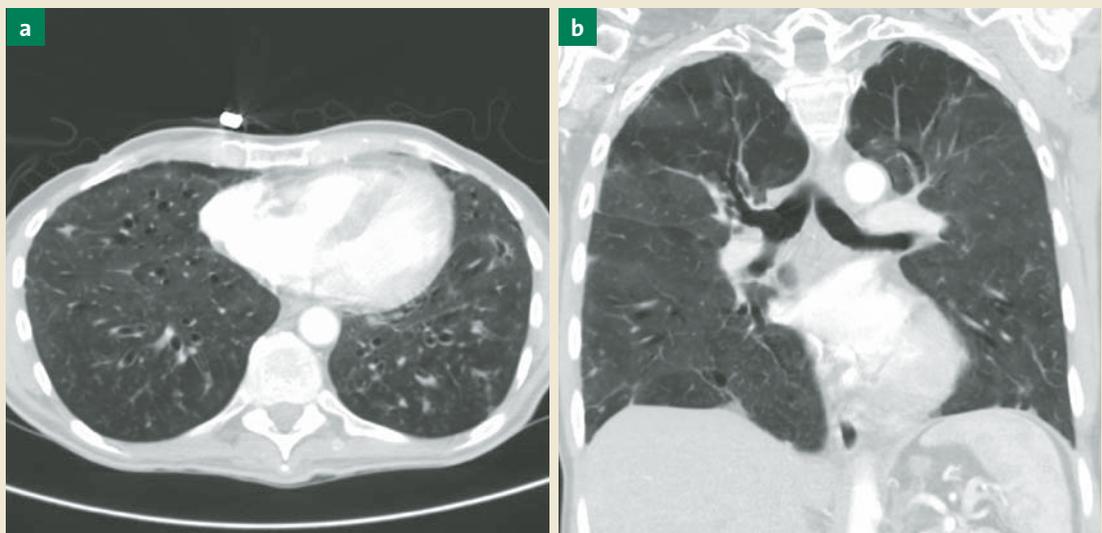
sind Gewebe mit hoher Regenerationsfähigkeit und daher auch erhöhtem Zellumsatz wie z. B. Epithelien der Lunge oder des Magen-/Darmtrakts besonders, aber nicht alleinig, gefährdet.

Beobachtet wird oft ein Umbau der Gewebestruktur. Dies lässt sich wahrscheinlich auf eine Änderung der Kollagensynthese und -strukturierung zurückführen. Andere Substanzen fördern die Entstehung von Sauerstoffradikalen und verändern so das Verhältnis von Oxidanzien und Antioxidanzien [3]. Alle gemeinsam können eine Immunantwort initiieren, die sowohl direkt toxisch als auch chronisch strukturverändernd wirkt. Unterschieden werden folgende grundsätzliche Veränderungen nach Chemotherapie:

— Interstitielle Pneumonitis und Fibrose (IP/F)

Bleomycin (s. u.) gilt als die Substanz, die am ehesten eine interstitielle Pneumonitis und Fibrose auslösen kann. Es wird sowohl bei soliden als auch bei hämatologischen Neoplasien eingesetzt. Eine lebensgefährliche Pneumonitis wird bei ca. 10% aller Patienten beobachtet, wobei davon ca. 30% mit dem Tod enden können. Die Ursache für die ausgeprägte Pneumotoxizität liegt in einem Mangel deaktivierender Enzyme für Bleomycin in der Lunge. Dadurch kommt es zu einer akuten Schädigung des Endothels und dadurch bedingt zu einem Extrava-

Abb. 2: Computertomografie desselben Patienten in Transversalebene (a) und Frontalebene (b) mit typischer Milchglastrübung, unterlappenbetont.



