

Held und Übeltäter zugleich?

Perforiertes Ulcus duodenale: eine etwas andere Ursache

Veramaria Graf^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Claudia Buser^a; Dr. med. Stephan Baumeler^bLuzerner Kantonsspital, Luzern: ^a Allgemeine Innere Medizin; ^b Gastroenterologie

Hintergrund

Die gastroduodenale Ulkuskrankheit ist hauptsächlich mit einer *Helicobacter-pylori*-Infektion oder mit der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), inklusive niedrigdosierter Acetylsalicylsäure, assoziiert [1, 2]. Bei knapp 20% der duodenalen Ulzera finden sich jedoch keine der obengenannten Risikofaktoren [2]. Wir berichten im Folgenden von einem unter Bevacizumab (Avastin[®]) aufgetretenen perforierten duodenalen Ulkus und dessen Heilungsverlauf.

Fallbericht

Anamnese

Die Vorstellung der 61-jährigen Patientin auf unserer Notfallstation erfolgte aufgrund stärkster, anhaltender, epigastrischer Schmerzen mit Kaltschweisigkeit, Übelkeit und kaffeesatzartigem Erbrechen. Seit Wochen hätten sie bereits rezidivierend Oberbauchschmerzen geplagt, welchen sie aber bei jeweils spontaner Regredienz keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt habe. Aus der persönlichen Anamnese ist zu erfahren, dass im Januar 2019 ein Ovarialkarzinom (seröses High-Grade-Karzinom FIGO IIIc nach der «Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique»-Klassifikation) diagnostiziert wurde. Es folgten initial

eine Operation und anschliessend eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/ Paclitaxel. Im Verlauf traten abdominale Metastasen auf und wurden wiederum operiert, ein Restbefund (im Leberhilus) wurde radiotherapiert. Es folgte darauf eine palliative Immun-Chemotherapie mit Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin. Eine Positronen-emissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) vor zwei Jahren ergab erfreulicherweise keinen Tumornachweis. Seither bestand dann eine palliative Erhaltungs-Immuntherapie mit dem «vascular endothelial growth factor»-(VEGF-)Antikörper Bevacizumab. Die restliche Anamnese war unauffällig.

Status und Befunde

Bei Eintreffen des Rettungsdienstes präsentierte sich die Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand, mit einer Hypotonie von 95 mm Hg systolisch und einer Herzfrequenz von 90/min. Zur hämodynamischen Stabilisation erfolgte eine intravenöse Volumentherapie mit Ringerfudin[®]. Auf der Notfallstation war die Patientin kreislaufstabil, aber mit blasser Hautkolorit, und äusserte eine Druckschmerzhaftigkeit epigastrisch. Die restliche klinische Untersuchung war normal.

Im Labor zeigte sich eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin-

abfall von 85 g/l auf 69 g/l im Verlauf, sodass eine notfallmässige Gastroduodenoskopie durchgeführt wurde. Dabei fand sich ein grosses perforiertes Ulcus (Forrest IIa = sichtbarer Gefässstumpf) von 3 × 2 cm an der duodenalen Bulbus-Hinterwand (Abb. 1A).

Im Anschluss folgte eine Abdomen-CT mit Nachweis einer Perforation ins retroperitoneale Fettgewebe, aber ohne freie Luft intraabdominell. Zur weiteren Komplettierung der Ursachenklärung erfolgten ein Urease-Schnelltest sowie eine serologische Bestimmung von *Helicobacter-pylori*-IgG, die beide negativ ausfielen. In der erweiterten Medikamentenanamnese ergab sich eine einmalige Einnahme von zwei Tabletten Ibuprofen, allerdings schon vier Wochen zurückliegend, ohne begleitende Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Zudem bestand weiterhin die Behandlung mit Bevacizumab bei in der Literatur beschriebenem Risiko für gastrointestinale Perforationen unter dieser Therapie [3].

