

» Unerwünschte (kardio-)vaskuläre Wirkungen von Vinorelbin beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom¹

Zusammenfassung: Vinorelbin ist eine wichtige antitumorale Substanz, über deren (kardio-)vaskulären Nebenwirkungen noch zu wenig bekannt ist. Es werden vier Fälle mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in palliativer Therapiesituation mit Vinorelbin berichtet. Der 1. Fall mit letal verlaufendem Myokardinfarkt, Fall 2 und 3 mit hypertensiver Entgleisung und Angina pectoris und der 4. Fall mit Angina abdominalis. Die kritische Durchsicht der Literatur zeigt 17 Fälle mit 7 Myokardinfarkten, von denen 3 letal verliefen. Außerdem neun kardiale Ischämien.

Undesirable (Cardiovascular) Side Effects of Vinorelbin in Non-Small Cell Bronchial Carcinoma: Vinorelbin is an important tumouricidal substance. The (cardio-)vascular side effects are not well known. We report on four patients in highly palliative situations who were treated with vinorelbine for non-small cell lung cancer. Case one presented with myocardial infarction eleven days after onset of therapy. The second and third cases had to be admitted immediately after the beginning of vinorelbine treatment because of hypertension and angina pectoris. The fourth case suffered from angina abdominalis. A critical review of the literature showed 17 cardiac ischaemias with seven myocardial infarctions, three of them with lethal outcome.

Hintergrund

Vinorelbin ist eine wirksame Substanz in der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Es wird sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie verabreicht [1,2]. Als Nebenwirkungen sind in der Literatur eine zunehmende Anzahl von (kardio-)vaskulären Ereignissen beschrieben [3,4,5,6,7,8,9,10,11,12].

Vinorelbin stammt aus der Gruppe der Vinkalkaloide. Dies sind semisynthetisch hergestellte Pflanzenindolalkaloide der Immergrünarten *Vinca rosea* und *Cathartus roseus*, die seit den 60er Jahren in Gebrauch sind. Potier synthetisierte Vinorelbin erstmals 1979 [13], die Zulassung erfolgte erstmalig 1989 in Frankreich. Vinorelbin ist das 5-nor-anhydrovinblastin (C₄₅H₅₄N₄O₈ × 2 Tartrat) und hat ein Molekulargewicht von 1079,15 Dalton (Abb. 1). Es ist ein gelblich-

J. Kirschner, M. Kolb, J. Müller, I. Jacobi
Medizinische Universitätsklinik Würzburg,
Schwerpunkt Pneumologie (Leiter: Prof. Dr. med. M. Schmidt)

weißes, amorphes Pulver, das in H₂O und Alkohol löslich ist [1,14,15].

Die antitumorale Wirksamkeit dieses Spindelgifts beruht auf folgenden Mechanismen: 1. In seiner Gruppe effektivste Hemmung der Tubulinpolymerisation [13] durch hohe Affinität zu Tumorproteinen MAP2 und Tau, die an Mikrotubuli gekoppelte Funktionsproteine sind [14]. 2. Im Gegensatz zu anderen Stoffen dieser Gruppe vollständige Depolymerisation bereits gebildeten Tubulins [13]. 3. Behinderung des axonalen Transportes, wofür Vinorelbin in seiner Gruppe die höchsten Konzentrationen benötigt und damit die neuronal-axonalen Nebenwirkungen am geringsten sind [1,14,15]. 4. In höherer, in der Tumorthherapie üblichen Dosierung Chromosomenbrüche und Translokationen. Die Wirkmechanismen 1–3 münden letztendlich in einen Metphaseblock mit konsekutivem Zelltod in der Interphase, bzw. in der darauffolgenden Mitose [14,15]. Ein strahlensensibilisierender Effekt ist aufgrund des Metphaseblocks sehr wahrscheinlich [14].

