

// Dosierung flüssiger Zubereitungen zum Einnehmen – Potenzial für Medikationsfehler //

N. PARRAU

A. SAID

M. GANSO

M. SCHULZ

(Arzneimittelkommission
der Deutschen Apotheker,
AMK)

C. KAYSER

(BfArM)

Der Austausch von wirkstoffgleichen Arzneimitteln kann bei flüssigen Zubereitungen zu Missverständnissen bei der Dosierung führen, was in den unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen und/oder Applikationshilfen begründet sein kann. Medikationsfehler mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen für Patienten können die Folge sein.

Daher müssen die am Medikationsprozess Beteiligten sowohl bezüglich der Gefahr von Dosierungsfehlern als auch der fehlerbegleitenden Umstände, die Fehldosierungen (mit)bedingen können, sensibilisiert werden. Nur durch ausreichende Kenntnis kann es den Angehörigen der Heilberufe gelingen, entsprechende Maßnahmen in ihrer täglichen Praxis zu etablieren, um (potenziellen) Risiken für Patienten konsequent entgegenzuwirken.

Das BfArM arbeitet daher u. a. eng mit den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe, wie z. B. der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), sowie den Zulassungsinhabern zusammen, um Maßnahmen zu eruieren, die das Risiko eines (potenziellen) Dosierungsfehlers reduzieren können. Der folgende Artikel gibt hierzu eine Zusammenschau relevanter Fallbeispiele aus der Praxis, die dem BfArM bzw. der AMK berichtet wurden. Diese sollen die gebotene Aufmerksamkeit bei einem Austausch von Arzneimitteln und einer damit einhergehenden Änderung der Dosierungsanweisung, insbesondere bei Lösungen, verdeutlichen und sowohl die Möglichkeiten als auch Grenzen der jeweiligen (regulatorischen) Maßnahmen zur Risikominimierung aufzeigen.

Ein Medikationsfehler wird definiert als ein unbeabsichtigter Fehler im Medikationsprozess, der zu einer Schädigung des Patienten führt oder führen könnte.¹ Medikationsfehler gelten als grundsätzlich vermeidbar und können allen am Medikationsprozess Beteiligten unterlaufen, also Ärzten, Apothekern, Pflegekräften, Patienten oder deren Angehörigen. Um aus (potenziellen) Medikationsfehlern, die in der Praxis aufgetreten sind, risikominimierende Maßnahmen abzuleiten, ist es wichtig, Fehler konsequent an die zuständigen Stellen zu melden. Hierzu zählen die Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

Im ambulanten Bereich stellen Dosierungsfehler die am häufigsten berichteten Medikationsfehler dar.² Diese können Patienten oder Angehörigen bei der Einnahme eines Arzneimittels unterlaufen oder aus einem schon vorher entstandenen Fehler (z. B. bei der Verschreibung oder Abgabe) resultieren. Dosierungsfehler äußern sich u. a. in Über- oder Unterdosierungen bzw. im Nichteinhalten der vorgegebenen Dosierungsschemata und können entsprechende unerwünschte Wirkungen bei den Patienten hervorrufen.

Bei der Bewertung von Berichten zu Dosierungsfehlern ist die Kenntnis der zum Fehler beitragenden Faktoren essenziell, da sie in Verbindung mit weiteren Fehlerberichten einen Ansatz für präventive Maßnahmen ergeben können. Eine Schulung der Beteiligten – bzw. besser die Einführung von prozessgetragenen Fehlerbarrieren, z. B. ein Vieraugenprinzip – kann angebracht sein, wenn menschliche Faktoren wie Fehlberechnungen, falsche Übertragungen oder Interpretationen (z. B. bei der Angabe der Dosierung von flüssigen Arzneimitteln ohne Angabe der Einheit) ursächlich für einen Dosierungsfehler sind. Aber auch das Arzneimittel selbst kann zur Entstehung von Dosierungsfehlern beitragen.

Beispiele hierfür sind veränderte oder ungeeignete Applikationshilfen,³ Verwechslungen aufgrund ähnlicher Aufmachung der Umverpackungen verschiedener Dosisstärken (Look-Alikes)⁴ oder missverständliche Stärke- bzw. Dosierungsangaben in den Produktinformationen.^{5,6}

Seit dem 1. November 2020 ist die Angabe einer Dosierung auf ärztlichen Verordnungen verpflichtend, falls dem Patienten kein Medikationsplan oder eine entsprechende schriftliche Dosierungsanweisung vorliegt.⁷ Die Übertragung der Dosierung auf den Umkarton des Arzneimittels trägt mutmaßlich zur Reduktion von Dosierungsfehlern bei, da einem ggf. vorliegenden Informationsdefizit entgegengetreten werden kann. Dabei sollte eine Umrechnung in eine patientenverständliche Formulierung stattfinden, bei flüssigen Arzneimitteln z. B. eine Umrechnung der in Milligramm verordneten Dosis in Anzahl der Tropfen oder Milliliter.⁸

Nicht selten muss aus wirtschaftlichen Gründen das verordnete Arzneimittel in der Apotheke durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgetauscht werden (Aut-idem-Substitution). Grundlage hierfür sind geltende Rabattverträge der gesetzlichen Krankenkassen bzw. Vorgaben des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung.⁹ Eine Substitution unter Fachaufsicht findet aber auch in Pflegeeinrichtungen oder Krankenhäusern statt, wo die ambulante Medikation des Patienten durch Arzneimittel der Hausliste ausgetauscht wird (Aut-simile-Substitution). Darüber hinaus kann sich u. a. aufgrund bestehender Lieferengpässe die Notwendigkeit einer Arzneimittelsubstitution (aut idem oder aut simile) ergeben. Aufgrund der steten Zunahme externer Zwänge zur Umstellung einer Medikation veröffentlichte die AMK zur fachlichen Unterstützung diverse Vergleichstabellen für verschiedene Wirkstoffklassen bzw. Indikationsgebiete.¹⁰

Die Kriterien für die Austauschbarkeit von Arzneimitteln sind in § 9 Absatz 3 des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 SGB V festgelegt: Neben einem gleichen Wirkstoff, einer gleichen austauschbaren Darreichungsform, einer identischen Packungsgröße und mindestens einer Übereinstimmung in den zugelassenen Anwendungsgebieten muss eine „identische Wirkstärke“ der Arzneimittel vorliegen. Als Stärke eines Arzneimittels wird, abhängig von der Darreichungsform, „der Wirkstoffanteil pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit“ definiert.¹¹ Maßgeblich für eine identische Wirkstärke ist somit der Wirkstoffanteil pro Dosierungseinheit bzw. abgeteilter Einheit. Bei festen Arzneiformen ist dies z. B. die Wirkstoffmenge je Tablette.

