

Bericht

Titel	Verwendung von passenden Infusionssystemen
Zuständiges Fachgebiet	<i>leer</i>
Altersgruppe des Patienten	<i>leer</i>
Geschlecht des Patienten	männlich
Wo ist das Ereignis passiert?	Krankenhaus
Welche Versorgungsart?	Routinebetrieb
In welchem Kontext fand das Ereignis...	<i>leer</i>
Was ist passiert?	<p>Seit ca. 1-1,5 Jahren konnte ein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen wie z. B. generalisierte diffuse Schmerzen, massive Muskelschmerzen, stärkste Kopfschmerzen bei der i.v.- Applikation von Tacrolimus und Ciclosporin beobachtet werden. In manchen Fällen war sogar eine kontinuierliche Applikation von Opiaten erforderlich, in der Hoffnung, dass die erforderliche immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus oder Ciclosporin fortgesetzt werden konnte; häufig führten die massiven Nebenwirkungen allerdings dazu, dass die Therapie mit Tacrolimus und Ciclosporin abgebrochen werden musste und ersatzweise Steroide gegeben wurden.</p>
Was war das Ergebnis?	<p>Mit sofortiger Wirkung wurde das Infusionsregime so umgestellt, dass die immunsuppressiven Medikamente wie Tacrolimus oder Ciclosporin nicht mehr über PVC-haltige Leitungen verabreicht werden. Ein Termin mit der Apotheke wurde vereinbart, um die stationsspezifischen Medikamente ebenfalls zu überprüfen bzw. zu prüfen, ob die restlichen Medikamente überhaupt alle über PVC-haltige Leitungen verabreicht werden dürfen. In Planung ist eventuell die komplette Umstellung der Systeme, um eine endgültige Fehlervermeidung zu gewährleisten – hier muss die Wirtschaftlichkeit noch geprüft werden.</p>
Wo sehen Sie Gründe für dieses Ereignis...	<p>Nach langer Recherche konnte festgestellt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens der massiven Nebenwirkungen vermutlich dadurch entstand, dass diese Medikamente über PVC-haltige Infusomat-/Perfusor-Leitungen verabreicht wurden, wider dem wie es in der Fachinformation beschrieben ist.</p> <p>Durch bessere Kenntnis bzgl. dem Arbeitsmaterial, genaueres "Hinsehen" und bessere Information seitens des Herstellers hätte es eventuell vermieden werden können oder zumindest schon früher eine Fehlerfindung erwirkt werden können.</p>
Kam der Patient zu Schaden?	<i>leer</i>
Welche Faktoren trugen zu dem Ereignis...	<ul style="list-style-type: none"> • Ausbildung und Training • Technische Geräte (Funktionsfähigkeit, Bedienbarkeit etc.)
Wie häufig tritt dieses Ereignis ungefähr...	monatlich
Wer berichtet?	Pflege-, Praxispersonal

Feedback des CIRS-Teams / Fachkommentar

Kommentar:

Im vorliegenden Fallbericht wird von einem gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen

- wie etwa generalisierte diffuse Schmerzen,
- Muskelschmerzen
- und starken Kopfschmerzen im Rahmen der intravenösen Therapie von Tacrolimus und Ciclosporin berichtet.

Die schweren Nebenwirkungen erforderten manchmal eine Behandlung mit Opiaten bzw. führten oftmals dazu, dass die Behandlung abgebrochen werden musste und ersatzweise Steroide verabreicht wurden. Den Beteiligten war die Ursache für die schweren Nebenwirkungen lange unklar. Nach intensiver Recherche wird nun eine Medikamenteninkompatibilität als Auslöser vermutet.

Tacrolimus sowie Ciclosporin wurden über PVC-haltige Leitungen verabreicht. Für die intravenöse Infusion liegen beide Substanzen als konzentrierte Lösungen vor. Als Solubilisierungsmittel dient in beiden Fällen das nicht-ionische Tensid Macroglyglycerolricinoleat 60, welches aus PVC-haltigen Infusionssystem Weichmacher DEHP (Diethylhexylphthalat) herauslösen kann. Die möglichen Folgen sind Spannungsrisse im Infusionssystem und eine DEHP-Exposition des Patienten [1]. In den jeweiligen Fachinformationen findet sich unter 6.2. "Inkompatibilitäten" auch ein Hinweis dazu [2,3].

