

Verordnung und Applikation von Dauerinfusionen in Standardkonzentrationen bei erwachsenen Intensivpatienten

Ein Meilenstein zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit

Zusammenfassung

Hintergrund: An der Universitätsmedizin Mainz wurde 2008 für Dauerinfusionen bei erwachsenen Intensivpatienten die Applikation in Standardkonzentrationen etabliert. 2019 wurden die Aktualität der Universitätsmedizin-eigenen Standardliste und die Compliance der Verordnung und Applikation mit einer Point-Prevalence-Analyse untersucht.

Methodik: Über einen Monat wurden die verordneten Dauerinfusionen für jede der fünf Intensivstationen nach Art und Anzahl mit dem Statistikmodul des Patientendatenmanagementsystems COPRA6Live analysiert. Daraus wurden die Complianceraten mit der Standardliste berechnet. In einer Subanalyse wurden die Complianceraten für zugelassene applikationsfertige Produkte, applikationsfertige Eigenherstellungen der Apotheke und Fertigarzneimittel ermittelt.

Ergebnisse: Während der Beobachtungszeit von einem Monat wurden 10.179 Dauerinfusionen von Arzneimitteln verordnet, die in der Standardliste enthalten sind. Insgesamt 93 % (9.430) der Verordnungen erfolgten in den festgelegten Standardkonzentrationen, davon 31 % als eigenhergestellte Produkte (16 Arzneimittel), 35 % als zugelassene Fertigarzneimittel (11 Arzneimittel) und 27 % als durch das Pflegepersonal vorbereitete Dauerinfusionen (23 Arzneimittel). Die Aktualisierung führte zu einer geringfügig veränderten Standardliste mit 61 (vorher 62) Arzneistoffen in 75 (vorher 74) Konzentrationen.

Promoting the safe use of continuously infused medicines in adult intensive care patients by standardised concentrations

A. Mohr¹ · M. Bodenstein² · I. Sagoschen³ · O. Schreiner⁴ · I. Krämer¹

► **Zitierweise:** Mohr A, Bodenstein M, Sagoschen I, Schreiner O, Krämer I: Verordnung und Applikation von Dauerinfusionen in Standardkonzentrationen bei erwachsenen Intensivpatienten. Ein Meilenstein zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Anästh Intensivmed 2021;62:314–322. DOI: 10.19224/ai2021.314

Schlussfolgerungen: Die Verordnung von Dauerinfusionen in Standardkonzentrationen besitzt in den Erwachsenenintensivstationen der Universitätsmedizin Mainz hohe Akzeptanz, die durch die elektronische Verordnung mit vorkonfigurierten Datensätzen gefördert wird. Stehen die Arzneimittel in den festgelegten Konzentrationen in einem Volumen von 50 ml als applikationsfertige Infusionslösung kommerziell oder durch die Apotheke eigenhergestellt zur Verfügung, ist die Compliance größer und die Arzneimitteltherapiesicherheit gegeben. Eine deutschlandweite Umfrage zur Nutzung von Standardkonzentrationen ist in Zusammenarbeit mit der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin in Vorbereitung.

Summary

Background: At the University Medical Center Mainz, continuously infused medicines were established in standard concentrations for adult intensive care patients in 2008. In 2019, the policy was re-evaluated and compliance rates were studied using a point-prevalence analysis.

Methods: Continuous infusions prescribed at each of the five intensive care units were analysed qualitatively and quantitatively using the statistic module of the patient data management system COPRA6Live for one month. Rates of compliance with the standard concentrations were calculated. Furthermore, we determined the compliance rates for prescribing of ready-to-use medicines

¹ Apotheke

² Klinik für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. C. Werner)

³ Zentrum für Kardiologie
(Direktor: Prof. Dr. T. Münz)

⁴ 1. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. P.R. Galle)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Intensivtherapie – Arzneimitteltherapiesicherheit – Kontinuierliche Infusion – Standardkonzentration – Applikationsfertige Zubereitung

Keywords

Intensive Care Patient – Medication Safety – Continuous Infusion – Standard Concentration – Ready-to-use Products

produced by the pharmaceutical industry, the hospital pharmacy or in clinical areas were determined.

Results: During the observation period, 10,179 medicinal products were prescribed as continuous infusions. The majority of 93 % (9,430) of the prescriptions matched the standard concentrations. Of these, 31 % were available as ready-to-use products produced by the pharmacy (16 medicinal products), 35 % were manufactured by the pharmaceutical industry (11 medicinal products), and 27 % were prepared by the nursing staff on the wards (23 medicinal products). The updated version of standard concentrations comprised 61 (formerly 62) medicinal products in 75 (formerly 74) concentrations.

Conclusions: The prescription of continuously infused medications in standard concentrations is well accepted in the intensive care units and promoted by electronic prescription using preconfigured datasets. The availability of ready-to-use medicinal products additionally increases the prescription compliance and safe use of continuous infusions. A nationwide survey regarding standard medication concentrations will be conducted in cooperation with the Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin in the near future.

Hintergrund

Intensivmedizinische Patienten erhalten zahlreiche Arzneimittel (AM) in Form von Dauerinfusionen (DI) überwiegend intravenös appliziert. Die fehlerhafte Applikation von Parenteralia führt dreimal häufiger zu einem gesundheitlichen Schaden (3,0 %) oder einem letalen Ausgang als andere Medikationsfehler (1,2 %) [1]. In einer britischen Beobachtungsstudie wurden im Zeitraum 2005/06 25 Todesfälle und 28 Fälle mit schweren Schäden im Zusammenhang mit der parenteralen Arzneimitteltherapie dokumentiert [2]. Es ist davon auszugehen, dass Gesundheitsschäden durch Medikationsfehler mit einer großen Dunkelziffer auftreten, da die Erkenntnisse auf

freiwilligen Berichterstattungen beruhen. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Lisha et al. wird die Prävalenz für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) parenteral verabreichter Arzneimittel auf Intensivstationen (ITS) bei erwachsenen Patienten mit 4,5 bis 34,1 % angegeben [3]. Rund 63 % der bei erwachsenen Intensivpatienten auftretenden UAW sind prinzipiell vermeidbar [3].

