

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„UAW-News“ – International Seltene UAWs von Coxiben

Die AkdÄ möchte Sie im Folgenden über Publikationen und Meldungen aus dem internationalen Raum informieren und hofft, Ihnen damit nützliche Hinweise auch für den Praxisalltag geben zu können.

1. Tödliches hämorrhagisches Lungenödem und Angioödem nach Rofecoxib

COX-2-Inhibitoren werden mit der Auslösung von anaphylaktoiden Reaktionen wie Urtikaria, Blutdruckabfall, Bronchospasmus oder Angioödem in Verbindung gebracht (1).

Bei einem 60-jährigen Patienten mit rheumatoider und Osteoarthritis, Diabetes mellitus und einer bestehenden Lungenfibrose traten nach zweimaliger Einnahme von 12,5 mg Rofecoxib akut Lippenschwellung, Atemnot, Schweißausbrüche und Brechreiz auf. Als Dauermedikation erhielt er seit längerem Prednisolon 10 mg/Tag, Methotrexat 12,5 mg/Woche i. m., Furosemid, Paroxetin und Humaninsulin. Anamnestisch bestanden keine Hinweise auf Angioödem und Allergien in der eigenen Vorgeschichte bzw. eine familiäre Disposition. Bei der stationären Aufnahme zeigten sich ein Lippen- und Zungenödem, eine beschleunigte Atmung und Tachykardie. Auskultatorisch wurden beidseits basal inspiratorisch feinblasige Rasselgeräusche festgestellt. Der Patient wurde auf die Intensivstation verbracht und mit Hydrocortison und Chlorpheniramin intravenös sowie Adrenalin s. c. behandelt. Trotzdem nahmen Gesicht- und Zungenödem weiter zu, und es entwickelte sich ein Lungenödem. Trotz aller intensivmedizinischen Maßnahmen verstarb der Patient einen Tag später. Bei der Obduktion fanden sich Ulzerationen im Mundbereich, eine hämorrhagische Trachealschleimhaut, epikardiale Petechien und Ekchymosen sowie ein hämorrhagisches Lungenödem (2).

Aufgrund des zeitlichen Verlaufs gehen die Autoren von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Rofecoxib aus. Der britischen Behörde für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Committee on Safety of Medi-

cines; CSM) lagen bis Dezember 2000 vier Meldungen über Angioödem, 23 über Gesichtsoedem, drei zu periorbitalem Ödem und sechs zu Zungenödem vor. Über ein hämorrhagisches Lungenödem fand sich kein weiterer Fall.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ; Stand: 24. 4. 2003) finden sich für die COX-2-Inhibitoren Rofecoxib (Vioxx®) und Celecoxib (Celebrex®) 1 070 Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). In 55 Fällen (5,1 Prozent) wurde über ein angioneurotisches Ödem (Angioödem, Gesichtsoedem, Zungenödem, Larynx-, Pharynxödem) berichtet. In sechs Berichten wurde ein Lungenödem als Nebenwirkung angegeben. Ein hämorrhagisches Lungenödem wurde dabei explizit nicht beschrieben.

Die steigende Verordnungshäufigkeit der COX-2-Inhibitoren führt auch zu einer zunehmenden Zahl an unerwünschten Wirkungen und damit auch einer höheren Wahrscheinlichkeit, eine seltene und schwere Nebenwirkung zu erleiden. Im Jahr 2002 lag Rofecoxib auf Rang eins und Celecoxib auf Rang neun der im Rahmen des Spontanerfassungssystems am häufigsten mit einer UAW in Zusammenhang gebrachten Wirkstoffe (von Ärzten direkt an die AkdÄ gemeldete UAW).

2. Toxische epidermale Nekrolyse unter Celecoxib

Die toxische epidermale Nekrolyse (TEN; Lyell-Syndrom) gehört neben dem Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM) und dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) zu den schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut und wird – in unterschiedlicher Häufigkeit – nach einer Vielzahl von Wirkstoffen beobachtet (3).