Therapie und Verlauf

Bei akuter kreislaufrelevanter und anämisierender oberer gastrointestinaler Blutung bei Ulcus duodeni Forrest IIa erfolgten die Substitution von zwei Erythrozytenkonzentraten und eine hochdosierte intravenöse Therapie mit PPI (Pantoprazol 3 × 40 mg). Bei gedeckter Perforation wurde eine Nahrungskarenz ver-

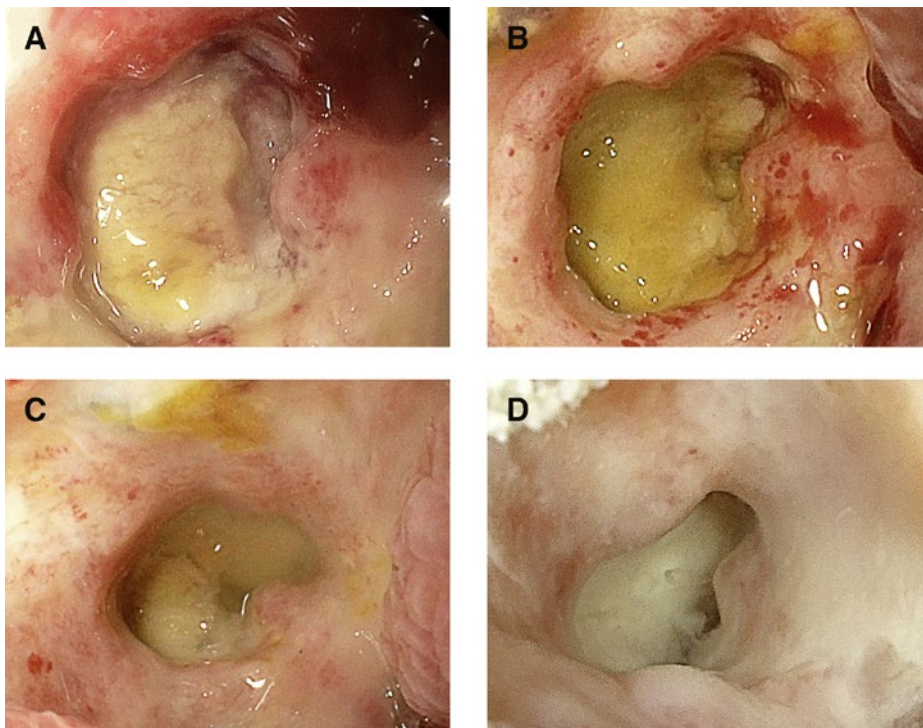


Abbildung 1: **A)** Gastroduodenoskopie, Eintrittsbild: circa 3 × 2 cm grosses Ulkus im Bulbus duodeni; die Perforationsstelle imponiert als eine zweite Vertiefung innerhalb des Ulkus oben rechts. **B)** Gastroduodenoskopie nach vier Tagen: keine wesentliche Befundänderung des Ulkus mit persistierender Perforation. **C)** Gastroduodenoskopie nach zehn Tagen: beginnende Abheilung des Ulkus mit langsamem Gewebewachstum vom Ulkusrand her, circa 2 × 1 cm; erstmals ist keine Perforation mehr ersichtlich. **D)** Gastroduodenoskopie nach drei Wochen: Ulkus mit stetiger, aber ungewöhnlich langsam vorschreitender Abheilung.

ordnet mit passagerer Einlage einer Magensonde, zudem wurde eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam für fünf Tage verabreicht. Von einer chirurgischen Sanierung wurde nach interdisziplinärer Besprechung abgesehen.

Nach vier Tagen erfolgte eine erste endoskopische Kontrolle, die keine Anzeichen einer beginnenden Abheilung ergab (Abb. 1B).

Die Blutung hatte aber zwischenzeitlich sistiert, sodass zumindest mit einem Kostaufbau gestartet werden konnte. Erst in der zweiten Nachkontrolle am zehnten Tag zeigte sich ein verkleinertes Ulkus (Abb. 1C).