Arzneimittel zur Dauerinfusion werden im „traditionellen System“ meist ohne spezifizierende Angaben zu Zubereitung, Volumen, Trägerlösung, Infusionszeit oder -geschwindigkeit durch den Arzt in der Patientenakte schriftlich verordnet und durchlaufen bis zur Appli-

kation viele potenziell fehlerträchtige Teilprozesse (Abb. 1, Dauerinfusion Traditionelles System) [4,5,6]. Die Verordnung der Arzneimittel erfolgt dabei in der Regel in der patientenindividuellen Dosierung und wird von den Pflegekräften in einer selbst ausgewählten Trägerlösung vorbereitet. Im guten Fall gibt es dafür stationsspezifische Standardanweisungen, andernfalls müssen im Einzelfall die Packungsbeilagen oder die Fachinformation zu Rate gezogen werden. Es besteht das Risiko für den Einsatz ungeeigneter, inkompatibler Trägerlösungen, Dosierungsfehler durch fehlerhafte Berechnungen oder Vorbereitung, mikrobielle Kontamination durch unzureichende hygienische Maßnah-

Abbildung 1



men und nutritive Eigenschaften des Arzneimittels, Inkompatibilitäten bei Mischinfusionen sowie fehlerhafte oder unzureichende Beschriftung der Primärbehältnisse [5,7–9]. Eine hohe Arbeitslast von Ärzten und Pflegepersonal steigert das Fehlerrisiko.

Medikationsfehler und resultierende UAW können durch Maßnahmenbündel vermieden werden. Die Resolution CM/Res2016(2) des europäischen Direktors für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) fordert die Etablierung eines Manuals zum Umgang mit Parenteralia durch Krankenhausapotheker und das Stationspersonal. Dieses Manual soll alle relevanten Informationen zur Vorbereitung und Applikation der Parenteralia einschließlich (In)Kompatibilitäten enthalten [10]. Auch der Aktionsplan der britischen National Patient Safety Agency (NPSA) fordert u. a. die Erstellung von Standard Operating Procedures (SOP), Mitarbeiterschulungen, jährliche Audits und den Einsatz und Erwerb von Ready-to-use (RTU)-/Ready-to-administer (RTA)-Produkten („purchase for safety“) [2]. Bei RTA-Produkten liegen die Infusions-/Injektionslösungen applikationsfertig in einem Primärbehältnis vor, das mit dem Infusionssystem zu konnektieren ist (z. B. Infusionsbeutel, Fertigspritze). Bei RTU-Produkten ist die Überführung in ein für Applikation geeignetes Primärbehältnis (z. B. 50 ml-Spritze) erforderlich. Eine Risikobeurteilung für Parenteralia kann anhand des „Risk assessment tool for the preparation

and administration of injectable medicines in clinical areas“ [11] durchgeführt werden. Dabei werden acht Risikofaktoren berücksichtigt:

- therapeutisches Risiko
- Verwendung von Infusionskonzentraten
- komplexe Berechnung
- komplexe Zubereitung (mehr als fünf Handhabungen)
- Rekonstitution eines Pulvers in einer Injektionsflasche
- Verwendung von Teilmengen oder mehreren Ampullen, Injektionsflaschen des Fertigarzneimittels für die Zubereitung einer Dosis
- Applikation mittels Pumpe
- vom Standard abweichendes Infusionssystem [11].

Treffen mehr als sechs dieser Risikofaktoren auf eine Infusion zu, sind Maßnahmen und Strategien zur Risikominimierung zu definieren. Beispielsweise treffen folgende sechs Risikofaktoren auf Adrenalin zu: Therapeutisches Risiko, Verwendung von Infusionskonzentrat, komplexe Berechnung, komplexe Zubereitung, Verwendung von Teilmengen, Applikation mittels Pumpe. Als geeignete Maßnahme wird unter anderem die Verwendung von RTU-/RTA-Produkten genannt [11]. Sind RTU- und RTA-Produkte nicht als Fertigarzneimittel verfügbar, wird die Herstellung durch die Apotheke ausdrücklich empfohlen [2].

Zahlreiche Studien zeigen, dass die Standardisierung eine bewährte Me-

thode zur Fehlervermeidung darstellt [4,5,7,12,13]. Bei der kontinuierlichen Dauerinfusion lässt sich das Fehlerrisiko wesentlich reduzieren, wenn Standardkonzentrationen in definierten Trägerlösungen angewendet und die individuelle Dosis über die Infusionsgeschwindigkeit gesteuert werden. Ein Vergleich der Prozessschritte für die Verordnung einer patientenindividuellen Dosis und die Verordnung einer Standardkonzentration ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das Risiko kann weiter minimiert werden, wenn applikationsfertige Standards in Form von RTU-/RTA-Produkten eingesetzt werden und die Applikation mit intelligenten Pumpen und synchronisierten Updates der Datenbanken erfolgt (Abb. 1) [4,5].

2008 wurde an der Universitätsmedizin Mainz eine Liste mit Standardkonzentrationen für Dauerinfusionen für die fünf Erwachsenenintensivstationen mit 62 Arzneimitteln in insgesamt 74 Standardkonzentrationen beschlossen (Ausschnitt der ursprünglichen Standardliste s. Abb. 2). Die Standardzubereitungen werden entweder als RTU-/RTA-Produkte von der Apotheke der Universitätsmedizin geliefert (industriell gefertigte Fertigarzneimittel, Eigenherstellungen der Apotheke) oder von den Pflegekräften auf Station rekonstituiert.

