

Eine tödliche Arzneimittelinteraktion

Angela Marston^a, Gregor Leibundgut^a, Michael Kühne^a, Alexandra Rätz Bravo^b, Silvia Hofer^a, Christian Ludwig^a

^a Innere Medizin, St. Claraspital Basel, ^b Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel

Summary

A fatal drug interaction

After intake of only two 125 mg tablets of brivudine (Zostex®) fatal toxicity of the 5-FU-prodrug capecitabine (Xeloda®) occurred due to irreversible inhibition of the catalytic enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Despite immediate withdrawal of capecitabine and appropriate supportive measures in the intensive care unit, the tissue concentration was sufficient to cause death within twelve days from cutaneous and mucosal toxicity, sepsis and circulatory failure.

Fallbeschreibung

Eine 80jährige Patientin wurde notfallmässig wegen progredienter Schluckschmerzen hospitalisiert. Aus der Anamnese war ein peritoneal metastasierendes, rektosigmoidales Karzinom bekannt, weshalb einige Monate zuvor eine palliative Chemotherapie mit Capecitabin (Xeloda®) in einer dem Alter angepassten Dosis von 2000 mg/m² während 14 Tagen, gefolgt von einer Woche Pause, begonnen worden war. Wegen Schluckschmerzen hatte die Patientin zehn Tage vor der Hospitalisation erstmals einen HNO-Arzt konsultiert. Eine Woche zuvor war eine Gürtelrose thorakal diagnostiziert und vom Hausarzt mit Brivudin (Zostex®) in einer Dosierung von einer Tablette (125 mg) pro Tag anbehandelt worden. Bereits einen Tag nach der ersten Tabletteneinnahme war ein Gesichtsausschlag aufgetreten, worauf die Patientin das Brivudin selber wieder abgesetzt hatte. Der HNO-Arzt beschrieb eine fast rüsselförmige Schwellung der Lippen sowie eine ausgeprägte Gesichts- und Schleimhautrötung und verordnete in der Annahme einer allergischen Reaktion ein orales Antihistaminikum, Prednison (30 mg) und Mometasonfuroat (Ecural®-Salbe). Die Schluckschmerzen verschlimmerten sich, und die Patientin wurde hospitalisiert, da es ihr unmöglich wurde, sich zu ernähren.

Bei Eintritt wurden klinisch ein ausgeprägtes Erythem der Gesichtshaut sowie eine periorale Rötung mit Blasenbildung, aber keine Lymphknotenvergrößerung festgestellt.

Laborchemisch fanden sich eine leichte Anämie (103 G/L; Normalwert 120–160), eine leichte Leukozytose (11,1 × 10⁹/L; Normalwert: 3,2–10) sowie ein erniedrigter Spontanquickwert mit einem INR von 1,32. Bei bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 und unter Therapie mit Steroiden

war die Glukose stark erhöht (um 20 mmol/L). Zusätzlich war auch das Kreatinin mit 119 µmol/L (Normalwert 44–88) bei einer errechneten Clearance von 33,6 ml/min erhöht; das CRP lag mit 11 G/L nur minimal über dem Normalwert.

In der Annahme einer allergisch/toxischen Reaktion stoppten wir die Therapie mit Capecitabin, pausierten die übrige perorale Medikation und verabreichten Clemastin (Tavegyl®) sowie Vitamin K intravenös. Zur Behandlung der Schluckschmerzen waren Metamizol (Novalgin®) und im weiteren Verlauf Morphin nötig.

Die weiteren laborchemischen Verlaufskontrollen zeigten ab dem fünften Tag eine zunehmende Leukopenie bis minimal 0,1 × 10⁹/L. Als bei der Patientin Fieber auftrat, begannen wir eine empirische Antibiotikatherapie mit Cefepim (Maxipime®). Im weiteren Verlauf wurde eine substitutionsbedürftige Thrombozytopenie mit Werten unter 10 × 10⁹/L manifest; klinisch kam es zu Blasenbildung an den Auflageflächen und im Genitalbereich. Aus den Blasen entleerte sich auf Berührung Sekret, die Läsionen der Mundschleimhaut begannen zu bluten, und eine persistierende Diarrhoe erschwerte die Pflege.

Ab dem siebten Hospitalisationstag wurde die Patientin somnolent und der Kreislauf trotz Vasopressoren und weiterer Behandlung auf der Intensivstation instabil. Die Patientin starb am zwölften Hospitalisationstag, drei Wochen nach Beginn der Symptomatik.

Zusammenfassend fand sich das klinische Bild einer generalisierten Haut- und Schleimhauttoxizität mit diffuser Hämorrhagie, Durchfall und konsekutivem toxischem Schock, aufgetreten unter der kombinierten Einnahme von Capecitabin und Brivudin.