Klinisch war die Patientin zu diesem Zeitpunkt komplett asymptomatisch und stets hämodynamisch stabil, sodass wir einen Austritt nach Hause unter fortgeführter hochdosierter PPT-Therapie (Pantoprazol 3 × 40 mg) planten. Die palliative Erhaltungs-Immuntherapie mit Bevacizumab wurde bis auf Weiteres pausiert.

In der ambulanten gastroenteroskopischen Kontrolle nach drei Wochen konnte ein Ulcus duodeni in regelrechter Abheilung (Abb. 1D) dokumentiert werden.

Nach zwei Monaten fand sich nur noch ein kleinstes Ulkus. Insgesamt zeigte sich ein stark protrahierter Heilungsverlauf mit aber abschliessend gutem klinischem Ausgang für die Patientin. Auf eine histologische Probeent-

nahme wurde aufgrund des Ausmasses der Läsion mit Perforation und reduzierter Heilungstendenz unter weiterhin bestehender Wirkung von Bevacizumab (Halbwertszeit 20 Tage, Spannweite aber 11–50 Tage beschrieben) verzichtet [3].

Diskussion

Der humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab hemmt in erster Linie als VEGF-Inhibitor die Angiogenese, auf welche die Tumorzellen für ihr Wachstum angewiesen sind. Dieser Wirkung verdankt das Medikament seine Popularität in der Krebsbehandlung und ist heutzutage zugelassen für eine weite Bandbreite von fortgeschrittenen soliden Tumoren, zusätzlich zur «standard of care»-Chemotherapie [3, 4]. Es ist ein gut verträgliches Medikament mit selten auftretenden Nebenwirkungen, darunter eine dosisabhängige arterielle Hypertonie oder eine Proteinurie. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen werden Hypertonie, Proteinurie, Hämorrhagie, Thrombose und gastrointestinale Perforationen genannt, die Letztere in der Literatur angegeben mit einer Mortalitätsrate von bis zu 50% [3–5]. Die kritische Zeit für die Entwicklung einer solchen gastrointestinalen Perforation sind wohl die ersten 15 Wochen nach Therapie-

beginn, aber nicht zu unterschätzen sind die lange Halbwertszeit des Medikamentes und die um circa 20% reduzierte Clearance bei Frauen [3]. In unserem Fall trat die intestinale Perforation erst elf Monate nach Beginn der Therapie ein.

Ein eindeutiger Pathomechanismus für eine Perforation konnte bisher nicht identifiziert werden. Viele Hypothesen wurden aufgestellt. Als mögliche Auslöser diskutiert werden einerseits eine mögliche Ischämie der Darmwand durch Schädigung der Struktur und Funktion der gastrointestinalen vaskulären Strukturen [5]. Zum Beispiel hat ein Forschungsteam in Laboruntersuchungen an Mäusen festgestellt, dass es unter Bevacizumab zu einer abnehmenden Dichte der Gefässe in den gastrointestinalen Villi kommt [6]. Da VEGF in der Blutgerinnungskaskade involviert ist, kann es zu Thrombosen in den kleinsten Gefässen der gastrointestinalen Wand kommen, was ebenfalls eine Ischämie auslösen kann [3]. Auch die Hemmung der VEGF-medierte Stickstoffmonoxidausschüttung, die zu einer Vasokonstriktion und dadurch ebenfalls zu einer schlechteren Durchblutung führt, wäre denkbar [7]. Vorherige abdominale Radiotherapien oder Operationen stellen durch Vorschädigung der intestinalen Mukosa weitere Risikofaktoren für gastrointestinale Perforationen unter Bevacizumab dar [3]. In unserem klinischen Fall sind mehrere Risikofaktoren für die Entstehung einer intestinalen Perforation unter Bevacizumab zu nennen wie abdominale Metastasen (Leberhilus) sowie stattgehabte Operationen und Radiotherapien. Die durch das Medikament, mit langer Halbwertszeit, gehemmte Angiogenese erklärt womöglich auch den stark verlangsamten Heilungsverlauf wie bei unserer Patientin.

