

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„UAW – Aus Fehlern lernen“

Potenziell tödlich verlaufende Wechselwirkung zwischen Brivudin (Zostex®) und 5-Fluoropyrimidinen

Zu den Aufgaben der AkdÄ gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Viele Meldungen beziehen sich auf im Prinzip vermeidbare, aber dennoch immer wieder vorkommende UAW. Um aus Fehlern zu lernen, möchte die AkdÄ Sie im Folgenden über solche Fälle informieren.

Brivudin (Zostex®) ist zur Behandlung des Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen zugelassen (1). Im Jahr 2004 wurden 800 000 DDD verordnet, dies entspricht einer Zunahme um 26,4 Prozent im Vergleich zum Vorjahr (2). Werden zeitnah zu Brivudin (Zostex®) 5-Fluoropyrimidine wie 5-Fluorouracil (5-FU) gegeben, die zum

Beispiel in der Therapie des Mammakarzinoms und von kolorektalen Karzinomen eingesetzt werden, kann es zu einer potenziell tödlich verlaufenden Wechselwirkung kommen.

Auf diese prinzipiell bekannte Gefahr möchte die AkdÄ anlässlich einer aktuellen Meldung hinweisen.

Ein 75-jähriger Mann war wegen eines Rektumkarzinoms im Stadium III mit vier Zyklen eines 5-FU enthaltenden Therapieregimes behandelt worden. Wenige Wochen später erkrankte der Patient an einem Herpes zoster. Deswegen verschrieb eine Hautärztin ihm Brivudin (Zostex®) in der laut Fachinformation empfohlenen Dosierung von einer Tablette (125 mg) pro Tag über sieben Tage.

Drei Tage nach Ende der Therapie mit Brivudin wurde der Patient zur Gabe eines weiteren Zyklus mit 5-FU stationär aufgenommen. Unglücklicherweise berichtete der Patient nicht, dass er kurze

81. Klinische Fortbildung

für hausärztlich tätige Allgemeinmediziner und Internisten

vom 28. August bis 2. September 2006 in Berlin

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Hammerstein

Tagungsort: Kaiserin-Friedrich-Haus im Charité-Viertel Berlin-Mitte, Berliner Kliniken

Zielgruppe: hausärztlich tätige Allgemeinmediziner und Internisten mit mehrjähriger Berufserfahrung in eigener Praxis

Programm: Gegenwärtiger Stand des medizinischen Wissens auf allgemeinmedizinisch vorrangigen Gebieten. Vorträge mit ausgiebigen Diskussionen renommierter Berliner Kliniker und niedergelassener Ärzte mit Spezialgebieten

Zertifizierung: Die Veranstaltung wird von der Ärztekammer Berlin mit drei Punkten pro Halbtage zertifiziert.

Weitere Informationen und Anmeldung (bis spätestens 28. Juli): Kaiserin-Friedrich-Stiftung, Sekretariat Frau Schroeter, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin, Telefon: 0 30/30 88 89-20, Fax: 0 30/30 88 89-26, E-Mail: kfs@Kaiserin-Friedrich-Stiftung □

Deutscher Ärztekongress in Berlin

vom 18. bis 20. September 2006

In Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer und der Ärztekammer Berlin

Kongressleitung: Prof. Dr. R. Gotzen, Prof. Dr. M. Paul, Prof. Dr. W. A. Scherbaum

Partner: Hartmannbund – Verband der Ärzte Deutschlands e.V., KV Berlin, Berufsverband Deutscher Internisten e.V., Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

Veranstaltungsort: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum/Lehrgebäude, Augustenburger Platz

