Lokalisiertes Ödem nach zytostatischer Therapie

C.		Görg
K.		Görg
C.G.		Gropp
K.		Havemann

Abteilung für Hämatologie/Onkologie/Immunologie am Zentrum für Innere Medizin der Universität Marburg

Schlüsselwörter

Chemotherapie
Nebenwirkung
Ödeme

Zusammenfassung

Seit 1981 werden nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome sowie Platten-epithelkarzinome aus dem HNO-Bereich im Rahmen einer Phase-II-Studie mit einer Polychemotherapie, bestehend aus Cisplatin, VP16 und Vindesin behandelt. Unter dieser Therapie beobachteten wir während des letzten Jahres bei 4 von 16 Patienten als unerwünschte Wirkung ein lokalisiertes transitorisches Ödem, welches bisher nicht beschrieben wird.

Sonderdruckbestellungen an: Dr. Med. Christian Görg, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Hämatologie/Onkologie/Immunologie, Philipps-Universität, Mannkopfstraße 1, D-3550 Marburg/Lahn

Summary and Key Words

In a phase II trial for non-small cell carcinoma of the lung and squamous cell carcinoma of the head and neck 16 patients were treated with a 3 drug combination chemotherapy: Cis-platinum, VP16, and vindesine. During therapy 4 patients suffered from localized transitoric edema. This side effect has not been reported yet.

Chemotherapy – Side effect – Edema

Einleitung

Auf der Suche nach therapeutischen Fortschritten werden in der internistischen Tumorthherapie ständig neue Arzneimittel als Monosubstanz oder im Rahmen einer Polychemotherapie eingesetzt. Dementsprechend nimmt auch die Literatur über unerwünschte Wirkungen zu. Zu den unspezifischen Wirkungen, die nahezu allen anti-neoplastisch eingesetzten Medikamenten aufgrund ihrer zyto-statischen Wirksamkeit auf schnell proliferierende pathologische und gesunde Zellen gemein ist, kommen spezifische Nebenwirkungen einzelner Präparate. Die Kenntnis von Neurotoxizität bei Vindesin [1] bzw. Nephro- und Ototoxizität bei Cisplatin [2, 3] ist Voraussetzung zum Einsatz dieser Präparate. Aber auch die Suche und Mitteilung neuer Therapie-induzierter unerwünschter Wirkungen ist ein wichtiger Bestandteil in der internistischen Tumorthherapie.

Material und Methoden

Cisplatin

Zur Prävention tubulärer Nekrosen und wegen der emetischen Wirkung wurde eine intravenöse Hyperhydratation mit 3 l/m² am Tag 1 mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Mit

der Hydratation wurde mindestens eine Stunde vor Beginn der Platininfusion begonnen. Das Cisplatin wurde dann über einen Zeitraum von 8 Stunden infundiert. Die Hyperhydratation wurde bis zum Ende des ersten Tages durchgeführt. Natriumchlorid und Kalium wurden vor, während und nach Behandlung kontrolliert, ein Ausgleich war bei keinem der Patienten notwendig. Eine Flüssigkeitsbilanzierung der Patienten erfolgte im Abstand von 8 Stunden, die Gabe von Furosemid (20 mg intravenös) bei Retention von mehr als 1000 ml war in keinem Fall notwendig. Die Kontrolle von Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium vor und nach Therapie ergab bei allen Patienten normale Werte.

Vindesin

Das Medikament wurde i.v. als Injektion über 1–3 Minuten appliziert.

Etoposid

Zur Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde Vepesid® (Bristol, Bensberg) mit 0,9%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:40 verdünnt und anschließend über 30–60 Minuten streng i. v. infundiert.

Behandlungsplan (Dosierung, Verabreichungsschema, Therapieintervall)

Cisplatin 100 mg/m² i.v. Tag 1

Vindesin 3 mg/m² i.v. Tag 1

Etoposid 100 mg/m² i.v. Tag 4, 5, 6

Therapieintervall 4 Wochen.

Erster Patient, S. F. (71 Jahre)

Juni 81 Diagnose eines polymorphzelligen Bronchialkarzinoms. Ab Juni 81 Behandlung mit Cisplatin und VP 16 (5 Zyklen). Ab Februar 82 Behandlung mit Cisplatin, Vindesin und VP 16 (3 Zyklen). Juli 82 Auftreten von Gelenkschmerzen im Fuß sowie an den Fingergrundgelenken. Gleichzeitig Entwicklung einer lokalisierten teigigen Schwellung über o.g. Gelenken. Die Röntgenuntersuchung ergab neben einer mäßigen Osteoporose Veränderungen an den Fingergelenken im Sinne von Heberdenschen Arthrosen. Bestehenbleiben der Schwellung vorwiegend an den Handrücken bei Schmerzfreiheit bis Mitte 1982. Spontane Rückbildung.

