

Studien zur
Arzneimitteltherapiesicherheit:
Einführung einer Verordnungssoftware
und Kompatibilitätsstudien von
Insulin human mit anderen Parenteralia

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Laura Ebbing

Kiel 2018

Erster Gutachter:

Prof. Dr. Thomas Kunze

Zweite Gutachterin:

Prof. Dr. Regina Scherließ

Tag der mündlichen Prüfung:

23.11.2018

Für Johnny

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

Wenn zur Bezeichnung von Personengruppen nur die männliche oder weibliche Form gewählt wurde, so ist dies nicht geschlechtsspezifisch gemeint, sondern geschah ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit.

Auf die Qualität der Arzneimitteltherapie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein im Vergleich zu anderen Krankenhäusern kann aus den angegebenen Werten kein Rückschluss gezogen werden.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS | I |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VI |
| 1 EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 Der Medikationsprozess im Krankenhaus..... | 2 |
| 1.2 Arzneimitteltherapiesicherheit: Definitionen | 7 |
| 1.3 Arzneimittelbezogene Probleme: Bedeutung und Interventionsstrategien | 9 |
| 2 ARZNEIMITELTHERAPIESICHERHEITSTUDIEN UNTER EINFÜHRUNG EINER ELEKTRONISCHEN VERORDNUNGSSOFTWARE..... | 11 |
| 2.1 Einleitung | 11 |
| 2.1.1 Handschriftliche Arzneimittelverordnung in der Klinik..... | 11 |
| 2.1.2 Elektronische Arzneimittelverordnung in der Klinik | 14 |
| 2.1.3 Einführung einer elektronischen Verordnungssoftware im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel | 16 |
| 2.1.3.1 Die Verordnungssoftware MEONA | 16 |
| 2.1.3.2 Einführungsprozess..... | 28 |
| 2.1.4 Ausgewählte Stationen..... | 31 |
| 2.1.4.1 Klinik für Neurologie, Station N2 | 31 |
| 2.1.4.2 Allgemeine, Unfall- und Urologische Chirurgie, Station OPZ 5 | 32 |
| 2.1.4.3 Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Station A2 | 34 |
| 2.1.4.4 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Station Haut St. 4..... | 34 |
| 2.1.5 Klassifikationssysteme für Medikationsfehler | 35 |
| 2.2 Zielsetzung | 36 |
| 2.3 Materialien und Methoden | 38 |
| 2.3.1 Informationsmedien | 38 |
| 2.3.1.1 Fachinformation | 38 |
| 2.3.1.2 Gelbe Liste | 39 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 2.3.1.3 | Pharmazie.com und CAVE-Modul | 39 |
| 2.3.2 | Parameter zur Bestimmung der Arzneimitteltherapiesicherheit | 42 |
| 2.3.3 | Erarbeitung eines anwendbaren Klassifikationssystems für Medikationsfehler | 43 |
| 2.3.4 | Studiendesign, Auswahl der Stationen und Festlegung der Messzeiträume | 49 |
| 2.3.5 | Datenerhebung | 50 |
| 2.3.5.1 | Medikationsverordnung und Arzneimittelübertragung | 50 |
| 2.3.5.2 | Arzneimittel Dispensierung | 51 |
| 2.3.6 | Datenauswertung | 52 |
| 2.3.6.1 | Erfassung einzelner Patientenprofile | 52 |
| 2.3.6.2 | Unverträglichkeit | 54 |
| 2.3.6.3 | Interaktion und PRISCUS-Liste | 55 |
| 2.3.6.4 | Dosierung und Dosierungsintervalle | 56 |
| 2.3.6.5 | Formale Verordnung | 58 |
| 2.3.6.6 | Übertragung | 61 |
| 2.3.6.7 | Dispensierung | 62 |
| 2.3.6.8 | Auswertung der Gesamtdaten | 63 |
| 2.4 | Ergebnisse | 64 |
| 2.4.1 | Patientenkollektiv im Vergleich handschriftliches und elektronisches Verordnungssystem | 64 |
| 2.4.2 | Unverträglichkeit | 70 |
| 2.4.3 | Interaktion | 74 |
| 2.4.4 | Dosierung | 79 |
| 2.4.5 | Formale Verordnung | 85 |
| 2.4.6 | Übertragung | 94 |
| 2.4.7 | Dispensierung | 102 |
| 2.4.8 | Zusammenfassung der Ergebnisse der Datenauswertung | 108 |
| 2.5 | Diskussion | 112 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 2.5.1 | Medikationsfehler als Endpunkt..... | 112 |
| 2.5.2 | Methoden der Datenerhebung..... | 112 |
| 2.5.3 | Schweregrad von Medikationsfehlern und Relevanz für die Auswertung..... | 114 |
| 2.5.4 | Aufgetretene Medikationsfehler..... | 114 |
| 2.5.5 | Abgeleitete Medikationsfehlervermeidungsstrategien..... | 124 |
| 2.5.6 | Das CDS-System in MEONA..... | 126 |
| 2.5.7 | Übertragbarkeit auf andere Krankenhäuser und CPOE-Systeme..... | 127 |
| 2.6 | Zusammenfassung..... | 128 |
| 3 | KOMPATIBILITÄTSANALYTIK VON INSULIN HUMAN MIT ANDEREN PARENTERALIA..... | 132 |
| 3.1 | Einleitung..... | 132 |
| 3.1.1 | Arzneimittelapplikation auf Intensivstationen..... | 132 |
| 3.1.2 | Arzneimittelinkompatibilitäten..... | 137 |
| 3.1.3 | Insulin..... | 141 |
| 3.1.4 | Weitere Arzneimittel..... | 146 |
| 3.1.4.1 | Amiodaronhydrochlorid..... | 146 |
| 3.1.4.2 | Glucose-Monohydrat..... | 147 |
| 3.1.4.3 | Glyceroltrinitrat..... | 148 |
| 3.1.4.4 | Heparin-Natrium..... | 149 |
| 3.1.4.5 | Paracetamol..... | 150 |
| 3.1.4.6 | Parenterale Ernährung..... | 150 |
| 3.1.4.7 | Piperacillin-Natrium/Tazobactam-Natrium..... | 154 |
| 3.1.4.8 | Ranitidinhydrochlorid..... | 155 |
| 3.1.4.9 | Sterofundin ISO Infusionslösung..... | 156 |
| 3.2 | Zielsetzung..... | 158 |
| 3.3 | Methoden..... | 159 |
| 3.3.1 | Auswahl klinisch relevanter Arzneimittelkombinationen mit Insulin..... | 159 |
| 3.3.2 | Kompatibilitätsdaten-Recherche..... | 159 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 3.3.3 | Probenvorbereitung | 161 |
| 3.3.3.1 | Arzneistofflösungen..... | 161 |
| 3.3.3.2 | Arzneimittelkombinationen..... | 163 |
| 3.3.3.3 | Probenentnahme..... | 164 |
| 3.3.4 | Visuelle Analytik | 165 |
| 3.3.4.1 | Makroskopische visuelle Analytik..... | 165 |
| 3.3.4.2 | Mikroskopische visuelle Analytik..... | 165 |
| 3.3.4.3 | UV/VIS-spektroskopische Analytik..... | 165 |
| 3.3.5 | Bestimmung des pH-Wertes..... | 166 |
| 3.3.6 | HPLC-Analytik | 167 |
| 3.3.6.1 | Entwicklung und Validierung einer HPLC-Methode..... | 167 |
| 3.3.6.2 | Validierung der Methode, des Einfrier- und Auftauprozesses sowie der Aufkonzentrierung | 169 |
| 3.3.7 | Methodenentwicklung zur Detektion gespaltener Disulfidbrückenbindungen | 170 |
| 3.3.7.1 | Gelelektrophoretische Analytik | 170 |
| 3.3.7.2 | LC/MS/MS-Analytik | 172 |
| 3.4 | Ergebnisse | 173 |
| 3.4.1 | Auswahl klinisch relevanter Arzneimittelkombinationen mit Insulin..... | 173 |
| 3.4.2 | Kompatibilitätsdatenreche | 175 |
| 3.4.3 | Visuelle Analytik | 178 |
| 3.4.3.1 | Makroskopische visuelle Analytik..... | 178 |
| 3.4.3.2 | Mikroskopische visuelle Analytik..... | 181 |
| 3.4.3.3 | UV/Vis-spektroskopische Analytik | 182 |
| 3.4.4 | Bestimmung des pH-Wertes..... | 187 |
| 3.4.5 | HPLC-Analytik | 189 |
| 3.4.5.1 | Ergebnisse der Validierung und Kalibrierung..... | 189 |
| 3.4.5.2 | Validierung der Methode, des Einfrier- und Auftauprozesses sowie der Aufkonzentrierung | 190 |