Bei einer 81-jährigen Patientin entwickelte sich sieben Tage nach Beginn einer Therapie mit Celecoxib ein sich von den Beinen her rasch ausbreitendes Exanthem. In der Annahme, es handle sich um die entzündliche Exazerbation eines vorbestehenden Ekzems, behan-

delte der Hausarzt zunächst mit Cefalexin und Prednisolon; Celecoxib wurde weiterhin eingenommen. Der Zustand verschlechterte sich in den folgenden Tagen und machte eine stationäre Aufnahme erforderlich. Es zeigten sich nunmehr großflächige Hautablösungen, von denen mehr als 80 Prozent der Hautoberfläche sowie Mundschleimhaut und Zunge betroffen waren. Zudem entwickelten sich Ödeme im Bereich des Kopfes und des Nackens sowie ein Bronchospasmus, sodass die Patienten intubiert und beatmet werden mussten. Unter intensivmedizinischer Betreuung und Therapie, unter anderem intravenöser Gabe von Hydrocortison, besserte sich das Krankheitsbild ab dem dritten Tag. Nach drei Wochen war der größte Teil der Hautoberfläche wieder reepithelisiert (4).

Die Autoren verweisen auf eine Fallkontrollstudie an 245 Patienten mit TEN und SJS, die hinsichtlich der als Auslöser verdächtigen Arzneimittel analysiert wurden. Typischerweise handelte es sich dabei insbesondere um antibakterielle Sulfonamide (Cotrimoxazol), Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Lamotrigin), Amoxicillin, Ampicillin, Allopurinol und einige „konventionelle“ nicht-steroidale Antirheumatika. Dem australischen Adverse Drug Reactions Advisory Committee gingen innerhalb von sechs Monaten nach Markteinführung von Celecoxib 919 Meldungen über unerwünschte Wirkungen zu, darunter 254 zu Exanthemen beziehungsweise Urtikaria. Über ein EEMM wurde in zwei Fällen und über ein SJS in einem Fall berichtet. Das deutsche Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ; Datenstand: 24. 4. 2003) weist für Celecoxib (Markteinführung: Juni 2000) 345 Meldungen aus, davon ein Drittel über Hautreaktionen. Darunter findet sich ein Verdachtsfall einer TEN. Zu Rofecoxib (Markteinführung: Dezember 1999) liegen bislang 723 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen vor, davon 17,6 Prozent über Hautreaktionen. In fünf Fällen wurde Rofecoxib – neben anderen Arzneimitteln – als Auslöser eines Lyell-Syndroms angegeben.

Eine TEN scheint nach den bisherigen Erkenntnissen eine sehr seltene unerwünschte Wirkung von Coxiben zu sein. Die Hersteller verweisen in ihren Fachinformationen (5, 6) auf Einzelfälle von schweren Hautreaktionen wie TEN oder SJS. (Eine Sulfonamid-Allergie stellt eine Kontraindikation für Celecoxib dar!) Beim Auftreten von Exanthemen sollte deshalb auch an die

Entwicklung einer TEN oder eines SJS gedacht werden, die ein sofortiges Absetzen der Medikation und die Einleitung einer entsprechenden Therapie erfordern.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen. Meldungen über schwere Hautreaktionen (TEN, SJS, EEMM) werden, sofern das Einverständnis der meldenden Kollegin oder des meldenden Kollegen vorliegt, von der AkdÄ auch an das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) an der Universitäts-Hautklinik in Freiburg weitergeleitet.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Anaphylaktoide Reaktionen unter „Coxiben“ (Celecoxib und Rofecoxib). Dtsch Arztebl 2002; 99: A 3132 [Heft 46].
2. Kumar NP, Wild G, Ramasamy KA, Snape J: Fatal haemorrhagic pulmonary oedema and associated angioedema after the ingestion of rofecoxib. Postgrad Med J 2002; 78: 439–440.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneimittelinduzierte schwere Hautreaktionen. Dtsch Arztebl 1998; 95: A 3172 [Heft 49].
4. Berger B, Dwyer D, Corallo CE: Toxic epidermal necrolysis after celecoxib therapy. Pharmacotherapy 2002; 22 (9): 1193–1195.
5. Fachinformation Celebrix®, Stand: Januar 2003.
6. Fachinformation Vioxx®, Stand: November 2002.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: 02 21/40 04-5 39, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachung

Korrektur „Negativliste“

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung weist darauf hin, dass das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung im Bundesanzeiger Nr. 88 vom 13. 5. 2003 folgende Korrektur betreffend der „Negativliste“, veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt in Heft 37/2002, bekannt gegeben hat:

Das Arzneimittel
– Antifungol® 3 Vaginaltabletten
wird aus der Arzneimittelübersicht gestrichen. □

10. Fortbildungsseminar der Bundesärztekammer

Interdisziplinäre Seminare und Kurse – Fachkunde „Rettungsdienst“

vom 5. bis 13. September 2003 in Würzburg

Die nachfolgenden Veranstaltungen wurden von der Bayerischen Landesärztekammer zum Erwerb des Fortbildungszertifikates anerkannt.

Programmangebot (in alphabetischer Reihenfolge):

- **Ärztliche betriebliche Gesundheitsförderung** – Seminar
- **„Arzt im Rettungsdienst“** – Kompaktkurs
- **Arzt-Patient-Kommunikation** – Workshop
- **Begutachtung psychotraumatisierter Flüchtlinge – kulturspezifische Besonderheiten und Probleme** – Seminar
- **Notfall in der Praxis – Reanimation in Theorie und Praxis** – Kurs
- **Palliativmedizin im ambulanten und stationären Bereich** – Veranstaltung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin

Das detaillierte Gesamtprogramm kann angefordert werden bei der

Bundesärztekammer, Dezernat Fortbildung und Gesundheitsförderung, Postfach 41 02 20, 50862 Köln, Telefon: 02 21/40 04-4 15 oder -4 16, Fax: 02 21/40 04-3 88, E-Mail: cme@baek.de □

Grado (Italien)

36. Internationaler Seminarkongress

24. bis 29. (30.) August 2003

Wenn Sie sich noch nicht angemeldet haben, empfehlen wir Ihnen die baldige Entscheidung für eine Teilnahme – *noch gibt es in allen Kursen/Praktika freie Plätze!*

Ein (weiterer) Grund zur Teilnahme ist die (bundesweit geltende) Anerkennung der Veranstaltung für das Modellprojekt „Freiwilliger Fortbildungsnachweis“ durch die Ärztekammer Nordrhein.

Auszug aus dem Programm:

Eröffnungsvortrag: „Arzt und Pharmaindustrie“ (Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen)

Seminare: Arzneimitteltherapie, Augenheilkunde, Gynäkologie, Interdisziplinäre Gespräche, Kinderheilkunde, Notfallmedizin, Palliativmedizin, Sportmedizinische Diagnostik und Beratung

Einzelveranstaltungen: Sozial-, Gesundheits- und ärztliche Berufspolitik: Steuert die Gesundheitspolitik zur Staatsmedizin? (Prof. Dr. Dr. Vilmar)

Theologie und Medizin: „Hoffnung auf das ewige Leben – Christliche Eschatologie und Wissenschaftliches Weltbild“ (Prof. Dr. theol. Schockenhoff, Mitglied des Nationalen Ethikrates)

Gemeinsamer Abend mit allen Referenten, Teilnehmer/innen und ihren Begleitpersonen

Kurse und Praktika (mit Zusatzgebühren): Chinesische Diätetik – Gesunde Ernährung in der TCM (*Grundkurs*), Chinesische Kurativdiätetik (*Aufbaukurs*), EKG-Refresher- und Langzeit-EKG-Kurs, Notfallmedizin: Kurs 1 und 2, Qualitätsmanagement in der Arztpraxis, Sonographie-Intensivkurs Abdomen, Tapekurs, Theorie und Praxis des Sports

Sport „für alle“ (kostenfrei)

Samstag, 30. August: ganztägige Exkursion nach **Abano**

Entschließen Sie sich zur Teilnahme an einer hervorragenden Fortbildung und lassen Sie sich (auch) vom Flair der „Sonneninsel“ Grado verzaubern!

Sie verfügen noch nicht über das ausführliche Programmheft? Dann fordern Sie es jetzt an: Collegium Medicinae Italo-Germanicum (Bundesärztekammer), Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-4 17 (Frau Schindler), Fax: 02 21/40 04-3 88, E-Mail: cme@baek.de □