Diskussion

Unsere Patientin starb an den Folgen einer tödlichen Interaktion der beiden Medikamente Brivudin und Capecitabin. Diese Interaktion muss jedem verschreibenden Arzt bekannt sein, um ähnliche Fälle zu vermeiden. Im folgenden werden Metabolismus und Katabolismus sowie insbesondere die Interaktion der beiden Medikamente genauer beschrieben.

Capecitabin

Capecitabin ist ein Fluorpyrimidincarbat und gehört zu den oralen Prodrugs von 5-FU (5-Fluorouracil). Capecitabin wird durch drei enzymati-

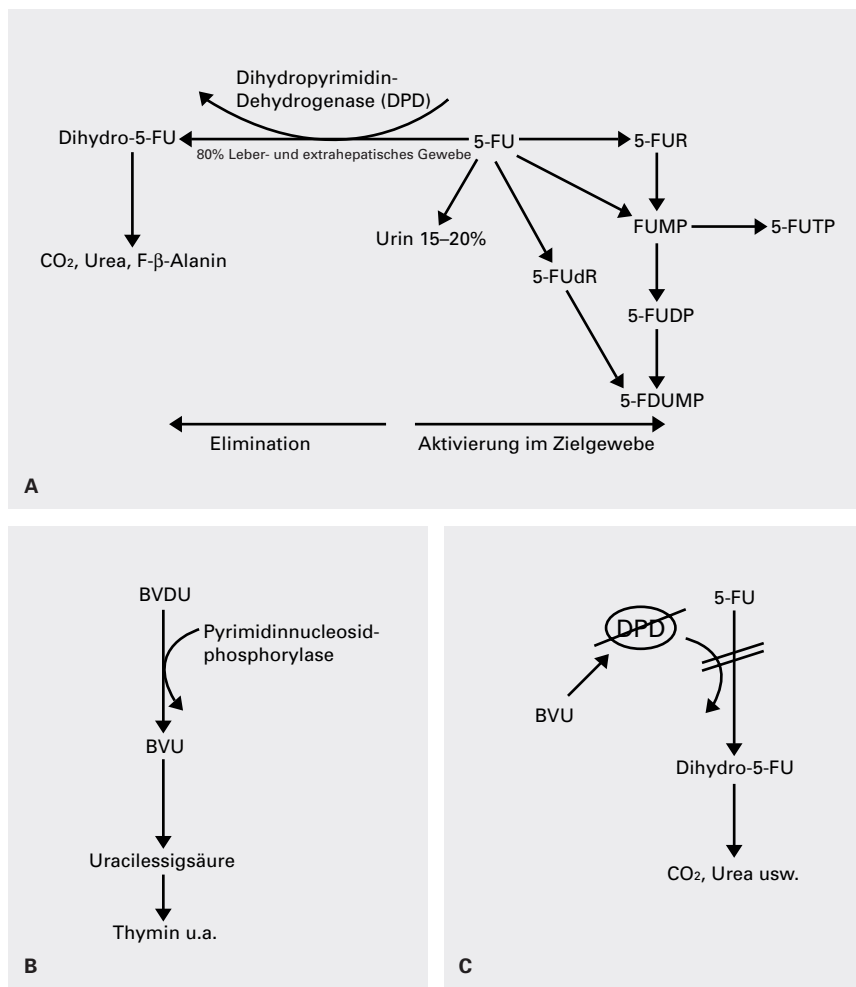


Abbildung 1
 A Abbau und Aktivierung von 5-FU (Skizze adaptiert nach DeVita et al. [1]).
 B Abbau von Brivudin (Skizze adaptiert nach Brinkmann / Sturm [5]).
 C Interaktion zwischen Brivudin, Dihydropyrimidin-Dehydrogenase und 5-FU.

sche Schritte zur zytotoxischen Form 5-FU umgewandelt. Durch hepatische Carboxylesterasen wird Capecitabin zu 5'-Desoxy-5-Fluorcytidin (5'-DFCR) metabolisiert, das durch die Cytidin-deaminase in der Leber in 5'-Desoxy-5-Fluorouridin (5'-DFUR) umgewandelt wird. Dieses wird danach vor allem im Tumorgewebe und in der Leber zu 5-FU aktiviert. Die Konzentration von 5-FU im Tumor ist deutlich höher als diejenige im Serum; die Wirkung von 5-FU auf die Tumorzellen ist vielfältig, soll hier aber nicht weiter besprochen werden. Eingesetzt wird Capecitabin in der Therapie verschiedener solider Tumoren. Die Hauptnebenwirkungen/Toxizitäten von 5-FU sind Myelotoxizität, Mukositis inklusive Diarrhoe sowie das Hand-Fuss-Syndrom. Hauptverantwortlich für den Abbau von 5-FU und damit den Grossteil von Capecitabin ist das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) in der Leber (Abb. 1 [1]). Dieses Enzym ist als Schlüsselenzym zu betrachten, da es mehr als 80% des 5-FU katabolisiert [1–4].