Ziel der Untersuchung war, die Compliance der Intensivstationen bei der Verordnung und Applikation von Dauer-

Abbildung 2

| Handelsname | Wirkstoffname | Kurzname | Wirkstoff- menge je abgeteilte Form | | Darreichungsform | Applikationsform | Substanz 1 | Wirkstoff- menge je Perfusor | Gesamt- menge (ml) | Trägerlösung | Konzentration/ml Substanz 1 | Einheit |
|-------------|---------------|----------|--|---------|------------------|------------------|---------------|------------------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------------|---------|
| | | | Menge | Einheit | | | | | | | | |
| Actilyse | Alteplase | Actilyse | 50 | mg | TRS | Perfusor | 50 | mg | 50 | Aqua ad inj. | 1 | mg/ml |
| Adalat | Nifedipin | Adalat | 5 | mg | IFF | Perfusor | 5 | mg | 50 | FL | 0,1 | mg/ml |
| Aggrastat | Tirofiban | Aggrast | 12,5 | mg | IFF | Infusomat | 12,5 | mg | 250 | FL | 0,05 | mg/ml |

Ausschnitt der Standardliste für Dauerinfusionen Stand 2008.

infusionen mit den definierten Standardkonzentrationen zu ermitteln. Die Ergebnisse sollten zur Aktualisierung der Standardliste genutzt werden.

Methodik

Für den Monat Oktober 2018 wurden alle Verordnungen von Dauerinfusionen über das Statistikmodul COSTA des Patientendatenmanagementsystems (PDMS) COPRA6Live für die fünf Erwachsenenintensivstationen der Universitätsmedizin Mainz analysiert. Die statistische Analyse der Verordnung erfolgte mit Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.0.0. Jede Verordnung wurde einer der folgenden Kategorien zugeordnet:

1) Verordnungen mit Standardkonzentration und verfügbar als zugelassene RTU-/RTA-Injektions-/Infusionslösungen (Tab. 1)

2) Verordnungen mit Standardkonzentrationen und verfügbar als RTU/RTA, in der Apotheke der UM eigenhergestellt (Tab. 2)

3) Verordnungen mit Standardkonzentration und Rekonstitution durch Pflegepersonal

4) Verordnungen von Konzentrationen, die von der Standardkonzentration abweichen.

Die Verordnungen von Dauerinfusionen in abweichenden Konzentrationen wurden nach Art und Häufigkeit analysiert und tabellarisch zur Beratung aufgelistet und dem Qualitätszirkel „Arzneimitteltherapie“ der Intensivstationen der UM zur Beratung vorgelegt. In einer Sitzung mit fünf Oberärzten und den fünf Pflegeleitungen der Intensivstationen sowie Vertretern der Apotheke wurde über Streichungen sowie Erweiterungen der Standardliste nach dem Mehrheitsprinzip abgestimmt.

Ergebnisse

Auf den fünf Erwachsenenintensivstationen der UM wurden im Oktober 2018 insgesamt 21.398 Infusionen und Injektionen verordnet. Davon waren 10.179 Verordnungen zur Applikation per Dauer-

Tabelle 1

Arzneimittel, für die zugelassene RTU-/RTA-Injektions-/Infusionslösungen verfügbar sind.

| Wirkstoff und Konzentration | Volumen | Darreichungsform | Primärbehältnis |
|--------------------------------|---------|------------------|------------------|
| Dobutamin 5 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Dobutamin 10 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Esketamin 25 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Esmolol 10 mg/ml | 250 ml | RTA | Infusionsbeutel |
| Glyceroltrinitrat 1 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Kaliumchlorid 7,46 % (1 molar) | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Midazolam 2 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Natriumthiosulfat 100 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Nifedipin* 0,1 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Nimodipin 0,2 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Propofol 20 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Ropivacain 2 mg/ml | 200 ml | RTA | Infusionsbeutel |
| Sufentanil 10 µg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Tirofiban 50 µg/ml | 250 ml | RTA | Infusionsbeutel |

* außer Handel 10/2020.

Tabelle 2

Arzneimittel, für die eigenhergestellte RTU-/RTA-Injektionslösungen der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz verfügbar sind.

| Wirkstoff und Konzentration | Volumen | RTU/RTA | Primärbehältnis |
|-------------------------------------|---------|---------|------------------|
| Argatroban 0,2 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Argatroban 0,5 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Azathioprin 1 mg/ml | 50 ml | RTA | Einmalspritze |
| Bupivacain 0,06 % + Fentanyl 0,5 mg | 500 ml | RTA | Infusionsbeutel |
| Bupivacain 0,125 % | 500 ml | RTA | Infusionsbeutel |
| Bupivacain 0,125 % + Fentanyl 1 mg | 500 ml | RTA | Infusionsbeutel |
| Clonidin 0,03 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Epinephrin 0,02 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Epinephrin 0,1 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Heparin 200 IE/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Kaliumphosphat 1 molar | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Ketamin 20 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Metoprolol 1 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Mycophenolat-mofetil 10 mg/ml | 50 ml | RTA | Einmalspritze |
| Natriumphosphat 1molar | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Norepinephrin 0,04 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Norepinephrin 0,1 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Norepinephrin 0,2 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |
| Norepinephrin 0,4 mg/ml | 50 ml | RTU | Infusionsflasche |

infusion/-injektion vorgesehen. Bei den weiteren 11.219 Verordnungen handelte es sich um Kurzinfusionen (39 % Antiinfectiva, 53 % sonstige Arzneimittel inkl.

