

# Todesfall durch Medikamentenwechselwirkung in der Chemotherapie – ein grober ärztlicher Behandlungsfehler

**Fritz Pragst**

Institut für Rechtsmedizin der Charité, Turmstraße 21 Haus N, 10559 Berlin; fritz.pragst@charite.de

---

## Zusammenfassung

Im vorliegenden Fall trat bei der 62-jährigen Betroffenen, die sich in einer Chemotherapie mit Capecitabin befand, während der Reha-Kur ein Herpes zoster (Gürtelrose) auf. Die mit Aciclovir begonnene antivirale Behandlung wurde durch den in Vertretung des Hausarztes tätigen Bechuldigten durch Brivudin (Zostex) ersetzt, obwohl klare Warnhinweise auf der Medikamentenpackung, auf dem Beipackzettel, in der Fachinformation und in einem „Rote Hand Brief“ des Herstellers auf die tödliche Gefahr der Interaktion zwischen Brivudin und Capecitabin hinwiesen. Im Ergebnis der Rückfrage des Ehemanns der Betroffenen bei dem Beschuldigten bezüglich dieser Warnhinweise sah sich die Betroffene jedoch in der Richtigkeit dieser Verschreibung bestätigt, nahm das Brivudin über 7 Tage ein und setzte die Chemotherapie nach Behandlungsplan fort. Etwa 4 Tage nach Beginn des 7. Chemotherapie-Zyklus` setzten zunehmend schwere Komplikationen in Form schwerster Schleimhautentzündungen, Thrombozytopenie und Neutropenie ein, die eine Klinikaufnahme erforderten. Nach 25-tägigem Klinikaufenthalt, davon 16 Tage intensivmedizinischer Behandlung mit künstlicher Beatmung, Infusion von 12 Thrombozyten- und 5 Erythrozytenkonzentraten sowie breit angelegter antiinfektiöser Therapie, verstarb die Betroffene an einer Lungenentzündung durch Pilzinfektion als finaler Todesursache.

Die Bewertung der Symptome und Laborbefunde der Betroffenen im zeitlichen Verlauf und eine Literaturrecherche zu den Grundlagen der Brivudin-Capecitabin-Interaktion und zu früheren in der Literatur beschrieben überlebten und tödlichen Fällen mit dieser toxischen Interaktion ergab, dass der Todeseintritt der Betroffenen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht zu diesem Zeitpunkt eingetreten wäre, wenn anstelle der Verschreibung von Brivudin die Behandlung mit Aciclovir fortgesetzt worden wäre. Die vorbestehende chronische Erkrankung der Betroffenen (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung - COPD und Lungenemphysem) hat hierbei den Todeseintritt begünstigt. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Betroffene auch ohne diese Vorerkrankung an der Interaktion verstorben wäre.

Es wird eingeschätzt, dass es sich bei der Verschreibung des Brivudins für die in Chemotherapie mit Capecitabin befindliche Betroffene durch den beschuldigten Arzt insgesamt um einen groben Behandlungsfehler handelt, da er bei der Verschreibung die Erkrankungen und die laufende medikamentöse Behandlungen der Betroffenen nicht berücksichtigt hat, da er sich nicht über mögliche Wechselwirkungen des verordneten Medikaments informiert hat, und da er auf die Rückfrage hinsichtlich der Warnhinweise die Einnahme des Brivudins nicht verhindert hat. Das gerichtliche Verfahren endete in einem Vergleich, bei dem der beschuldigte Arzt ein Bußgeld im unteren 6-stelligen Bereich zu zahlen hatte.

## 1. Einleitung

Zu den Aufgaben des forensischen Toxikologen gehört auch die Begutachtung von Fällen fehlerhafter Medikation durch Verschreibung oder Verabreichung ungeeigneter Medikamente oder falsche Dosierung. Medikationsfehler sind keine Seltenheit. Einer Studie von Elliott et al. zufolge wird deren jährliche Zahl in Großbritannien auf 237 Millionen geschätzt, wobei die

vermeidbaren Folgen Kosten von ca. 98 Millionen britischen Pfund verursachen und zum Tod von 1708 Patienten führen oder zumindest beitragen [1]. Diese Zahlen beziehen sich ausschließlich auf Fehler des ärztlichen oder Pflegepersonals und enthalten nicht Fehler durch die Patienten selbst. Ca. 72% der Medikationsfehler richten dabei wenig oder gar keinen Schaden an, während ca. 2% mit schwerwiegenden Folgen verbunden sind. In Deutschland ist die Situation mit voraussehbaren und vermeidbaren jährlichen Kosten von schätzungsweise 1,3 Milliarden Euro keineswegs besser, wie entsprechende Studien zeigen [2-3].

Der hier beschriebene Fall betrifft eine durch fehlerhafte Verschreibung bedingte, besonders schwere Medikamentenwechselwirkung, die durch das verzögerte Auftreten der Symptome zu spät erkannt und wegen der Irreversibilität der Schädigungen trotz umfassender medizinischer Behandlung tödlich endete. In dem toxikologischen Gutachten war der Zusammenhang zwischen dem Medikationsfehler und dem Todeseintritt zu klären und zu bewerten, ob es sich um einen ärztlichen Behandlungsfehler gehandelt hat.

## **2. Fallbericht**

### **2.1. Vorerkrankungen, Adenokarzinom und Chemotherapie**

Aus den Patientenakten war zu entnehmen, dass die 62-jährige Patientin als Vorerkrankungen an gastroösophagealer Refluxkrankheit 1. Grades (GERD I), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Lungenemphysem mit Heimsauerstoffversorgung, einem chronischen Schmerzsyndrom (Spondylarthrose) sowie Hypothyreose litt und entsprechend medikamentös behandelt wurde. Im März 2019 wurde bei der Abklärung rezidivierender perianaler Blutabgänge und Stuhlbeschwerden ein teilstenosierendes Adenokarzinom des proximalen Rektumdrittels diagnostiziert. Anfang April 2019 erfolgte dann eine laparoskopische anteriore Rektumresektion. Der peri- und postoperative Verlauf gestaltete sich regelrecht. In einer interdisziplinären Tumorkonferenz wurde danach eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, die ab Mitte Mai 2019 laut Medikationsplan mit Capecitabin 500 mg (2-0-2-0, 2 Wochen einnehmen, 1 Woche Pause) durchgeführt wurde. Die Behandlung verlief in den ersten 6 Zyklen ohne größere Komplikationen.

### **2.2. Erkrankung an Herpes Zoster (Gürtelrose) und Verschreibung von Virostatika**

Während einer stationären medizinischen Rehabilitation trat Anfang September 2019 ein massiver Herpes Zoster (Gürtelrose) am rechten Bein auf, dessen Behandlung dort durch antivirale Therapie mit Aciclovir (5 x 800 mg/Tag) begonnen wurde. Aufgrund der Herpes-Beschwerden ließ die Betroffene sich Mitte September vorzeitig in die Häuslichkeit entlassen und suchte am Tage danach in Begleitung ihres Mannes ihren Hausarzt auf, der an diesem Tage durch einen Kollegen vertreten wurde. Dieser verschrieb ihr nach Recherche auf dem Handy das Virostatikum Zostex (Wirkstoff Brivudin, 125 mg/Tag über 7 Tage) gegen die Gürtelrose. Zwei Stunden später, nachdem das Medikament aus der Apotheke erhalten worden war, erschien der Ehemann der Patientin erneut in der Praxis zwecks Rückfrage wegen des auf der Zostex-Packung rot aufgedruckten Warnhinweises: „*Achtung: Sie dürfen dieses Medikament nicht einnehmen, wenn Sie als Patient eine Chemotherapie erhalten.*“ (Abb. 1).

Der Vertretungsarzt habe darauf gesagt, dass sie das Medikament trotz laufender Behandlung mit Capecitabin einnehmen darf. Dieses wurde später von ihm abgestritten. Stattdessen habe er seinen Fehler korrigiert und darauf hingewiesen, dass die Betroffene die bereits in der Reha begonnene Behandlung mit Aciclovir fortsetzen solle. Hierzu habe er ein neues Rezept über „Aciclovir 800 mg N1 35 Stück“ ausgestellt.



Abb. 1. Verpackung des Virostatikums Zostex mit einem auf Vorder- und Rückseite rot gedruckten Warnhinweis: „**ACHTUNG: Die WECHSELWIRKUNG zwischen Zostex und bestimmten Krebsmedikamenten oder Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen ist POTENZIELL TÖDLICH...**“ (Fotos Fritz Pragst, Berlin).

Aus dem Patientenblatt der Arztpraxis ist für dieses Datum der handschriftliche Eintrag zu entnehmen: „*Reha Abbruch wg. Zoster, RP Thyrox 50, Zostex N1, Metamizol 500 N3*“ und in der Zeile darunter: „*RP Aciclovir, will wg. Chemo keine Zostex*“ ohne Angabe der Packungsgröße.