Bei Arzneimitteln in flüssiger Darreichungsform hingegen ist die Dosierungseinheit nicht zwangsläufig einheitlich, sodass untereinander substituierbare Arzneimittel teilweise in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen. So kann sich die Dosierungseinheit bzw. Bezugsgröße eines als Saft angebotenen Arzneimittels von der eines als Tropfen angebotenen, wirkstoffgleichen Arzneimittels unterscheiden. Auch können die Dosierungseinheiten nach Art der Applikationshilfen verschieden sein. Dies gilt es bei der Berechnung der Dosis für den Patienten zu berücksichtigen. Anbieter von Apothekensoftware sind daher seit 2015 angehalten, Abweichungen der Bezugsgrößen von zwei Arzneimitteln mit einem Warnhinweis zu hinterlegen: „Achtung – Arzneimittel unterscheiden sich in den Bezugsgrößen-Angaben“.

Da in der ambulanten Arzneimittelversorgung der Austausch von Arzneimitteln jährlich millionenfach geleistet wird, kann es in diesem Risikoprozess trotz weitestgehender IT-Unterstützung zu mitunter schwerwiegenden Folgen für Patienten kommen. Etwa sieben Prozent aller spontan an die AMK gemeldeten Nebenwirkungsverdachtsfälle werden im Zusammenhang mit einem Arzneimittelaustausch beobachtet.¹²

Im Folgenden werden Medikationsfehler aus der Praxis beschrieben, in denen es aufgrund der Substitution flüssiger Zubereitungen zu Dosierungsfehlern kam oder hätte kommen können.

Fallbeispiel 1: Valproathaltige Lösungen zum Einnehmen

Das Antiepileptikum Valproinsäure wird in zwei verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen (60 mg/ml und 300 mg/ml) in flüssigen Zubereitungen zum Einnehmen angeboten. Im März 2015 erhielt das BfArM eine Medikationsfehlermeldung aus einem Krankenhaus.¹³ Von einer Pflegekraft auf einer pädiatrischen Station wurde der ambulant verordnete Orfiril® Saft (60 mg Valproat/ml) durch die im Krankenhaus zur Verfügung stehenden Ergenyl® Tropfen ersetzt (300 mg Valproat/ml). Der Stationsarzt übernahm dabei die Angabe der Dosierung in Milliliter gemäß der ambulanten Verordnung: „5 ml – 5 ml – 5 ml“. Das Kind erhielt somit pro Dosis die fünffache Menge an Valproat (4.500 mg/Tag anstatt 900 mg/Tag) und wurde stark sediert. Der junge Patient erholte sich von der Überdosierung aufgrund der schnellen Intervention eines anderen Arztes, dem die Wirkstoffkonzentration der Ergenyl® Tropfen bekannt war.

Eine mögliche Unkenntnis seitens der Pflegekraft bzw. des Stationsarztes hinsichtlich der verschiedenen Dosierungen valproathaltiger Lösungen könnte die Übernahme der volumenbasierten Dosierung erklären. Aber auch die fehlende Angabe der Wirkstoffmenge bzw. Konzentration im Arzneimittelnamen wurde als beitragender Faktor identifiziert, was eine Anpassung der Kennzeichnung und Aufmachung der betroffenen Arzneimittel notwendig machte.

Regulatorische Maßnahmen zur Risikominimierung durch das BfArM umfassten daraufhin eine Überprüfung aller zum damaligen Zeitpunkt in Deutschland verkehrsfähigen valproathaltigen Lösungen zum Einnehmen (siehe Tabelle 1). Alle Zulassungsinhaber, deren Präparate keine Konzentration im Arzneimittelnamen führten, wurden Ende 2015 vom BfArM aufgefordert, diese in die Bezeichnungen mit

Tabelle 1: Übersicht der in Deutschland verkehrsfähigen flüssig-oralen valproathaltigen Arzneimittel

Quelle: BfArM – AG AMTS und ABDA-Datenbank; Fachinformation (zuletzt abgerufen am 31.03.2021)

Fertigarzneimittel	Hersteller	Valproat-konzentration	Anmerkung
Orfiril® Saft (Parallelimporteure: Orfiril® Saft 60 mg/ml , Lösung zum Einnehmen)	Desitin Arzneimittel GmbH (Parallelimporteure z. B.: Orifarm GmbH)	60 mg/ml	neu: Orfiril® Saft 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen (keine Parallelimporte mehr erhältlich)
Valproat-neuraxpharm® 60 mg/ml Lösung zum Einnehmen	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	60 mg/ml	
Convulex® Tropflösung	G.L.-Pharma GmbH	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb
Ergenyl® Lösung (Parallelimporteure: Depakine 300 mg/ml Lösung)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Parallelimporteure: EurimPharm Arzneimittel GmbH; Emra-Med Arzneimittel GmbH)	300 mg/ml	neu: Ergenyl® 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Valproat Hexal® 300 mg/ml Lösung	Hexal AG	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb
Valproat-neuraxpharm®	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	300 mg/ml	neu: Valproat-neuraxpharm® 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Valproinsäure-ratiopharm® Lösung	Ratiopharm GmbH	300 mg/ml	neu: Valproinsäure-ratiopharm® 300 mg/ml Lösung
Valproat-RPh® Lösung	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb
Valpro Tad® Lösung	Tad Pharma GmbH	300 mg/ml	mittlerweile außer Vertrieb

aufzunehmen. Alle Zulassungsinhaber sind dem nachgekommen und haben dies Anfang 2016 durch eine Änderungsanzeige umgesetzt.