Volumentherapie), Ernährungslösungen (6 %) und Transfusionsprodukte (2 %). Es wurden keine Dauerinfusionen von nicht in der Standardliste aufgeführten

Wirkstoffen identifiziert. Die Dauerinfusionen erfolgten zu 93 % (9.430) in den festgelegten Standardkonzentrationen (ITS1: 92 %, ITS2: 96 %, ITS3: 98 %, ITS4: 85 %, ITS5: 84 %) und 7 % (749) in von der Standardliste abweichenden Konzentrationen. 31 % der Verordnungen waren als in der Apotheke hergestellte RTU-/RTA-Produkte (16 Produkte) und 35 % der Verordnungen als zugelassene RTU-/RTA-Produkte (11 Produkte) verfügbar. Für 27 % (2.717 Verordnungen) musste die Zubereitung durch das Pflegepersonal aus Fertigarzneimitteln

erfolgen (23 Produkte). In den Abbildungen 3 und 4 sind die Verteilungen der Verordnungen gesamt und für die einzelnen Intensivstationen grafisch dargestellt.

In von der Standardliste abweichenden Konzentrationen wurden 20 Wirkstoffe, die nicht als RTU-/RTA-Produkte und 7 Wirkstoffe, die als RTU-/RTA-Produkte verfügbar waren, verordnet.

Im Durchschnitt erfolgten 9 % der Verordnungen je ITS abweichend von der Standardliste. Die Abweichungen be-

standen überwiegend aus abweichenden Dosierungen und Konzentrationen. Amiodaron wurde mehrmals in inkompatibler 0,9 % NaCl als Trägerlösung verordnet. Die hohe Zahl von Abweichungen bei ITS 4 ist etwa zur Hälfte (115) durch Abweichungen begründet, die später auch zu einer Änderung der Liste führten. Mögliche Komplikationen oder Schäden bei Patienten als Folge von abweichenden Verordnungen waren nicht Gegenstand der Dokumentation.

Aktualisierung der Standardliste für kontinuierliche Injektionen/Infusionen

Basierend auf den gefundenen Abweichungen von der Standardliste wurde die Aktualisierung einstimmig beschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In der aktualisierten Standardliste sind 61 (vorher 62) Arzneistoffe in insgesamt 75 (vorher 74) Konzentrationen (Abb. 5) aufgeführt. Die Liste ist alphabetisch nach Wirkstoffen sortiert. Je Wirkstoff wurden die Farbcodierungen der DIVI für die Spritzenetikettierung samt Tall Man-Lettering eingefügt [14]. Die aktualisierte Standardliste steht den verantwortlichen und durchführenden Mitarbeitern jederzeit im Intranet der Universitätsmedizin zur Verfügung.

Abbildung 3

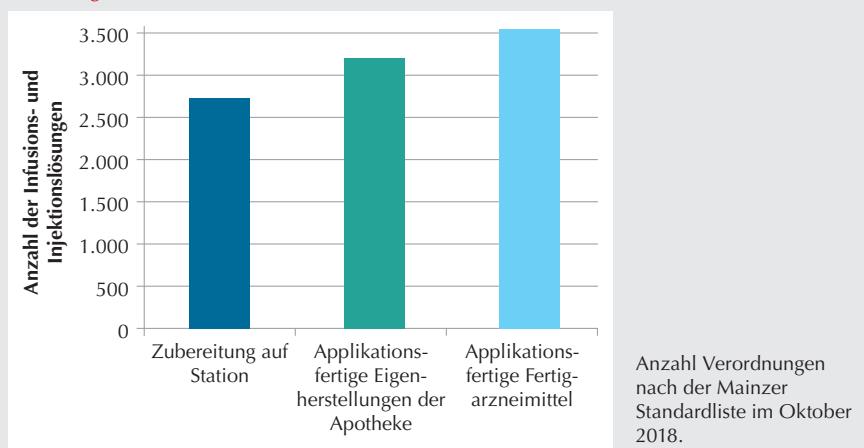
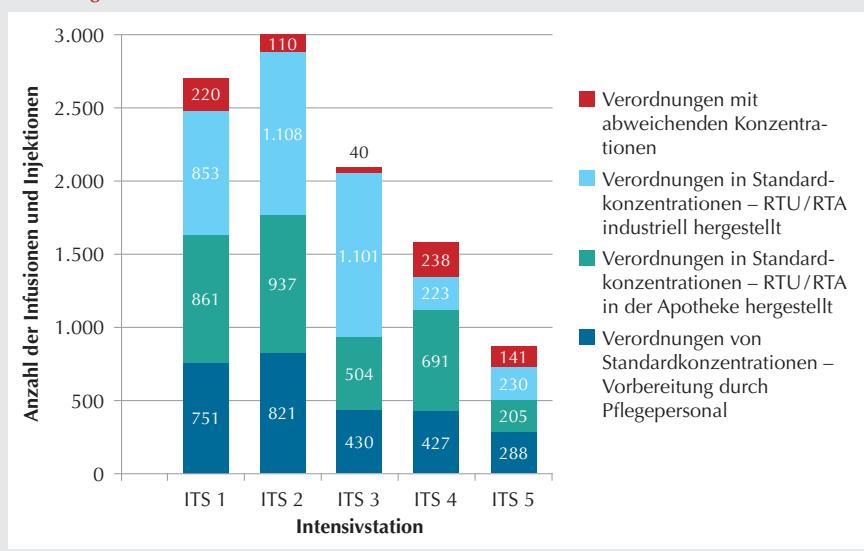


Abbildung 4



Diskussion

Es ist eine sehr hohe Compliance (93 %) der Verordnung von Dauerinfusionen mit der 2008 eingeführten Standardliste und den Standardkonzentrationen festzustellen. Das Prinzip der normierten Konzentration und der Dosierung über das Applikationsvolumen findet also hohe Akzeptanz. Das innovative Konzept der In-house-Standardisierung über fünf Intensivstationen hat sich seit über 10 Jahren bewährt und ist bei der Rotation von Ärzten und dem Springerpool des Pflegepersonals von Vorteil.