Pharmakokinetisch werden rasch hohe Spitzenspiegel im Blutplasma erreicht [1]. Die Verteilung folgt der triexponentiellen Kinetik nach dem offenen 3-Kompartiment-Modell [14]. Der Plasmaspiegel fällt bereits nach 2 Stunden auf 20% ab [14]. Die Bindung erfolgt zu 78% an Thrombozyten, gefolgt von Plasmaproteinen zu 13,5% [14,15]. Lediglich 1,7% sind ungebunden und verteilen sich über Diffusion, allerdings mit einem hohen Verteilungsvolumen von bis zu 75 l/kg, was eine hohe Gewebekonzentration garantiert [1,14]. Eine weitere Hypothese für die hohe Gewebekonzentration liegt in der Änderung der Gefäßwandpermeabilität in vitro durch Vinorelbin, da u.a. auch die tight junctions tubulinbedingt verändert werden [16]. Die höhere Lipophilie bedingt eine leichtere und raschere Membrangängigkeit als beispielsweise bei Vincristin. Besonders hohe Konzentrationen werden in Herz, Gallenblase, Lunge, Milz, Niere, Hoden, Gehirn und endokrinen Drüsen mit langer Retention in Genitalorganen und lymphatischen Organen erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 42 Stunden verhältnismäßig lange [1,15] und von der Leberfunktion abhängig. Der Metabolismus läuft über das 17-Deacetylvinorelbin, das ebenfalls noch zytotoxisch wirksam ist [1,15]. Der Abbau geschieht überwiegend hepatisch (59% über Faeces über 3–4 Wochen) und nur zu 11% renal (nach 3–5 Tagen abgeschlossen) [1,14,15]. Bezüglich

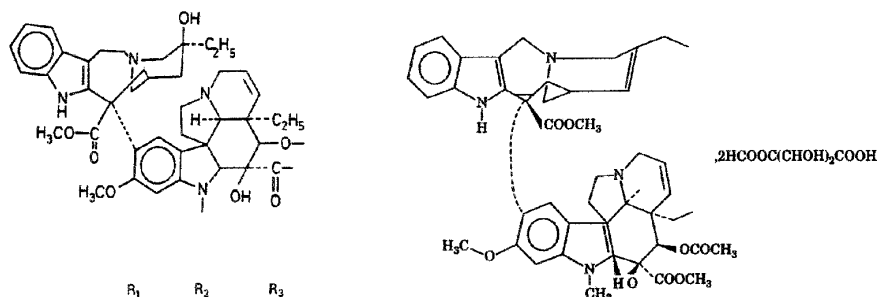


Abb. 1 Strukturformeln der Vincalkaloide und des Vinorelbin.

Figure 1. Structure of vinorelbine tartrate.

der Resistenzmechanismen liegt in vitro keine Überexpression des *mdr*-Gens und des p-Glykoproteins vor, und es kommt auch nicht zum vermehrten Vinorelbin-Ausstrom aus der Zelle [14]. Damit ist ein typischer Multi-Drug-resistance-Mechanismus unwahrscheinlich, jedoch gibt es widersprüchliche Ergebnisse [15,17]. Die orale Verfügbarkeit ist mit 12–59% sehr variabel.

An Nebenwirkungen tritt dosislimitierend eine nicht-kumulative hämatologische Toxizität mit Neutropenie auf [14,15]. Weitere Nebenwirkungen betreffen Alopezie, Obstipation, Stomatitis, lokale Hautreaktionen und Polyneuropathie [14,15]. In Einzelfällen sind Phlebitis und Allergien beschrieben, und ob es einen kardiotoxischen Zusammenhang gibt, ist letztendlich bis jetzt noch ungeklärt.