| | | |
|---------------------------------|---|------------|
| 3.4.5.3 | Ergebnisse der bestimmten Insulinkonzentrationen in Arzneistoffmischungen..... | 191 |
| 3.4.6 | Methodenentwicklung zur Detektion intakter Disulfidbrückenbindungen | 195 |
| 3.4.6.1 | Gelelektrophoretische Analytik | 195 |
| 3.4.6.2 | LC/MS/MS-Analytik | 198 |
| 3.4.7 | Zusammenfassung der Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik..... | 199 |
| 3.5 | Diskussion | 203 |
| 3.5.1 | Zeitliche Gesichtspunkte der Kompatibilitätsanalytik..... | 203 |
| 3.5.2 | Inkompatible Arzneimittelkombinationen..... | 204 |
| 3.5.3 | Allgemeingültigkeit der Kompatibilitätsdaten | 209 |
| 3.5.4 | Weitere mögliche Methoden zur Analytik der Kompatibilität von Insulin mit anderen Parenteralia..... | 210 |
| 3.6 | Zusammenfassung..... | 213 |
| 4 | MATERIALIEN UND GERÄTE | 217 |
| 4.1 | Verbrauchsmaterialien..... | 217 |
| 4.2 | Reagenzien und Chemikalien..... | 218 |
| 4.3 | Geräte | 219 |
| 4.4 | Fertigarzneimittel..... | 221 |
| 5 | LITERATURVERZEICHNIS | 222 |
| ANHANG | | 234 |
| | Erklärung zu §7 und §8 der Promotionsordnung..... | 270 |
| | Danksagung | 271 |
| | Lebenslauf | 273 |
| KURZZUSAMMENFASSUNG..... | | 274 |
| ABSTRACT | | 275 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---------------------|--|
| 1 | internistische Intensivstation des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| 1° | 1 Tropfen |
| A1 | Herz- und gefäßchirurgische Intensivstation des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| A2 | Herz- und gefäßchirurgische Allgemeinstation 1 des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| Abb. | Abbildung |
| ABDA | Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. |
| AbP | arzneimittelbezogene Probleme (<i>drug related problems</i>) |
| ACN | Acetonitril |
| AM | Arzneimittel |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| AMTS | Arzneimitteltherapiesicherheit |
| AMVV | Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| ApoG | Gesetz über das Apothekenwesen |
| APS | Ammoniumperoxidsulfat |
| <i>Aqua bidest.</i> | <i>Aqua bidestillata</i> (zweifach destilliertes Wasser) |
| ATC Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BLU | <i>Biochemical Light Units</i> |
| BTM | Betäubungsmittel |
| c | chemisch |
| CDSS | <i>Clinical Decision Support System</i> (Klinisches Entscheidungsunterstützung-System) |
| Ch.Bez. | Chargenbezeichnung |
| VI | |

| | |
|----------------|---|
| CKD-EPI-Formel | <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation</i> (Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate) |
| CPOE | <i>Computerized Physician Order Entry</i> (elektronische Arzneimittelverordnung) |
| d | <i>days</i> (Tage) |
| Da | Dalton |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DTT | 1,4-Dithiothreit |
| e 1 | erster Messzeitraum unter elektronischer Verordnung |
| e 2 | zweiter Messzeitraum unter elektronischer Verordnung |
| ED | Einzeldosis |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> (amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel) |
| G 5% | Glucose-Lösung 5 % |
| g | Erdschwerebeschleunigung |
| g | Gramm (m = milli; μ = mikro) |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| h 1 | erster Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung |
| h 2 | zweiter Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung |
| h | <i>hours</i> (Stunden) |
| Haut St. 4 | dermatologische Allgemeinstation des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| HCl | Hydrochlorid |
| HPLC | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> |
| I.E. | Internationale Einheiten |
| i.m. | intramuskulär |

| | |
|-------------|--|
| i.v. | intravenös |
| IK | Inkompatibilität |
| INN | <i>International Nonproprietary Name</i> (Internationaler Freiname) |
| IS | Instabilität |
| ISMP | <i>Institute for Safe Medication Practices</i> |
| IT | Informationstechnik |
| K | Kompatibilität |
| KBE | koloniebildende Einheiten |
| l | Liter (m = milli) |
| LC/MS | <i>Liquid Chromatography–Mass Spectrometry</i> (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung) |
| m | Meter (μ = mikro; n = nano) |
| <i>m/z</i> | Masse-Ladungsverhältnis |
| max. | maximal |
| MDRD-Formel | <i>Modifikation of Diet Renal Disease Equation</i> (Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate) |
| min | Minuten |
| n. d. | <i>no data</i> (keine Daten/Angaben) |
| N2 | neurologische Allgemeinstation 2 des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NSAID | <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> (Nichtsteroidale Antirheumatika) |
| NUB | Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden |
| OP | Operation(ssaal) |
| OPZ 5 | Allgemein-, Unfall- und urologische Chirurgische im OP-Zentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| p | physikalisch |
| p.o. | <i>per os</i> (Gabe von Arzneimitteln über den Mund) |

| | |
|-----------------|---|
| PAGE | Polyacrylamid-Gelelektrophorese |
| Pat. | Patient |
| PC | <i>Personal Computer</i> |
| PDF | <i>Portable Document Format</i> (Dateiformat entwickelt von Adobe Systems Incorporated, USA) |
| pl | isoelektrischer Punkt |
| pK _s | negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante |
| PP | Polypropylen |
| PS | Polystyrol |
| RP | <i>reverse phase</i> (Umkehrphase) |
| s.c. | <i>subcutaneus</i> (unter die Haut) |
| SDS | <i>sodium dodecyl sulfate</i> (Natriumdodecylsulfat) |
| SOP | <i>Standard Operating Procedure</i> (Tätigkeitsbeschreibung) |
| Tab. | Tabelle |
| Tbl. | Tabletten |
| TEMED | Tetramethylethyldiamin |
| tgl. | täglich |
| TRIS | Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan |
| U | <i>uncertain</i> (unsicher, widersprüchlich) |
| UAE | unerwünschte Arzneimittelereignisse (<i>adverse drug events</i>) |
| UAW | unerwünschte Arzneimittelwirkungen (<i>adverse drug reactions</i>) |
| UKSH | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein |
| UV | ultraviolett |
| VIS | <i>visible</i> (sichtbar) |
| WFI | Wasser für Injektionszwecke |
| ZVK | Zentralvenöser Katheter |
| λ | Wellenlänge |