Die entsprechend den Vorgaben des Patient Safety Alert der NPSA veröffentlichte britische Standardliste von 2015 umfasste 16 Arzneimittel zur Behandlung von Intensivpatienten [7]. Gemäß

Tabelle 3

Aktualisierungen in der Standardliste.

| Wirkstoff und Konzentration | Änderung der Konzentration | Gestrichen mängels Bedarf | Aufnahme in Standardliste | Grund |
|--|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| Alprostadil 2 µg/ml | x | | | Anpassung an Fachinformation. Empfohlene Tagesdosis: 60 µg. Neue Standardkonzentration: Alprostadil 1,2 µg/ml (entspricht 60 µg in 50 ml). |
| Amiodaron 6 mg/ml | | x | | Anpassung an Fachinformation. Empfohlene Tagesdosis: 10–20 mg/kg KG. Verbleibende Standardkonzentration: Amiodaron 24 mg/ml. |
| Valproat-Natrium 24 mg/ml | | x | | Anpassung an Fachinformation. Empfohlene Dosis: 6 mg/kg KG/Stunde. Verbleibende Standardkonzentration: Valproat-Natrium 48 mg/ml. |
| Ciclosporin 2 mg/ml | x | | | Anpassung an medizinischen Behandlungsstandard. Bedarf einer niedrigeren Konzentration: Ciclosporin 1 mg/ml. |
| Dexmedetomidin 8 µg/ml | | | x | Anpassung an medizinischen Behandlungsstandard. Bedarf einer zusätzlichen, niedrigeren Konzentration. |
| Piperacillin/Tazobactam 160/20 mg/ml | x | | | Anpassung an medizinischen Behandlungsstandard. Neue Standardkonzentration: Piperacillin/Tazobactam 80/10 mg/ml. |
| Ropivacain/Sufentanil 2 mg/0,001 mg/ml | | x | | Anpassung an medizinischen Behandlungsstandard. Parallelinfusion der Einzelstandards: Ropivacain 2 mg/ml und Sufentanil 0,01 mg/ml. |
| Tacrolimus 0,04 mg/ml | | | x | Anpassung an medizinischen Behandlungsstandard. Häufige Verordnung. |

Online-Umfrage wurde die Standardliste bei 90 % der befragten ITS in UK implementiert. Nur 1,5 % der befragten ITS lehnten die Standardliste kategorisch ab [7]. Die Erfahrungen und Ergebnisse der Complianceanalyse in der Universitätsmedizin Mainz 2018 sind sehr ähnlich.

Nach der letzten Aktualisierung sind in der NPSA-Standardliste 19 ausgewählte Wirkstoffe in 37 Konzentrationen (Verhältnis 1:2) aufgeführt, zusammen mit einer Empfehlung für peripher- oder zentralvenöse Applikation [15]. Die Konzentrationen wurden durch eine landesweite Umfrage bei den ITS festgelegt. Alle gelisteten Arzneimittel sind als kommerzielle RTU-/RTA-Produkte verfügbar oder werden in den Krankenhausapotheiken zubereitet [2].

Die „Mainzer Standardliste“ enthält die rund dreifache Zahl an Arzneimitteln

mit den Konzentrationen im Verhältnis 1:1,2. Als RTU-/RTA-Produkte sind in der UM 34 Arzneimittel verfügbar, was rund 66 % verordneten Dauerinfusionen entspricht (Abb. 3). Weitere Eigenherstellungen der Apotheke sind in Planung. Damit werden die Vorgaben der europäischen Resolution CM/Res2016(2) zur Implementierung von Standards und Bereitstellung applikationsfertiger RTU-/RTA-Produkte weitgehend erfüllt (Abb. 1).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde von 100 durch Stationspersonal zubereiteten Infusionslösungen der Gehalt analysiert [8]. In 53 % der Fälle wichen die Konzentration um mehr als 5 % von der Nennkonzentration ab. Die hergestellten Infusionslösungen waren dabei statistisch häufiger unterdosiert [8]. Als Fertigarzneimittel verfügbare oder in Klinikapotheken eigenhergestellte RTU-/RTA-Zubereitungen müssen für

jede Charge die Qualitätsanforderungen (insbesondere ordnungsgemäßer Gehalt und Kennzeichnung, Kompatibilität mit Trägerlösung und Primärpackmittel) erfüllen [16]. Die Eigenherstellung der RTU-/RTA-Produkte in der Apotheke empfiehlt sich besonders für Arzneimittel mit hohem Risikoscore [2,5,11]. In der durchgeführten Erhebung betrafen 75 % aller Abweichungen von den Standardkonzentrationen Arzneimittel, die nicht als RTU-/RTA-Produkte verfügbar waren. Die Verfügbarkeit von RTU-/RTA-Produkten in pharmazeutischer Qualität trägt zur Zeitersparnis auf Station und Reduktion von Medikationsfehlern bei und minimiert die Non-Compliance bei der Verordnung und Applikation [2]. Die pharmazeutische Industrie wird applikationsfertige Dauerinfusionen/-injektionen nur als Fertigarzneimittel in Verkehr bringen, wenn große Absatzzahlen zu erwarten sind und die Produktion einfach zu planen und zu implementieren ist. Neben den von der Apotheke der UM eigenhergestellten RTU-Dauerinfektionen (Tab. 2) bieten sich dafür Amiodaron 24 mg/ml, Dexmedetomidin 8 µg/ml, 20 µg/ml, Furosemid 10 mg/ml, Metamizol 100 mg/ml, Urapidil 5 mg/ml und Valproat-Na 48 mg/ml mit jeweils 50 ml Gesamtvolumen an.