Brivudin

Brivudin ([E]-5-[2-bromvinyl]-2'-deoxyuridin bzw. BVDU) ist ein potentes Virostatikum mit spezifischer Wirkung besonders bei Herpes-Zoster-Infektionen (HSV-1 und Varicella-Zoster-Virus; weniger beim HSV-2). Die hohe Selektivität von Brivudin für Herpes-Viren beruht auf einer spezifischen Interaktion mit zwei Enzymen der Herpes-Viren. Brivudin wird in infizierten Zellen durch die virale Desoxythymidinkinase zum BVDU-Monophosphat (BVDUMP) und anschließend zum Diphosphat BVDUDP aktiviert. Diese aktivierte Form kann die Zellen nicht mehr verlassen und reichert sich dort an. Innerhalb der Zellen wird die Diphosphat-Form weiter zu BVDU-Triphosphat (BVDUTP) umgewandelt. BVDUTP wird von der viralen DNA-Polymerase als Substrat akzeptiert und in die virale DNA eingebaut. Die Bioverfügbarkeit von Brivudin liegt aufgrund eines hohen «first pass-effect» nur bei ungefähr 30%. Der Abbau durch die Pyrimidinnucleosidphosphorylase führt als erstes zum Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU); dieser ist inaktiv und wird weiter abgebaut. Der Grossteil der Metaboliten wird im Urin ausgeschieden (Abb. 1B [5]).

Der Abbau von Brivudin in das oben erwähnte Bromvinyluracil war bei der in unserem Fall beschriebenen Patientin der entscheidende Faktor: Bromvinyluracil als Hauptabbauprodukt von Brivudin hemmt irreversibel das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), das für den Abbau von 5-FU und anderen 5-Fluoropyrimidinen hauptverantwortlich ist (Abb. 1C [5]). Durch diese irreversible Hemmung kommt es zu einer verstärkten Toxizität von 5-FU, die letal verlaufen kann [5].

In einer Studie bei gesunden Probanden zeigte sich ein Absinken der Konzentration der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) bis auf 10% des Normalwertes vier Tage nach der Einnahme der letzten Brivudin-Tablette; ein Ansteigen auf die Ausgangswerte wurde erst 18 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette beobachtet [5, 8]! Die potentielle Verstärkung der toxischen Wirkung von 5-FU bei gleichzeitiger Einnahme von Brivudin ist seit langem bekannt [5–8]. Es wird in der Medikamentenbroschüre und im Text des «Arzneimittel-Kompandiums» ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Brivudin bei gleichzeitiger Chemotherapie mit 5-FU inklusive der topischen Formen (Efudix®) oder Prodrugs (Capecitabin) sowie anderen 5-Fluoropyrimidinen absolut kontraindiziert ist.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christian Ludwig
Innere Medizin
St. Claraspital
Kleinriedenstrasse 30
CH-4016 Basel
christian.ludwig@claraspital.ch

Literatur

- 1 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 393–9.
- 2 Produktinformation Roche. Xeloda[®], Reinach: Roche Pharma; 2001.
- 3 Wagstaff AJ, Ibbotson T, Goa KL. Capecitabine. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer. ADIS Drug Evaluation. Drugs 2003;63:217–36.
- 4 McGavin JK, Goa KL. Capecitabine. A review of its use in treatment of advanced or metastatic colon cancer. ADIS Drug Evaluation. Drugs 2001;61:2309–23/26.
- 5 Brinkmann R, Sturm M. Brivex. Wissenschaftliche Basis-broschüre. Zürich: A. Menarini AG; 2003.
- 6 Iigo M, Nichikata K, Nakajima Y, et al. Enhancing effect of bromovinyldeoxyuridine on antitumor activity of 5'-deoxy-5-fluorouridine against adenocarcinoma 755 in mice. Correlation with pharmacokinetics of plasma 5-fluorouracil levels. Biochem Pharmacol 1989;38:1885–9.
- 7 Keizer HJ, De Bruijn EA, Tjaden UR, De Clerq 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.
- 8 Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver. Population characteristics, newly identified deficient patients and clinical implication in 5 fluorouracil chemotherapy. Cancer Research 1993;53:5433–8.