2. Patient, W. K. (62 Jahre)

Juli 1982 Diagnose eines großzelligen Bronchialkarzinoms. Juli 82 Oberlappenresektion links, Ende Juli Rezidiv. Chemotherapie mit Cisplatin, Vindesin und VP 16. August, September und Oktober jeweils ca. 2 Wochen nach Behandlung Schmerzen in Ellenbogen, Handwurzelknochen, Knien und Sprunggelenken mit Schwellung an den Handrücken und über den Knöcheln. Spontane Rückbildung der Schmerzen und Schwellungen nach 10 Tagen. Röntgenuntersuchung der Fußgelenke ergab einen unauffälligen Befund. Kein Hinweis für entzündliche oder degenerative Veränderungen.

3. Patient, K. F. (49 Jahre)

Juli 82 Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Pharynx mit lokaler Lymphknotenmetastase an der rechten Halsseite. August Operation, anschließend Strahlentherapie. August 82 10 × 6 cm große exulzerierte Lymphknotenmetastase am rechten Hals. Beginn der Chemotherapie mit Cisplatin, Vindesin und VP 16 (4 Zyklen). Zwei Tage nach Behandlung (2. Zyklus) Auftreten eines lokalisierten Ödems an

Görg et al.: Lokalisiertes Ödem nach zytostatischer Therapie

Abb. 1. Lokalisiertes Lidödem nach zytostatischer Therapie.

der rechten Wange mit deutlichem Lidödem. Nach 4 Tagen Spontan-rückbildung (Abb.1).

4. Patient, K.B. (34 Jahre)

Oktober 82 Diagnose eines undifferenzierten Plattenepithelkarzinoms der Lunge mit Hirnmetastase. November 82 Operation der Meta-stase, anschließend Beginn einer Chemotherapie mit Cisplatin, Vindesin und VP 16 (2 Zyklen bisher). Ca. 2 Wochen nach erstem Zyklus Schmerzen an Fuß und Handgelenken mit Entwicklung einer teigigen lokalisierten Schwellung isoliert am rechten Fuß, nach drei Tagen Spontanrückbildung von Schmerzen und Schwellung.

Diskussion

Cisplatin, Vindesin und VP 16 werden in dieser Kombination bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen sowie Karzinomen aus dem HNO-Bereich eingesetzt. In unterschiedlicher Kombination mit anderen Zytostatika erfolgt der Einsatz bei verschiedensten Neoplasien. So sind im Rahmen einer multi-zentrischen Phase-II- und Phase-III-Studie bisher ca. 100 Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen u.a. mit VP 16, Vindesin und Ifosfamid therapiert worden [4]. In einer Phase-II-Studie bei Nicht-Hodgkin-Lymphomen wurden bisher ca. 10 Patienten mit VP 16, Cyclophosphamid, Adriamycin, Prednison und Vincristin behandelt. Des weiteren behandeln wir Hodenkarzinome, Ovarialkarzinome u.a. mit Cisplatin. Bei keinem dieser Therapiezyklen, bei welchem Cisplatin, Vindesin und VP 16 eingesetzt wurden, kam es zu einer dieser lokalisierten Ödemneigungen. Es ist unklar, welchem Medikament die unerwünschte Wirkung zuzuordnen ist, möglicherweise handelt es sich um eine spezifische interaktionsbedingte Wirkung dieser Polychemotherapie.

Ebenso unklar bleibt der Pathomechanismus; eine im Zusammenhang mit der Cisplatintherapie notwendige Hydratation scheidet bei fehlender Gewichtszunahme als Ursache aus. Auch spricht das Verteilungsmuster der Ödeme gegen eine Überwässerung. Das zeitlich unterschiedliche Auftreten (2–14 Tage nach Therapie) spricht gegen einen einheitlichen, möglicherweise allergischen Mechanismus. Andere Entzündungszeichen wie rubor, calor sowie functio laesa waren nicht vorhanden.

Das fehlende Vorhandensein der Symptome bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge ohne Chemotherapie läßt ein paraneoplastisches Geschehen unwahrscheinlich erscheinen. Da es sich hier ausnahmslos bei den Patienten um eine vorübergehende unerwünschte Wirkung handelt, mit restitutio ad integrum, ergeben sich z.Z. keine therapeutischen Konsequenzen.

Literatur

Bodey, G. P.; Valdeviso, M.; Bedikian, A.Y.; Yap, B. S.; Freireich, E.Y.: Vindesine in the therapy of solid tumors; in Contr. Oncol., vol. 6, pp. 84–92 (Karger, Basel 1981).

Madias, N. E.; Harrington, J. T: Platinum nephrotoxicity. Am. J. Med. 65: 307–314 (1978).

Gropp, C; Havemann, K.: Toxische Schädigungen durch zytostatische Arzneimittel. Internist 21: 739–745 (1980).

Havemann

K.: Combination chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma with etoposide (VP 16) ifosfamide and vindesine (VP16)

and with adriamycin

cis-platinum and vincristine (APO). Cancer Treat. Rev. 9 (suppl.A): 95–100 (1982).