In einer Stellungnahme des Ehemannes der Betroffenen wurde aber später versichert, dass das zweite Rezept über Aciclovir vom Vertretungsarzt zu keiner Zeit ausgestellt worden sei. Die Patientin setzte daraufhin die Behandlung mit Aciclovir ab und nahm das Brivudin wie verordnet über 7 Tage ein. Vier Tage nach Beginn der Brivudin-Einnahme nahm sie nach der planmäßigen Pause auch die Einnahme von Capecitabin mit dem 7. Zyklus wieder auf, wobei sie zunächst keine ungewöhnlichen Beschwerden bemerkte.

### 2.3. Intoxikation infolge der Capecitabin-Brivudin-Medikamentenwechselwirkung und deren Behandlung

Fünf Tage nach Beginn des 7. Chemotherapiezyklus` (3 Tage nach Beendigung der Brivudin-Einnahme) traten heftige Vergiftungserscheinungen auf, die weit über die üblichen Nebenwirkungen der Chemotherapie hinausgingen. Die Patientin konnte nicht mehr essen oder trinken, ohne zu erbrechen, und hatte vermehrt Durchfälle. Drei weitere Tage später wurde durch den die Chemotherapie betreuenden Onkologen die schwere Interaktion zwischen Brivudin und Capecitabin erkannt und die Behandlung mit Capecitabin pausiert. Hauptsymptom war jetzt eine ulzerative orale Mukositis. Bei andauernder Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen führten am Tage darauf die fortschreitenden und sehr schmerzhaften Entzündungen der Schleimhäute von Mund und Vagina zur stationären Aufnahme in ein Klinikum. Wegen der starken Schmerzen bei der Mukositis III. Grades war nach drei Tagen Klinikaufenthalt die orale Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich, und die Patientin musste parenteral ernährt werden. Die anfängliche Schmerztherapie mit Pregabalin und Ibuprofen wurde durch Morphin (MSI-Perfusor) erweitert.

Eine Woche nach der Klinikaufnahme wurden als Zeichen der stark toxischen Medikamentenwechselwirkung eine Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) und eine Leukopenie (Mangel an Leukozyten) festgestellt. Wegen des geschwächten Immunsystems wurde die Betroffene zum Schutz gegen Infektionen isoliert und mit der Gabe von Tazobactam als Breitbandantibiotikum begonnen. Der zeitliche Verlauf der bereits während der Chemotherapie durchgeführten Bestimmungen der Thrombozytenzahl und der Anzahl der neutrophilen Granulozyten ist für die gesamte Behandlungsdauer in den Abbildungen 2 und 3 gemeinsam mit den entsprechenden Behandlungsmaßnahmen dargestellt. Abbildung 4 zeigt den Verlauf des Hämoglobin (Hb)-Wertes. Aus den Unterlagen waren für die Zeit zwischen dem 25.09.2019 und dem 03.10.2019 keine Blutbilddaten ersichtlich.

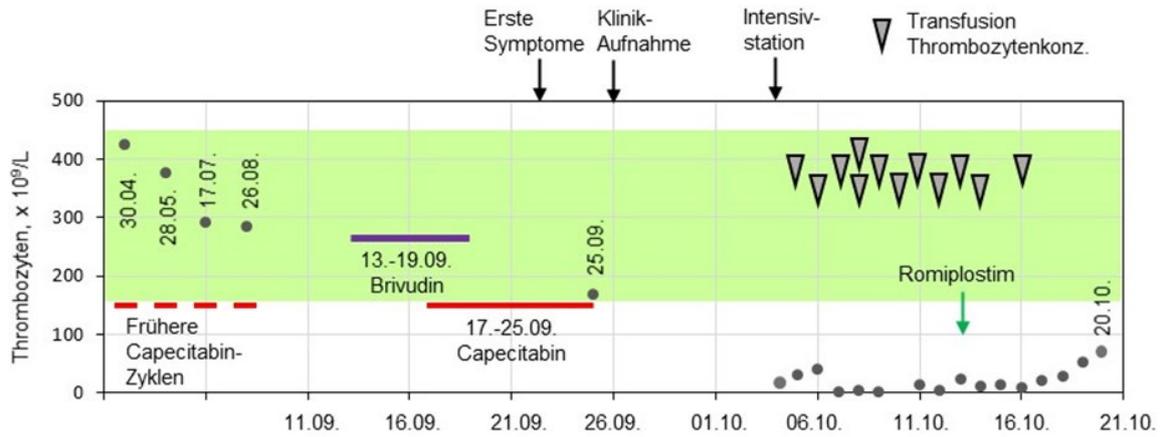


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der Thrombozytenzahl (●) als Folge der Brivudin-Capecitabin-Wechselwirkung und Verabreichung von bestrahlten Thrombozytenkonzentraten sowie Gabe von Romiplostim.

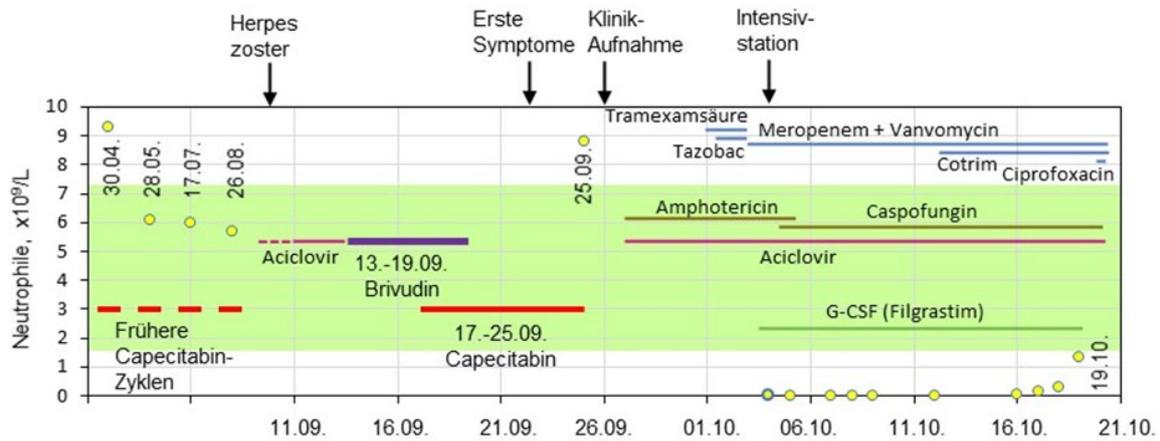


Abb. 3. Zeitlicher Verlauf der Anzahl neutrophiler Granulozyten (●) als Folge der Brivudin-Capecitabin-Wechselwirkung und medikamentöse Behandlung mit dem Wachstumsfaktor G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Filgrastim) für die beschleunigte Bildung von Granulozyten, dem Virostatikum Aciclovir, den Antibiotika Tramexamsäure, Tazobac, Meropenem, Vancomycin, Cotrim und Ciprofloxacin sowie den Antimykotika Amphotericin und Caspofungin.

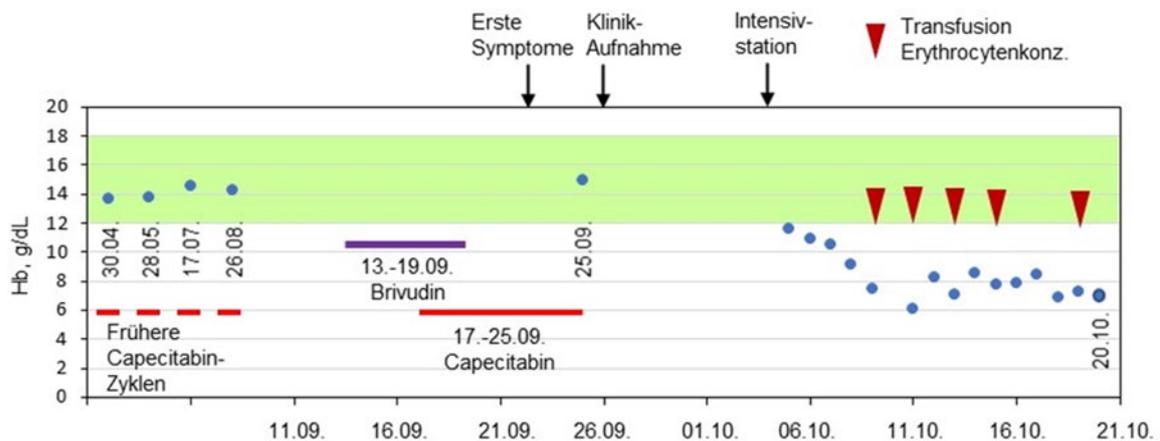


Abb. 4. Zeitlicher Verlauf des Hämoglobin-Wertes (●) als Folge der Brivudin-Capecitabin-Wechselwirkung und Transfusionen von Erythrocytenkonzentraten.