Hierdurch entsprachen die Bezeichnungen der betroffenen Arzneimittel auch den Empfehlungen der EMA.¹⁴ Da die Umsetzung der Bezeichnungsänderung im Markt zumeist aber mit einer Latenzzeit erfolgt, traten weiterhin Dosierungsfehler auf, die der AMK und dem BfArM gemeldet wurden.

Anfang 2016 erhielt die AMK die erste Meldung eines potenziellen Medikationsfehlers zu valproathaltigen Lösungen zum Einnehmen. Bei einer Verordnung über Orfiril® Saft (60 mg/ml) für ein dreijähriges Mädchen wurde als Rabattpartner der Krankenkasse u. a. Valproat-neuraxpharm® Lösung (300 mg/ml) von der Apothekensoftware angezeigt. Beide Arzneimittel waren formell austauschbar, da sie pro Dosierungseinheit bzw. Bezugsgröße die gleiche Menge an Valproat (300 mg) enthalten. Die Dosierungseinheiten sind allerdings unterschiedlich mit fünf Millilitern gegenüber einem Milliliter. Somit besteht die Gefahr einer fünffachen Überdosierung bei Übernahme einer verordneten volumenbasierten Dosierung. Trotz Zusage der Hersteller, den Namen zu ändern, wurden in der Apothekensoftware beide Fertigarzneimittelnamen jeweils ohne Konzentration angezeigt. Glücklicherweise fiel dem Apothekenpersonal der Unterschied vor der Abgabe auf, sodass eine Fehldosierung verhindert werden konnte.

Weitere (potenzielle) Medikationsfehler zum Sachverhalt erreichten die AMK in den Jahren 2016 bis 2018. In einigen Fällen war in der Fallanalyse nachvollziehbar, dass die Änderungen der Arzneimittelnamen bereits umgesetzt worden waren, jedoch wurden diese Angaben sowie der Warnhinweis der Apothekensoftware bezüglich der unterschiedlichen Bezugsgrößen nicht entsprechend interpretiert bzw. verstanden. In einem Fall wurde einem sechsjährigen Patienten zweimal die erhöhte Wirkstoffmenge gegeben, was eine erhöhte Schläfrigkeit zur Folge hatte. Der Sechsjährige musste stationär aufgenommen werden; bleibende Schäden sind nicht aufgetreten.

Allen Fallschilderungen ist gemeinsam, dass weder die Konzentrationsangaben im Handelsnamen noch der Bezugsgrößen-Warnhinweis in der Apothekensoftware das Auftreten derartiger Medikationsfehler verhindern konnte. Daher erfolgte auf Anregung der AMK zum 1. Mai 2018 eine Einigung der Rahmenvertragspartner, dem Deutschen Apotheker Verband e. V. (DAV) und dem GKV-Spitzenverband, darüber, dass valproathaltige Lösungen zur Einnahme mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen formell nicht mehr austauschbar sind.¹⁵

Die gemeldeten Fallzahlen an das BfArM zu dieser Problematik zeigen einen Rückgang: Gab es in den Jahren 2015 bis 2017 insgesamt knapp zehn Meldungen, waren es seit 2018 nur noch insgesamt drei; zwei hiervon waren jedoch mit einer schwerwiegenden Nebenwirkung verbunden. Diese wurden in den Jahren 2019 und 2020 durch die AkdÄ gemeldet. U. a. berichtete ein Krankenhaus, dass in einer Apotheke eine 60-mg/ml-Lösung zum Einnehmen durch eine 300-mg/ml-Lösung ausgetauscht worden war. Bei gleichbleibender Dosierung von 3 x 1,5 ml hatten die Eltern ihrem Säugling folglich über drei Tage lang 3 x 450 mg anstatt 3 x 90 mg Valproat pro Tag verabreicht. Der Säugling erholte sich nach stationärer Aufnahme von den Symptomen der Überdosierung.

Somit ist weiterhin eine erhöhte Aufmerksamkeit geboten, da allen bisherigen, meist regulatorischen Maßnahmen zum Trotz, Fehldosierungen valproathaltiger Lösungen zum Einnehmen aufgrund einer Arzneimittelsubstitution möglich sind und notwendige Anpassungen bei der Berechnung der Dosierung berücksichtigt werden müssen.

Fallbeispiel 2: Levomepromazinhaltige Tropfen zum Einnehmen

Das Antipsychotikum Levomepromazin wird u. a. zur Akutbehandlung schwerer psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände oder zur Kombinationstherapie bei schweren und/oder chronischen Schmerzen eingesetzt. Als flüssige Zubereitungen stehen auch Tropfen zum Einnehmen zur Verfügung. Überdosierungen von Levomepromazin können eine Vielzahl von lebensbedrohlichen Komplikationen auslösen.¹⁶

Die erste Medikationsfehlermeldung beim Austausch von levomepromazinhaltigen Tropfen zum Einnehmen erhielt das BfArM im Januar 2014. Neurocil® und Levomepromazin-neuraxpharm® Tropfen enthalten jeweils 40 mg Wirkstoff pro Milliliter Lösung. Bei Neurocil® entsprechen 40 Tropfen einem Milliliter Lösung. Dies kann sowohl der Umverpackung als auch der Gebrauchsinformation entnommen werden. Beim Präparat der Firma Neuraxpharm entsprechen 20 Tropfen einem Milliliter Lösung; ein Tropfen enthält somit die doppelte Wirkstoffmenge. Zum Zeitpunkt der Meldung war dies ausschließlich der Gebrauchsinformation zu entnehmen. Die unterschiedliche Tropfenanzahl pro Milliliter ergibt sich durch die verschiedenen (zentralen) Tropfmonturen und den physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen Lösungen.