M. Edelmann, München

Tab. 1

Pneumotoxische klinische Syndrome in Abhängigkeit von der verwandten Substanz	
Klinisches Syndrom	Verursachende Substanz
Interstitielle Pneumonitis/ Fibrose	Bleomycin, Mitomycin, Busulfan, Cyclophosphamid, Carmustin, Chlorambucil, Ifosfamid, Melphalan, Fludarabin, Docetaxel, Irinotecan, Trastozumab
Hypersensitivie Pneumonitis	Methotrexat, Azathioprin, Procarbazin, Bleomycin, Paclitaxel, Gefetinib, Erlotinib
Nicht-kardiogenes Lungen- ödem	Mitomycin, Vinka-Alkaloide, Cytarabin, Gemcitabin, Retinol- säure, IL-2
Parenchymlutung	Etoposid, Bevacizumab
Bronchospasmus	Vinka-Alkaloide, Mitomycin, Paclitaxel
Pleuraerguss	Mitomycin, Methotrexat, Busulfan, Procarbacin, Retinolsäure
Hiläre Lymphadenopathie	Methotrexat
Veno-okklusive Erkrankung	Gemcitabin

Tab. 2

Risikofaktoren für eine Pneumotoxizität in Abhängigkeit von der verwandten Substanz	
Risikofaktor für eine Pneumotoxizität	Verursachende Substanz
Gesamtdosis	Bleomycin, Carmustin, Methotrexat, Busulfan
Alter	Bleomycin, Carmustin, Methotrexat
Sauerstofftherapie	Bleomycin, Cyclophosphamid, Mitomycin
Bestrahlung	Bleomycin, Busulfan, Mitomycin, Cyclophosphamid, Paclitaxel
Kombinationstherapie	Carmustin, Mitomycin, Cyclophosphamid, Bleomycin, Methotrexat, Etoposid, Busulfan
Vorbekannte Lungenerkrankung	Carmustin, Methotrexat

sat in das Interstitium und die Alveolarräume. Dies zerstört Pneumozyten vom Typ I und führt zu einer Proliferation von Pneumozyten vom Typ II, die dabei sehr bizarre Formen annehmen können. Mediator dieser Prozesse ist der Tumor-Nekrose-Faktor.

Vom zeitlichen Verlauf lässt sich eine früh (Wochen bis Monate) einsetzende von einer spät beginnenden (Monate bis Jahre) Fibrose unterscheiden. Besonders für Carmustin wird eine dosisabhängige pulmonale Toxizität mit früh einsetzender Fibrose berichtet [2,3,5].

— Hypersensitivitäts-Pneumonitis (HP)

Als Hauptverursacher der hypersensitiven Pneumonitis gilt Methotrexat (s. u.), vor allem wegen seiner immunmodulatorischen und antientzündlichen

Wirkkomponente. Dabei kann die HP bei ca. 15% der Patienten auftreten. Ursächlich wird eine erhöhte Anzahl von Lymphozyten und Eosinophilen, die sich auch in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nachweisen lassen, vermutet. Weiterhin kann man Monozyten-Granulome, sowie einen direkten toxischen Effekt, auch auf die pulmonalen und kapillären Gefäße mit entsprechender, begleitender Entzündung beobachten. Methotrexat schädigt normalerweise zeitlich nah an der Verabreichung, jedoch wurde in Einzelfällen von einer Toxizität bis zu 18 Jahren nach Beendigung der Therapie berichtet. Das klinische Bild bietet dabei auch akute Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Krankheitsgefühl und Dyspnoe. Erste radiologische Zeichen sind interstitielle

Milchglaszeichnung, später auch noduläre Zeichnungsvermehrung. Weitere auslösende Substanzen sind Paclitaxel, Bleomycin und Azathioprin, wobei auch akute, eher klassisch allergische Reaktionen auftreten können [2,3,5].

— Akute Pneumonitis mit/ohne nicht-kardiogenes Ödem (NCPE)

Mitomycin gilt, v.a. in Kombination mit Vinka-Alkaloiden, als Substanz mit dem höchsten Risiko eines nicht-kardiogenen Lungenödems. Hier liegt ursächlich eine Schädigung der Kapillaren mit erhöhtem Flüssigkeitsausstrom in das Lungengewebe zugrunde. Oft tritt es gemeinsam mit einer akuten Pneumonitis auf. Hauptproblem ist die verminderte Diffusionskapazität, und die dadurch bedingten Erstsymptome sind plötzlich einsetzende Dyspnoe, neue interstitielle Zeichnungsvermehrung und schwere Hypoxämie. Das radiologische Bild variiert von interstitieller Zeichnungsvermehrung bis hin zum fulminanten Lungenödem.