Am 9. Tag nach der Klinikaufnahme kam es zu einer progredienten Verschlechterung des Zustandes am ehesten im Rahmen einer Sepsis, weshalb die Betroffene auf die Intensivstation des Klinikums verlegt wurde. Infektiologisch wurden neben E. coli-Bakterien auch HSV-1 (Herpes simplex Virus) und Pneumocystis jirovecii (bei Lungenentzündungen auftretender Pilzerreger) nachgewiesen. Die bestehende Antibiose mit Piperazillin/Tazobactam wurde durch Meroopenem, Vancomycin und Caspofungin erweitert und die antivirale Behandlung mit Aciclovir fortgesetzt. Im Verlauf kam es zu einer progredienten hypoxämischen Insuffizienz, die zunächst mit nichtinvasiver Sauerstoffbeatmung und nach dem 15. Kliniktag durch Beatmung nach Intubation sowie vom 19. bis 21. Kliniktag durch Lagerungstherapie (Bauchlagerung) und Inhalationstherapie mit Alprostadil behandelt wurde. Auf Grund der Anämie (Mangel an Erythrozyten) und Thrombozytopenie (Mangel an Thrombozyten) erhielt die Patientin insgesamt 5 bestrahlte Erythrozytenkonzentrate und 12 bestrahlte Thrombozytenkonzentrate. Zusätzlich wurden zur Bekämpfung der Neutropenie (Mangel an neutrophilen Granulozyten) und der Thrombozytopenie die Wachstumsfaktoren G-CSF für die beschleunigte Bildung von Granulozyten bzw. Romiplostim für die beschleunigte Bildung der Thrombozyten verabreicht.

Trotz allmählicher Besserung des Blutbildes kam es aber erneut zu einer deutlichen Verschlechterung der respiratorischen Situation. Daher wurde die Patientin am 24. Tag nach der Klinikaufnahme auf die Intensivstation eines anderen Krankenhauses verlegt. Im Mittelpunkt stand die Verschlechterung der Atmung (ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome, akutes Atemnotsyndrom) in Verbindung mit einer Rechtsherzdysfunktion. Sie war bei Aufnahme analgosediert, zeigte keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz und wurde mit 100% Sauerstoff unter Zusatz von 40 ppm NO beatmet. Ein Ganzkörper-CT ergab neue Lungeninfiltrate sowie ein neues schmales Subduralhämatom, welches am ehesten durch Blutungen bei Thrombozyten-Mangel erklärt wurde.

Die Situation wurde ausführlich mit dem Ehemann sowie dem Sohn und der Schwiegertochter der Betroffenen erläutert. Aufgrund der insgesamt äußerst ungünstigen Prognose und unter Berücksichtigung des mutmaßlichen Patientenwillens wurde ein palliatives Therapiekonzept festgelegt. Unter Abschirmung von Schmerzen verstarb die Betroffene am 25. Tag nach der Klinikaufnahme.

Aus den Patientenakten ist ersichtlich, dass die Betroffene in den verschiedenen Stadien der Behandlung insgesamt mehr als 50 verschiedene Medikamente erhielt. Diese dienten neben der oben erwähnten Bekämpfung von Infektionen und der Stimulierung der Blutzellenbildung auch der Wundbehandlung und Entzündungshemmung, der Unterstützung der Atmungs- und Herzkreislauffunktionen, der Regulierung der Magen-Darm- und Nierentätigkeit, der Kontrolle der Blutgerinnung, der Schmerzbehandlung und der Aufrechterhaltung des künstlichen Komas. Dabei spielte unter dem Gesichtspunkt der COPD die Unterstützung der maschinellen Beatmung eine große Rolle.

#### **2.4. Postmortale Befunde**

Aus dem Autopsiebericht der Pathologie geht hervor, dass sich in Bezug auf den Zustand nach früherem kolorektalem Karzinom keine Anzeichen eines Rezidivs gezeigt hätten und die Lymphknoten unauffällig und tumorfrei gewesen seien. Zusätzlich zu dem vorbestehenden großbullösen Lungenemphysem und einer Rechtsherzhypertrophie ergaben sich beiderseitige seröse Pleuraergüsse, ein interstitielles Lungenödem und eine Bronchopneumonie mit histologischem Nachweis von Pilzerregern, die letztlich als todesursächlich angesehen wurde (Pilz-pneumonie mit septischem Multiorganversagen). Die klinisch angegebene Immunsuppression mit aplastischer Anämie könnte dabei Einfluss auf den Todeszeitpunkt genommen haben. Das Knochenmark wies aktuell keine wesentlichen Zeichen eines toxischen Schadens auf.

Die zusätzlich durchgeführte neuropathologische Untersuchung des Gehirns ergab keine primär todesursächlichen Befunde und auch keine Hinweise auf Metastasierung des bekannten Tumorerleidens. Die erkennbare Blutstauung war passend zum Versterben im Herz-Kreislaufversagen.

## 2.5. Anzeigerstattung

Der Ehemann der Betroffenen hat im Dezember 2019 gemeinsam mit seinem Sohn und seiner Schwiegertochter mit Verweis auf den „Rote Hand Brief“ des Herstellers von Zostex [4] Strafanzeige gegen den Vertretungsarzt wegen des Verdachtes eines groben Behandlungsfehlers mit Todesfolge erstattet.

## 3. Literaturübersicht zur Medikamentenwechselwirkung von Capecitabin und Brivudin

Brivudin ist der Wirkstoff des Medikaments Zostex. In den folgenden Ausführungen ist die Bezeichnung Brivudin gleichbedeutend mit Zostex. In dem in der Anzeige genannten „Rote Hand Brief“ des Herstellers des Virostatikums Zostex Berlin-Chemie/Menarini wird in Übereinstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eindringlich auf die potenziell tödliche Interaktion zwischen Brivudin und 5-Fluoropyrimidinen, zu denen auch das namentlich genannte Zytostatikum Capecitabin und dessen wirksames Abbauprodukt 5-Fluoruracil gehören, hingewiesen [4]. In diesem Abschnitt sollen die Ursachen für dieses gefährliche Zusammenwirken beider Medikamente anhand der aktuellen Literatur erläutert und früher beschriebene Vergiftungsfälle mit dieser Wirkstoffkombination dargestellt werden.

### 3.1. Eigenschaften, zytostatische Wirkung und toxische Nebenwirkungen von Capecitabin

Das Anwendungsgebiet, die Dosierung, die pharmakologischen Eigenschaften sowie die Neben- und Wechselwirkungen des oral verabreichten Zytostatikums Capecitabin sind in der Fachinformation zu diesem Medikament beschrieben [5]. Es wird unter anderem zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms und zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms angewendet. Wegen der häufigen Anwendung in der Krebstherapie gibt es zu diesem Wirkstoff eine umfassende Literatur, die in Übersichten zusammengefasst wurde [6-9]. Capecitabin ist selbst nicht wirksam, sondern entfaltet als sog. „Prodrug“ seine Wirksamkeit erst nach Aufnahme in den Körper durch eine dreistufige metabolische Aktivierung zu dem eigentlichen Wirkstoff 5-Fluoruracil, das auch direkt durch Infusion oder Injektion in der Krebstherapie eingesetzt wird (Abb. 5) [10-12].

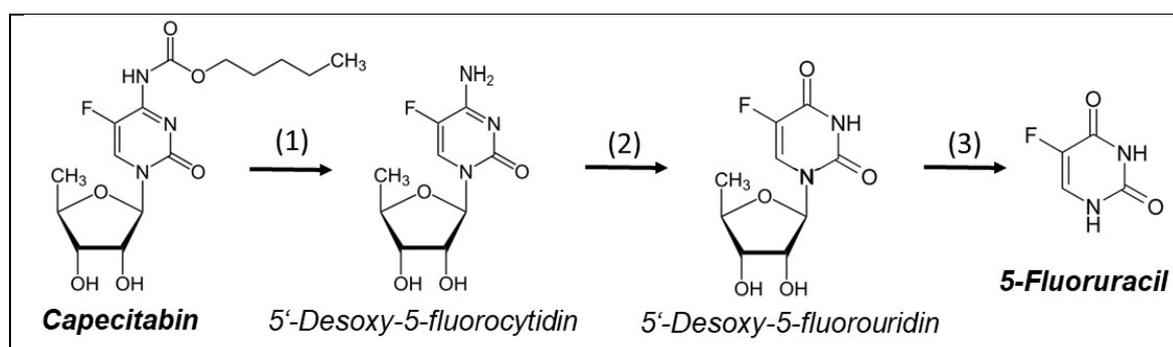


Abb. 5. Dreistufige metabolische Aktivierung des Prodrugs Capecitabin zum Wirkstoff 5-Fluoruracil.

