

Ausgeprägtes periorbitales Ödem unter der Behandlung mit Imatinib (Glivec®)

Severe Periorbital Oedema During the Treatment with Imatinib (Glivec®)

Autoren

N. Scola, A. Kreuter, P. Altmeyer, T. Gambichler

Institut

Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum (Direktor: Prof. Dr. P. Altmeyer)

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243906>
Akt Dermatol 2010; 36: 133–135 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Nina Scola

Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum
nina.scola@web.de

Zusammenfassung

Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®) wird zur Therapie von verschiedenen malignen Tumoren eingesetzt. Als häufige Nebenwirkung wird das Auftreten von periorbitalen Ödemen beschrieben. Dies wird durch eine Blockade des pla-

telet derived growth factor(PDGF)-β-Rezeptors mit nachfolgender Störung der Homöostase des Wasserhaushaltes erklärt. Die Blepharoplastik stellt die Therapie der Wahl dar. Wir berichten über einen Patienten mit massivem beidseitigem Ödem des Ober- und Unterlides unter der Einnahme von Imatinib.

Einleitung

Imatinib (Glivec®) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der seit 2001 für die Behandlung von chronisch-myeloischer Leukämie und anderen Tumoren eingesetzt wird. Verschiedene, teilweise schwere, dermatologisch relevante, unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind beschrieben worden. Hierzu zählen unter anderem Flushsymptomatik, Pruritus, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme, Angioödem und Sweet-Syndrom. Unter den berichteten Nebenwirkungen finden sich auch periorbitale Ödeme. Die Ödembildung scheint dosisabhängig zu erfolgen, was für eine pharmakologisch induzierte unerwünschte Arzneimittelwirkung spricht, und nicht für eine Arzneimittelintoleranz oder eine Arzneimittelallergie.

Wir berichten nachfolgend über einen 61-jährigen Patienten mit ausgeprägten beidseitigen periorbitalen Ödemen der Ober- und Unterlider beidseits durch die Einnahme von Glivec®.

Fallbericht

Anamnese

Ein 61-jähriger Patient bemerkte vor ungefähr 2 Jahren eine stationäre beidseitige periorbitale Schwellung einhergehend mit einer schlaffen, faltigen Hautvermehrung an Ober- und Unterlidern. Dieser Befund war im folgenden Jahr auf beeinträchtigende Ausmaße herangewachsen, sodass

der Sehspalt teilweise verdeckt wurde. In dem sich anschließenden Jahr bis zur Erstvorstellung in domo (s. **Abb. 1**, **Abb. 2**) blieb der Befund größenkonstant. Es bestand eine chronisch-myeloische Leukämie (CML), die seit 3 Jahren mit der Einnahme von Glivec® (Wirkstoff: Imatinib) in einer Dosierung von initial 600 mg 1-0-0, später 300 mg 1-0-0 behandelt wurde. Des Weiteren waren eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und arterieller Hypertonus bekannt, die mit Apsomol N® (Salbutamol)-Fertiginhalat b. Bed., Symbicort Turbohaler® (Budesonid/Formoterol) 80 µg/4,5 µg 2-0-2 Hübe, Theophyllin ret. 500 mg 1-0-1, ACC® (Acetylcystein)-Brausetabletten 600 mg 0-0-1, Spiriva® (Tiotropiumbromid) 18 µg 1-0-0 und Verapamil 120 mg 1-0-1 behandelt wurden. Diese Medikation war über Jahre unverändert geblieben. Allergien waren nicht bekannt. Die Familienanamnese war in Bezug auf Haut- und Erbkrankheiten leer.

Der Patient wurde vorgestellt zur Diagnosesicherung und operativen Sanierung der nicht nur kosmetisch, sondern auch funktionell störenden ausgeprägten periorbitalen Schwellungen.

Hautbefund

Es zeigte sich ein ausgedehntes, weiches, die Sehspalte teilweise verdeckendes Ödem von beiden Unter- und Oberlidern, einhergehend mit schlaffer, faltiger Haut. Im Unterlidbereich war der Befund stärker ausgeprägt, die Hautlappen erreichten eine Länge von 3 cm (**Abb. 2**).



Abb. 1 Ausgeprägtes Ödem beider Ober- und Unterlider nach einjähriger Glivec®-Therapie.

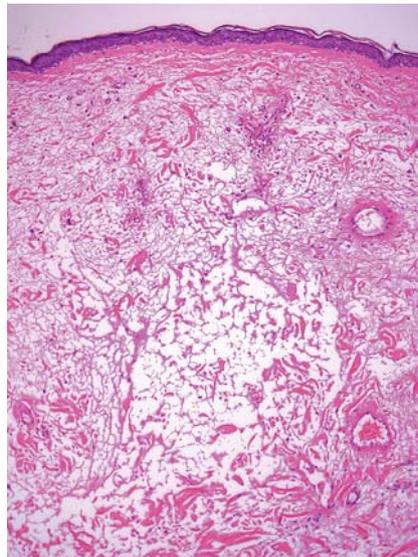


Abb. 3 Histologie: koriales Ödem, Lymphozyteninfiltrate (HE-Färbung).