1 EINLEITUNG

Mit der Herausgabe von „To Err is human“ (2000) durch das amerikanische *Institute of Medicine* wurde bekannt, dass mindestens 44.000 bis zu 98.000 Todesfälle pro Jahr in den USA durch Medikationsfehler bedingt sind. Damit sind Medikationsfehler eine häufigere Todesursache als Verkehrsunfälle, Brustkrebs oder AIDS.^[1] Diese Zahlen sorgten für öffentliche Aufmerksamkeit und legten den Grundstein der heutigen Arzneimitteltherapiesicherheits-Forschung. Seither ist neben der Sicherheit des Arzneimittels zur Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch die Sicherheit der Arzneimitteltherapie in den Fokus gerückt.

1.1 Der Medikationsprozess im Krankenhaus

Der Medikationsprozess im Krankenhaus ist als Hochrisikoprozess einzustufen. Er besteht aus mehreren Teilschritten, bei denen z.B. an der Schnittstelle ambulant/stationär oder zwischen den unterschiedlichen Abteilungen innerhalb eines Krankenhauses sektorübergreifend gearbeitet werden muss (Abb.1). Es ist ein interdisziplinärer Prozess, der verschiedene Berufsgruppen wie Ärzte, Apotheker und Pflegekräfte involviert. In jedem Teilschritt des Medikationsprozesses können Medikationsfehler auftreten.^[2]

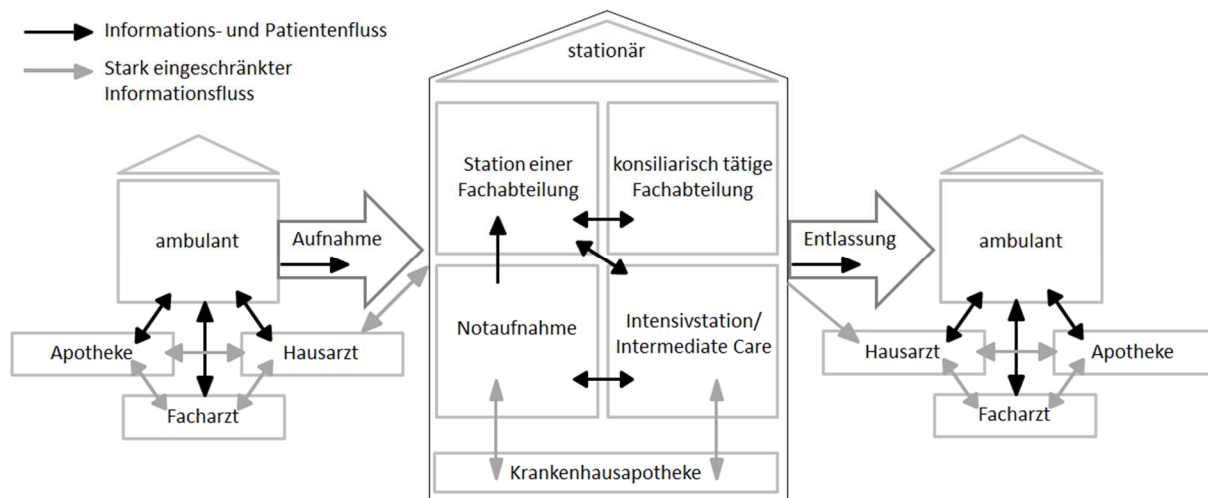


Abbildung 1: Informations- und Patientenflüsse im ambulanten und stationären Sektor.^[3]

Arzneimittelverordnung

Der Medikationsprozess im Krankenhaus ist in Abbildung 4 zusammengefasst. Er beginnt in der Regel mit der Anamnese. Der Patient wird aus dem ambulanten Bereich aufgenommen und seine Hausmedikation wird erfasst. Die Hausmedikation besteht aus hausärztlich oder fachärztlich verordneter Medikation und nicht verschreibungspflichtiger Selbstmedikation. Abhängig vom Krankenhaus passiert dies durch Krankenhausapotheker, das pflegerische oder das ärztliche Personal.^[2] Im Anschluss an die Erfassung der Hausmedikation sollte diese im besten Fall im Rahmen der Anamnese auf die Hausliste umgesetzt werden.

Den verordnenden Ärzten im Krankenhaus steht im Vergleich zur ambulanten Behandlung nur eine begrenzte Auswahl an Arzneimitteln zur Verfügung. Die Vorgabe dafür macht die krankenhausespezifische Hausliste. Diese wird durch eine gesetzlich vorgeschriebene Arzneimittelkommission festgelegt, bestehend aus dem Apothekenleiter oder einem ihn vertretenden Apotheker, Ärzten aus allen relevanten Klinikabteilungen und ergänzend eventuell aus

der Pflegedirektion oder Mitarbeitern der Verwaltung. Häufig werden auch Reservearzneimittel festgelegt, die nur nach Freigabe eines Oberarztes angefordert werden dürfen. Darüber hinaus können die Stationen im begründeten Einzelfall über Sonderanforderungen auch nicht auf der Hausliste befindliche Arzneimittel erhalten.^[4] Häufig findet neben dem *Aut-idem*-Austausch (wirkstoff-, dosis- und möglichst auch formulierungsgleiche Arzneimittel) auch ein *Aut-simile*-Austausch statt, also ein therapeutisch äquivalenter Austausch z.B. innerhalb einer Wirkstoffgruppe wie den ACE-Hemmern. Krankenhauseigene Äquivalenzdosistabellen (Abb. 2) helfen bei der Umsetzung und der Umrechnung der Dosis eines Wirkstoffes auf einen anderen Wirkstoff.



kurzwirksame ACE-Hemmer (HWZ 2-3h):

| auszutauschendes Präparat | | | Austauschpräparat | | Bemerkung |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------|
| Wirkstoff | Handelsname | beispielhafte Tagesdosierung | Handelsname | Äquivalenzdosis | |
| Captopril | Captohexal®, Lopirin® | 75mg, aufgeteilt in 3 Einzeldosen | -- | -- | vorrätig |
| Quinapril | Accupro® | 10mg | Captohexal® | 50mg, aufgeteilt in 2-3 Einzeldosen | |

mittellangwirksame ACE-Hemmer (HWZ 10h):

| auszutauschendes Präparat | | | Austauschpräparat | | Bemerkung |
|---------------------------|-------------|------------------------------|-------------------|-----------------|-----------|
| Wirkstoff | Handelsname | beispielhafte Tagesdosierung | Handelsname | Äquivalenzdosis | |
| Benazepril | Cibacen® | 10mg | Enahexal® | 10mg | |
| Cilazapril | Dynorm® | 2,5mg | Enahexal® | 10mg | |
| Enalapril | Enahexal® | 10mg | -- | -- | vorrätig |
| Fosinopril | Dynacil® | 10mg | Enahexal® | 5-10mg | |
| Lisinopril | Acerbon® | 10mg | Enahexal® | 10mg | |

Die angegebenen Äquivalenzdosen sind ungefähre Angaben und gelten für Erwachsene mit normaler Leber- und Nierenfunktion. Eine patientenindividuelle Anpassung der Dosierung ist daher ggf. notwendig. Die Angaben beruhen auf den aktuellen Fachinformationen und der AABG-Artikelserie in der Zeitschrift Krankenhauspharmazie.