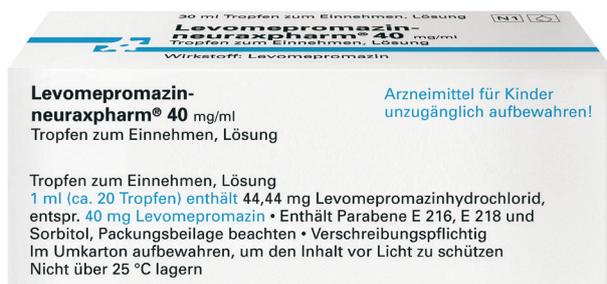
Die erste Meldung erreichte die AMK Anfang des Jahres 2014 als potenzieller Medikationsfehler. Die Apotheke bemängelte, dass die Information zur Tropfenanzahl pro Milliliter erst am Ende der Gebrauchsinformation der Firma Neuraxpharm zu finden sei und die Dosierungsanweisung seitens der Ärzte für gewöhnlich in Tropfen angegeben werde. Somit könnte bei einem Wechsel levomepromazinhaltiger Tropfenpräparate entweder eine Unter- oder Überdosierung resultieren. Tatsächlich wurde der AMK Anfang des Jahres 2015 eine erste Überdosierung gemeldet. Eine 70-jährige Patientin hatte versehentlich die doppelte Menge an Wirkstoff aufgenommen, weil sie die gleiche Tropfenanzahl wie sonst von Neurocil® nun von Levomepromazin-neuraxpharm® eingenommen hatte. Die Überdosierung habe sich mit Juckreiz am ganzen Körper geäußert.

Die vorgenannte Problematik der unterschiedlichen Tropfgrößen ist nur bei der kleinsten Packungsgröße von 30 ml relevant, da hier regelhaft in Tropfen dosiert wird. Bei beiden Anbietern werden die Lösungen auch in einer Packungsgröße von 100 ml mit einer Pipette als Applikationshilfe angeboten. Laut Produktinformation soll hier nicht in Tropfen, sondern in Milliliter dosiert werden. Die Pipette ist dementsprechend skaliert. Allerdings ergibt dieser Sachverhalt einen Ausgangspunkt für weitere (potenzielle) Medikationsfehler bei einer versehentlichen Dosierung in Tropfen anstelle von Milliliter, da die Tropfengröße aus einer Tropfmontur nicht vergleichbar ist mit der aus einer Pipette.

Nach Bewertung der oben genannten Meldungen durch das BfArM wurden beide Zulassungsinhaber aufgefordert, ihrerseits selbstverantwortliche Maßnahmen zu ergreifen. Der konstruktiv geführte Austausch mit den Verantwortlichen führte zu zahlreichen Änderungen der Produktkennzeichnung.¹⁷

Zunächst wurde die Bezeichnung des Generikums an die aktuellen Vorgaben angepasst und in „Levomepromazin-neuraxpharm® 40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung“ umbenannt. Die Neuraxpharm Arzneimittel GmbH hat den Hinweis auf die Tropfenanzahl auf der äußeren Umhüllung zudem farbig hervorgehoben (siehe Abbildung 1). Auch die Informationstexte wurden an den Originalanpasser angepasst. Zusätzlich wurde eine tabellarische Auflistung der jeweiligen Dosierungsvorgaben für die Tropf- und Pipettenflasche in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen.

Abbildung 1:
Farbige Hervorhebung der
Tropfenanzahl pro Milliliter
bei Levomepromazin-
neuraxpharm®



Nach weiteren Fallmeldungen der AMK in den Jahren 2015 und 2017 hat das BfArM nochmals auf das Problem aufmerksam gemacht.¹⁸

Aktuell wurde zum 1. Februar 2021 die 30-ml-Packungsgröße von Neurocil® außer Vertrieb gemeldet. Als kleinste Größe wird nun eine 50-ml-Flasche angeboten. Rabatt- bzw. rahmenvertragsbedingte Substitutionen mit der 30-ml-Flasche können aufgrund der unterschiedlichen Packungsgrößen nun in der Regel nicht mehr stattfinden.

Allerdings zeigt ein aktueller Fall der AMK, dass in der Praxis weiterhin Substitutionen erfolgen. Nachdem ein Arzt einer 61-jährigen Patientin die nicht mehr vermarkteten Neurocil® Tropfen in einer Packungsgröße von 30 ml mit einer Dosierung von 2 x 4 Tropfen verordnete, gab die Apotheke Levomepromazin-neuraxpharm® Tropfen ab, ohne die Dosierung zu überprüfen. Da die Patientin die doppelte Menge der beabsichtigten Dosis verabreicht bekam, traten Schwindel, Benommenheit und Ohnmacht auf, woraufhin eine Einweisung in ein Krankenhaus erfolgte.

Fallbeispiel 3: Tramadolhaltige Lösungen

Tramadol ist ein zentral wirkendes Opioid-Analgetikum und wird bei mäßig starken bis starken Schmerzen eingesetzt. Der Wirkstoff steht auch als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

Mitte des Jahres 2014 erreichte das BfArM die erste Fallmeldung eines Medikationsfehlers durch eine versehentliche Überdosierung von Tramal® Tropfen. Die Lösungen werden von verschiedenen Anbietern sowohl mit Tropfmontur als auch mit einer Dosierpumpe angeboten. Laut Hersteller entspricht ein Hub der Dosierpumpe fünf Tropfen der tramadolhaltigen Lösung. Ein zehnjähriger Junge war aufgrund von Phantomschmerzen in einem Krankenhaus behandelt worden. Das Krankenhaus verordnete im Entlassungsbrief viermal täglich 20 Tropfen, entsprechend 50 mg Tramadol. Die Mutter löste ein ambulant verordnetes Rezept über Tramadol-

tropfen in einer Apotheke ein, dort wurde ihr eine Flasche mit Dosierpumpe ausgehändigt. Sie verabreichte ihrem Sohn über einen Zeitraum von etwa einer Woche aus der Flasche mit Dosierpumpe viermal 20 Hübe, sodass Tramadol fünffach überdosiert wurde und Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Schwitzen bei dem Jungen auftraten. Es liegen keine näheren Informationen vor, an welcher Stelle der Medikationsfehler seinen Ursprung hatte: bei der Übertragung der Dosierung des Krankenhauses auf die Verordnung oder bei der Abgabe der Tropfen in der Apotheke.