Kongressthemen: Klinische Pharmakotherapie • Kardiologie in Klinik und Praxis • Kardiovaskuläre Erkrankungen • Hypertonie • Nephrologie • Endokrinologie und Diabetologie • Rheumatologie • Allergologie • Neue Therapieverfahren in der Onkologie • Schlaganfall • Organtransplantation • Pneumologie • Hepatologie • Palliative Maßnahmen in der Gastroenterologie • Adipositas und kardiometabolische Risiken • Enterale Ernährung • Venöse Thromboembolien • Infektionskrankheiten • Neurologisch-psychiatrischer Untersuchungskurs • Informationskurs Manuelle Medizin • Osteopathie • Homöopathie • Ozon-Therapie • Männermedizin • Psychosexuelle Störungen • Eheprobleme im ärztlichen Beratungsgespräch • Impf-Refresherkurs/Impfakademie • Kritischer Umgang mit Arzneimitteln • Allgemeinmedizin • Qualitätsmanagement in der Arztpraxis • Case-Management • Praxisabgabe/Ärztliche Niederlassung • Neue Vertrags- und Versorgungsformen • Arzthaftung – Behandlungsfehler • Der neue EBM • Karriereplanung/Karrieremöglichkeiten für junge Mediziner • Seriöses IGeLn

Quickinform: Schmerz, Antithrombotische Therapie, Update lipidsenkende Therapie

Kurse: Praxisorientierte Sonographie-Refresherkurse • Langzeit-EKG • Lungenfunktionskurs • Reanimations-Update • Notfall in der (Arzt-)Praxis/Notfallmanagement • Diagnostik der tiefen Extremitätenvenenthrombose • Kindliche Notfälle und Reanimation

Weitere Veranstaltungen: 39. Deutscher zahnärztlicher Fortbildungskongress, 35. Pflegefachtagung (DBfK), 14. Physiotherapie-Forum (ZVK), MTA-Fortbildung (dyta), Arzthelferinnen-Fortbildung (BdA), Arzt-Patienten-Forum

Zertifizierte Fortbildung

Veranstalter: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Kongressgesellschaft für ärztliche Fortbildung e.V., MEDICA Deutsche Gesellschaft zur Förderung der Medizinischen Diagnostik e.V.

Organisation/Auskunft: MedCongress GmbH, Postfach 70 01 49, 70571 Stuttgart, Telefon: 07 11/72 07 12-0, Fax: 07 11/72 07 12-29, E-Mail: info@deutscher-aerztekongress.de, Internet: www.deutscher-aerztekongress.de □

Zeit zuvor Brivudin (Zostex®) eingenommen hatte und wurde regulär mit 5-FU behandelt und entlassen.

Drei Tage später stellte er sich mit ausgeprägten Schleimhautläsionen im Krankenhaus vor und wurde aufgrund seines schlechten Allgemeinzustandes sofort stationär aufgenommen.

Er entwickelte eine ausgeprägte Leuko- und Thrombozytopenie (Leukozyten bis 200/µl trotz G-CSF-Therapie, Thrombozyten 10 000/µl). Trotz intensivmedizinischer Behandlung verstarb der Patient drei Wochen später unter dem klinischen Bild einer Sepsis.

Der AkdÄ liegen zwei weitere Berichte über Patienten vor, die Brivudin und 5-FU gleichzeitig angewendet hatten. Davon ist eine Patientin ebenfalls verstorben. In der Literatur findet sich außerdem ein weiterer Fall der Interaktion mit tödlichem Ausgang aus der Schweiz (3).

Das Nukleosidanalogue Brivudin hemmt durch seinen (virustatisch inaktiven) Hauptmetaboliten Bromvinyluracil die Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) irreversibel. DPD ist ein Enzym, das den Metabolismus sowohl von natürlichen Nukleosiden als auch von Pyrimidin-Derivaten wie 5-FU reguliert. Die Hemmung des Enzyms führt zu einer Akkumulation und verstärkter Toxizität von 5-FU (1, 4). Deswegen ist die Gabe von Brivudin bei Patienten unter einer Chemotherapie mit 5-FU-haltigen Arzneimitteln (einschließlich topisch anzuwendender 5-FU-Zubereitungen) absolut kontraindiziert. Dies gilt auch für Wirkstoffe, deren aktiver Metabolit 5-FU ist, wie zum Beispiel Capecitabin (Xeloda®) und Tegafur (UFT® Hartkapseln), ebenso wie für Flucytosin (Ancotil®) (1).

Nach Angaben in der Fachinformation ist die volle Funktionstüchtigkeit der DPD 18 Tage nach Einnahme der letzten Tablette (Zostex®) wiederhergestellt. Sicherheitshalber sollte zwischen der Therapie mit Brivudin (Zostex®) und dem Beginn einer Therapie mit 5-FU-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden (1).