Fälle

Fall 1: 48 Jahre, männlich, Adeno-Bronchialkarzinom (BC) des Unterlappens, T3N3M1 (4. Auflage, 1987), mit Metastasen in Hirn, Lunge und rechter Nebenniere. Der Performance-Status entsprach einem Karnofsky-Index von 90. An kardiopulmonalen Risikofaktoren bestanden 30 packyears (py) Nikotin, Diabetes mellitus Typ IIb, Hypercholesterinämie. Keine kardialen Vorerkrankungen. Nach der initialen Ganzhirnradiatio mit 30 Gy erfolgte die palliative Chemotherapie wegen Appetitverlust und ausgeprägtem Leistungsknick mit Vinorelbin-Monotherapie 30 mg/qm in 500 ml NaCl 0,9% über 30 min intravenös nach vorheriger Gabe eines Serotoninantagonisten zur Antiemese. Der Patient lehnte eine wöchentliche Gabe ab, so daß eine primär 14tägige Applikation vorgesehen war. Trotz leerer kardialer Anamnese und unauffälligem Ausgangs-EKG kam es 11 Tage nach der ersten Infusion zum Auftreten von heftiger Angina pectoris und zur rasch progredienten, akuten Herzinsuffizienz infolge eines akuten Hinterwandinfarktes (maximale CK 700 U/l) mit passagerem AV-Block III° (Abb. 2 u. 3). Nach intensivmedizinischer Stabilisierung wurde nach 6 Wochen wegen Zunahme der tumorvegetativen Symptomatik zur weiteren Palliation unter strenger Überwachung die Monotherapie mit Gemcitabine (1000 mg/qm, Tag 1, 8, 15, 22, Tag 36=Tag 1) begonnen, die ohne Symptome oder Toxizitäten vertragen wurde. Ende Mai 1998 verstarb der Patient zu Hause, fremdanamnestic am ehesten unter den Zeichen eines Reinfarktes. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Fall 2: 52 Jahre, männlich, initial lokal begrenztes Plattenepithel-BC des rechten Oberlappens, T3N2-3M0 (4. Auflage, 1987), Karnofsky-Status 100. An kardiopulmonalen Risikofaktoren bestanden 40 py Nikotin, keine kardialen Vorerkrankungen. Es wurde versucht, ein Downstaging zu erreichen: Neoadjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen (Tag 21 = Tag 1) Paclitaxel (200 mg/qm) und Carboplatin (AUC6). Bei der Mediastinoskopie und nachfolgenden Thorakotomie stellte

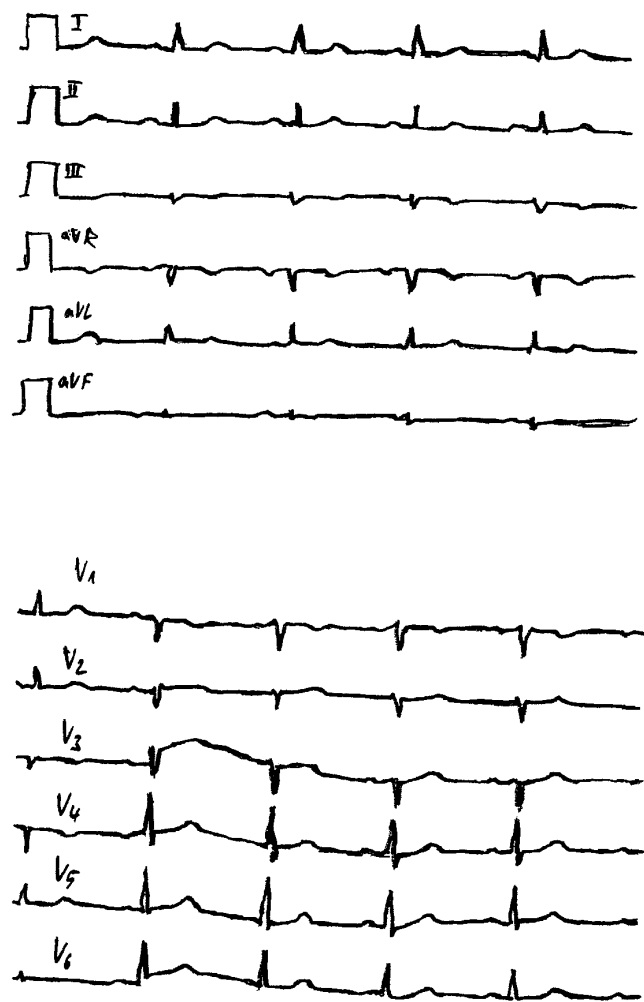


Abb. 2 Fall 1: EKG 6 Wochen vor dem Hinterwandinfarkt.