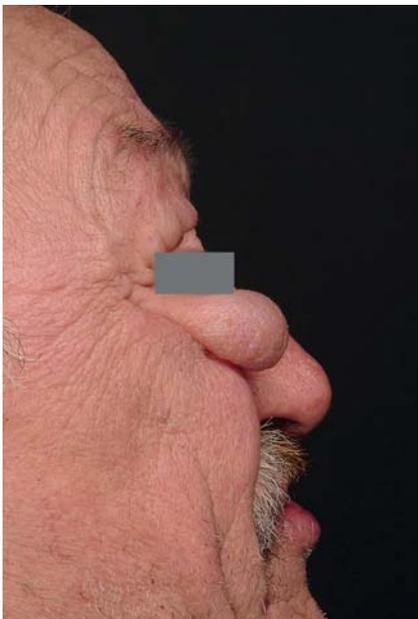


Abb. 2 Ausgedehntes koriales Ödem im Bereich des rechten Unterlides.



Abb. 4 Rezidivfreier Befund 6 Monate nach Blepharoplastik.

Histologie

In der Histologie zeigten sich eine korbgeflechtartige Orthokeratose, stark ödematös aufgelockertes Bindegewebe i. S. e. ausgeprägten korialen Ödems und schütterere Entzündungsinfiltrate aus Lymphozyten (● **Abb. 3**). Die Elastica von Giesen-Färbung sowie die Alcian-Blau-Färbung zeigten keine pathologischen Befunde.

Labor

Im Differenzialblutbild zeigte sich eine nicht behandlungsbedürftige makrozytäre Anämie (Hb 13,1 mg/dl [Normwert: 14,0–18,0 mg/dl], MCV 99,7 fl [Normwert: 85,0–95,0 fl]) und eine leichte Leukopenie (Leukozyten 4040/μl). Unauffällig bzw. altersentsprechend waren Leber- und Nierenparameter.

Therapie

Der klinische Befund mit einem ausgedehnten Ödem von beiden Ober- und Unterlidern zusammen mit dem histologischen Befund eines korialen Ödems ließ sich gut als unerwünschte Arzneimittelwirkung der im Jahr zuvor begonnenen Therapie mit Glivec® (Imatinib) erklären. Das überschüssige und ödematöse

Hautmaterial wurde mittels konventioneller Blepharoplastik beider Ober- und Unterlider in einer Sitzung in Lokalanästhesie exzidiert. Die Glivec®-Therapie wurde unverändert bei 400 mg/die beibehalten. 6 Monate nach der Operation zeigte sich immer noch ein stabiler Befund ohne Anhalt für ein Rezidiv des beidseitigen periorbitalen Ödems (● **Abb. 4**).

Besprechung

Glivec® (Imatinib) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der mit hoher Affinität Abl-, Bcr-Abl, c-Kit und den PDGF(platelet-derived growth factor)-Rezeptor zu blockieren vermag. Er wird eingesetzt zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom(bcr abl)-positiven CML, von myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen mit PDGF-Genumlagerung, von gastrointestinalen, cKIT (CD 117)-positiven Stromatumoren, vom nicht resezierbaren Dermatofibrosarcoma protuberans sowie von weiteren malignen Erkrankungen. Seit seiner Erstzulassung in den USA im Mai 2001, zunächst für die Therapie der auf Interferon α nicht ansprechenden bcr abl+ CML, wurden multiple, z. T. schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet.

Während Verschiebungen im Differenzialblutbild, Ödeme, Nausea, Myalgien, Diarrhoen und Hepatotoxizität häufige internistische Nebenwirkungen darstellen, sind aus dermatologischer Sicht vor allem Pruritus, Flushsymptomatik, erythematöse, exfoliative oder pustulöse Exantheme als häufige unerwünschte Arzneimittelreaktionen zu nennen [1–3]. Bedeutsam aufgrund der möglichen Schwere des Krankheitsbildes, wenn auch nur selten berichtet, sind Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme, Angioödem, Sweet-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulose [2–6]. Weiterhin wurden Hypopigmentierungen, Onychodystrophie, Alopezie, Petechien und Sugillationen beobachtet [3,7]. Eine oder mehrere dieser dermatologischen Reaktionen treten bei bis zu 21 % der Patienten auf [1]. Es konnte gezeigt werden, dass diese Hautveränderungen meistens ab einer Dosierung von 600 mg/die oder höher auftreten [1,2]. Die Dosisabhängigkeit spricht für einen pharmakologischen Effekt des Arzneimittels und nicht für eine Intoleranz- oder allergische Reaktion.

