

Leberversagen mit Todesfolge im Zusammenhang mit Temozolomid

Das Glioblastoma multiforme ist der häufigste und aggressivste primäre Hirntumor. Trotz Fortschritten in Diagnostik und Behandlung ist die Prognose nach wie vor schlecht, mit einem medianen Überleben von neun bis zwölf Monaten und Zweijahresüberlebensraten von 8 % bis 12 %. Das alkylierende Zytostatikum Temozolomid (z. B. Temodal[®]) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastom, zunächst begleitend zur Radiotherapie und anschließend als Monotherapie in adjuvanten Zyklen. In den Zulassungsstudien hat die Kombination mit Temozolomid beim Glioblastom gegenüber einer alleinigen Radiotherapie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,5 Monate und einer Steigerung der Zweijahresüberlebensrate von 10 % auf 26 % geführt (1, 2). Die Zulassung von Temozolomid schließt auch Patienten mit einem malignen Gliom (z. B. anaplastisches Astrozytom) ein, das nach Standardtherapie rezidiviert oder progredient war. Die Verordnungen von Temozolomid nehmen seit Jahren zu und lagen 2009 bei 0,9 Millionen DDD (3). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Temozolomid sind gastrointestinale Störungen (Obstipation, Übelkeit, Erbrechen) und Leuko- und Thrombozytopenien. Häufig wird eine dauerhafte Müdigkeit von den Patienten geschildert. Es kann unter der Therapie zu juckenden Hautausschlägen sowie zu Haarausfall kommen. Die AkdÄ hat im letzten Jahr auf Alveolitiden bzw. Pneumonitiden im Zusammenhang mit Temozolomid aufmerksam gemacht (4).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 67-jährigen Patienten gemeldet, bei dem im November 2009 als Ursache für Kribbelparästhesien ein rechtszentrales Glioblastom festgestellt wurde (AkdÄ-Fall Nr. 152430). Der Tumor wurde in mikrochirurgischer Technik entfernt und eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid eingeleitet. Mitte Januar 2010 musste der Patient wegen Verschlechterung des Allgemeinzustands und Ikterus stationär aufgenommen werden. Neben Temozolomid (75 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) nahm er zu diesem Zeitpunkt 2 × 4 mg Dexamethason und 2 × 40 mg Pantoprazol ein. Im Aufnahmelabor zeigten sich eine Erhöhung der Transaminasen (ASAT dreifacher, ALAT zehnfacher oberer Referenzbereich), der γ GT (neunfach) und des Bilirubins (11,1 mg/dl) sowie ein zehnfach erhöhtes CRP. INR/Quick lag im Normbereich. Darüber hinaus bestand eine Leukozytopenie von initial 3400/ μ l, im weiteren Verlauf Absinken bis auf 700/ μ l. Intrahepatische Raumforderungen sowie eine extrahepatische Cholestase wurden mittels Sonographie und ERCP ausgeschlossen. Die Hepatitisserologie war negativ. Radiologisch zeigte sich eine rechtszentrale Pneumonie, die mit Amoxicillin-Clavulansäure behandelt wurde. Temozolomid wurde pausiert, da es als möglicherweise ursächlich für den Leberschaden eingestuft wurde. Das Bilirubin stieg jedoch im Verlauf weiter an (bis auf 24 mg/dl), und der Patient entwickelte ein Leberversagen mit zunehmender Störung des Bewusstseins und der Gerinnung (29. 01. 2010: Quick-Wert 52 %, INR 1,6). Wegen

der schweren Grunderkrankung wurde auf eine Leberpunktion sowie weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen verzichtet und der Patient verstarb wenige Tage später. Eine Sektion wurde entsprechend dem Wunsch der Angehörigen nicht durchgeführt.

Im dargestellten Fall wurde der Kausalzusammenhang des Leberversagens mit Temozolomid durch die AkdÄ als „möglich“ eingestuft. Der AkdÄ wurde ein weiterer, gut dokumentierter Fall einer schweren Leberschädigung unter Temozolomid bei einem 51-jährigen Patienten gemeldet (AkdÄ-Fall Nr. 149472). In diesem Fall zeigte die Leberhistologie eine cholestatische Hepatitis, die als arzneimittelinduziert eingeordnet wurde. In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems (gemeinsame Datenbank vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] und der AkdÄ) sind weitere Fälle erfasst, die auf eine Hepatotoxizität von Temozolomid hindeuten. Kürzlich publiziert wurde der Fall eines cholestatischen Leberschadens mit hepatischer Enzephalopathie, die zunächst als neurologische Symptomatik nach Entfernung eines Glioblastoms fehlgedeutet wurde (5).

In den Fachinformationen sind Erhöhungen der Leberwerte als häufige (GPT) bzw. gelegentliche (γ GT, GOT) unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Temozolomid aufgeführt (6). Die spontan gemeldeten sowie der publizierte Fall können als Signal gewertet werden, dass Temozolomid in sehr seltenen Fällen auch zu schweren Leberschäden führen kann. Eine Kontrolle der Leberwerte z. B. vier Wochen nach Therapieeinleitung und alle drei Monate während der Therapie ist angezeigt. Bei Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten können, wie z. B. Oberbauchbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunkler Urin oder Juckreiz, sollten diese Differenzialdiagnose in Betracht gezogen.

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 über die Homepage der AkdÄ abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über www.akdae.de direkt online einen UAW-Verdachtsfall zu melden.

LITERATUR

- EMA: Temodal[®] (Temozolomide): European Public Assessment Report: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000229/human_med_001085.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125. Letztes Update: 5. Januar 2011. Zuletzt geprüft: 15. Februar 2011.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Temozolomid-induzierte Alveolitis. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: A 565–6.
- Goldbecker A, Tryc AB, Raab P, et al.: Hepatic encephalopathy after treatment with temozolomide. *J Neurooncol* 2010; Epub ahead of print.
- SP Europe, Essex-Pharma GmbH: Fachinformation „Temodal[®] Hartkapseln“. Stand: Juni 2009.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter 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: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, info@akdae.de, www.akdae.de □