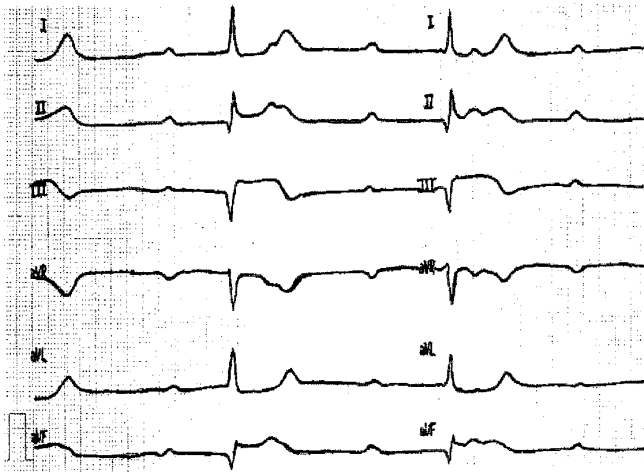


Abb. 3 Fall 1: akuter Hinterwandinfarkt mit AV-Block III°.

sich dann allerdings Inoperabilität heraus, so daß nach erneuter, endobronchialer Lasertherapie des exophytischen und stark vulnerablen Tumors im rechten Oberlappen eine kombinierte Radiochemotherapie mit 70 Gy und Paclitaxel (60 mg/qm, 1 × /Woche als Radiosensitizer) durchgeführt wurde. Als Komplikationen stellten sich eine gut beherrschbare Strahlenpneumonitis und ein schwer kontrollierbarer Lungenabszeß im rechten Oberlappen ein. Nach erneutem Tumorprogreß, erneuter endobronchialer Lasertherapie und Stent-inlage fiel bei ausgeprägter tumorbedingter Symptomatik mit Hämoptysen, Dyspnoe, rechtsthorakalen Schmerzen und Appetitverlust die Entscheidung zur palliativen Chemotherapie mit 30 mg/qm Vinorelbin in 500 ml NaCl 0,9% über 30 min intravenös nach vorheriger Gabe eines Serotoninantagonisten zur Antiemese. 10 min nach Beginn der Infusion mit Vinorelbin setzte bei diesem Patienten Angina pectoris im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung mit Spitzenwerten bis 170/110 mmHg und Ischämiezeichen in V1/2 ein. Dies war passager, Vor- und Folge-EKG waren unauffällig, die Enzyme inklusive Troponin I blieben normal. Die weitere Palliation über 2 Monate erfolgte mit Gemcitabine wie beim ersten Patienten, jedoch verstarb der Patient am Tumorprogreß.

Fall 3: 58 Jahre, männlich, primär kurativ operiertes Stadium (pT1pN2M0G2, 4. Auflage, 1987) eines Plattenepithel-BC des rechten Oberlappens mit konsekutiver Mediastinalradiatio (56 Gy). Es schlossen sich 2 atypische Keilresektionen im Sinne einer Metastasen Chirurgie an. Eine weitere, inoperable Filia wurde mit einer hypofraktionierten Bodyframe-Radiatio versorgt. An kardiopulmonalen Risikofaktoren bestanden 20 py Nikotin und Adipositas, keine kardialen Vorkrankheiten. Wegen Tumorprogreß mit schmerzhaften Filiae im M. pectoralis rechts, Rippen und Lunge wurde bei einem Performance-Status Karnofsky 90 eine palliative Therapie mit Vinorelbin 30 mg/qm wie bei den vorigen Fällen und Carboplatin AUC2 eingeleitet. Es kam unmittelbar nach Beginn der Vinorelbin-Infusion zu Angina pectoris, hypertensiver Entgleisung bis 180/90 und vegetativer Begleitsymptomatik, die gut zu der passageren Hinterwandischämie ohne Enzym- und Troponin-I-Erhöhung paßte. Unter Gemcitabine-Monotherapie kam es zum Progreß und unter Paclitaxel-Monotherapie 80 mg/qm, Tag 1, 8, 15, 22, Tag 36 = Tag 1, trat eine einjährige Remission

ein, nach der der Patient dann an einem raschen Tumorprogreß verstarb.