Periphere Ödeme zählen zu den häufigen Nebenwirkungen von Glivec®. Die Entwicklung eines beidseitigen koriales Ödems der Ober- und Unterlider unter laufender Glivec®-Therapie wurde in der Literatur bereits beschrieben [8,9]. Sie ist eine charakteristische Nebenwirkung von Glivec® [10]. Bis zu 70% der Patienten mit Imatinib-Therapie sollen sich mehr oder weniger stark ausgeprägte periorbitale Ödeme entwickeln [11]. In einem Fallbericht wird über ein leichtes Ödem bei einer Tagesdosis von 400 mg und eine deutliche Befundverschlechterung nach Erhöhung der Dosis auf 600 mg/die berichtet [8]. Als zugrunde liegender Pathomechanismus wird die Blockade des PDGF- β -Rezeptors auf den dendritischen Zellen mit nachfolgender Störung der Homöostase des Wasserhaushaltes angenommen [7].

Für das histologische Bild ist ein ausgedehntes koriales Ödem charakteristisch [8,9], wie es auch in unserem Fall vorlag.

Aufgrund der anatomischen Beschaffenheit des Periorbitalgewebes mit besonderer Nachgiebigkeit des Gewebes treten lokalisierte Ödeme besonders häufig an dieser Stelle auf. Dies ist auch der Fall beim Angioödem, M. Morbihan (Rosacea oedematosa), Blepharochalasis (schlaffe Hautfalten unterschiedlicher Ätiologie, histologisch fehlen elastische Fasern), floppy eyelid-Syndrom (schlaffe Tarsalplatte des Oberlids mit nächtlichem Ektropium, eher bei adipösen Männern) und beim nephrogenen Lymphödem.

Konservative Therapie mit salzreicher Kost, restriktiver Flüssigkeitszufuhr, nächtlicher Kopfhochlagerung und steroidhaltigen Externa scheint beim Imatinib-induzierten periorbitalen Ödem keine Erfolge zu erzielen [8].

Wir führten bei unserem Patienten eine beidseitige Blepharoplastik der Ober- und Unterlider in einer Sitzung in Lokalanästhesie durch.

Auch in anderen Fallberichten wird die Blepharoplastik als einzig erfolgreiche Therapie erwähnt [8,9]. In unserem Fall war 6 Monate nach der beidseitigen Blepharoplastik der Ober- und Unterlider das Periorbitalödem trotz laufender Imatinib-Behandlung nicht wieder aufgetreten.

Da die Dermatochalasis als häufige Nebenwirkung zumeist erst ab einer Dosierung von 600 mg/die auftritt, scheint eine Fortführung der Glivec®-Therapie mit niedrigerer Dosierung nicht zu einem Rezidiv zu führen. Auch in unserem Fall blieb das periorbitale Ödem bis zum jetzigen Zeitpunkt (6 Monate nach der Blepharoplastik) unter 300 mg/die in kompletter Remission. Larson et al. berichteten über einen Patienten, der auch unter 600 mg Tagesdosis 17 Monate nach Blepharoplastik rezidivfrei ist [8]. Die Blepharoplastik stellt demnach den einzigen uns bekannten kurativen Therapieansatz bei Blepharochalasis durch Glivec® dar.

Abstract

Severe Periorbital Oedema During the Treatment with Imatinib (Glivec®)

Imatinib (Glivec®) is a tyrosine kinase inhibitor which is used in therapy of different malignant tumours. Common side effects include occurrence of periorbital oedema. The pathogenesis is thought to be mediated by the blockade of the platelet derived growth factor (PDGF)- β -receptor, followed by an imbalance of the fluid homeostasis. Blepharoplasty is the treatment of choice. We report a patient with distinct bilateral periorbital oedema of the upper and lower eyelid under Imatinib therapy.

Literatur

- 1 Brouard M, Saurat JH. Cutaneous reactions to STI571. *N Engl J Med* 2001; 345: 618
- 2 Breccia M, Carmosino I, Russo E, Morano SG, Latagliata R, Alimena G. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib. *Eur J Haematol* 2005; 74: 121–123
- 3 www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/emea-combined-h406de.pdf
- 4 Rule SA, O'Brien SG, Crossman LC. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood* 2003; 101: 2446
- 5 Ugurel S, Hildenbrand R, Dippel E, Hochhaus A, Schadendorf D. Dose-dependent severe cutaneous reactions to imatinib. *Br J Cancer* 2003; 88: 1157–1159
- 6 Hsiao LT, Chung HM, Lin JT et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol* 2002; 117: 620–622
- 7 Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Talpaz M. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2003; 98: 2483–2487. Comment in: *Cancer*. 2004 Jun 1; 100 (11): 2486–2487; author reply 2487–2488
- 8 Larson JS, Bergstrom LK, Cameron JD, Erickson LA, Grimm TE. Severe periorbital edema secondary to imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 985–986
- 9 Maalouf T, Angioi K, Champigneulle J, Guerci A, George JL. [Palpebral edema secondary to treatment by a specific inhibitor of tyrosine kinase: Glivec. A case report]. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27: 107–109 [Article in French]
- 10 Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors – a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 470–481
- 11 Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ, Esmaeli B, Kuyf J. Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec). *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19: 371–375