Abbildung 2: Ausschnitt aus der Äquivalenzdosistabelle der ACE-Hemmer des UKSH (Stand 01.08.2013).

Im Anschluss an die Arzneimittelanamnese sollte durch den behandelnden Arzt oder den zuständigen Krankenhausapotheker eine Analyse der Medikationsdaten beispielsweise auf Indikation, fehlende Medikation, Dosierung, Applikationsintervall, Interaktionen und Kontraindikationen erfolgen^[4] und bei Bedarf weitere Verordnungen neuer Medikamente oder Änderungen der Hausmedikation vorgenommen werden.

Während des stationären Aufenthalts des Patienten werden weitere ärztliche Verordnungen getätigt. Die meisten medikamentösen Verordnungen erfolgen während der Visite. Diese kann direkt am Patientenbett oder als Kurvenvisite anhand von Laborberichten und Untersuchungsbefunden abgehalten werden. Die medikamentöse Verordnung kann handschriftlich oder IT-basiert erfolgen.

Übertragung/Transkription

Ein weiterer Schritt im Medikationsprozess ist die Übertragung der Verordnungen. Welche Übertragungsschritte stattfinden ist stationsindividuell und abhängig vom Verordnungssystem. Handschriftlich gemachte Verordnungen müssen zum Beispiel in die Medikationskurve übertragen werden. Die Medikationskurve gibt einen Überblick über die tagesaktuelle Medikation des Patienten (Abb. 7). Diese Transkription erfolgt in der Regel durch pflegerisches Personal. Häufig werden auch weitere Stellisten z.B. für Tropfen oder parenteral zu verabreichende Medikation geschrieben.

Zubereitung, Distribution

Arzneimittel werden in der Regel durch das Pflegepersonal gestellt oder gerichtet. Dabei kann auf ein begrenztes Sortiment Arzneimittel auf der Station zugegriffen werden. Fehlende Arzneimittel müssen in der Apotheke bestellt oder über andere Stationen bezogen werden. Die Belieferungen der Stationen durch die Apotheke erfolgt in der Regel zu festen Zeiten an bestimmten Wochentagen, so dass es unter Umständen zu Lücken in der Versorgung des Patienten durch nicht auf der Station vorrätige Medikamente kommt.

Feste, orale Darreichungsformen werden vorwiegend einmal täglich gestellt. Im UKSH werden sie in Dispensern vorbereitet, die mit dem Patientennamen und der Zimmernummer beschriftet werden (Abb. 3). Die Dispenser werden räumlich-, zeitlich, und situationsorientierten Patienten am Morgen zur selbstständigen Einnahme der Medikation ausgehändigt. Desorientierten Patienten wird die Medikation zu den festgelegten Einnahmezeitpunkten angereicht.



Abbildung 3: Medikationsdispenser im UKSH für feste, orale Medikationsformen.

Parenteral zu verabreichende Arzneiformen wie Infusionen und Injektionen sowie oral zu verabreichende Liquida werden in der Regel erst kurz vor der Anwendung durch die Pflegekräfte gerichtet.

Alternativ zum Stellprozess auf der Station kann die Medikation auch durch die Krankenhausapotheke patientenindividuell verblistert werden und als *Unit-Dose*-Versorgung auf die Station geliefert werden. Im Jahr 2016 versorgten 26 der ca. 400 Krankenhausapotheken in Deutschland etwa 18.000 Patienten täglich mit *Unit-Dose*-Arzneimitteln. Im Vergleich zur traditionellen Stationsversorgung ist der Anteil mit ungefähr 3,6 % aller Krankenhausbetten in Deutschland allerdings gering.^[5] Die Voraussetzung dafür ist ein CPOE-System (*Computerized Physician Order Entry System*), in dem die Medikation elektronisch erfasst wird und über das die Apotheke einen Zugriff auf die aktuellen Medikationsdaten hat.

Anwendung

Die Anwendung des Arzneimittels am Patienten kann durch den Arzt, die Pflegekräfte, die Angehörige oder den Patienten selber erfolgen.^[4] Nach dem Austeilen der Dispenser für orale Medikation wird die korrekte Anwendung häufig nicht überwacht. Deswegen ist es wichtig den Patienten in der korrekten Einnahme ausreichend zu schulen.

Monitoring und Entlassung

Der Therapieerfolg lässt sich durch das subjektive Empfinden des Patienten, durch Untersuchungsbefunde oder Laborwerte bestimmen. Stellt sich kein ausreichender Therapieerfolg ein, so muss die Therapie angepasst werden.

Ist der Therapieerfolg ausreichend, kann der Patient in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden. Im Apothekengesetz (ApoG) § 14 Abs. 7 ist festgelegt, dass die Medikation für längstens drei Tage mitgegeben werden darf, um die Versorgung an der stationär-ambulanten Schnittstelle zu sichern. Diese Regelung gilt jedoch nur, wenn auf die Entlassung unmittelbar ein Wochenende oder Feiertag folgt. Ist dies nicht der Fall, so muss die Medikation durch den ambulant behandelnden Arzt weiterverordnet werden. Dazu ist eine zeitnahe und vollständige Übermittlung der Medikationsdaten an den ambulant behandelnden Arzt erforderlich. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Therapie erfolgreich weitergeführt wird. Die Informationsübermittlung an den Hausarzt erfolgt in der Regel durch die Mitgabe eines Arztbriefes. Dieser sollte folgende Informationen zur Medikation enthalten: Medikation bei Entlassung, evtl. empfohlene Medikation für die ambulante Weiterbehandlung, Vorschläge zur nächststationären Therapiekontrolle, Gründe für das Absetzen oder Pausieren von Arzneimitteln bzw. Gründe für die Verschreibung neuer Arzneimittel.^[4] Erst seit Oktober 2017 dürfen Klinikärzte Entlassrezepte ausstellen, die von öffentlichen Apotheken eingelöst werden dürfen.^[6]

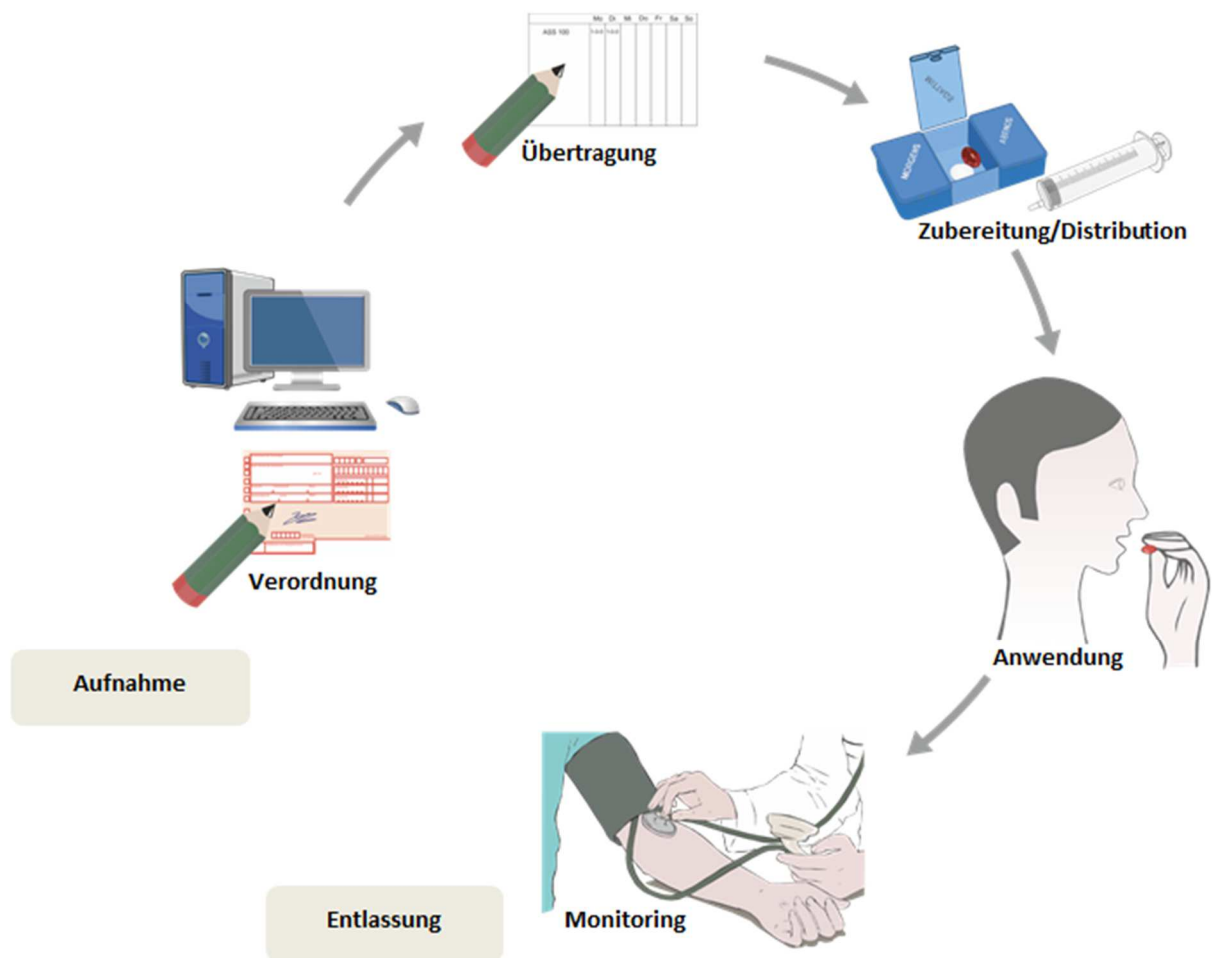


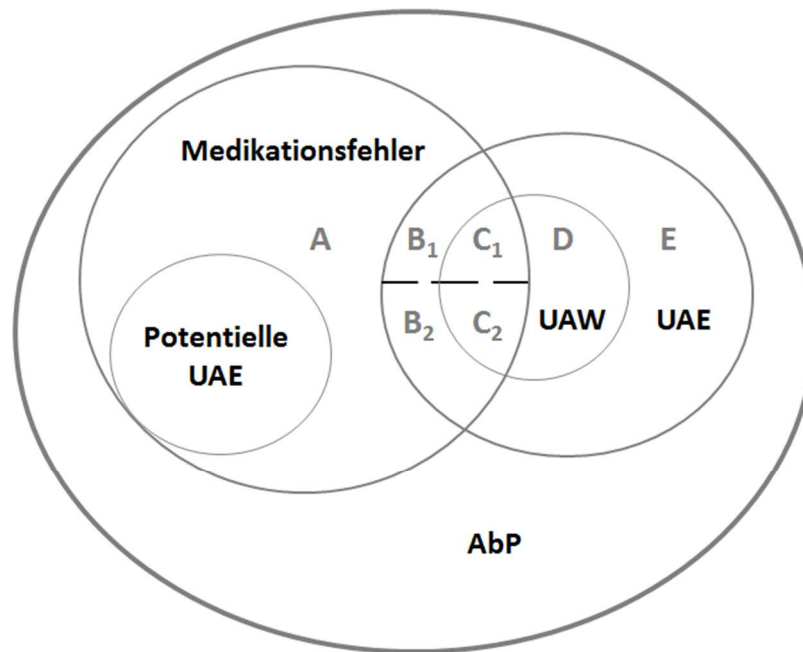
Abbildung 4: Medikationsprozess im Krankenhaus.^[4,7]

Im Kapitel 2 „Arzneimitteltherapiesicherheitsstudien unter Einführung einer elektronischen Verordnungssoftware“ wird der Fokus auf Medikationsfehler während der Verordnung, der Übertragung und der Zubereitung gelegt. Durch die im Kapitel 3 „Kompatibilitätsanalytik von Insulin human mit anderen Parenteralia“ dargestellten Untersuchungen soll ein Beitrag zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit während der Anwendung geleistet werden.

1.2 Arzneimitteltherapiesicherheit: Definitionen

Reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse können in der Arzneimitteltherapiesicherheitsforschung nur erzielt werden, nachdem zunächst einige Begriffe definiert wurden. „Ein Medikationsfehler ist ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte.“^[8] Jeder vermeidbare, bewusste oder unbewusste, unsachgemäße Gebrauch eines Arzneimittels ist demnach ein Medikationsfehler. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch wird im Rahmen dieser Arbeit definiert als ein der Produktinformation entsprechender Gebrauch (*On-Label-Use*). Auch ein von der Produktinformation abweichender Gebrauch könnte als bestimmungsgemäßer Gebrauch gewertet werden, wenn dieser dem Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für den individuellen Patienten hat (*Off-Label-Use*).^[8] Die bewusste Intention des Verordnenden nicht der Produktinformation zu entsprechen kann im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht nachgewiesen werden kann, weshalb dieser Teil vernachlässigt wird. „Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, insbesondere von Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie von Patienten, deren Angehörigen oder Dritten verursacht werden.“^[8] Medikationsfehler können zu unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE, *adverse drug events*, ADEs) führen. „Ein UAE ist ein schädliches Ereignis, das in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung auftritt.“^[8] Es muss allerdings kein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem UAE bestehen.^[9] Nur eine kleine Minderheit der auftretenden Medikationsfehler führt zu einem UAE. In einer Studie kam es bei stationären Patienten zu einer Rate von 5,3 Medikationsfehlern pro 100 Medikationsverordnungen, doch nur 5 von 530 Medikationsfehlern (0,9 %) führten zu UAEs. Zusätzliche 35 Medikationsfehler (6,7 %) wurden als potentielle UAEs gewertet.^[10] Eine Untergruppe der UAEs sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, *adverse drug reactions*, ADRs, Nebenwirkungen). UAWs sind schädliche oder unbeabsichtigte Reaktionen auf das angewendete Arzneimittel.^[8] UAEs und UAWs können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels, also ohne einen vorangegangenen Medikationsfehler, auftreten. Die Arzneimittelsicherheit beschreibt die getroffenen Maßnahmen die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftretenden unerwünschten Wirkungen zu entdecken und Strategien zur Risikominimierung zu entwickeln. Die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) „ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern.“^[8] Alle Umstände, die das Erreichen eines optimalen Ergebnisses der Arzneimitteltherapie potentiell oder tatsächlich beeinträchtigen, also alle Medikationsfehler, UAEs und UAWs, werden unter dem Begriff arzneimittelbezogene Probleme (AbP,

drug related problems, DRP) zusammengefasst.^[9] Der Zusammenhang zwischen den hier definierten Begriffen ist in Abbildung 5 dargestellt.



- A: Medikationsfehler, die keine UAE verursachen
- B: Medikationsfehler, die ein UAE verursachen, aber keine UAW darstellen
- C: Unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgrund eines Medikationsfehlers
- D: Unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht aufgrund eines Fehlers
- E: Unerwünschte Ereignisse, die keine Reaktion auf ein AM sind
- X₁: vermeidbar
- X₂: abschwächbar

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Medikationsfehlern, potentiellen unerwünschten Arzneimittelereignissen (Potentielle UAEs), unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAEs), unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) und arzneimittelbezogenen Problemen (AbPs).^[7, 11]

1.3 Arzneimittelbezogene Probleme: Bedeutung und Interventionsstrategien

Medikationsfehler, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und arzneimittelbezogene Probleme wurden in vielen Studien unterschiedlich definiert und untersucht. Möglichkeiten der Detektion sind die Befragungen von Patienten, Pflegekräften oder Ärzten, die Beobachtung von Prozessen, die manuelle oder IT-basierte Analyse von Medikationsdaten sowie Fehlermeldesysteme.^[11] Die Ergebnisse vorhandener AMTS-Studien sind damit nur schwer vergleichbar. Daraus resultierend gibt es verschiedene Angaben zur Häufigkeit des Auftretens von arzneimittelbezogenen Problemen.

Ein systematischer Review (2008), der die Ergebnisse von 25 ausgewählten Studien einbezog, kam zu dem Schluss, dass circa 5,3 % aller stationärer Aufnahmen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingt sind.^[12] Pirmohamed *et al.* (2004) haben in ihrer in England durchgeführten Studie 72 % dieser UAW als vermeidbar eingestuft.^[13] Die Rate auftretender UAWs ist in der Bevölkerungsgruppe der über 60-jährigen Patienten deutlich höher als bei Kindern und Erwachsenen. Die Gründe liegen in der altersbedingt veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eingesetzter Arzneimittel und der häufigeren Behandlung mit Polymedikation.^[12] Der Begriff Polymedikation bedeutet je nach Definition, dass ein Patient mehr als drei bzw. fünf Arzneimittel einnimmt.^[14] Nach einer Forsa Erhebung (2016) nehmen 23 % aller Erwachsenen in Deutschland dauerhaft mehr als drei Medikamente ein. 9 % der deutschen Bevölkerung nehmen regelmäßig sogar fünf oder mehr Medikamente ein. 40 % der Patienten mit Polymedikation geben an nicht näher beschriebene Probleme mit ihrer Medikation zu haben.^[14]

Bates *et al.* (1995) untersuchten das Auftreten arzneimittelbezogener Probleme und fanden, dass Fehler, die in vermeidbaren UAE resultierten, am häufigsten während des Verordnungsprozesses (56 %) auftraten, gefolgt von der Verabreichung (34 %). Seltener traten Medikationsfehler, die in UAE resultierten, während der Übertragung (6 %) oder dem Stellprozess (4 %) auf. Insgesamt wurde eine Rate von 5,6 UAE und 5,5 potentielle UAE pro 100 Einweisungen beobachtet, von denen 1 % als fatal, 12 % als lebensbedrohlich, 30 % als schwerwiegend und 57 % als signifikant eingestuft wurden. 28 % aller UAE wurden als vermeidbar gewertet.^[15]

Eine 1995 veröffentlichte Studie aus den USA gibt eine Fehlerrate von 5,3 Fehlern pro 100 Verordnungen an.^[10] 2002 wurde eine Studie aus Großbritannien publiziert, in der eine Fehlerrate bei Verordnungen von 1,5 % detektiert wurde. 54 % davon waren mit der Wahl der Dosierung verbunden. Der größte Anteil der Fehler trat während des Schreibens der Verordnung auf (61 %). Der größte Anteil schwerwiegender Fehler (58 %) war hingegen mit dem Inhalt der Verordnung verknüpft.^[16] Van Doormaal *et al.* (2009) fanden, dass bei 60 % von 7268 geschriebenen

Verordnungen mindestens ein Verordnungs- oder Übertragungsfehler auftrat, von denen 1,8 % zu einem vermeidbarem Patientenschaden führten.^[17]

Taxis *et al.* (1999) publizierten eine Fehlerrate von 5,3 % bei der Distribution oraler Arzneimittel, häufig basierend auf fehlender oder falscher Übertragung.^[18] Im Jahr 2012 wurde durch das Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen auf 67 Stationen in 31 Krankenhäuser eine Stellfehlerrate von 6,6 % bezogen auf die Anzahl gestellter Arzneimittel detektiert.^[19] Die häufigsten Fehlertypen waren das Auslassen eines Arzneimittels,^[18] ein falscher Einnahmezeitpunkt bezogen auf die Nahrungsaufnahme (z.B. bei Schilddrüsenhormonen oder Protonenpumpenhemmern)^[19] und fehlerhafte Dosierungen.^[18, 19] Bei der Vorbereitung und Applikation intravenöser Medikation in einem deutschen Krankenhaus wurde sogar eine Fehlerrate von 48 % pro Arzneimittelgabe detektiert. Die simultane Gabe potentiell inkompatibler Arzneimittel gehörte zu den häufig aufgetretenen Fehlern.^[20]

Arzneimittelbezogene Probleme können zu einer erhöhten Morbidität, Mortalität und zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem führen.^[9] Seit 2007 wird in regelmäßigen Abständen durch das Bundesministerium für Gesundheit ein Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland herausgegeben. Dadurch sollen Patienten, Apotheker, Ärzte und Pflegende für die AMTS sensibilisiert werden, die intersektorale Kommunikation gefördert, Strategien zur Risikovermeidung entwickelt und implementiert sowie die AMTS-Forschung gestärkt werden.^[4] Da die Gründe für eine geringe AMTS vielfältig sind, gibt es auch vielfältige Interventionsstrategien. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Entwicklung von Schulungskonzepten und die Erstellung von Tätigkeitsbeschreibungen (*standard operating procedures, SOP*). Auch die Änderungen von Arbeitsprozessen z.B. durch Einführung des Barcode-Systems zur Erleichterung der Zuordnung eines Arzneimittels zum richtigen Patienten oder der *Unit-Dose*-Versorgung der Patienten durch die Apotheke können Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS sein. Weitere Strategien sind die Verbesserung der Rahmenbedingungen z.B. durch Änderung der Lagerungsweise von ähnlich klingenden und aussehenden Arzneimitteln und der Ausstattung des Arbeitsplatzes. Auch die Spezialisierung bestimmter Bereiche auf bestimmte Tätigkeiten z.B. die Unterstützung der Arzneimittelverordnung durch klinische Pharmazeuten kann zur Erhöhung der AMTS beitragen. Der Einsatz neuer Technologien, wie elektronische Arzneimittelinformationssysteme, wird als eine Strategie mit großem Potenzial einen positiven Effekt auf die AMTS zu haben gewertet.^[21, 22]