Fall 4: 66 Jahre, männlich, links-zentrales Plattenepithel-BC, T4NXM1G3 (4. Auflage, 1987), mit Metastasen in Becken, Leber, linker Nebenniere, Karnofsky-Index 70. An kardiopulmonalen Risikofaktoren und Vorerkrankungen bestanden 25 py Nikotin und eine absolute Arrhythmie bei V.a. dilatative Kardiomyopathie. Der Patient war initial markumariert und wurde nach Diagnosestellung der ausgeprägten Tumorerkrankung auf niedermolekulare Heparine umgestellt; echokardiographisch kein Anhalt auf intrakardiale Thromben. Zunächst erfolgte wegen Frakturgefährdung und Schmerzen die Radiotherapie der linken Beckenschaukel mit 30 Gy. Dann bekam der Patient in dieser hochpalliativen Situation wegen Nachtschweiß, Appetitverlust, Husten und Dyspnoe 7 × Vinorelbin (Schema siehe Fall 1) und klagte sowohl während der Infusion, als auch im Intervall immer wieder über heftige, abdominelle Schmerzen. Da im CT keine intraabdominelle Ursache in Form von Lymphknoten oder anderen Metastasen gefunden werden konnte, erfolgte die Koloskopie, die eine livide, ischämisch erscheinende Schleimhaut zeigte und histologisch multiple Verschlüsse der Arteriolen auf Tela-submukosa-Ebene aufwies. Eine symptomatische Bradykardie unter 30 Schlägen pro Minute unter Vinorelbin, allerdings auch bei deutlicher, abdomineller Schmerzsymptomatik führte zum Abbruch dieser Therapie. Nach weiteren 3 Gaben Gemcitabine 1000 mg/qm und einer Humerusradiatio (30 Gy) verstarb der Patient im Tumorprogreß.

Diskussion

In der Literatur sind mittlerweile 17 Fälle mit vaskulären Nebenwirkungen beschrieben. Hiervon sieben Myokardinfarkte (6 bei NSCLC, 1 bei Mamma-CA), von denen drei letal verliefen. Latenzzeiten zwischen der Vinorelbin-Infusion und Infarkt von bis zu sieben Tagen sind beschrieben. Des weiteren neun kardiale Ischämien, eine davon reproduziert [3,4,5, 6,7,8,9,10,11,12]. An nicht-kardialen Ischämien litt lediglich unser Patient mit Angina abdominalis, wobei die Bradykardie differentialdiagnostisch auch im Rahmen des Schmerzereignisses als vagale Ursache diskutiert werden muß. Es muß darauf hingewiesen werden, daß es sich vielfach um vorbehandelte Patienten, Patienten mit manifester KHK oder wenigstens entsprechendem Risikoprofil handelte.

Die pathophysiologischen Zusammenhänge der unerwünschten (kardio-)vaskulären Wirkungen der Vincalkaloide ist unbekannt. Es gibt lediglich Hypothesen: 1. Vincalkaloide könnten zur Ausschüttung vasoaktiver Substanzen führen, die dann Vasospasmen auslösen. Vorstellbar wäre in diesem Zusammenhang Serotonin aus Thrombozyten, an die das Vinorelbin in sehr hohem Maße gebunden wird [4]. 2. Vincalkaloide könnten aber auch selbst Vasospasmen auslösen [4]. Oder es wäre 3. durch direktes Angreifen an myokardialen Zellen und Myofibrillen ein lokaler, intrazellulärer, hypoxischer Effekt denkbar [4,8]. Eine weitere mögliche Erklärung wäre 4. ein Überwiegen des direkten schädigenden Effektes der Vincalkaloide auf das parasympathische Nervensystem, was ja auch für die hohe Inzidenz an Obstipation verantwortlich gemacht wird [3]. 5. Eine Änderung der Endothelzellpermeabilität (durch Tubulinänderung gehemmte Pinozytose, Aufweichung von tight junctions) akti-

viert in vitro den extrinsischen Weg und führt zu vermehrten Thrombosen [16]. Ob es 6. einen zusätzlichen, chronischen Effekt im Sinne einer anthrazyklinähnlichen, kardiotoxischen Wirkung gibt, ist noch völlig offen.