Bekannt ist, dass einige Vertreter der Stoffgruppe Phthalate durch Veränderung des Hormonsystems die Gesundheit schädigen können. Manche können beispielsweise die männliche Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen. Ein anderes Phthalat wirkt im Tierversuch schädigend auf lebenswichtige Hormondrüsen, die Schilddrüse und die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse). Bei anderen Phthalaten steht die lebertoxische Wirkung im Vordergrund [4].

Folgende Aspekte sollten dabei aber auch berücksichtigt werden: Die austretende Menge DEHP ist abhängig von der Temperatur, dem Lipidgehalt der Flüssigkeit und der Dauer des Kontakts mit dem Kunststoff. Einer BBraun Sicherheitsbroschüre "DEHP-Belastung" zufolge (kann aufgrund der kurzen Kontaktzeit von Infusionslösungen mit den PVC-Infusionsschläuchen im Vergleich zur langen Kontaktzeit mit PVC-Behältern und aufgrund des linearen Austretens von DEHP der Beitrag der Schläuche vernachlässigt werden [5]. Die Quelle, die hier zitiert wird, ist allerdings aus dem Jahr 1974.

Als Konsequenz hat die betroffene Station die Infusion der immunsuppressiven Medikamente auf PVC-freie Leitungen umgestellt.

Des Weiteren erfolgt eine Überprüfung der restlichen Medikamente auf mögliche Inkompatibilitäten durch die Klinikapotheke.

Neben der Fachinformation und der Klinikapotheke lässt sich die Prüfung auf Kompatibilität auch über ein Softwareprogramm wie etwa KiK-Kompatibilität im Katheter [6] oder durch Recherche in der ConComp® Datenbank [7] durchführen.

Literatur:

1. Pecar A. Intravenöse Parallelinfusionen Was ist kompatibel? In: Vetter-Kerkhoff C, editor. Mit Medikamenten sachgerecht umgehen, Lerneinheit in CNE.online. DOI: 10.1055/s-0033-1355192. https://cne.thieme.de/cne-webapp/p/training/learningunits/details/10.1055_s-0033-1355192.
2. Fachinformation. www.fachinfo.de/suche/fi/005359.
3. Fachinformation. www.fachinfo.de/suche/fi/001770.
4. Umweltbundesamt. Häufige Fragen zu Phthalaten bzw. Weichmachern. 2016 [cited: 2020-07-02]. www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinfluesse-auf-den-menschen/chemische-stoffe/weichmacher/haeufige-fragen-zu-phthalaten-bzw-weichmachern#textpart-2.
5. B. Braun Melsungen. DEHP-Belastung. Wirkungen von Weichmachern auf Gesundheit und Umwelt. 2013 [cited: 2020-07-02]. www.bbraun.de/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/de-de/b/prospekt-dehp-belastung.pdf.

6. B. Braun Melsungen. Kompatibilität im Katheter – KiK. 2009 [cited: 2020-07-02]. www.bbraun.de/content/dam/bbraun/de/website/produkte-und-therapien/infusionstherapie/kompatibilit%C3%A4ten/3960150_AMT_KIK_d_08_09.pdf
7. B. Braun Melsungen. ConComp. [cited: 2020-07-02]. www.bbraun.de/de/produkte-und-therapien/infusionstherapie/kompatibilitaeten.html

Autor: Joachim Kaufhold, Fachapotheker für klinische Pharmazie, Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Sonden, Spritzen, Infusionsleitungen und andere Geräte, die zur Herstellung und Verabreichung von Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verwendet werden, dürfen laut Fachinformation [1] kein PVC enthalten. Der Grund hierfür liegt in der Adsorption von Tacrolimus an PVC, die dazu führt, dass den Patienten nicht die gesamte verabreichte Dosis erreicht. Wenn möglich sollen laut Fachinformation für das Sandimmun (Ciclosporin) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [2] auch hier – statt PVC-Behältnissen – Glasbehältnisse für die zubereitete Ciclosporin-Lösung verwendet werden. Zwar wird in der Sandimmun Fachinformation [2] nicht der Grund für diese Maßnahme genannt, in Veröffentlichungen wird allerdings berichtet, dass Ciclosporin an PVC adsorbiert wird (40-50 % Verlust mit der in [3] gewählten Versuchsanordnung). Denkbar wären hier auch durch initial stärkere und später nachlassende Adsorption an PVC Blutspiegelschwankungen. Im Interesse ausreichender und gleichmäßiger Blutspiegel empfiehlt es sich somit auch bei der i.v.-Gabe von Ciclosporin wie beim Tacrolimus, PVC-freie Infusionsleitungen zu benutzen. Darüber hinaus spielt auch die Herauslösung des Weichmachers DEHP aus PVC durch den in Sandimmun enthaltenen Lösungsvermittler eine Rolle, sofern in den Behältnissen und Infusionsleitungen nicht neuere PVC-Weichmacher mit geringerer Freisetzung und geringerem Toxizitätspotenzial verwendet werden.