2 ARZNEIMITTERTHERAPIESICHERHEITSTUDIEN UNTER EINFÜHRUNG EINER ELEKTRONISCHEN VERORDNUNGS SOFTWARE

2.1 Einleitung

2.1.1 Handschriftliche Arzneimittelverordnung in der Klinik

In vielen deutschen Krankenhäusern wird die Arzneimittelverordnung handschriftlich, d.h. papierbasiert, vorgenommen.^[22] Dazu gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die Verordnungen können auf einem freien Verordnungsblatt gemacht werden oder auf Verordnungsblättern, die ein festes Verordnungsschema vorgeben und vollständig ausgefüllt werden müssen. Auf manchen Stationen (z.B. Intensivstationen) kann es auch sinnvoll sein, Medikationsverordnungen direkt in der Medikationskurve einzutragen.

Eine vollständige Verordnung sollte in Bezug auf folgende Punkte eindeutig sein: Wirkstoffbezeichnung oder Arzneimittelname, Wirkstoffgehalt pro abgeteilter Form (Stärke), Arzneiform, Dosierung mit eindeutiger Dimension (Stück, mg, I.E. usw.), Applikationsweg (i.v., p.o., s.c. usw.), Dosierschema mit Angaben zum Zeitpunkt und der Häufigkeit der Einnahme und ggf. Angaben zur Dauer der Einnahme. Die Verordnung muss inhaltlich für Dritte nachvollziehbar und der Verordnende muss erkennbar sein.

Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel wird auf den Normalstationen auf einem freien Verordnungsblatt, dem „Visitenblatt“ (Abb. 6), verordnet. Hier werden nicht nur Medikationsanordnungen eingetragen, sondern u.a. auch die gewünschte Abnahme bestimmter Laborwerte, geplante Untersuchungen oder Therapien und geplante Entlassungen. Anschließend wird die tagesaktuelle Medikation des Patienten entsprechend der Verordnung in der Medikationskurve (Abb. 7) angepasst. Einen Überblick über den handschriftlichen Verordnungs- und Übertragungsprozess gibt Abbildung 8.

| Dat. | Visite - Verordnung | Arzt Hdz. | Pf. Hdz. | Dat. | Visite - Verordnung | Arzt Hdz. | Pf. Hdz. |
|-------|---|--------------|-------------|------|---|--------------|-------------|
| 27.1 | Seroguel: 12,5 mg 2-1-2 Bitte U-Status Beweg. protokoll bitte ausklopfen | F | 91 | 62 | Status 50 1400 | F | 91 |
| 28.1 | Bitte Alobich MRSA & MRGN4 Bewegungsprotokoll bitte ausstellen | F | 92 | 72 | Bitte einmal Waschen Tovar | F | 92 |
| 28.01 | Bitte BE: kl. BB, CK, Krea, CRP | F | 92 | 92 | Temp. 38,5 bei 1400 Uhr 1000 Uhr 21° Kopf - große reiner Beweg. 4x/Tag, Schmeife ↑ | F | 92 |
| 22. | Novalgin Tropfen absetzen ab sofort bitte Stalevo 150 um 21° Uhr absetzen statt dessen um 21° Uhr Madopar depot (Pat. klagt über schlechte Be- legbarkeit in d. Nacht) Ramiptil PAUSE (ausgeprägte orthostat. Dysregulation) Bitte wenn möglich RR-Monitor, sonst Bitte 5x/Tag messen 4.2. Bitte heute Beweg. protokolle ausstellen Morgen 6:45 BE: kl. BB, Elyte, Krea, Harnstoff. | F | 92 | 92 | Novalgin 3x 375/1000 Novalgin BE Elyte Novalgin 4x 30° fest RR (ich kann nicht aufzeichnen) Schwanzentel 2 2 2 Stalevo 150/375/200 um 19° dazu. | F | 92 |
| 5.2 | Status 150/375/200 8° Status 200/375/200 50 | F | 92 | M.2. | Wie soll es zu Hause perspektivisch weiter gehen? Sozialdienst ist seit dem ersten Tag im fermiert- Gespräch mit Elvira geplant Prozedere Anlauf 100 1-0-0 Bitte nachgefragt für Werte 1x | F | 92 |

Abbildung 6: Beispiel eines zweiseitigen, ausgefüllten Visitenblatts aus dem UKSH, Campus Kiel mit der Angabe des Datums (linke Spalte), der Verordnung in der Mitte, dem Handzeichen des verordnenden Arztes und des zur Kenntnis nehmenden Pflegers (rechte Spalte).

Das Lesen und Verstehen der medikamentösen Verordnungen ist häufig durch unsaubere Handschriften, unvollständige und missverständliche Angaben und die Menge nicht-medikamentöser Verordnungen erschwert.

Das Visitenblatt ist zusammen mit anderen, für die tägliche Betreuung des Patienten relevanten Dokumenten und Bögen, in einer Mappe abgeheftet, dem so genannten Kardex. Teil des Kardex ist auch die Medikationskurve. Diese vorgedruckte Medikationskurve ist in den verschiedenen Kliniken des UKSH unterschiedlich. Sie variiert in der Anzahl der Tage, die sie umfasst (auf den besuchten Stationen zwischen fünf und sieben Tagen), in der Reihenfolge der einzutragenden Arzneimittel (häufig nach Darreichungsform), in der Art der einzutragenden Arzneimittel (z.B. können bestimmte Wirkstoffklassen wie Antibiosen in einer gesonderten Spalte aufgeführt werden, oder unter der jeweiligen Darreichungsform), in den zusätzlich einzutragenden Informationen (z.B. Vitalparameter, Blutzuckerwerte usw.). Ärztliche Anordnungen auf dem Visitenblatt werden durch das pflegerische Personal in die Medikationskurve übertragen.