Wir kommen zu dem Schluß, daß Vinorelbin eine wichtige antitumorale Substanz ist, auf die wir nicht verzichten können. Alle Patienten waren entweder vorbehandelt, hatten bereits eine manifeste KHK oder wenigstens ein entsprechendes Risikofaktorenprofil. Dennoch kann ein Zusammenhang nicht mit letztendlicher Sicherheit ausgeschlossen werden. Es sollte sich als Konsequenz aus diesen Kasuistiken ergeben, daß 1. bei manifester KHK Vinorelbin eher zurückhaltend als first line-Medikament gegeben werden sollte und 2. bei entsprechendem Risikofaktorenprofil die Verabreichung von Vinorelbin unter Überwachung der Kreislaufparameter, des EKG und gegebenenfalls zur Dokumentation regionaler Kontraktilitätsstörungen/der globalen Pumpfunktion auch mittels Echokardiographie erfolgen sollte.

Literatur

- ¹ Jones SF, Burris HA. Vinorelbin: A new antineoplastic drug for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The Annals of Pharmacotherapy* 1996; 30: 501 – 506
- ² Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerak SP et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin with vinorelbin in the treatment of advanced non-small-cell-lung-cancer: a south west oncology group study. *J Clin Oncol* 1998; 16/7: 2459 – 2465
- ³ Raymond E, Goldwasser F, Espie M et al. The cardiotoxicity of vinorelbine. *Cancer research, Therapy and Control* 1994; 4/21: 87 – 88
- ⁴ Nesme P, Trillet-Lenoir V, Brune J. Infarctus du myocarde induit par la vinorelbine?. *Cah Oncol* 1993; 2: 237 – 238
- ⁵ Vincent L, Lamrini R, Pommier P, Martel I et al.. Cardiac arrest and vinorelbine? A propos of a case and review of the literature. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53/6: 360 – 361
- ⁶ Zabernigg A, Gattringer C. Myocardial infarction associated with vinorelbine (Navelbine). *Eur J Cancer* 1996; 32A/9: 1618 – 1619
- ⁷ Colleoni M, Gaion F, Vicario G, Nelli P et al. Pain at tumor site after vinorelbine injection. Description of an unexpected side effect. *Tumori* 1995; 81/3: 194 – 196
- ⁸ Bergeron A, Raffy O, Vannetzel JM. Myocardial ischemia and infarction associated with vinorelbine. *J Clin Oncol* 1995; 13/2: 531 – 532
- ⁹ Dubos C, Prevost JN, Brun J, Rousselot P. Myocardial infarction and vinorelbine. Report of a case. *Rev Mal Respir* 1991; 8/3: 299 – 300
- ¹⁰ Karminsky N, Merimsky O, Kovner F, Inbar M. Vinorelbine related acute cardiopulmonary toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43/2: 180 – 182
- ¹¹ Georgoulas V, Andoulakis N, Bouros D, Kouroussis C et al. Combination chemotherapy with docetaxel, vinorelbine and cisplatin as first-line treatment of advanced non small cell lung cancer: a multicenter phase II study of the Greek Cooperative Group for Lung Cancer. *Lung Cancer* 1998; 21/3: 213 – 220
- ¹² Ruffenach M, Missler J, Meier M, Salen JM. Coronary disease and vinorelbine. *Rev Pneumol Clin* 1994; 50/2: 94
- ¹³ Paintrand MR, Pignot I. Navelbine: An ultrastructural study of its effects. *J Electron Microscop* 1983; 23: 115 – 124
- ¹⁴ Johnson SA, Harper P, Hortobagyi I, Pouillart P. Vinorelbin: An overview. *Cancer Treatment reviews* 1996; 22: 127 – 142
- ¹⁵ Rajkumar SV, Adjei AA. A review of the pharmacology and clinical activity of new chemotherapeutic agents in lung cancer. *Cancer treatment reviews* 1998; 24: 35 – 53
- ¹⁶ Mouchard-Delmas C, Devie-Hubert I, Dufer J. Effects of the anticancer agent vinorelbin on endothelial cell permeability and tissue factor production in man. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 951 – 954
- ¹⁷ Botling J, Liminga G, Larrson R, Nygren P, Nilsson K. Development of vincristine resistance and increased sensitivity to cyclosporin A and verapamil in the human U-937 lymphoma cell line without overexpression of the 170 KD a P-Glycoprotein. *Int J Cancer* 1994; 58: 269 – 274

Dr. med. Joachim Kirschner

Schwerpunkt Pneumologie an der
Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg