

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Darmperforation unter Bevacizumab

Der AkdÄ wurde von einer 46-jährigen Patientin mit einem intrapulmonal metastasierten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom berichtet, die nach Gabe von Carboplatin, Gemcitabin und Bevacizumab zunehmend Bauchschmerzen und Übelkeit entwickelte. Sechs Tage nach der Therapie wurde sie mit den klinischen Zeichen eines akuten Abdomens in die Chirurgie übernommen. Bei einer notfallmäßigen Laparotomie zeigte sich eine Kolonnekrose mit Perforation der rechten Kolonflexur, sodass eine Hemikolektomie durchgeführt wurde. Histologisch fand man im Bereich der rechten Kolonflexur eine langstreckige, ischämische Kolitis, herdförmige transmurale Darmwandnekrosen mit Perforation sowie eine Peritonitis. Mesenteriale Arterien und Venen waren frei durchgängig, ein Hinweis auf Malignität oder Metastasen des bekannten Bronchialkarzinoms ergab sich nicht.

Die Patientin konnte nach einigen Komplikationen (Spontanpneumothorax, Weichteilemphysem) entlassen werden. Aus der Vorgeschichte der Patientin ergeben sich keine Hinweise auf eine vorbestehende Darmerkrankung.

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter therapeutischer monoklonaler Antikörper, der durch Bindung an den vasculären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) die Angiogenese inhibiert. Dies führt zu einer verminderten Tumovaskularisierung und Hemmung des Tumorwachstums, aber auch zu schwerwiegenden, mitunter lebensbedrohlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (1). Bevacizumab (Avastin®) ist in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Ausnahme eines Plattenepithelkarzinoms zugelassen. Weitere zugelassene Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom, Mammakarzinom und Nierenzellkarzinom. Nach intravenöser Infusion beträgt die Halbwertszeit etwa 20 Tage (2). Durch die Verordnung von Bevacizumab wurden im Jahre 2007 in Deutschland 17,2 Mio. Euro umgesetzt, dies entspricht einer Steigerung gegenüber dem Vorjahr von 79 % (3).

In der Fachinformation von Bevacizumab (Avastin®) wird ausdrücklich auf die Gefahr von Magen-Darm-Perforationen hingewiesen, deren Inzidenz bei Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen mit bis zu 2 % angegeben wird. Ein intraabdomineller Entzündungsprozess kann bei diesen Patienten ein Risikofaktor sein. Magen-Darm-Perforationen unter einer Therapie mit Bevacizumab sind aber auch bei Patienten mit Mamma- oder Bronchialkarzinomen beschrieben worden. Die Inzidenz liegt hier laut Fachinformation unter 1 %. Etwa ein Drittel der schwerwiegenden Fälle von Magen-Darm-Perforationen verlief tödlich. Bei Patienten, die eine Magen-Darm-Perforation entwickeln, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

Weitere wichtige UAW sind laut Fachinformation Fisteln, Wundheilungsstörungen, arterielle Hypertonie, arterielle und venöse Thrombembolien, Blutungen, Hämoptysen sowie das reversible Leukenzephalopathie-Syndrom (2).

Ein zur vorliegenden Meldung vergleichbarer Fall wurde kürzlich publiziert (4). Aufgrund der vorliegenden Informationen einschließlich der zeitlichen Abfolge ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der Bevacizumab-Gabe und der Darmperforation als wahrscheinlich anzunehmen.

Bei Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, muss bei akuten abdominalen Beschwerden eine Magen-Darm-Perforation differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Im Aufklärungsgespräch vor einer Therapie mit Bevacizumab sollte diese mögliche Komplikation angesprochen werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder aus der AkdÄ-Internetpräsenz abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über www.akdae.de einen UAW-Verdachtsfall direkt online zu melden.

LITERATUR

1. Verheul HM, Pinedo HM: Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 475–85.
2. Roche Registration Limited: Fachinformation „Avastin®“. Stand: August 2008.
3. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
4. Schellhaas E, Lodenkemper C, Schmittel A, Buhr HJ, Pohlen U: Bowel perforation in non-small cell lung cancer after bevacizumab therapy. *Invest New Drugs* 2008.

Sie können sich unter www.akdae.de/20 für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

Forum Gesundheit und Umwelt

„Klimawandel und gesundheitliche Folgen“

Bringt der Klimawandel neue Krankheiten nach Mitteleuropa? Welche Herausforderungen kommen auf das deutsche Gesundheitswesen zu?

Eine Veranstaltung der Bundesärztekammer gemeinsam mit der Ärztekammer Niedersachsen

Termin: 31. Januar 2009

Ort: Ärztekammer Niedersachsen: Berliner Allee 20, 30175 Hannover

Programm: Gesundheitsrisiken durch Klimawandel (Prof. Dr. Jendritzky, Freiburg) – ... am Beispiel von Infektionskrankheiten/durch Vektoren übertragbare Erkrankungen (Prof. Dr. Groß, Göttingen) – ... am Beispiel der Ultraviolettstrahlung: Auswirkungen auf Haut, Auge und Immunsystem (Dr. W. Lensing, Hannover) – ... am Beispiel von Herz-, Kreislauf- und Atemwegserkrankungen (Prof. Dr. Welte, Hannover)

Die Veranstaltung wurde von der Ärztekammer Niedersachsen anerkannt. Die Teilnehmer erhalten vier Fortbildungspunkte für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Eine Teilnehmergebühr wird nicht erhoben.

Informationen erhalten Sie bei der Bundesärztekammer, Dezernat 1. Bitte senden Sie eine E-Mail an cme@baek.de. □