Die Enzyme, die in dieser Aktivierung involviert sind, finden sich sowohl im Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe, dort jedoch üblicherweise in geringerer Konzentration. Insbesondere ist die Aktivität des Enzyms der 3. Stufe (Thymidin-Phosphorylase) im Tumorgewebe im Mittel viermal größer als im angrenzenden Gewebe. Nach oraler Gabe von Capecitabin an Patienten mit Kolorektalkarzinom war daher die Konzentration des aktiven 5-Fluoruracils im Tumor im Mittel 3,2-fach höher als im angrenzenden Gewebe und im Mittel 21,4-fach höher als im Plasma [8].

5-Fluoruracil ist somit sowohl für die zytostatische Wirkung im Tumorgewebe als auch für die toxischen Nebenwirkungen im Gesamtkörper verantwortlich. Dabei werden diese Wirkungen und Nebenwirkungen normalerweise jedoch nur von einem sehr geringen Anteil (1-3%) der verabreichten Dosis erbracht, während mehr als 95% in weit weniger toxische Produkte umgewandelt und mit dem Urin ausgeschieden werden. Der Hauptanteil von 80-85% wird dabei durch das Enzym *Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)* mit einer dosisabhängigen Halbwertszeit von 10-20 min abgebaut (Abb. 6). DPD ist ein Enzym aus der Gruppe der Oxidoreduktasen und für den Abbau von körpereigenen Pyrimidinen wie Uracil und Thymin zuständig.

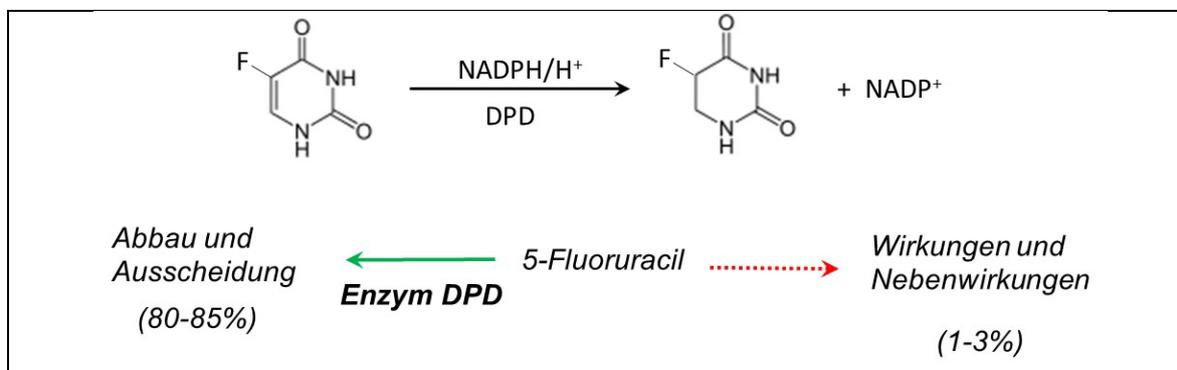


Abb. 6. Die metabolische Deaktivierung durch das Enzym DPD bestimmt die wirksame 5-Fluoruracil-Konzentration.

Die Aktivität des Enzyms DPD ist daher von entscheidender Bedeutung für die im Körper vorliegende Konzentration an 5-Fluoruracil und damit für das Ausmaß von Wirkungen und Nebenwirkungen. Bei fehlender oder stark verminderter DPD-Aktivität werden unverträglich hohe Konzentrationen erreicht. Aus diesem Grunde wird empfohlen, dass Patienten auf das Fehlen bzw. den partiellen Mangel des Enzyms DPD getestet werden sollten, bevor sie eine Krebsbehandlung mit 5-Fluoruracil als wirkender Substanz beginnen. Patienten mit genetisch bedingt vollständig fehlender DPD-Aktivität sollten nicht mit 5-Fluoruracil oder dessen Prodrugs (z. B. Capecitabin) behandelt werden. Bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel muss mit extremer Vorsicht vorgegangen werden, wenn nicht auf ein alternatives Chemotherapeutikum ausgewichen werden kann.

5-Fluoruracil, das seit 1957 in der Krebstherapie verwendet wird, und dessen Prodrugs gehören zur Zytostatika-Gruppe der Antimetabolite. Die Wirkung beruht auf der strukturellen Verwandtschaft des 5-Fluoruracils mit den Nucleinbasen Uracil und Thymin die als Bausteine in der Ribonucleinsäure (RNA) bzw. Desoxyribonucleinsäure (DNA) vorkommen (Abb. 7). Es wird durch die gleichen Stoffwechselprozesse wie Uracil an dessen Stelle in die RNA und anstelle von Thymin in die DNA eingebaut [13]. Dieser Einbau von 5-Fluoruracil führt zu einer Inhibierung der RNA und der Protein-Synthese. Darüber hinaus hemmt 5-Fluoruracil die Thymidilat-Synthase, ein Schlüsselenzym der Biosynthese von Thymidin, das für die Biosynthese der DNA benötigt wird. Die Wirkung von 5-Fluoruracil beruht somit auch auf der Erzeugung eines Thymidinmangels.

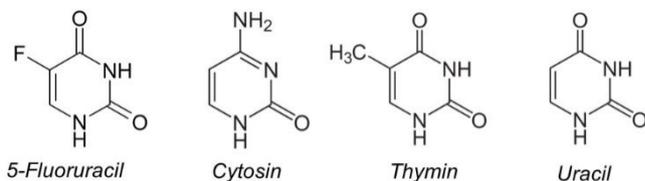


Abb. 7. Strukturformeln von 5-Fluoruracil und dreier Nucleinbasen.

Insgesamt führen diese Prozesse zur irreversiblen Schädigung der DNA und RNA und damit zum Absterben der betroffenen Zellen. Das trifft als angestrebte Wirkung insbesondere auf die Tumorzellen mit ihrer hohen Zellteilungsrate zu. Daneben können als Nebenwirkung aber auch gesunde Zellen betroffen sein. Durch die gezielte Ausrichtung des Wirkmechanismus` auf die Tumorzellen vertragen die Patienten bei angepasster Dosis aber Capecitabin eher besser und müssen deutlich seltener wegen schwerer Nebenwirkungen behandelt werden.

Folgende **Nebenwirkungen** treten bei Capecitabin-Monotherapie laut Fachinformation auf [5]:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Anorexie, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Bauchschmerzen, Palmoplantares Erythrodyästhesie Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom).

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) u. a.: **Herpes-Virusinfektion**, Neutropenie, Anämie, Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmacksempfindens, Ausschlag, Alopezie (Haarausfall), Erythem, trockene Haut, Pruritus (Hautjucken), Hyperpigmentierung der Haut, Abschuppung der Haut, Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen.

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), aber **als schwerwiegend oder lebensbedrohlich** oder als medizinisch relevant betrachtet, u. a.: Sepsis, bakterielle und Pilzinfektionen, Neutropenie, Panzyto-, Granulozyto-, Thrombozyto-, Leukopenie, hämolytische Anämie, Vaginalblutungen.

Besonderes Augenmerk ist vor und während der Behandlung auf das **Blutbild** zu richten [5]:

Patienten mit Ausgangswerten einer Neutrophilenzahl von  $< 1,5 \times 10^9/L$  und/oder Ausgangswerten einer Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/L$  dürfen nicht mit Capecitabin behandelt werden. Wenn Laboruntersuchungen während eines Therapiezyklus` einen Abfall der Neutrophilenzahl unter  $1,0 \times 10^9/L$  oder der Plättchenzahl unter  $75 \times 10^9/L$  zeigen, muss die Capecitabin-Behandlung unterbrochen werden.

Im Abschnitt „*Gegenanzeigen*“ der Fachinformation [5] wird die Behandlung mit Sorivudin\* oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, aufgeführt. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Wechselwirkung zwischen Capecitabin und Sorivudin oder Brivudin potenziell tödlich ist.

### 3.2. Wirkungsmechanismus des Virostatikums Brivudin (Zostex) und der Wechselwirkung mit Capecitabin

Das Medikament Zostex (Wirkstoff Brivudin) wird zur frühzeitigen Behandlung des akuten Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen angewendet. Die Dosierung, die pharmakologischen Eigenschaften sowie die Neben- und Wechselwirkungen sind in der Fachinformation zu diesem Medikament beschrieben [14]. Die Behandlung (eine Tablette Zostex à 125 mg Brivudin täglich über 7 Tage) sollte so früh wie möglich begonnen werden, vorzugsweise innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Hauterscheinungen.

\*Sorivudin ist ein in Japan entwickeltes Virostatikum, das sich von Brivudin lediglich durch eine zusätzliche OH-Gruppe in 2-Stellung des Pentoserings unterscheidet.