Ein Capillary-Leak-Syndrom wird auch für Gemcitabin berichtet. Gemcitabin ist vor allem in Kombination mit perkutaner Bestrahlung lungenschädigend und muss entsprechend in der Dosis reduziert werden [2,3,5].

— Seltene Schadensereignisse nach Chemotherapie

Nicht typisch für einzelne Substanzen, jedoch in Zusammenhang mit der Verabreichung bestimmter Substanzen können auftreten: eine BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonitis), eine unklare Lungenblutung (z. B. durch Etoposid, nach Stammzell-Transplantation), sowie allergische Reaktionen (z.B. auf Paclitaxel) [2,3,5].

Schädigung der Lunge durch einzelne Substanzen

Jede toxische Substanz hat eine spezifische Wirkung auf das Lungengewebe und löst unterschiedliche klinische Symptome aus [2, 3, 5] (Tab. 1, 2). Eine Übersicht dieser Substanzen kann jedoch nur die häufigsten umfassen:

All-Trans-Retinolsäure wird eingesetzt bei Promyelozytenleukämie. Es induziert ein sehr spezielles pulmonales Krank-

heitsbild. Vermittelt durch neu einwandernde Promyelozyten kommt es zu einer Störung der Kapillarpermeabilität und einer Zytokinfreisetzung. Symptome sind rasche Gewichtszunahme, Pleura- und Perikardergüsse und Aszites [6].

Bleomycin bildet Komplexe mit Eisen, wobei freie Sauerstoffradikale entstehen. Das führt u. a. zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen in der DNA, zur Lipidperoxidation und Änderungen in der Prostaglandinsynthese und -degradierung. Bleomycin gilt als die Substanz, die am ehesten eine interstitielle Pneumonitis und Fibrose auslösen kann. Es wird sowohl bei soliden als auch bei hämatologischen Neoplasien eingesetzt. Eine lebensgefährliche Pneumonitis wird in ca. 10% aller Patienten beobachtet, wobei davon ca. 30% der Erkrankungen zum Tod führen können. Dahingegen werden eine hypersensitive Pneumonitis und eine akute Pneumonitis eher selten beobachtet. Eine Ursache für die interstitielle Pneumonitis ist wahrscheinlich, dass es in der Lunge an deaktivierenden Enzymen für Bleomycin mangelt. Dadurch kommt es zu einer akuten Schädigung des Endothels und so zu einem Extravasat in das Interstitium und die Alveolarräume. Dies zerstört Pneumozyten des Typs I und führt zu einer Proliferation von Pneumozyten vom Typ II, die dabei sehr bizarre Formen annehmen können. Risikofaktoren für die Pneumotoxizität von Bleomycin sind fortgeschrittenes Alter, höhere Dosierungen, eine dauerhafte Sauerstofftherapie, konkurrierende Radiatio sowie die Kombinationschemotherapie mit z. B. Vincristin und Procarbacin im BEACOP (Cyclophosphamid, Etoposidphosphat, Adriamycin, Procarbacin, Vincristin, Bleomycin, Prednisolon)-Schema.

Busulfan ist ein Alkylantium und war das erste Medikament, bei dem eine konkrete pulmonale Toxizität nachgewiesen wurde. Als Ursachen werden diskutiert: eine direkte epitheliale Schädigung, eine eingeschränkte Funktionalität der Pneumozyten, die Einwanderung von Monozyten sowie eine interstitielle Fibrose. Die Schädigung ist nicht dosisabhängig, steigt jedoch mit der kumulativen Dosis sowie

mit pulmonalen Risikofaktoren an. Die Symptome umfassen plötzlichen Husten, zunehmende Dyspnoe und Erschöpfung, die nach Monaten oder erst nach einigen Jahren auftreten können. Die Bildgebung ist meist unergiebig oder zeigt retikuläre Zeichnungsvermehrung. Die Lungenfunktion ist restriktiv und die Diffusionskapazität eingeschränkt.