Insofern sind Hinweise auf die Notwendigkeit der Verwendung PVC-freier Bestecke bei der Anwendung von intravenösen Tacrolimus- oder Ciclosporin-Lösungen durchaus sinnvoll. Entsprechende Hinweise könnten bspw.

- in elektronischen Verordnungssystemen (sofern vorhanden) beim Aufrufen von intravenösem Ciclosporin oder Tacrolimus eingeblendet werden,
- auf die Etiketten der in manchen Apotheken zentral hergestellten applikationsfertig hergestellten Ciclosporin-Lösungen gedruckt werden,
- als SOPs in die Qualitätsmanagementsysteme der betreffenden Bereiche aufgenommen werden.

Weitere Maßnahmen wie z. B. die Mitlieferung PVC-freier Infusionsbestecke und -leitungen [4] sind denkbar und können sicherlich mit den beliefernden Krankenhausapotheken oder Apotheken diskutiert werden. Das Aufkleben von Etiketten mit entsprechenden Hinweisen auf Fertigarzneimittelpackungen ist nach § 4 (14) AMG arzneimittelrechtlich problematisch und kann darüber hinaus dazu führen, dass wichtige Informationen auf der Sekundärverpackung nicht mehr gelesen werden können.

Hinweise darauf, ob die Gabe von Tacrolimus bzw. Ciclosporin über PVC-haltige Infusionsleitungen bspw. über Absorption hervorgerufene, schwankende Blutspiegel allerdings tatsächlich zu den starken Kopfschmerzen und anderen Schmerzen beigetragen hat, waren nicht zu finden. Sowohl in der Prograf i.v.- als auch in der Sandimmun i.v.-Fachinformation [1,2] sind Kopfschmerzen ohnehin als sehr häufige Nebenwirkungen angegeben. Darüber hinaus werden auch Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen als häufig auftretende Nebenwirkungen sowie Schmerz in den Extremitäten als Teil des Calcineurin-Inhibitor-induzierten Schmerz-Syndroms (möglicherweise als Folge einer Erhöhung der Dosis nach durch Adsorption an PVC initial zu niedrigen Tacrolimus-Spiegeln) in den Fachinformationen [1,2] genannt.

Wenn nicht schon erfolgt, wäre ein Bericht über diese unerwünschte Arzneimittelwirkung an das BfArM oder an eine der Arzneimittelkommissionen der Heilberufe sinnvoll.

In der von Ihnen gegebenen Zusammenfassung des CIRS-Berichts nicht erwähnt wurde, ob andere Fehlerquellen (z. B. Zubereitung und Gabe von Ciclosporin über Geräte, die Silikonöl oder andere fettige Substanzen als Gleitmittel enthalten) ausgeschlossen wurden.

Literatur:

1. Fachinformation Prograf i.v. Online: www.fachinfo.de.
2. Fachinformation Sandimmun i.v. Online: www.fachinfo.de.
3. Shibata N, Ikuno Y, Tsubakimoto Y et al. Adsorption and pharmacokinetics of cyclosporin A in relation to mode of infusion in bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant 2000; (6):633-8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702196. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10734297.
4. Kantonsspital Aarau. Parenteralia mit speziellem Material zur Zubereitung und Verabreichung der Spitalpharmazie Basel. 2017 [cited:2020-07-02]. www.ksa.ch/sites/default/files/cms/spitalpharmazie/docs/parenteralia-spitalapotheke-ksa.pdf.