Zur Risikominimierung trägt auch die Kennzeichnung entsprechend der DGAI- und DIVI-Norm bei [14]. Eigenherstellungen der Apotheke werden in der Universitätsmedizin Mainz entsprechend der Vorgaben der DIVI etikettiert, ebenso wird beim Erwerb von zugelassenen RTU-/RTA-Produkten auf die Umsetzung der Farbcodierung geachtet. Für Zubereitung auf Station werden vorgedruckte Etiketten zur Verfügung gestellt. Zur Compliance mit der Standardliste trägt auch die elektronische Verordnung im Patientendatenmanagementsystem (PDMS) COPRA6Live und der Einsatz sogenannter „intelligenter“ Pumpen mit Arzneimittelbibliotheken bei [5]. Die Bibliothek (B. Braun OnlineSuite, B. Braun, Melsungen AG) enthält die Arzneimittel mit Standardkonzentrationen, Flussraten und Alarmprioritäten, aber es wird aktuell noch manuell ausgewählt.

Abbildung 5

| Wirkstoff | Hersteller | Tatbestand | Dosis/Blutspülung Sollkonzentration 1 | Dosis/Blutspülung Sollkonzentration 2 | Volumenanzahl Gesamtdosis/Zeit Volumenanzahl pro Applikationszeit | | Wirkstoffe je Applikationszeit Durchflussmenge | | Stärkeanzahl | | Trägerlösung | | Konzentrationen Niedrigkonzentration Standardkonzentration Hochkonzentration 2 | | Dosis | Einheiten | Dauerinfusion Oder Intermittierend | Reaktionen Niedrig Standard Hoch | | | | |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|--|--|---|-------|---|-----|--------------|-------|--------------|-----|---|-----------|------------|-------------|--|---|------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | RTU | RTU | RTU | RTU | RTU | RTU | RTU | RTU | RTU | RTU | | | | | | | | |
| Alprostrell | Prostastell | | | | 30 | 45 | 120 | 12 | 30 | 45 | - | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | - | 1,2 | - | aggressiv | | |
| Alpoxate | Actipalp | | | | 30 | 45 | 120 | 12 | 30 | 45 | - | - | - | - | 30 | Aqua ad inj | - | 1 | - | aggressiv | | |
| Amiodarone | Amiodarone 1200 | abDose | | | 100 | 150 | 400 | 12 | 100 | 150 | mg | - | - | - | 30 | Glucose 5% | - | 24 | - | aggressiv | | |
| Argatroban | Argatroban 10 | | | | 10 | 15 | 25 | 12 | 10 | 15 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,2 | - | aggressiv | | |
| Argatroban | Argatroban 25 | | | | 25 | 30 | 60 | 12 | 25 | 30 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,5 | - | aggressiv | | |
| Aspirin | Aspirin | | | | 30 | 45 | 120 | 12 | 30 | 45 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 1 | - | aggressiv | | |
| Buprenorphin | Buprenorphin 0,025% | EUPhacein | | | 400 | 450 | 1200 | 12 | 400 | 450 | mg | - | - | - | 300 | RTA | - | 1,25 | - | aggressiv | | |
| Buprenorphin | Buprenorphin 0,05% | EUPhacein, breitens. | | | 1000,5 | 1050 | 3000 | 15 | 1000,5 | 1050 | mg | 0,5 | mg | - | 250 | RTA | 0,6 | 0,002 | mg/ml | - | | |
| Buprenorphin | Buprenorphin 0,05% + Fentanyl 1 | EUPhacein, breitens. | | | 1000,5 | 1050 | 3000 | 15 | 1000,5 | 1050 | mg | 1 | mg | - | 300 | RTA | - | 1,25 | - | aggressiv | | |
| Cefazidim | Cefazidim | | | | 2000 | 2500 | 4000 | 120 | 2000 | 2500 | mg | - | - | - | 20 | RTU | NaCl 0,9% | Glucose 5% | - | aggressiv | | |
| Cilostazol | Cilostazol | | | | 50 | 60 | 120 | 12 | 50 | 60 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 1 | - | aggressiv | | |
| Clindamycin | Clindamycin | | | | 1,5 | 1,5 | 6 | 12 | 1,5 | 1,5 | mg | - | - | - | 30 | RTU | NaCl 0,9% | Glucose 5% | - | aggressiv | | |
| Colapril | Colapril | | | | 10000 | 10500 | 30000 | 120 | 10000 | 10500 | mg | - | - | - | 300 | RTU | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 200 | - | ICml | |
| Desmopressin | Desmopressin | | | | 10000 | 10500 | 30000 | 120 | 10000 | 10500 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 8 | - | aggressiv | | |
| Diltiazem | Diltiazem | | | | 10000 | 10500 | 30000 | 120 | 10000 | 10500 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 20 | - | aggressiv | | |
| Diltiazem | Neopress 100 | | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 2 | RTU | NaCl 0,9% | - | 2 | - | aggressiv | |
| Dolubolin | Dolubolin 200 | DOB/Neutro | | | 200 | 250 | 600 | 120 | 200 | 250 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 5 | - | aggressiv | | |
| Dolubolin | Dolubolin 500 | DOB/Neutro | | | 500 | 600 | 1800 | 120 | 500 | 600 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 10 | - | aggressiv | | |
| Enelipril | Enelipril | | | | 1,25 | 1,5 | 40 | 12 | 1,25 | 1,5 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 0,05 | - | aggressiv | | |
| Eprostetin | Eprostetin | | | | 1 | 1 | 30 | 12 | 1 | 1 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,02 | - | aggressiv | | |
| Eprostetin | Eprostetin 5 | EPN/Neutro | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,1 | - | aggressiv | | |
| Eprostetin | Eprostetin 10 | EPN/Neutro | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 0,2 | - | aggressiv | | |
| Eprostetin | Eprostetin 20 | EPN/Neutro | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 0,4 | - | aggressiv | | |
| Eprostetin | Eprostetin | | | | 0,2 | 0,2 | 6 | 12 | 0,2 | 0,2 | mg | - | - | - | 30 | RTU | NaCl 0,9% | - | 0,002 | - | aggressiv | |
| Euketam | Euketam S | EUkETAM | | | 1200 | 1250 | 3000 | 120 | 1200 | 1250 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 25 | - | aggressiv | | |
| Enfamil | Enfamil | | | | 2000 | 2500 | 4000 | 120 | 2000 | 2500 | mg | - | - | - | 200 | RTU | - | 10 | - | aggressiv | | |
| Fusenid | Fusenid | EUROmed | | | 200 | 250 | 700 | 12 | 200 | 250 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 10 | - | aggressiv | | |
| Glycineinfusion | Nordogqualit | | | | 50 | 60 | 180 | 12 | 50 | 60 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 1 | - | aggressiv | | |