Nach diesem Bericht hat das BfArM Kontakt zum Zulassungsinhaber aufgenommen. Dieser hatte bereits eigenverantwortliche Maßnahmen gegen diese Verwechslung unternommen, wie die Aufnahme eines Warnhinweises auf dem Etikett der Tropfflasche und der Faltschachtel mit dem Wortlaut: „1 Hub \cong 12,5 mg Tramadolhydrochlorid“ und „Bitte beachten, dass 1 Hub der Dosierpumpe nicht 1 Tropfen der Tropfvorrichtung entspricht“ (siehe Abbildung 2). Auch erfolgte die Integration einer entsprechenden Dosierungstabelle in die Gebrauchsinformation (siehe Tabelle 2). Die Thematik von Medikationsfehlern unter Tramal® Tropfen wurde vom Zulassungsinhaber kontinuierlich monitoriert.

Abbildung 2: Mock-Up Tramal® Tropfen seit 2010



Tabelle 2: Vergleich der Wirkstoffmenge von Tramal® Tropfen: Dosierpumpe versus Tropfmontur

Dosierpumpe: Hübe	Entsprechende Tropfenanzahl	Menge an Tramadolhydrochlorid
1 Hub	5 Tropfen	12,5 mg
2 Hübe	10 Tropfen	25 mg
3 Hübe	15 Tropfen	37,5 mg
4 Hübe	20 Tropfen	50 mg
5 Hübe	25 Tropfen	62,5 mg

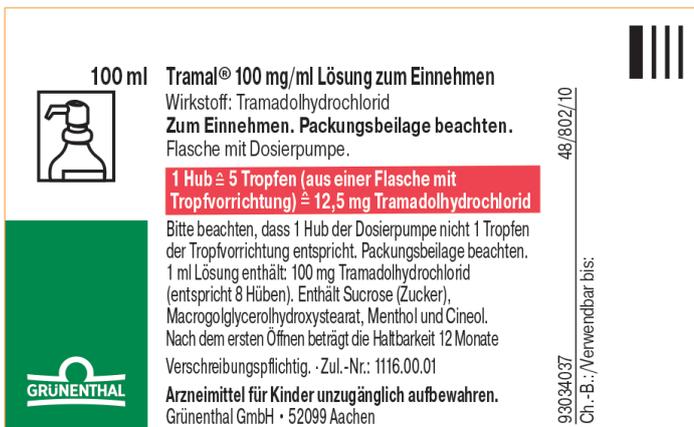
Zusätzlich hat das BfArM eine Bezeichnungsänderung angeregt. „Tropfen“ sollte aus den Bezeichnungen aller am Markt befindlichen tramadolhaltigen Lösungen zum Einnehmen eliminiert werden, wenn diese sowohl in Tropfflaschen als auch in Flaschen mit Dosierpumpe angeboten werden. „Tropfen“ als Bezeichnungsbestandteil kann ggf. eine Fehlvorstellung von der Applikationshilfe und somit Irritationen auslösen. Denn bei Dosierpumpen wird nicht getropft, sondern es wird durch die Pumpvorrichtung eine bestimmte Menge an Lösung entnommen. Alle zu diesem Zeitpunkt angeschriebenen pharmazeutischen Unternehmer haben dieser risikominimierenden Maßnahme und damit dem Löschen von „Tropfen“ aus den Bezeichnungen ihrer Arzneimittel zugestimmt.

Ende 2019 hat das BfArM von der AMK einen gleichartigen Fallbericht erhalten. Hierbei kam es bei einem 70-jährigen Mann zum Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit nach der einmaligen

Einnahme von Tramadol Librapharm® 100 mg/ml, Lösung zum Einnehmen. Bei der Erstverordnung des Arztes über die schmerzstillenden Tropfen wurde die Dosierung mit „3 x 20“ angegeben, die der Patient als 3 x 20 Hübe interpretierte. Die versehentliche fünffache Überdosierung konnte auch durch die Angabe der Umrechnung von Tropfen in Hüben auf der Umverpackung und in der Gebrauchsinformation nicht verhindert werden.

Der betroffene pharmazeutische Unternehmer konnte durch die Bereitstellung seiner Fallzahlen gegenüber dem BfArM darlegen, dass die getroffenen Risikominimierungsmaßnahmen ausreichen, um das Verwechslungsrisiko in suffizienter Weise zu reduzieren. Durch den Fallbericht der AMK und die darin angegebenen Vorschläge zur Risikominimierung konnte das BfArM jedoch auf eine weitere Änderung der Texte der Faltschachtel hinwirken. So wird nun ergänzend zur Umrechnung von Hub auf die Menge Tramadolhydrochlorid gleichzeitig die Anzahl der Tropfen ausgewiesen, was die jeweilige Umrechnung erleichtern soll: „1 Hub \approx 5 Tropfen (aus einer Flasche mit Tropfvorrichtung) \approx 12,5 mg Tramadolhydrochlorid“. Weiterhin beabsichtigen die pharmazeutischen Unternehmer Libra-Pharm GmbH und Grünenthal GmbH, auf den Faltschachteln der Packungen mit Dosierpumpe sowie dem Dosierpumpenetikett das derzeit noch vorhandene Tropfensymbol durch das Symbol einer Dosierpumpe zu ersetzen (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Mock-Up Tramal® Tropfen seit 2021



Fallbeispiel 4: Haloperidolhaltige Tropfen

Das Antipsychotikum Haloperidol wird zum Einnehmen u. a. in flüssigen Zubereitungen angeboten. Potenzial für (schwerwiegende) Medikationsfehler zeigt sich nicht nur durch eine Aut-idem-Substitution, sondern auch bei einer Umstellung auf eine andere Packungsgröße, wie zwei Fälle aus dem Jahr 2019 zeigen, die der AMK aus einer Apotheke gemeldet wurden.