Es handelt sich auch bei diesem Wirkstoff um ein Analogon zu den Pyrimidin-Nucleosiden (Baustoffen der DNA und RNA), das nach spezifischer Aktivierung in der virusinfizierten Zelle die Hemmung der viralen DNA-Polymerase und den Einbau von veränderten Nukleinbasen in die DNA bewirkt und damit die Vermehrung der Viren hemmt. Brivudin ist ein selektives und sehr potentes Mittel gegen Herpesviren und besitzt vergleichsweise wenig Nebenwirkungen.

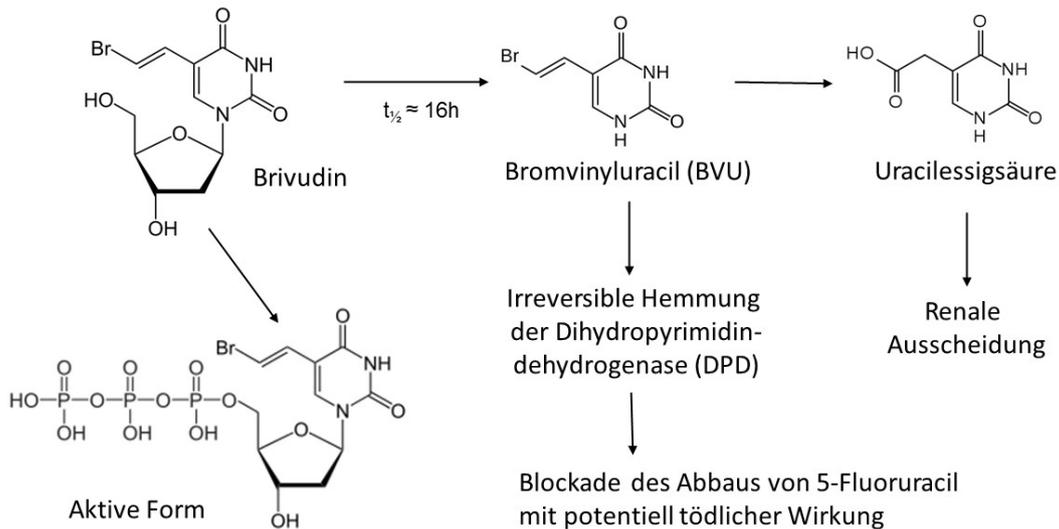


Abb. 8. Metabolische Aktivierung und Eliminierung von Brivudin. Der primäre Metabolit BVU hemmt irreversibel die Dihydropyrimidin-dehydrogenase DPD, wodurch bei Chemotherapie mit 5-Fluoruracil oder dessen Prodrugs potentiell letale Konzentrationen erreicht werden.

Brivudin besitzt eine Plasmahalbwertszeit von ca. 16 h und wird über den Metaboliten Bromovinyluracil (BVU) zu Uracilacetic acid abgebaut, welche im Urin ausgeschieden wird (Abb. 8). Der primäre Metabolit BVU liegt im Plasma in etwa der doppelten Konzentration vor wie Brivudin. BVU hemmt irreversibel das im Abschnitt 3.1. bereits genannte Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD; s. Abb. 6). Bei gleichzeitiger oder anschließender Verabreichung von 5-Fluoruracil (oder dessen Prodrugs, z. B. Capecitabin) wird dieses nicht mehr abgebaut, und es kommt zu einer drastischen Erhöhung der Konzentration mit den potentiell letalen Wirkungen einer gewaltigen Überdosis des Zytostatikums. Dieser toxische Mechanismus wurde auch im Tierversuch bestätigt [15]. Die gemeinsame Verabreichung von 5-Fluoruracil-Prodrugs und Sorivudin (ein Brivudin-Analogon) führte zu einer 12 bis 26-fachen Erhöhung der 5-Fluoruracil-Konzentration im Plasma, Knochenmark, Leber und Dünndarm im Vergleich zur Gabe des 5-Fluoruracil-Prodrugs alleine.

Diese schwere Medikamentenwechselwirkung ist lange bekannt. Der Hersteller von Zostex hat daher auf der Vorder- und Rückseite der Medikamentenverpackung in roter Farbe Warnhinweise aufgedruckt (s. Abb. 1). Dementsprechend wird neben dem „Rote Hand Brief“ auch auf dem Beipackzettel und in der Fachinformation [14] folgender Warnhinweis gegeben:

*„Zostex und 5-Fluorouracil, einschließlich topisch anzuwendender 5-FU-Zubereitungen, oder 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder Kombinationsarzneimittel mit diesen Wirkstoffen oder andere 5-Fluoropyrimidine (z. B. Flucytosin) dürfen nicht zusammen verabreicht werden. Weiterhin muss zwischen einer Behandlung mit Zostex und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor Kurzem Zostex erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird.“*

Wie im vorigen Abschnitt bereits erwähnt, gehört die Gürtelrose zu den häufigen Nebenwirkungen der Behandlung mit Capecitabin [5]. Dabei handelt es sich nicht um eine Neuinfektion, sondern um die endogene Reaktivierung von Resten des Varizella Zoster Virus` aus den Ganglien von Nervenfasern, wo sie nach einer Primärinfektion mit Windpocken lebenslang persistieren. Das erhöhte Auftreten des Herpes Zoster bei Tumorerkrankungen kann durch eine Schwächung der Immunabwehr durch die Grunderkrankung selbst, etwa durch den Mangel an Immunglobulinen und die Störungen der T- und B-Zellfunktionen, aber auch durch die zytotoxische Therapie bedingt oder mit verursacht sein [16]. Aufgrund der stark toxischen Wechselwirkung mit Brivudin muss bei einem während der Behandlung auftretenden Herpes Zoster neben der Schmerzbehandlung auf ein anderes Virostatikum ausgewichen werden wie Aciclovir, Famciclovir oder Valaciclovir.

In dem „Rote Hand Brief“ des Herstellers von Capecitabin [4] wird für den Fall, dass trotz der Warnungen diese Medikamentenwechselwirkung eingetreten ist, neben dem sofortigen Absetzen beider Arzneimittel und unterstützenden Maßnahmen zur Verhütung von Infektionen und einer Dehydratation die Gabe von Uridintriacetat (Abb. 9) als Antidot empfohlen. Das oral applizierte Medikament wurde eigentlich als Antidot für Fälle von Capecitabin-Überdosis zugelassen (Medikamentenname Vistogard) [17], wobei es zur effizienten Erzeugung hoher Blutkonzentrationen an Uridin dient [18,19]. Als Wirkungsmechanismus blockiert Uridin durch kompetitive Verdrängung der reaktiven 5-Fluoruracil-Metabolite deren Angriff auf die DNA, die RNA und die Thymidilat-Synthase.

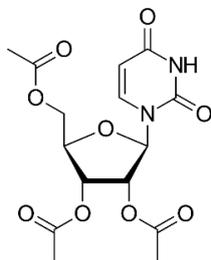


Abb. 9. Uridintriacetat als Antidot bei 5-Fluoruracil-Überdosis.

Das Präparat soll so früh wie möglich eingenommen werden, und zwar unabhängig davon, ob Symptome auftreten oder nicht. Ebenso bei Auftreten lebensbedrohlicher Nebenwirkungen innerhalb der ersten vier Tage nach Verabreichung der Zytostatika in normaler Dosierung. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für einen Einsatz nach Ablauf des Zeitfensters von vier Tagen liegen nicht vor. Es soll nur in Notfällen und nicht zur Behandlung „normaler“ Nebenwirkungen verwendet werden, weil es die Wirksamkeit der Chemotherapie verringert.

### 3.3. In der Literatur beschriebene Vergiftungsfälle durch Wechselwirkung von Brivudin oder Sorivudin mit Capecitabin

Der oben für Brivudin beschriebene Wechselwirkungsmechanismus gilt in gleicher Weise für das strukturell nur geringfügig abweichende Sorivudin und betrifft neben Capecitabin auch andere Prodrugs von 5-Fluoruracil. In der Literatur wurde seit 1994 über zahlreiche, häufig tödliche Vergiftungsfälle mit dieser Wirkstoffkombination berichtet [20-31]. Typisch ist, dass in fast allen Fällen der Hausarzt oder seltener ein anderer nicht mit der Chemotherapie befasster Arzt die Verschreibung des Virostatikums vornahm. In diesem Abschnitt sollen zum Vergleich mit dem hier zu begutachtenden Fall zwei Beispiele aufgeführt und die insgesamt festgestellten Symptome zusammengefasst werden.

#### Fall 1: Überlebte Capecitabin-Brivudin-Vergiftung [31]

Die 65-jährige an Brustkrebs erkrankte Patientin wurde nach radikaler Mastektomie der linken Brust und Strahlentherapie wegen Metastasen mit Capecitabin behandelt (Behandlungszyklus 2 Wochen 1000 mg/m<sup>2</sup> alle 12 Stunden, eine Woche Pause). Am Tag 5 eines Zyklus wurde vom Hausarzt Herpes Zoster diagnostiziert und 125 mg/Tag Brivudin über 7 Tage verordnet, welche die Patientin auch vollständig einnahm.