Betreffend die Fortführung der Therapie mit Bevacizumab nach vorliegender gastrointestinaler Perforation besteht in der Literatur kein Konsens. Für die Zeit der Abheilung wird aufgrund der notwendigen Angiogenese aber eine Pausierung empfohlen [5]. Die Entscheidung zur operativen versus konservativen Therapie muss individuell und interdisziplinär erfolgen. Da aber auch für sämtliche chirurgischen Zugänge eine Bevacizumab-bedingte Heilungsstörung zu erwarten ist, sollte die Indikation zurückhaltend gestellt werden [3]. Basis aller Therapien von gastroduodenalen Ulkuskrankheiten bleiben die hochdosierten PPI. Im Sinne der Prävention wäre die PPI-Gabe bei zusätzlichen Risikofaktoren wie



Veramaria Graf, dipl. Ärztin
Allgemeine Innere Medizin,
Luzerner Kantonsspital, Luzern

Der besondere Fall

NSAR- oder Steroideinnahme, Radiotherapien oder Operationen empfohlen [1, 3]. Bezüglich einer prophylaktischen Einnahme von PPI ohne Risikofaktoren geben die einschlägigen Leitlinien bei fehlender Datenlage keine Empfehlung ab. Wesentlich bleibt die sorgfältige klinische Überwachung unter Therapie.

Das Wichtigste für die Praxis

- Da die Mortalität einer durch Bevacizumab induzierten gastrointestinalen Perforation in der Literatur mit bis zu 50% angegeben wird, ist das Wissen über diese lebensbedrohliche Nebenwirkung essentiell [3].
- Eine individuelle Risikobeurteilung für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit sowie Minimierung zusätzlicher Risikofaktoren empfiehlt sich vor Start der Therapie mit Bevacizumab.
- Die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors ist unter Bevacizumab empfohlen, wenn zusätzliche Risikofaktoren (zum Beispiel nichtsteroidale Antirheumatika, Steroide) bestehen [1, 3].
- Eine umfängliche Abklärung (inklusive Endoskopie, Computertomographie) sollte bei auftretenden abdominalen Beschwerden unter Bevacizumab niederschwellig erfolgen [3].
- Ein Wiederbeginn mit Bevacizumab sollte erst nach kompletter Abheilung des Ulkus in Betracht gezogen werden [3]. Gewisse Autorinnen und Autoren empfehlen sogar ein komplettes Absetzen [5]. Ein Konsensus fehlt aber diesbezüglich.

Korrespondenz

Veramaria Graf
Allgemeine Innere Medizin
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern
veramaria.graf[at]hin.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

SB hat deklariert, einen Zuschuss von Janssen-Cilag AG für die Kongressteilnahme am Gastro Update 2021 erhalten zu haben. VB und CB haben angegeben, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Kavitt R, Lipowska A, Anyane-Yeboah A, Gralnek I. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med.* 2019;132(4):447–56.
- 2 Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M, et al. Peptic Ulcer Disease in a General Adult Population: The Kalixanda Study: A Random Population-based Study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(11):1025–34.
- 3 Sliesoraitis S, Tawfik B. Bevacizumab-Induced Bowel Perforation. *J Am Osteopath Assoc.* 2011;111(7):437–41.
- 4 Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. Bevacizumab in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017.
- 5 Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(6):559–68.
- 6 Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Heart Clin Physiol.* 2006;290(2):H560–76.
- 7 Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis.* 2004;7(4):335–45.

Anzeige



BUCHVORSTELLUNG

EMH Schweizerischer Ärzteverlag

Anne-Christine Loschnigg-Barman, Judith Alder

Manchmal ist Mama müde



Dieses und weitere Bücher finden Sie hier:
shop.emh.ch/collections/all