Werden Brivudin und 5-FU-haltige bzw. verwandte Arzneimittel versehentlich gleichzeitig verabreicht, müssen beide Arzneimittel sofort abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduktion der 5-FU-Toxizität ergriffen werden; die sofortige Einweisung in ein Krankenhaus wird empfohlen. Symptome einer 5-FU-Intoxikation können unter anderem Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe oder Mukositis sein (1).

Während bei Brivudin (Zostex®) zum Beispiel durch deutliche Warnhinweise in der Gebrauchs- und Fachinformation so-

wie auf der Schachtel nachdrücklich über die Wechselwirkung und die damit verbundenen, unter Umständen lebensbedrohlichen Risiken für den Patienten informiert wird, fehlt umgekehrt bei einigen 5-FU-haltigen Präparaten (zum Beispiel 5, 6) jeglicher Hinweis auf eine mögliche Interaktion mit Brivudin. Eine Ergänzung von entsprechenden Warnhinweisen für alle 5-FU-haltigen Präparate ist daher zu fordern.

Im Beipackzettel für Brivudin sollte besonders hervorgehoben und für den Patienten verständlich betont werden, dass auch eine weiter zurückliegende Behandlung mit diesem Mittel den weiterbehandelnden Ärzten mitgeteilt werden muss.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen mit, auch und gerade wenn diese im Prinzip vermeidbar gewesen wären. Nur ein offener Umgang mit Fehlern kann beim behandelnden Arzt und bei anderen zur Vermeidung eines erneuten Auftretens führen. Alle Meldungen werden strikt vertraulich behandelt. Sie können für die Meldung den in regelmäßigen Ab-

ständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

- Berlin-Chemie AG: Fachinformation „Zostex®“. Stand: Februar 2004.
- Kern WV: Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2005. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006: 325–49.
- Marston A, Leibundgut G, Kühne M, Bravo AR, Hofer S, Ludwig C: Eine tödliche Arzneimittelinteraktion. Schweiz Med Forum 2006; 6: 350–2.
- Keizer HJ, De Bruijn EA, Tjaden UR, De Clercq E: Inhibition of fluorouracil catabolism in cancer patients by the antiviral agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. J Cancer Res Clin Oncol 1994; 120: 545–9.
- Riemser Arzneimittel AG: Fachinformation „5-FU Lederle“. Stand: Februar 2003.
- Merck Pharma GmbH: Fachinformation „UFT® Hartkapseln“. Stand: November 2005.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 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 □

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Mitteilungen

Änderung des Vertrages Bundeswehr

Mit der Ergänzung des § 6 Abs. 3 wird klargestellt, dass nicht ausschließlich auftragnehmende Ärzte (§ 13 Abs. 4 BMV-Ä/§ 7 Abs. 4 EKV), die zur Durchführung von Auftragsleistungen im Zusammenhang mit Untersuchungen und/oder Begutachtungen nach § 1 Abs. 2 des Vertra-

ges (z. B. Feststellung der Wehrdienstfähigkeit, Musterungsuntersuchungen) beauftragt werden, den Ordinationskomplex der entsprechenden Fachgruppe berechnen können.

Die Vertragsänderung tritt am 1. Juli 2006 in Kraft. □

Bekanntmachungen

Zwischen der Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch das Bundesministerium der Verteidigung, Bonn, und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung – Körperschaft des öffentlichen Rechts – Berlin, vertreten durch den Vorstand, wird zum Vertrag vom 31. Januar 1989 folgender 11. Nachtrag geschlossen:

§ 6 Abs. 3 wird wie folgt ergänzt:

„Wird ein nicht ausschließlich auftragnehmender Vertragsarzt zur Erbringung von Leistungen im Zusammenhang mit Untersuchungen und/oder Begutachtungen nach § 1 Abs. 2 (z. B. Feststellung der Wehrdienstfähigkeit, Musterungsunter-

suchungen) beauftragt, kann er den Ordinationskomplex seiner Fachgruppe zusätzlich berechnen.“

Die Vereinbarung tritt am 1. Juli 2006 in Kraft.

Bonn/Berlin, den 13. 6. 2006 □