Am Tag 14 (2 Tage nach der letzten Brivudin-Dosis) traten Hautausschläge und eine schwere Mundschleimhautentzündung auf, so dass sie keine Speisen und Getränke mehr aufnehmen konnte. Sie klagte über Durchfälle und Schwäche, es wurde ein Hand-Fuß-Syndrom (Rötung und Schwellung der Hand- und Fußflächen) festgestellt. Sie wurde stationär weiterbehandelt. Das Blutbild zeigte eine sich schnell entwickelnde Panzytopenie (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie). Die Capecitabin-Behandlung wurde unterbrochen und die Patientin erhielt Filgrastim (Zytokin, stimuliert die Bildung neutrophiler Granulozyten) sowie mehrfach Thrombozyten- und Erythrozyten-Transfusionen. Der Verlauf des Blutbildes und der Behandlung ist in Abb. 10 ersichtlich. Auftretende Pilz- und bakterielle Infektionen sowie Infekte der unteren Atemwege wurden mit Fluconazol, Piperacillin-Tazobactam, Aztreonam und Amikacin behandelt. Die Patientin musste parenteral ernährt werden. Nach zwei Wochen Klinikaufenthalt begann sich der Zustand der Patientin zu bessern, und am 26. Tag konnte sie entlassen werden.

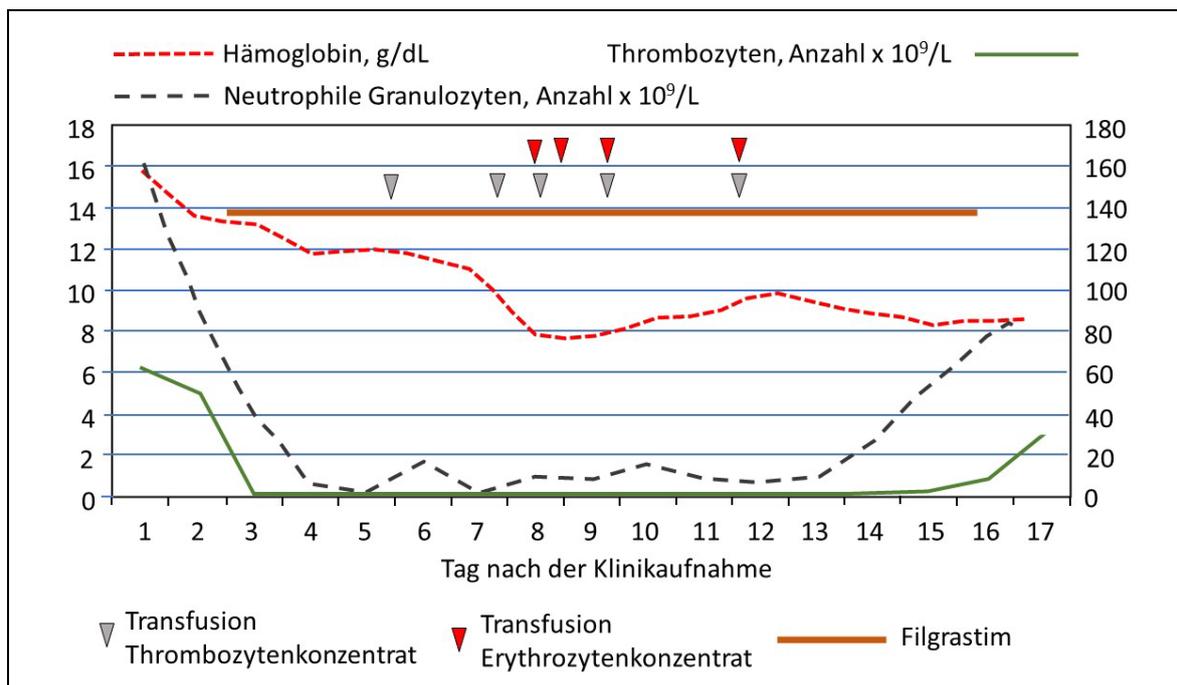


Abb. 10. Beispiel einer überlebten Capecitabin-Brivudin-Vergiftung aus [30]. Verlauf des Blutbildes und der Transfusionen der Patientin während des Klinikaufenthaltes (entnommen aus [30]). Normalbereiche: Hämoglobin 12-16 g/dL, Thrombozyten 140-440x10<sup>9</sup>/μL, Neutrophile Granulozyten 1.5-6.6x10<sup>9</sup>/L.

## Fall 2: Tödliche Capecitabin-Brivudin-Vergiftung [24]

Die 80-jährige Patientin wurde vom Onkologen wegen eines Kolorektal-Karzinoms mit Capecitabin (Behandlungszyklus 3g/Tag für 2 Wochen, 1 Woche Pause) behandelt. Nach drei Monaten verordnete der Hausarzt ihr Brivudin (125 mg/Tag) gegen Herpes zoster. Einen Tag nach der ersten Tablette traten Gesichtsausschlag, Ödeme der Lippen und Entzündung der Mundschleimhaut auf. Die Einnahme von Brivudin wurde daher nach der zweiten Tablette abgebrochen. Zwei Wochen später wurde sie mit einem Exanthem, schmerzhafter Entzündung der Mundschleimhaut, Erbrechen und Durchfällen in die Klinik aufgenommen. Capecitabin wurde sofort abgesetzt und eine Schmerzbehandlung mit Opiaten eingeleitet. Trotz Behandlung mit Antihistaminika und Steroiden verschlimmerten sich die Hautläsionen. Es trat eine schwere Leukopenie (0,1x10<sup>9</sup>/L) und Thrombozytopenie (10x10<sup>9</sup>/L) auf. Sie erhielt Filgrastim und Thrombozytentransfusion. Sie entwickelte eine febrile Neutropenie und trotz empirischer Breitband-Antibiotikatherapie einen septischen Schock, der mit vasoaktiven Medikamenten nicht beherrscht werden konnte, so dass sie 12 Tage nach der Aufnahme in die Klinik verstarb.

## Typische Symptome der Capecitabin-Brivudin-Interaktion

Die toxische Interaktion zwischen Capecitabin und Brivudin (oder 5-Fluoruracil und dessen weiteren Prodrugs und Sorivudin) ist besonders tückisch, da die Vergiftungserscheinungen in der Regel nicht sofort, sondern erst verzögert ein bis zwei Wochen nach der Einnahme auftreten, wenn die Blockade der Zellteilungs- und Zellwachstumsvorgänge zum Mangel an Blut- und Immunzellen geführt hat. Ein Abbruch der Medikamenteneinnahme kommt dann zu spät. Folgende Symptome, die in milderer Form auch als Nebenwirkungen der Capecitabin-Behandlung auftreten können, wurden beschrieben:

- Heftige Diarrhoe, Erbrechen, Magen-Darm-Beschwerden: *Treten immer auf.*
- Entzündungen der Mundschleimhaut und anderer Schleimhäute, meist blutig und so heftig, dass Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich ist: *Treten fast immer auf.* Die besondere Empfindlichkeit der Schleimhäute beruht auf der relativ kurzen Regenerationsdauer der Schleimhautzellen von 10-14 Tagen. Die Erneuerung dieser Zellen wird durch das im großen Überschuss vorliegende 5-Fluoruracil unterbunden.
- Hautausschläge, Erytheme: *Treten meistens auf.*
- Leukopenie, Neutropenie: *Treten immer auf.* Mangel an weißen Blutkörperchen, insbesondere an neutrophilen Granulocyten (Absinken bis deutlich unter  $0,1 \times 10^9/L$ ). Diese werden normalerweise ständig im Knochenmark gebildet. Neutrophile sind für die Abwehr von Infektionserregern zuständig und haben, nachdem sie in die Blutbahn abgegeben wurden, nur eine Lebensdauer von 1-3 Tagen. Normalbereich  $1,5-6,6 \times 10^9/L$ .
- Thrombozytopenie: *Tritt immer auf.* Mangel an den für die Blutgerinnung wichtigen Thrombozyten (Blutplättchen, Absinken unter  $10 \times 10^9/L$ ). Blutplättchen werden ständig im Knochenmark gebildet und haben eine Lebensdauer von 8-12 Tagen. Normalbereich  $140-440 \times 10^9/L$ .
- Anämie: *Tritt in der Regel in unterschiedlichem Ausmaß auf.* Mangel an Erythrozyten (roten Blutkörperchen), Absinken der Hämoglobin-Konzentration (Hb). Die Erythrozyten werden ebenfalls im Knochenmark gebildet und haben eine Lebensdauer von ca. 4 Monaten. Hb-Normalbereich 10-16 g/dL.
- Bakterielle und Pilzinfektionen als Folge der Leukopenie: *Treten immer auf.*

## 4. Diskussion

### 4.1. Ist die Interaktion von Capecitabin und Brivudin ursächlich für den schweren Krankheitsverlauf und den Todeseintritt?

Sowohl während der Chemotherapie als auch während der Behandlung in der Klinik wurden regelmäßig umfassende Laborbefunde erhoben, die zusammen mit der verordneten Medikation, den Behandlungsmaßnahmen und dem Befinden der Betroffenen in den Patientenakten dokumentiert wurden. Aus diesen Daten geht der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Brivudin und dem Krankheitsbild sowie dem Tod der Betroffenen eindeutig hervor.

Aus Abbildung 2 ist erkennbar, dass sich die Zahl der Thrombozyten während der Chemotherapie-Zyklen, im „grünen Bereich“ befand. Am 25.09.2019, also mit Beginn der starken Symptome, hatte sie bereits die untere Grenze des Normalbereiches erreicht. Danach blieb sie trotz der Gabe von insgesamt 12 Thrombozytenkonzentraten und Behandlung mit dem Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten Romiplostim extrem niedrig. Erst in den letzten Tagen vor ihrem Tode war ein langsamer Anstieg der Werte ersichtlich.

Ähnlich verhielt es sich mit den neutrophilen Granulozyten in (Abb. 3). Diese häufigste Untergruppe der Leukozyten ist bei Infektionen für die Immunabwehr gegen Mikroorganismen zuständig. Auch hier lagen die Werte während der früheren Behandlungszyklen einschließlich des 25.09.2019 im oder sogar oberhalb des Normalbereiches. Am 04.10.2019, also ca. eine Woche nach der Aufnahme in die Klinik, war ihre Zahl hingegen quasi auf null abgesunken. Ab dem 18.10.2019 deutete sich eine langsame Erholung an. Der durch den Mangel an Leukozyten bedingten extremen Infektionsgefährdung der Betroffenen konnte durch Isolierung und Gabe von Antibiotika, Antimykotika und Virostatika nur teilweise begegnet werden, so dass es zur Lungenentzündung kam. Eine Pilzpneumonie mit septischem Multiorganversagen wurde letztlich im Sektionsbericht als todesursächlich angesehen.

Auch aus dem zeitlichen Verlauf der Hb-Werte wird die blockierende Wirkung auf die Bildung der Blutzellen deutlich (Abb. 4), wobei der Effekt wegen der deutlich längeren Lebensdauer der Erythrozyten von durchschnittlich 120 Tagen erheblich später eintrat. Der Normbereich (12-18 g/dL) wurde am 04.10.2019 unterschritten, und der weitere massive Abfall konnte auch durch insgesamt 5 Transfusionen von bestrahlten Erythrozytenkonzentraten nicht kompensiert werden. Diese stark verminderte Zahl der Erythrozyten wurde in dieser Zeit auch durch das Absinken des Hämatokrit auf 18-23% (Anteil der roten Blutkörperchen am Volumen des Blutes, Normalbereich für Frauen 37-45%) und an der erniedrigten Anzahl der Erythrozyten von 1,9-2,5 Mio/ $\mu$ L (Normalwerte für Frauen 4,3-5,2 Mio/ $\mu$ L) wiedergegeben. Bei den früheren Blutbildkontrollen während der Chemotherapie waren Hb-Wert, Hämatokrit und Anzahl der Erythrozyten immer im Normalbereich.

Die somit aufgetretene extrem erniedrigte Hb-Konzentration des Blutes verminderte entscheidend die Sauerstofftransportkapazität des Blutes und damit Sauerstoffaufnahme durch die Betroffene. Dieses konnte auch unter intensivmedizinischen Bedingungen (Intubation, Beatmung mit 100% Sauerstoff, Gabe gefäßerweiternder Medikamente, Bauchlagerung) nicht vollständig kompensiert werden.

Der schwere Krankheitsverlauf und der Todeseintritt müssen somit im vorliegenden Fall eindeutig der Interaktion zwischen Brivudin (Zostex) und Capecitabin entsprechend dem im Abschnitt 3.2. und Abbildung 8 dargestellten Wirkmechanismus zugeordnet werden. Es kann eingeschätzt werden, dass trotz der beträchtlichen Vorerkrankungen der Tod der Betroffenen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit in dieser Behandlungsphase nicht eingetreten wäre, wenn anstelle der Einnahme von Zostex die Behandlung mit dem Virostatikum Aciclovir fortgesetzt worden wäre.

Andererseits erschwerten die vorbestehende COPD und das Lungenemphysem mit Heimsauerstofftherapie zusätzlich ganz erheblich die ausreichende Sauerstoffversorgung der Betroffenen während der intensivmedizinischen Behandlung und haben den Todeseintritt eindeutig begünstigt. Es ist denkbar, dass die Betroffene die toxische Medikamenteninteraktion unter den intensivmedizinischen Bedingungen überlebt hätte, wenn sie nicht an dieser chronischen Lungenerkrankung gelitten hätte. Dieses ist jedoch nicht sicher, da unter den in der Literatur beschriebenen Fällen (s. Abschnitt 3.3.) auch Patienten ohne solche schweren Vorerkrankungen und trotz intensivmedizinischer Behandlung an tödlicher Sepsis verstorben sind.

#### **4.2. Handelt es sich um einen ärztlichen Behandlungsfehler?**

Im Fall der Verordnung von Zostex durch den beschuldigten Arzt muss bereits *beim ersten Besuch* der Betroffenen von einem Behandlungsfehler ausgegangen werden.

In Abbildung 11 ist der Auszug aus dem Patientenblatt des Hausarztes für die Zeit vom 13. bis 19.09.2019 wiedergegeben.

Datum	Leistung	Behandlung	Bemerkungen
13. Sep. 2019	03000 03220 03230	Reha Abbruch wegen Zoster RP C-Thyrox 50 Zostex N1 Metamizol 500 N3 RP Aciclovir, will wegen Zoster kein Zostex	# Zoster
18. Sep. 2019	03221 35100	Pregabalin 200 mg wg. Zoster mitgegeben	
19. Sep. 2019	35100	RP Prednisolon 5 mg N1 Hydrocortison 1% Creme N1	

Abb. 11. Auszug aus dem Patientenblatt des Hausarztes für die Zeit vom 13.09.2019 bis 19.09.2019. Die Eintragungen am 13.09. wurden vom Vertretungsarzt mit anderer Handschrift vorgenommen.

Die Eintragungen am 13.09. wurden vom Vertretungsarzt vorgenommen. Neben den Verschreibungen der Medikamente sind auch die GOP-Leistungen aufgeführt (GOP = Gebührenordnungsposition). Die den angegebenen Positionen 03000, 03220 und 03230 entsprechenden Leistungsbeschreibungen sehen u. a. vor:

- Persönlicher Arzt-Patienten-Kontakt,
- Gespräch von mindestens 10 Minuten Dauer,
- Allgemeine und fortgesetzte ärztliche Betreuung eines Patienten in Diagnostik und Therapie bei Kenntnis seines häuslichen und familiären Umfeldes,
- Erstellung und ggf. Aktualisierung eines Medikationsplans und ggf. Anpassung der Selbstmedikation und der Arzneimittelhandhabung,
- Überprüfung und fortlaufende Kontrolle der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel des wirtschaftlichen und versorgungsgerechten Umgangs mit Arzneimitteln.

Diesem ist der Arzt insbesondere bezüglich der beiden letzten Punkte nicht gerecht geworden. Zwar ist isoliert gesehen Zostex ein sehr wirksames Medikament gegen die Gürtelrose, jedoch hat der Arzt bei dieser Verordnung weder die konkrete Situation der Betroffenen in der Chemotherapie unter Capecitabin und die laufende antivirale Behandlung mit Aciclovir berücksichtigt, noch hat er mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen mit den bereits verschriebenen Medikamenten, insbesondere mit Capecitabin, überprüft.

Es ist verständlich, dass ein Arzt bei ca. 20.000 verschreibungspflichtigen Arzneimitteln mit ca. 1.900 verschreibungspflichtigen Wirkstoffen sowie mehr als 55.000 in Deutschland zugelassenen apothekenpflichtigen Arzneimitteln und mehr als 6.700 in den Fachinformationen beschriebenen Interaktionen nicht alle bei der Einnahme möglichen Probleme im Kopf haben kann [32]. Durch die Fortschritte des Internets sind jedoch heute als Websites auf dem Computer oder Apps auf dem Smartphone effiziente Möglichkeiten zur schnellen und aktuellen Überprüfung auf Nebenwirkungen und Interaktionen für jeden Wirkstoff gegeben. Unabhängig von spezieller Arztsoftware erscheint bei jeglicher Eingabe im Internet (z. B. auch bei Google) von „Zostex“ oder „Brivudin“ zusammen mit „Krebs“ oder mit „Chemotherapie“ oder mit „Wechselwirkung“ als erstes der Warnhinweis zur tödlichen Wechselwirkung und der „Rote Hand Brief“ des Medikamentenherstellers.