| Heparin | Heparin | | | | 10.000 | 15 | 50 | 120 | 10.000 | 15 | mg | - | - | - | 3000 | RTU | - | 200 | - | ICml | | |
| Hepatol-G-Globulin | Hepatol | | | | 2000 | 25 | 2000 | 120 | 2000 | 25 | mg | - | - | - | 40 | RTU | - | 50 | - | ICml | | |
| Hypotensin | Hypotensin | | | | 100 | 100 | 300 | 12 | 100 | 100 | mg | - | - | - | 30 | RTU | Glucose 5% | - | 2 | - | aggressiv | |
| Isoprot | Isoprot | | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 2 | - | aggressiv | | |
| Insulin, normal | Huminsulin, normal | | | | 1000 | 1500 | 3000 | 120 | 1000 | 1500 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 1 | - | ICml | | |
| Kaliumchlorid | Kaliumchlorid 7,4% | | | | 5000 | 6000 | 18000 | 120 | 5000 | 6000 | mmol | 50 | mmol | - | 30 | RTU | - | 1 | - | aggressiv | | |
| Kaliumchlorid | Kaliumchlorid 10% | | | | 5000 | 6000 | 18000 | 120 | 5000 | 6000 | mmol | 50 | mmol | - | 30 | RTU | - | 1 | - | aggressiv | | |
| Ketamine | Ketamine | KETAM | | | 1000 | 1000 | 3000 | 120 | 1000 | 1000 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 20 | - | aggressiv | | |
| Lamotrigin | Lamotrigin | | | | 12,5 | 15 | 45 | 12 | 12,5 | 15 | mg | - | - | - | 300 | Glucose 5% | - | 0,02 | - | aggressiv | | |
| Lorazepam | Lorazepam | LEVORhypno | | | 12,5 | 15 | 45 | 12 | 12,5 | 15 | mg | - | - | - | 300 | Glucose 5% | - | 0,02 | - | aggressiv | | |
| Meloxicam | Meloxicam | | | | 200 | 250 | 600 | 120 | 200 | 250 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 100 | - | aggressiv | | |
| Methyldopetetid | Methyldopetetid | metYDOPET | | | 1000 | 1000 | 3000 | 120 | 1000 | 1000 | mg | - | - | - | 300 | Aqua ad inj | - | 100 | - | aggressiv | | |
| Mepitol | Mepitol | | | | 50 | 60 | 180 | 12 | 50 | 60 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 1 | - | aggressiv | | |
| Mesalamin | Mesalamin 100 | | | | 100 | 100 | 300 | 120 | 100 | 100 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 2 | - | aggressiv | | |
| Milman | Milman | | | | 10 | 10 | 30 | 12 | 10 | 10 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 0,2 | - | aggressiv | | |
| Misoprostol | Misoprostol | | | | 100 | 100 | 300 | 120 | 100 | 100 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 2 | - | aggressiv | | |
| Natriumchlorid | Natriumchlorid 0,9% | | | | 154 | 164 | 460 | 12 | 154 | 164 | mmol | 7,7 | mmol | - | 30 | RTU | - | 0,154 | - | aggressiv | | |
| Natriumchlorid | Natriumchlorid 5,0% | | | | 200 | 200 | 600 | 120 | 200 | 200 | mg | 50 | mmol | - | 30 | NaCl 0,9% | - | 1 | - | aggressiv | | |
| Natriumchlorid | Natriumchlorid 10% | | | | 200 | 200 | 600 | 120 | 200 | 200 | mg | 50 | mmol | - | 30 | RTU | - | 0,6 | - | aggressiv | | |
| Natriumchlorid | Natriumchlorid 15% | | | | 1 | 1 | 30 | 12 | 1 | 1 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 0,02 | - | aggressiv | | |
| Natriumchlorid | Natriumchlorid 10% | | | | 1000 | 1000 | 3000 | 120 | 1000 | 1000 | mg | - | - | - | 300 | RTU | - | 100 | - | aggressiv | | |
| Nedipin | Nedipin | niDOPIN | | | 5 | 6 | 20 | 12 | 5 | 6 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,1 | - | aggressiv | | |
| Norepinephrin | Norepinephrin 2 | | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,2 | - | aggressiv | | |
| Norepinephrin | Norepinephrin 5 | | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,4 | - | aggressiv | | |
| Norepinephrin | Norepinephrin 10 | | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,8 | - | aggressiv | | |
| Norepinephrin | Norepinephrin 20 | | | | 20 | 25 | 70 | 12 | 20 | 25 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 2 | - | aggressiv | | |
| Opipronol | Opipronol | | | | 5 | 6 | 20 | 12 | 5 | 6 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 0,1 | - | aggressiv | | |
| Piperacillin-Tazobactam | Piperacillin-Tazobactam | | | | 4.000 | 4.500 | 12.000 | 120 | 4.000 | 4.500 | mg | 500 | mg | NaCl 0,9% | Glucose 5% | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 80 | - | aggressiv |
| Prometh | Prometh | PROMET | | | 10 | 10 | 30 | 12 | 10 | 10 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 1 | - | aggressiv | | |
| Propofol | Propofol-Alkalin 2% | | | | 1000 | 1000 | 3000 | 120 | 1000 | 1000 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 20 | - | aggressiv | | |
| Prostano | Prostano | | | | 5.000 | 6.000 | 18.000 | 120 | 5.000 | 6.000 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 200 | - | ICml | | |
| Resfentan | Resfentan | | | | 2 | 2 | 7 | 12 | 2 | 2 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 5 | - | aggressiv | | |
| Rapamycin | Rapamycin | | | | 90 | 90 | 270 | 12 | 90 | 90 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | - | 9 | - | aggressiv | | |
| Rapacoxib | Rapacoxib 0,2% | | | | 400 | 400 | 1200 | 120 | 400 | 400 | mg | - | - | - | 200 | RTA | - | 2 | - | aggressiv | | |
| Sulferan | Sulferan | Sulfurand | | | 0,1 | 0,1 | 0,3 | 12 | 0,1 | 0,1 | mg | - | - | - | 30 | RTU | - | 0,01 | - | aggressiv | | |
| Tacrolimus | Tacrolimus | | | | 5 | 6 | 20 | 12 | 5 | 6 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | Glucose 5% | 0,04 | - | aggressiv | | |
| Thiamanol | Thiamanol | | | | 40 | 40 | 120 | 12 | 40 | 40 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | - | 48 | - | aggressiv | | |
| Thiamanol | Thiamanol | | | | 40 | 40 | 120 | 12 | 40 | 40 | mg | - | - | - | 30 | NaCl 0,9% | - | 66 | - | aggressiv | | |
| Thiopental | Thiopental | | | | 300 | 300 | 900 | 120 | 300 | 300 | mg | - | - | - | 30 | Aqua ad inj | - | 25 | - | aggressiv | | |
| Troponin | Aggrastab | | | | 12,5 | 15 | 45 | 12 | 12,5 | 15 | mg | - | - | - | 30 | RTA | - | 0,005 | - | aggressiv | | |