Bei einer 84-jährigen Patientin traten nach der Einnahme von Haloperidol-ratiopharm® 2 mg/ml Lösung über drei bis vier Tage starke Verwirrtheit und Nierenprobleme auf, was zu einem Krankenhausaufenthalt führte. Nach Entlassung musste die Patientin für vier Wochen in einer Kurzzeitpflegeeinrichtung untergebracht werden. Der weitere Verlauf ist nicht näher bekannt.

Als Ursache wurde eine versehentliche Überdosierung der Haloperidol-Tropfen festgestellt. Die Patientin war stationär auf Haloperidol eingestellt worden. Die im Krankenhaus festgelegte Dosierung wurde nach Entlassung durch den ambulanten Arzt übernommen und als „mo: 2, mi: 2, ab: 5 Trpf“ auf einer Verordnung über Haloperidol-ratiopharm® 2 mg/ml Lösung, 100 ml, angegeben. Die 100-ml-Flasche enthält jedoch keine Tropfmontur, sondern eine in Milliliter skalierte Pipette zur Applikation der Lösung. Die Patientin verabreichte sich ihre Medikation selbst und nahm anstelle der verordneten Anzahl an Tropfen die gleiche Menge an Millilitern ein. Dabei entsprechen 20 Tropfen der Tropfflasche einem Milliliter Lösung bzw. 2 mg Haloperidol. Umgerechnet auf die Wirkstoffmenge war die vom Arzt verordnete Dosierung somit morgens und mittags jeweils 0,2 mg Haloperidol und abends 0,5 mg. Stattdessen verabreichte sich die Patientin mit der Pipette morgens und mittags jeweils 4 mg Haloperidol und abends 10 mg, was einer zwanzigfachen Überdosierung entspricht.

Sensibilisiert durch den ersten Fall wurde von der Apotheke später eine weitere Patientin identifiziert, bei der eine potenzielle Überdosierung verhindert werden konnte. Es lag eine Verordnung über 100 ml Haloperidol-Lösung für eine 78-jährige Patientin vor. Auf Nachfrage, ob die Dosierung bekannt sei, konnte keine konkrete Aussage gemacht werden, insbesondere nicht darauf, ob die Dosierung in Tropfen oder Millilitern erfolgen sollte. Anhand des nachgereichten Medikationsplans zeigte sich, dass die Dosierung des Arzneimittels in Tropfen angegeben war. Diese hätte die Patientin mit der der Flasche beiliegenden Pipette nicht korrekt dosieren können, weshalb nach ärztlicher Rücksprache eine 30-ml-Flasche mit Tropfmontur abgegeben wurde.

Derzeit sind vier haloperidolhaltige Tropfen von drei verschiedenen Anbietern erhältlich, wobei nicht immer beide Packungsgrößen angeboten werden (siehe Tabelle 3). Die 30-ml-Flaschen sind mit einer Tropfmontur und die 100-ml-Flaschen mit einer Pipette als Applikationshilfe ausgestattet. Somit besteht bei Unkenntnis dieses Sachverhalts ein Risiko für Fehldosierungen bei Wechsel der Packungsgröße.

In einer weiteren Meldung an die AMK aus dem Jahr 2019 zeigen sich die unterschiedlichen Skalierungen der beiliegenden Pipetten verschiedener Hersteller als zusätzlicher beitragender Faktor für die Entstehung von Medikationsfehlern. Ein 80-jähriger Patient erhielt über dreieinhalb Monate Haloperidol-neuraxpharm® (2 mg/ml) Lösung. Die Skalierung der Pipette war in Millilitern angegeben, die Dosierung des Arztes hingegen in Milligramm: „1 mg – 3 mg – 2 mg – 0 mg“. Die Ehefrau des Patienten applizierte die verordnete Dosierung in Millilitern und somit die doppelte Menge an Wirkstoff. Aufgrund bestehender Lieferengpässe musste im Verlauf auf Haldol®-Janssen 2 mg/ml Lösung umgestellt werden. Die Skalierung dieser Pipette enthält sowohl Angaben zu Milliliter und Milligramm. Nur aufgrund der Doppelskalierung fiel der Ehefrau die vorangegangene Überdosierung auf. Diese war asymptomatisch verlaufen und auch die Rückumstellung auf die richtige Dosierung verlief unauffällig.

Tabelle 3: Übersicht der in Deutschland verkehrsfähigen haloperidolhaltigen Tropfen

(Stand zum 1. April 2021)

Quelle: ABDA-Datenbank; Fachinformation (zuletzt abgerufen am 01.04.2021)

Fertigarzneimittel	Hersteller	Behältnisse laut Fachinformation	Anmerkung zur Pipette
Haloperidol-neuraxpharm® forte (10 mg/ml)	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	30-ml-Tropfflasche und 100-ml-Pipettenflasche (Stand Fachinformation: Januar 2018)	Skalierung in Milliliter
Haloperidol-neuraxpharm® (2 mg/ml)			
Haldol®-Janssen 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen	Janssen-Cilag GmbH	100-ml-Glasflasche mit einer 2,5-ml-Applikationsspritze (Stand Fachinformation: Mai 2019)	Skalierungen in Milliliter und Milligramm
Haloperidol-ratiopharm® 2 mg/ml Lösung	Ratiopharm GmbH	30-ml-Tropfbehältnis und 100-ml-Flasche mit Applikationsspritze (Stand Fachinformation: Januar 2018)	Skalierung in Milliliter; die 100-ml-Flasche ist mittlerweile außer Vertrieb

Eine Umrechnungstabelle, in der ausgewiesen ist, wie viele Tropfen bzw. Milliliter welcher Menge an Wirkstoff entsprechen, ist in den Produktinformationen enthalten, jedoch konnte ein Medikationsfehler nicht vermieden werden. Aus unserer Sicht wäre es daher zu befürworten, eine einheitliche Skalierung der Pipetten in Milliliter und Milligramm bei allen im Markt erhältlichen Präparaten umzusetzen, um das Risiko für Dosierungsfehler weiter zu reduzieren.