Die Aussagen zu der *Rückfrage des Ehemannes* bezüglich des Warnhinweises auf der Brivudin-Packung sind widersprüchlich. Der Ehemann der Betroffenen behauptet, der Vertretungsarzt habe gesagt, dass sie das Medikament bedenkenlos einnehmen könne.

Nach Aussage des Vertretungsarztes habe er hingegen darauf hingewiesen, dass die Betroffene nicht Zostex sondern das bereits in der Reha begonnene Aciclovir nehmen solle und ein Rezept über Aciclovir N1 800 mg 35 Stück ausgestellt, und der Ehemann habe die Praxis mit diesem Rezept verlassen. Die Existenz dieses zweiten Rezepts wurde vom Ehemann bestritten. Bemerkenswert ist dabei, dass im Patientenblatt (Abb. 11) im Unterschied zu allen anderen Verordnungen die Packungsgröße für die umstrittene Verschreibung fehlt.

Unabhängig davon ist festzustellen, dass die Auskunft des beschuldigten Arztes an den Ehemann dazu geführt hat, dass die aufmerksame Betroffene die durch den Packungsaufdruck und die Packungsbeilage erzeugten Zweifel überwand und das Medikament trotz dieser Warnung einnahm. Insofern wurde der beim ersten Arztbesuch erfolgte Behandlungsfehler nicht korrigiert. Angesichts der Dringlichkeit der Warnhinweise (Abb. 1) hätte er die Einnahme eindeutig untersagen müssen. Daher muss insgesamt von einem groben Behandlungsfehler ausgegangen werden.

Besonders tückisch bei dieser toxischen Interaktion ist, wie bereits bei den typischen Symptomen im Abschnitt 3.3. hervorgehoben wurde, dass die toxischen Wirkungen nicht sofort in Erscheinung treten, sondern generell erst mit erheblicher Verzögerung von 4 Tagen bis zu einer Woche nach Beginn der Capecitabin-Einnahme (Abb. 2 bis 4), wenn die fehlende Neubildung von Schleimhaut- und Blutzellen zu Problemen führt. Dadurch fehlt eine rechtzeitige Warnung. Das könnte auch im vorliegenden Fall die Betroffene in Sicherheit gewiegt haben, dass die Warnung auf der Brivudin-Packung und auf dem Beipackzettel übertrieben ist und für sie nicht zutrifft. Hinzu kommt, dass die durch die Interaktion hervorgerufenen Symptome wie Übelkeit, Durchfall und Schleimhautreizung in schwächerer Form auch als Nebenwirkungen der Chemotherapie selbst auftreten können und daher zunächst toleriert worden sein können.

#### 4.3. Gerichtliche Entscheidung

Im Gerichtsverfahren kam es zu einem Vergleich zwischen den Klägern (Ehemann, Sohn und Schwiegertochter der Verstorbenen) und dem beschuldigten Arzt, bei dem letzterer ein Bußgeld im unteren 6-stelligen Bereich zu zahlen hatte. Davon wurden ca. 90% von dessen Haftpflichtversicherung übernommen.

### 5. Literaturverzeichnis

- [1] Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf* 30 (2021) 96-105.
- [2] Meier F, Maas R, Sonst A, Patapovas A, Müller F, Plank-Kiegele B, Pfistermeister B, Schöffski O, Bürkle T, Dormann H. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24 (2015) 176-186.
- [3] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern Abschlussbericht, veröffentlicht am 29.06.2018.
- [4] Rote-Hand-Brief zu brivudinhaltigen Arzneimitteln – BfArM. [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) › SharedDocs › RHB › rhb-brivudin, aufgerufen am 02.11.2022.
- [5] Fachinformation Capecitabin Accord 150 mg | 300 mg | 500 mg Filmtabletten. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/81043.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/81043.pdf), aufgerufen am 02.11.2022.
- [6] Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A Review. *Clin Ther* 27 (2005) 23-44.
- [7] Koukourakis GV, Kouloulis V, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Zabatis H, Kouvaris J. Efficacy of the Oral Fluorouracil Pro-Drug Capecitabine in Cancer Treatment: A Review. *Molecules* 13 (2008) 1897-1922.
- [8] Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2001 (40) 85-104.
- [9] McGavin JK, Goa KL. Capecitabine: A Review of Its Use in the Treatment of Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs* 61 (2001) 2309-2326.

- [10] Fachinformation Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/85002.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/85002.pdf), aufgerufen am 02.11.2022.
- [11] Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nature reviews. Cancer* 3 (2003) 331-338.
- [12] Zhang N, Yin Y, Sheng-Jie Xu S-J and Chen W-S. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Resistance and Reversal Strategies. *Molecules*, 13 (2008) 1551-1569.
- [13] Miura K, Kinouchi M, Ishida K, Fujibuchi W, Naitoh T, Ogawa H, Ando T, Yazaki N, Watanabe K, Haneda S, Shibata C, Sasaki I. 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administable 5-FU Drugs. *Cancers (Basel)* 2 (2010) 1717-1730.
- [14] Fachinformation Zostex®, Berlin-Chemie Menarini. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/66740.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/66740.pdf), aufgerufen am 02.11.2022.
- [15] Okuda H, Ogura K, Kato A, Takubo H, Watabe T. A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *J Pharmacol Exp Ther* 287 (1998) 791-799.
- [16] Pleyer L, Greil R. Herpesvirusinfektionen bei Tumorpatienten am Beispiel des Multiplen Myeloms. *Magazin NHL EXTRA 1*. Ausgabe September 2007 [https://www.myelom-lymphom.at/media/2012/06/mmagazin\\_extra1.pdf](https://www.myelom-lymphom.at/media/2012/06/mmagazin_extra1.pdf) aufgerufen am 02.11.2022.
- [17] Ison G, Beaver JA. FDA Approval: Uridine Triacetate for the Treatment of Patients Following Fluorouracil or Capecitabine Overdose or Exhibiting Early-Onset Severe Toxicities Following Administration of These Drugs. *Clin Cancer Res*; 22 (2016) 4545-4549.
- [18] Zurayk M, Keung Y-K, Yu D, Hu EH. Successful use of uridine triacetate (Vistogard) three weeks after Capecitabine in a Patient With Homozygous Dihydropyrimidine Dehydrogenase Mutation: A Case Report and Review of the Literature. *J Oncol Pharm Pract* 25 (2019) 234-238.
- [19] Ma WW, Saif MW, El-Rayes BF, Fakih MG, Cartwright TH, Posey JA, King TR, Von Borstel RW, Bamat MK. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer* 123 (2017) 345-356.
- [20] 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* 120 (1994) 545-499.
- [21] Diasio RB. Sorivudine and 5-fluorouracil; A clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol* 46 (1998) 1-4.
- [22] Marston A, Leibundgut G, Kühne M, Bravo AR, Hofer S, Ludwig C. Eine tödliche Arzneimittelinteraktion. *Schweiz Med Forum* 6 (2006) 350-352.
- [23] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „UAW – Aus Fehlern lernen“. Potenziell tödlich verlaufende Wechselwirkung zwischen Brivudin (Zostex®) und 5-Fluoropyrimidinen. *Deutsches Ärzteblatt* 103 (2006) A1922-A1923.
- [24] Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S, Ludwig C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol* 48 (2009) 631-633.
- [25] Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárcenas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudine in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 7 (2010) 55-58.
- [26] Baena Cañada JM, Martínez-Bautista MJ, Cortés-Carmona C, González-Carrascosa Vega T. Non-fatal drug-drug interaction between capecitabine and brivudine. *Farm Hosp*. 37 (2013) 339-343.
- [27] Fernández VG, Arévalo MG, González EL, Correas FJH. Fatal drug-drug interaction between 5-fluorouracil and brivudine. *Farm Hosp* 37 (2013) 72-73.
- [28] Albízuri-Prado MF, Sánchez-Orta A, Gómez-Fernández C, Arranz Sánchez D, Pinto PH. A fatal drug Interaction. *Med Clin (Barc)* 149 (2017) e47.
- [29] Herrera ANG, Vicén JCM. Lethal interaction between 5-fluorouracil and brivudine. *An Sist Sanit Navar* 41 (2018) 277-278.
- [30] Drositis I, Kontopodis E, Saloustros E, Androulakis N. Interaction of brivudine with capecitabine: A case of serious toxicity. *J BUON* 24 (2019) 2579.
- [31] Tsifi A, Papaxoinis G, Diamantopoulos P, Mantzourani M, Antoniadou V, Halioti A, Gogas H. A life-threatening drug-drug interaction between capecitabine and brivudine in a patient with metastatic breast cancer. *J Chemother* 31 (2019) 424-427.
- [32] Grandt D, Friebel H, Müller-Oerlinghausen B. Arzneitherapie(un)sicherheit Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 102 (2005) A509-A515.