Biologicals sind meist monoklonale Antikörper gegen verschiedene an der Zellteilung beteiligte Rezeptoren wie EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) oder Inhibitoren der Tyrosinkinase. Hier wird von einer direkten pulmonalen Toxizität gegen den Tumor mit unklarer Hämorrhagie und Hämoptysen, mit teils fatalem Ausgang, berichtet (Bevacizumab). Andere Biologicals erhöhen das Risiko einer interstitiellen Pneumonitis (Trastuzumab). Die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI; Gefitinib, Erlotinib, Imatinib) scheinen in ca. 1–2% der asiatischen Patienten eine akute Pneumonitis zu verursachen, in der westlichen Population ist das Risiko mit 0,3% signifikant geringer und in den Studien nicht deutlich unterschiedlich zu Placebo. In der bronchoalveolären Lavage zeigt sich eine neutrophile Alveolitis.

Chlorambucil gehört zu den Alkylantien und hat neben dem antiproliferativen auch einen immunsuppressiven Effekt. Häufigste Nebenwirkung ist die Myelodepression. Selten wird auch von einer pulmonalen Toxizität berichtet. Diese äußert sich als interstitielle Pneumonitis, die akut oder chronisch ablaufen kann und selten auch in eine Fibrose übergeht. Als Zeitraum werden meist Monate bis Jahre angegeben. Die Symptome umfassen plötzliche Dyspnoe und Husten, Gewichtsverlust, Fieber und Hämoptysen. Die Lungenfunktion ist meist restriktiv sowie in der Diffusionskapazität eingeschränkt. Das radiologische Bild zeigt meist eine noduläre Zeichnungsvermehrung.

Cyclophosphamid gehört ebenso zu den Alkylantien, von einer pulmonalen Toxizität wird selten berichtet. Auch hier gibt es akute Effekte in Form der Pneumonitis und chronische Effekte, die sich

als Fibrose äußern. Meist liegt eine diffuse alveoläre Schädigung vor, als Ursache vermuten Forscher eine mangelhafte Metabolisierung, wodurch sich Cyclophosphamid anreichert. Die Lungenfunktion ist meist restriktiv gestört, die Diffusionskapazität eingeschränkt. Die Bildgebung zeigt variable Veränderungen von Milchglasinfiltraten bis hin zur Wabenlunge.

Doxo- und Epirubicin gehören zur Substanzklasse der Antibiotika und hemmen die Topoisomerase II. Meist tritt nur bei Verwendung in der Polychemotherapie eine pulmonale Toxizität auf – dann als interstitielle Pneumonitis.

Etoposid gehört zu den Topoisomerase-II-Inhibitoren. Es hat ein breites Nebenwirkungsspektrum. Eine akute hypersensitive Pneumonitis tritt am häufigsten auf. Daneben kann eine direkte toxische Wirkung auf die Alveolen zu einer diffusen Hämorrhagie führen. Zusätzlich erhöht sich auch für andere Therapeutika das Risiko für pulmonale Toxizitäten, insbesondere bei zusätzlicher perkutaner Radiatio. So ist eine Komedikation von Etoposid und Methotrexat toxischer, da es zu einer gesteigerten Substanzaufnahme in die Zellen kommt.

Gemcitabin ist ein Nucleosid-Analogon und hat mehrere Auswirkungen auf das pulmonale System. Bei ca. 10% der Patienten tritt wenige Stunden nach der Infusion eine Dyspnoe ein. Eine Ursache dafür ist ein zytokininduziertes nichtkardiogenes Lungenödem. Aber auch die Pneumozyten können geschädigt sein, weshalb in erhöhtem Maße Flüssigkeit in das Lungengewebe auströmt (Capillary-Leak-Syndrom). Die Dyspnoe spricht allerdings auf Diurese und Steroide gut an und führt selten zu einer Therapieunterbrechung. Ernsthaftige pulmonale Toxizität mit irreversibler Fibrose – meist nach vorhergehenden Therapien und aufgrund anderer Risikofaktoren – wird dagegen in nur 0,27% berichtet. Trotz hoher Mortalität spricht diese gut auf hochdosierte orale Steroide an. In Kombination mit einer Strahlentherapie muss die Dosis deutlich reduziert werden. Denn die Strahlung sensitiviert das Gemcitabin (S-Phase-Lock) und dadurch

steigert sich die Toxizität für die Lunge. Zusätzlich wird für Gemcitabin von einem Capillary-Leak-Syndrom berichtet.

Methotrexat ist ein Antimetabolit und Antifolat. Es unterdrückt die Purinnukleotid- und Thymidilatsynthese, indem es das Enzym Dihydrofolatreduktase inhibiert. Die DNA- und RNA-Synthese und somit die Proliferation von Zellen ist vermindert. Die darüber hinaus antientzündliche und immunmodulatorische Wirkung führt bei ca. 15% der Patienten zu einer hypersensitiven Pneumonitis, weshalb Methotrexat als Hauptverursacher dieser Pneumotoxizität gilt. Die Ursachen dafür sind nicht geklärt, die erhöhte Anzahl von Lymphozyten und Eosinophilen, die sich in der bronchoalveolären Lavage nachweisen lassen, scheinen aber eine Rolle zu spielen. Außerdem kann man Monozytengranulome und einen direkten toxischen Effekt auch auf die pulmonalen und kapillären Gefäße mit entsprechender Entzündung beobachten. Normalerweise tritt die Toxizität relativ früh nach der Methotrexat-Gabe auf, es gibt jedoch auch Einzelfälle, bei denen erst bis zu 18 Jahre nach dem Therapieende Symptome nachweisbar waren. Die hypersensitive Pneumonitis ist eher nicht dosis- oder zeitabhängig, jedoch bei einer Kombinationstherapie schwerwiegender. Das klinische Bild bietet dabei auch akute Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Krankheitsgefühl und Dyspnoe. Erste radiologische Zeichen sind interstitielle Milchglaszeichnung und später auch eine noduläre Zeichnungsvermehrung.

Risikofaktoren sind ein höheres Alter, eine rheumatoide Grunderkrankung mit der damit verbundenen vorhergehenden Anwendung von Basistherapeutika, Hypoalbuminurie, Diabetes mellitus, eine tägliche Applikation von Methotrexat, eine vorbestehende Lungenschädigung, eine bereits im Vorfeld verminderte Diffusionskapazität, eine zusätzliche Lungenerkrankung und Rauchen. Durch die Immunmodulation steigt das Risiko einer opportunistischen Infektion.

Inwieweit auch die neueren Antifolate wie Capecitabin und das Multitarget-

Antifolat Permetrexed in der Spätfolge pneumotoxisch wirken, ist bislang nicht geklärt. Allerdings wurden unter dem Antifolat 5-Fluorouracil, dessen Prodrug Capecitabin ist, Fälle von interstitieller Pneumonitis beschrieben.

Mitomycin hemmt die DNA-Synthese, indem es Sauerstoffradikale generiert, die DNA alkyliert und Quervernetzungen verursacht. Mitomycin kann eine dosisabhängige pulmonale Toxizität auslösen, die akute und chronische Effekte hat. Akut können Bronchospasmen, akute Pneumonitis, pleurale Reizung mit Pleuraergüssen und ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) mit akuter Lungenschädigung auftreten. Dies kann sich bis zu einem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) erweitern. Chronisch kommt es zu einer diffusen alveolären Schädigung und zur Fibrose sowohl der Lunge als auch der Pleura. Mitomycin gilt, v.a. in Kombination mit Vinka-Alkaloiden, als Substanz mit dem höchsten Risiko eines nicht-kardiogenen Lungensyndroms. Erstsymptome sind plötzlich einsetzende Dyspnoe, neue interstitielle Zeichnungsvermehrung und schwere Hypoxämie. Das radiologische Bild variiert von interstitieller Zeichnungsvermehrung bis hin zum fulminanten Lungenödem.

Prophylaktisch ist eine Dosisrestriktion auf 30 mg/m² sowie eine Applikation alle sechs Wochen und eine Sauerstoffrestriktion hilfreich. Therapeutisch erwies sich für das Mitomycin-induzierte HUS eine Plasmapherese als sinnvoll.