Fallbeispiel 5: Levetiracetamhaltige Lösungen

Auch das Antikonvulsivum Levetiracetam wird in gebrauchsfertigen Lösungen zum Einnehmen angeboten und ist für Kinder unter sechs Jahren die bevorzugte Darreichungsform. Es existieren drei verschiedene Versionen der Lösung, abhängig von der Altersgruppe der Patienten:

- 150-ml-Flasche mit einer 1-ml-Dosierspritze mit Skalierungsschritten von 0,05 Millilitern für Säuglinge ab einem bis sechs Monaten,
- 150-ml-Flasche mit einer 3-ml-Dosierspritze mit Skalierungsschritten von 0,1 Millilitern für (Klein-) Kinder von sechs Monaten bis vier Jahren,
- 300-ml-Flasche mit einer 10-ml-Dosierspritze mit Skalierungsschritten von 0,25 Millilitern für Kinder ab vier Jahren.

Die verschiedenen Dosierspritzen mit ihren unterschiedlichen Skalierungsschritten dienen der genauen Abmessung der benötigten Dosis nach Gewicht und Alter. Die Konzentration der Lösungen ist jeweils gleich und beträgt 100 mg Levetiracetam pro Milliliter.

Ende des Jahres 2020 erhielt die AMK eine Meldung zu Kepra® 100 mg/ml für Kinder von sechs Monaten bis vier Jahren, das für einen zwölfjährigen Patienten verordnet wurde. Der Umkarton weist zwar darauf hin, dass das genannte Arzneimittel für Kinder von sechs bis 48 Monaten vorgesehen ist und auch die Gebrauchs- und Fachinformation erwähnen das Vorhandensein aller drei oben aufgeführten Versionen. Die Produktinformationen enthalten allerdings die Dosierungsanweisungen für alle drei Altersgruppen. Dies kann zu Missverständnissen führen, wenn in den Produktinformationen auf Applikationshilfen Bezug genommen wird, die der Packung nicht beiliegen.

Tatsächlich wurde zur Einführung der unterschiedlichen Dosierspritzen bei Keppra® im Februar 2010 ein Informationsbrief veröffentlicht, in dem bereits auf die Möglichkeit des Auftretens von Dosierungsfehlern hingewiesen wurde,¹⁹ und auch die EMA berichtete im Jahr 2016 über unbeabsichtigte Überdosierungen von levetiracetamhaltigen Lösungen.²⁰ Die meisten der gemeldeten Fälle traten bei Kindern zwischen sechs Monaten und elf Jahren auf, wobei häufig die Verwendung einer nicht altersgerechten Dosierspritze als Grund für die Überdosierung identifiziert wurde. Beispielsweise kam es zu einer zehnfachen Überdosierung aufgrund der Verwendung der 10-ml-Spritze anstelle der 1-ml-Spritze. Eine Überdosierung von Levetiracetam kann Schläfrigkeit, Unruhe, Atembeschwerden und Koma hervorrufen.

Maßnahmen zur Reduktion des Risikos von Dosierungsfehlern wurden im November 2016 mittels Rote-Hand-Brief veröffentlicht.²¹ Demnach soll die Dosis stets in Milligramm und der entsprechenden Millilitermenge verordnet werden. Vor Abgabe der Arzneimittel sollte geprüft werden, dass die geeignete Packungsgröße mit der korrekten Applikationsspritze verordnet wurde. Zudem ist die korrekte Anwendung der Dosierspritze zur Entnahme der erforderlichen Dosis ggf. zu erläutern.

Als weitere regulatorische Maßnahme wurden Hersteller, die mehr als eine der oben aufgeführten Versionen in den Verkehr bringen, aufgefordert, künftig Farbkodierungen oder Piktogramme zu verwenden, um die verschiedenen Präparate besser voneinander unterscheiden zu können. Dabei soll eine blaue Kodierung die Version für Patienten von ein bis sechs Monaten kennzeichnen, eine grüne Farbe die Version für Patienten von sechs bis 48 Monaten und Orange die Version für Patienten ab vier Jahren. Auf der Verpackung ist weiterhin anzugeben, welche Applikationsspritze der Packung beiliegt bzw. welche mit einer bestimmten Packungsgröße zu verwenden ist. Auch die Gebrauchsinformationen sind zu überarbeiten, um die Verständlichkeit der Dosierungsempfehlungen zu verbessern und Missverständnissen bezüglich der richtigen Packungs- und Spritzengröße vorzubeugen. Das BfArM überwacht diesbezüglich eingereichte Änderungsanzeigen.

Bei der Verordnung, dem Austausch und der Dosierung von flüssigen Zubereitungen zum Einnehmen sind für die Praxis folgende Punkte bedeutsam, um die richtige Dosierung zu gewährleisten und damit Patienten vor Schaden zu bewahren:

- Die Verordnung/Substitution wirkstoffgleicher Arzneimittel kann das Risiko von Medikationsfehlern erhöhen.
- Verordnete Dosierungen lassen sich nicht zwangsweise auf andere Dosiervorrichtungen und Applikationshilfen übertragen, sodass z. B. von der Tropfenzahl auf die jeweilige Anzahl Milliliter Bezug genommen werden muss.
- Dosierungsfehler bei flüssigen Zubereitungen zum Einnehmen werden häufig in Verbindung mit vulnerablen Patientengruppen wie Kindern und über 65-Jährigen gemeldet.
- Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite, die als Lösungen zum Einnehmen verordnet werden, tragen zu klinisch relevanten, aber grundsätzlich vermeidbaren Schäden für Patienten bei.
- Aufgrund unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen können Fehler in der Kalkulation der Dosis auftreten.
- Unterschiedliche Dosiervorrichtungen, z. B. Tropfmonturen oder Pumpsysteme, können im Falle eines Austausches zu Dosierungsfehlern führen.
- Applikationshilfen wie Dosierspritzen und Pipetten, selbst wenn diese vom selben Zulassungsinhaber stammen, können zu Irritationen oder gar zu Dosierungsfehlern beitragen.
- Physikochemische Unterschiede der Lösungen können bei identischer Wirkstoffkonzentration und Dosierungen eine unterschiedliche Tropfenzahl begründen.