Literatur

1. Benjamin B, Angood PB, Blum F, Clancy CM, Cousins DD, Dal Pan GJ, et al: Proceedings of a summit on preventing patient harm and death from i.v. medication errors. *AM J Health Syst Pharm* 2008;65:2367–2379
2. NPSA Patient safety alert 20: Promoting safer use of injectable medicines. <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/02/2007-NRLS-0434-Injectable-medicines-PSA-2007-v1.pdf>. (Zugriffsdatum: 15.08.2020)
3. Lisha J, Annalakshmi V, Maria J, Padmini D: Adverse Drug Reactions in Critical Care Settings: A Systematic Review. *Current Drug Safety* 2017;12:147–161
4. Krämer I: Standardisierung für mehr Sicherheit. *Healthcare Journal* 2010;10(2):20–22
5. Zeiter B, Krämer I: Applikation standardisierter Injektionen und Infusionen mit „intelligenten“ Pumpen. *Krankenhauspharmazie* 2011;32:28–34
6. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE: The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):605–613
7. Titiesari YD, Barton G, Borthwick M, Keeling S, Keeling P: Infusion medication concentrations in UK's critical care areas: Are the Intensive Care Society's recommendations being used? *J Intensive Care Soc.* 2017;18(1):30–35
8. Dehmel C, Braune SA, Kreymann G, Baehr M, Langebrake C, Hilgarth H, et al: Do centrally preprepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1311–1316
9. Fudickar A, Reimers L, Lindmeier A: Fehler bei Medikamentendosis-berechnungen und Berechnungs-strategien für Medikamentendosierungen. *Anästh Intensivmed.* 2020;61:117–122. DOI: 10.19224/ai2020.117
10. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care estab-lishments for medicinal products for parenteral use (Adopted by the Committee of Ministers on 1 June 2016 at the 1258th meeting of the Ministers' Deputies). https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_2_good_reconstitution_practices_in_health_care_establishments_for_medicinal_products_for_parenteral_use_.pdf. (Zugriffsdatum: 15.08.2020)
11. Risk assessment tool for the preparation and administration of injectable medi-cines in clinical areas. <https://www.sps.nhs.uk/articles/npsa-alert-promoting-safer-use-of-injection-medicines-npsa-20-2007/>. (Zugriffsdatum: 15.08.2020)
12. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE, et al: Pre-vention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1834–1840
13. Nemec K, Kopeleent-Frank H, Greif R: Standardization of infusion solutions to re-duce the risk of incompatibility. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1648–1654
14. Kommission für Arzneimittelsicherheit in der Intensiv- und Notfallmedizin der DIVI, Prien T: Erläuterungen zum Konzept der DGAI und DIVI zur Etikettierung von Spritzen durch den Anwender. Version 29.6.2012. <https://www.divi.de/empfehlungen/publikationen/viewdocument/56/20120629-publikationen-erlaeuterungen-zum-konzept> (Zugriffsdatum: 15.08.2020)
15. ICS UK, Medication Concentration in Critical Care Areas, 01/2017. <https://ics152.files.wordpress.com/2017/02/ics-standard-medication-concentrations-2016.pdf>. (Zugriffsdatum: 15.08.2020)
16. Neininger MP, Buchholz P, Frontini R, Kiess W, Siekmeyer W, Bertsche A, et al: Incompatible intravenous drug combinations and respective physician and nurse knowledge: a study in routine paediatric intensive care. *Eur J Hosp Pharm* 2019;26(4):214–217
17. NPSA Patient safety alert 20: Promoting safer use of injectable medicines. Audit Checklist, 03/2007. <https://www.sps.nhs.uk/articles/npsa-alert-promoting-safer-use-of-injection-medicines-npsa-20-2007/>. (Zugriffsdatum: 15.08.2020).

Korrespondenz-adresse



André Mohr

Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie
Infektiologie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz, Deutschland
Tel.: 06131 17-7209
Fax: 06131 17-5525
E-Mail:
andre.mohr@unimedizin-mainz.de
ORCID-ID: 0000-0002-0903-0930