Mitoxantron gehört ebenfalls zu den Antibiotika. Hier wurden organisierende schwere Pneumonien sowie eine hypersensitive Pneumonitis beobachtet, die auf orale Steroide sehr gut reagiert.

Nitroseharntstoffe induzieren eine dosisabhängige pulmonale Toxizität mit früh einsetzender Fibrose. Für Carmustin konnte dies in diversen Studien belegt werden. Es alkyliert die DNA und führt zu DNA-Quervernetzungen in allen Phasen des Zellzyklus, was in Zellzyklusarrest und Apoptose resultiert. Erhalten die Patienten weniger als 475 mg/m², besteht bei ca. 15% das Risiko einer pulmonalen Toxizität. Wird

die Dosis auf 525 mg/m² erhöht, steigt dieses Risiko auf 47% und in 26% kommt es zu Todesfällen.

Platinhaltige Kombinationschemotherapeutika stellen den Goldstandard bei der Therapie solider Tumoren dar. Besonders in Kombinationen können sie zu einer pulmonalen Toxizität beitragen. Diese stellt sich meist als interstitielle Fibrose dar. Symptome wie unproduktiver Husten und zunehmende Dyspnoe treten nach ca. 3–6 Monaten auf und sind auch durch rasche Intervention mit Steroiden nur schwer beherrschbar. Selten treten allergische Reaktionen oder eosinophile Pneumonie auf.

Rapamycin-Analoga (Everolimus, Tacrolimus) sind mTOR-Inhibitoren; noch gibt es wenige Daten zu klinisch auffälligen pulmonalen Toxizitäten. Am ehesten kann eine interstitielle Pneumonitis auftreten, die häufig eine beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz verursacht.

Stammzelltransplantation mit vorhergehender Hochdosischemotherapie (S-Tx) kann sowohl frühe als auch späte pulmonale Toxizität auslösen. In der ersten Zeit nach S-Tx kann eine diffuse alveoläre Hämorrhagie, ein unspezifisches Lungenödem, eine interstitielle Fibrose oder es können auch akute Infekte mit Viren und Pilzen auftreten. Es kann aber auch zu einer chronischen Graft-versus-Host-Reaktion mit Bronchiolitis und destrukturierenden Veränderungen kommen.

Taxane unterbrechen die DNA-Replikation, indem sie den für die Mitose essenziellen Abbau der Mikrotubuli stören. Dadurch bleiben die Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus stehen (G2-Lock). Hier sind Zellen besonders strahlensensitiv. Normalerweise wird zwischen 30–250 mg/m² dosiert. Mit höherer Dosierung steigt aber das Risiko für eine pulmonale Toxizität und steigert sich noch bei der üblichen Kombinationstherapie, vor allem bei der konkombinanten Radiotherapie. Allergische Reaktionen vom Typ I und IV können auftreten.

Topoisomerase-I-Inhibitoren (Topotecan, Irinotecan) verursachen bei ca. 2–16% der Patienten eine alveoläre Schädigung und nachfolgend eine Fibrose. Besonders bei Topotecan kann sich daraus eine schwere, beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz entwickeln.

Management der Pneumotoxizität

Grundsätzlich sollten Risiken, die die Entwicklung einer Pneumotoxizität begünstigen, vor jeder Therapie mit pneumotoxischem Potenzial bedacht werden. Zu diesen Faktoren zählen:

- vorbekannte Lungenerkrankung
- hohe Dosierung der Chemotherapie
- fortgeschrittenes Alter
- kombinierte Radiotherapie
- Kombinationschemotherapie
- teilweise Sauerstoffgabe (wahrscheinlich über Radikalbildung)

Symptome, die einer weiteren Abklärung bedürfen, sind:

- Fieber und sonstige Infektzeichen
- Bluthusten
- Dyspnoe, Angina pectoris
- Schwellung der Lider/Lippen
- Palpitationen
- jeder neue Ausschlag
- Ödeme
- rasche unerwünschte Gewichtszunahme

Die folgenden Untersuchungen sind daher grundlegend für die Diagnose einer pulmonalen Toxizität:

- ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung
- je nach Risikofaktoren und vorbestehenden Lungenschäden bzw. vorliegender Bildgebung: Röntgenthorax, Computertomografie des Thorax
- Lungenfunktion inklusive Diffusionskapazität
- bei Verdacht auf restriktive Lungenerkrankung: Bronchoskopie inklusive transbronchialer Biopsie
- bei Verdacht auf akute pulmonale Toxizität kann bronchoalveoläre Lavage hilfreich sein (kritische Indikationsstellung)

Die therapeutischen Maßnahmen bei manifester pulmonaler Toxizität sind überschaubar, aber dringlich. Folgende Maßnahmen sollten – abhängig von der

Schwere der Symptome in unterschiedlicher Reihenfolge – unverzüglich eingeleitet werden:

- Absetzen der toxischen Substanz und Umstellung der zytotoxischen Therapie
- Einleitung einer Steroid-Therapie: In schweren Fällen, nach Ausschluss eines infektiösen Geschehens: Methylprednisolon, 1 g für drei Tage, danach schrittweise Reduktion. In leichteren Fällen in geringerer Dosierung: Methylprednisolon 60 mg p. o. 3 x tgl. unter Beachtung der möglichen Komplikationen und Interaktionen einer systemischen langfristigen Steroidtherapie (z. B. Diabetes mellitus, Osteoporose). Diese Therapie beruht lediglich auf Expertenmeinung, große kontrollierte Studien fehlen.
- supportive inhalative Therapie
- mechanische Beatmung bei Globalinsuffizienz, ggf. auch nichtinvasive Beatmung
- bei allergischen Reaktionen werden die üblichen Notfallmaßnahmen eingeleitet
- Schmerzmedikation
- pulmonale Rehabilitation
- Sauerstofftherapie bei relevanter Hypoxämie (mit Vorsicht, eher nicht bei Bleomycin)
- Antibiose und antivirale Therapie (um opportunistischen Infektionen vorzubeugen)
- pulmonalerteriell-antihypertensive Therapie (Kalziumkanalblocker, Vasodilatoren)
- Hustenblocker
- Sekretolytika
- Diuretika

Prophylaxe

Wegen der geringen therapeutischen Möglichkeiten bleibt die Prophylaxe von toxischen Lungenschädigungen die wichtigste Aufgabe während der Chemotherapie. Nach Möglichkeit sollten die niedrigst noch wirksamen Dosierungen verwandt werden. Außerdem lassen sich Schäden durch kontinuierliches Überwachen der Lungenfunktion rechtzeitig erkennen. Bei einer Verminderung der Diffusionskapazität von mehr als 10% ist eine Schädigung zu vermuten. Hochdosierte inhalative Steroide können das Risiko einer pulmo-

nen Toxizität vermindern, insbesondere bei Risikofaktoren wie einer vorge-schädigten Lunge.

Fazit

Jede Anwendung zytotoxischer Substanzen enthält das Risiko einer Lungenschädigung. Ausreichende Diagnostik vor und regelmäßige Kontrollen während der Therapie lassen Verschlechterungen rasch erkennen. Das Absetzen der auslösenden Faktoren sowie eine Steroidstoßtherapie sind notwendig, um die weitere Schädigung des Gewebes zu vermeiden.

Literatur

1. Krebssterblichkeit in Deutschland 2003–2004. Robert-Koch-Institut (2008).
2. Pulmonary toxicity, therapy-induced lung injury. Utdol online (2009).
3. Tietjen P, Stover DE. Lung Injury Associated With Cancer Treatment. Pulmonary Medicine and Critical Care Update (2003).
4. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary*. Supplement: Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines. Chest 2007; 132: 15–19S.
5. Vahid B, Marik PE. Pulmonary Complications of Novel Antineoplastic Agents for Solid Tumors*. Chest 2008; 133: 528–38.
6. Abid SH et al. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. Curr Opin Oncol 2001; 13(4):242–8.

Autoren:

Dr. med. Martin Edelmann
Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Martin Edelmann
Medizinische Klinik – Campus
Innenstadt der LMU München
Abt. für Pneumologie
Ziemssenstr. 1, 80336 München
E-Mail: Martin.Edelmann@med.uni-muenchen.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)
ASORS im Internet: www.asors.de