REFERENZEN

1. EMA: Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. 23 October 2015, EMA/762563/2014; www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf
2. Sears K et al.: The incidence, prevalence and contributing factors associated with the occurrence of medication errors for children and adults in the community setting. A systematic review. *JBI Libr Syst Rev.* 2012;10(35):2350-2464
3. AMK: Potentielle Medikationsfehler bei Otriven® gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen für Säuglinge aufgrund unzureichender Dosiergenauigkeit der Pipettenmontur. *Pharmazeutische Zeitung.* 2020;165(4):110
4. Said A et al.: Medikationsfehler in der Praxis: Die Bedeutung von Look- und Soundalikes als Mitursache von Medikationsfehlern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2019;2:24-36
5. AMK: Rote-Hand-Brief zu Methotrexat-haltigen Arzneimitteln: Maßnahmen zur Vermeidung von folgenschweren Dosierungsfehlern. *Pharmazeutische Zeitung.* 2019;164(48):112
6. Kayser C: Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2018;1:25-31
7. Achtzehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 25. Oktober 2019. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2019 Teil I Nr. 37, ausgegeben zu Bonn am 31. Oktober 2019.* www.bgbl.de/xaver/bgbl/start_xav?startbk=Bundesanzeiger_BG-BI&start=//**%5B@attr_id=%27bgbl119s1490.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl119s1490.pdf%27%5D_1619159849044
8. BÄK, AkdÄ: Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Entwurf einer Achtzehnten Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung. 28.06.2019; www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20190628.pdf

Fazit

Seit 2012, mit der Einrichtung der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapiesicherheit (AG AMTS), arbeiten das BfArM und die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe enger zusammen, um aus Spontanberichten und anderen Hinweisen zu Medikationsfehlern Gegenmaßnahmen abzuleiten. Als zielführend hat sich erwiesen, dass das BfArM auch die Fälle berücksichtigt, die (noch) nicht zu einem Schaden bzw. einer Nebenwirkung beim Patienten geführt haben.

Wie die Fälle zeigen, ist es stets wichtig, neben den beitragenden Faktoren auch Informationen zur Art des Fehlers (potenzieller, verhinderter Fehler, Fehler mit oder ohne Schaden), zum Patienten, zum betroffenen Medikationsprozess (Verschreibung, Abgabe, Anwendung etc.) und zum Arzneimittel zu berichten. Je nach Art des Fehlers vervollständigt eine Beschreibung des eingetretenen oder potenziellen Schadens den Bericht. Empfehlungen zur Fehlervermeidung sind dabei willkommen. All diese Informationen sollten möglichst zusammen bewertet werden, damit die zuständigen Stellen (regulatorische) Maßnahmen zur Risikoabwehr in Betracht ziehen und erarbeiten können.

Welche regulatorischen Maßnahmen hinsichtlich der fehlerbeitragenden Faktoren vonseiten der Arzneimittel, z. B. bei der Arzneimittelbezeichnung, der Produktinformationen bzw. der Kennzeichnung und Aufmachung der Arzneimittel, möglich sind, zeigen die Fallbeispiele. Die Zusammenarbeit aller Akteure sowie die Bereitschaft der pharmazeutischen Industrie, eigenverantwortlich tätig zu werden, sind dabei wichtige Bausteine zur Verbesserung der Arzneimittel(therapie)sicherheit.

Dennoch sind regulatorische Maßnahmen allein oder beauftragte Risikokommunikation, wie Rote-Hand- oder Informationsbriefe, unter Umständen nicht immer ausreichend, um Medikationsfehler zu vermeiden, sodass schließlich allen – auch indirekt – am Arzneimittelverkehr Beteiligten eine hohe Verantwortung bei der Minimierung von Risiken durch Medikationsfehler zukommt.

9. Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 01. April 2020. www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/Rahmenvertrag_nach_129_Abs.2_SGB_V_vom_01.04.2020_.pdf

10. AMK: Äquivalenzdosistabellen. www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/hinweise-und-materialien-fuer-apotheken/pharmakovigilanz-1

11. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=DE>

12. AMK: Zahlen und Fakten – Die AMK in Zahlen. www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk/zahlen-und-fakten/

13. Ausschuss für Arzneimitteltherapiesicherheit: Tropfen sind kein Saft! Krankenhauspharmazie. 2015;8:428

14. EMA: QRD Recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products. 18 November 2009. EMA/707229/2009; www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-recommendations-expression-strength-name-centrally-authorized-human_en.pdf

15. Deutscher Apothekerverband e.V.: Information: Austausch flüssig-oraler Darreichungsformen von Valproinsäure. (2018, intern)

16. Desitin Arzneimittel GmbH: Fachinformation zu Neurocil (Levomeproazin). (Stand Februar 2021)

17. Ganso M et al.: Verwechslungsgefahr von Arzneimitteln. *Pharmazeutische Zeitung.* 2016;161(19):1394-1396

18. BfArM: Mögliche Anwendungsrisiken durch den Austausch von Neurocil-Tropfen gegen Levomeproazin-neuraxpharm 40 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2017;2:39

19. Informationsbrief zu Keppra® (Wirkstoff: Levetiracetam): Geänderte Dosierungsanleitung. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/info-keppra.html

20. EMA: EMA recommends measures to ensure safe use of Keppra oral solution. Press release 14/10/2016; www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-ensure-safe-use-keppra-oral-solution

21. Rote-Hand-Brief zu levetiracetam-haltigen Lösungen zum Einnehmen: Risiko einer Überdosierung durch Medikationsfehler. 11. November 2016; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-levetiracetam.html