V.a. Naloxginunverträglichkeit

| Medikamente | Dat. 28.02. | Dat. 29.02. | Dat. 01.03. | Dat. 02.03. | Dat. 03.03. | Dat. 04.03. | Dat. 05.03. |
|-----------------------------|--|---|---|---|---|---|---|
| enteral | Johnson 100 Xelava 1-0-0 Amelapin 1/2-0-0 Bisoprolol 0-0-0 Lonasemid 1-1-0 Enalapril 1/2-0-0 Allopurinol 1-0-0 Simvastatin 0-0-1 ASS 100 0-1-0 Aeruss 0-1-1 | pause 1/2-0-0 0-0-1/2 1-1-0 1/2-0-1/2 1-0-0 0-0-1 0-1-0 1-1-1 | 1-0-0 Pause 1/2-0-0 0-0-1/2 1-1-0 1/2-0-1/2 0-0-1 0-1-0 1-1-1 | | 1/2-0-0 1/2-0-0 1-1-0 1-1-1 | | |
| parenteral | | Ri | 1-1-1 | Amplamonal 1 1-1-1 | 0-1-0 1-1-1 | 0-1-0 1-1-1 | 1-1-1-1-1 1-1-1 |
| Antikoagulantien | Lexane 0,3ml Levermir 48-0-0-48 Inorand 40-40-40 | 0-0-1 48-0-0-48 40-40-40 | 0-0-1 48-0-0-48 40-40-40 | 0-0-1 48-0-0-48 40-40-40 | 0-0-1 48-0-0-48 40-40-40 | 0-0-1 48-0-0-48 40-40-40 | 0-0-1 48-0-0-48 40-40-40 |
| Antibiotika | Clavuloc | Ri | Ri | Ri | Ri | Ri | Ri |
| Infusionen | Tropfen NaCl 2x500ml Blutkultur CRP BGA 16 AP elute | 15 Uhr Amp Virusstoffe VIT Kontrollen Inglucose HDL, HDL | 15 Uhr Amp Virusstoffe VIT Kontrollen Inglucose HDL, HDL | 15 Uhr Amp Virusstoffe VIT Kontrollen Inglucose HDL, HDL | 15 Uhr Amp Virusstoffe VIT Kontrollen Inglucose HDL, HDL | 15 Uhr Amp Virusstoffe VIT Kontrollen Inglucose HDL, HDL | 15 Uhr Amp Virusstoffe VIT Kontrollen Inglucose HDL, HDL |
| Blut | | | | | | | |
| Kr. n. Tage / post op. Tage | 1000 1000 | 1000 1000 | 1000 1000 | 1000 1000 | 1000 1000 | 1000 1000 | 1000 1000 |
| Kost / Kal | | | | | | | |
| Größe / Körpergewicht | 180 / 41 140 / 40 | | | | | | |

Abbildung 7: Foto einer beispielhaften, ausgefüllten Medikationskurve eines Patienten im UKSH. Links: Angabe der Arzneimittelbezeichnung und Stärke sortiert nach Medikamenten enteral, parenteral, Antikoagulantien, Insulin s.c., Antibiotika, Infusionen, Blut, darunter Angaben zur Kost und zur Größe und dem Gewicht des Patienten. Rechts: In Tagesspalten Angabe des jeweiligen Dosierschemas.

Die Medikationskurve muss täglich weitergeführt werden, indem die Dosierschemata der aktuellen Medikation durch die Pflegekräfte der Station in die nächste Tagesspalte übertragen werden. Muss der Patient länger als die Anzahl der Tagesspalten stationär behandelt werden, so muss die gesamte aktuelle Medikation in einen neuen Medikationskurvenbogen übertragen werden.

Auf vielen Stationen werden zusätzlich zur Medikationskurve auch Stellpläne für Tropfen oder parenteral zu verabreichende Medikationen geschrieben. Diese können meist nicht in der Nacht für den gesamten Tag vorbereitet werden. Werden die Papierkurven durch das ärztliche Personal benötigt, hat die Pflege keine Möglichkeit auf die Informationen aus der Kurve zuzugreifen und kann die Medikation nur nach den geschriebenen Stellplänen stellen. Jede angeordnete Veränderung der auf den Stellplänen dokumentierten Medikation muss vom Verordnungsbogen in die Medikationskurve und auf den Stellplan übertragen werden.



Abbildung 8: Verordnungs- und Übertragungsprozess unter handschriftlicher Verordnung im UKSH.

2.1.2 Elektronische Arzneimittelverordnung in der Klinik

Folgende Zahlen verdeutlichen die große Datenmenge, die der Arzneimitteltherapie zu Grunde liegen: im Januar 2017 waren in Deutschland 101.545 verkehrsfähige Arzneimittel behördlich zugelassen (jede Packungsgröße, Wirkstärke oder Darreichungsform zählt dabei als eigenständiges Arzneimittel).^[14] Nach Angaben in „Patientenorientierte Arzneimittelversorgung“ basieren die verkehrsfähigen Arzneimittel im Jahr 2011 auf ca. 2400 Wirkstoffen, mit ca. 30 neu zugelassenen Wirkstoffen im Jahr.^[3] 2017 wurden 31 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eingeführt.^[23] Jedes Arzneimittel bzw. jeder Wirkstoff besitzt indikationsspezifische Dosierungsempfehlungen. Die Dosierungen müssen unter Umständen individuell an Alter, Geschlecht, Nieren- oder Leberfunktion des Patienten oder sein Gewicht angepasst werden. Zusätzlich muss bei der Gabe von mehr als einem Arzneimittel das Interaktionspotenzial berücksichtigt werden.^[3] Bereits 2009 befanden sich in der ABDA-Datenbank 968 Interaktions-Monographien auf Ebene der Stoffgruppen (z.B. ACE-Hemmer).^[24] Damit wird deutlich, dass es neben dem gut ausgebildeten Fachpersonal einen Bedarf an Hilfsmitteln gibt.

Bei der elektronischen Verordnung wird unterschieden in CPOE-Systeme (*Computerized Physician Order Entry-Systeme*) und CDS-Systeme (*Clinical Decision Support-Systeme*). CPOE-Systeme bieten die Möglichkeit der Verordnung und Dokumentation der Medikation in einer rechnergestützten elektronischen Oberfläche. In den meisten Fällen ist eine Fertigarzneimitteldatenbank hinterlegt, auf die bei der Verordnung zugegriffen werden kann. Zusätzlich besteht die Möglichkeit durch die Vernetzung mit dem Klinikinformationssystem auf verordnungsrelevante Daten wie Alter, Gewicht oder Laborwerte zuzugreifen.^[25] CDSS sind Algorithmen-basierte klinische Wissensunterstützungsprogramme. Sie bieten zusätzlich Hilfestellung im Verordnungsprozess, indem sie bei Interaktionen, Überdosierungen, Doppelverordnungen, Kontraindikationen bei dokumentierten Allergien und anderen

Verordnungsfehlern warnen, ohne aber die therapeutische Entscheidungsfreiheit des Arztes zu beeinträchtigen. CDSS sind in der Regel in CPOE-Systeme integriert.^[25, 26] Zugriffs- und Änderungsrechte können benutzerspezifisch festgelegt werden und der Zugriff auf die Systeme erfolgt durch persönliche Login-Daten.^[25]

CPOE-Systeme gibt es seit den 1970er Jahren. Sie sollen vorrangig Verordnungs- und Übertragungsfehler reduzieren.^[27] Die Anwendung der Systeme in Deutschland ist eine Entwicklung der 2000er Jahre, so dass sich viele Systeme noch in der Weiterentwicklung befinden. Sie werden in Deutschland von verschiedenen Firmen angeboten oder stammen aus klinikeigener Entwicklung und werden sowohl von Krankenhäusern als auch von Arztpraxen genutzt.^[25, 26] Stand 2016 wurden an nur 8 von 32 deutschen Universitätskliniken CDSS-Systeme eingesetzt.^[22]

Ein 2009 durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlichtes *Health Technologie Assessment (HTA)*-Gutachten und ein im selben Jahr durch das Institut für Pharmakologie, Bremen im Auftrag des AOK Bundesverbandes erstelltes HTA kamen nach systematischer Literaturrecherche und der Bewertung von 12 Publikationen bzw. 54 Untersuchungen zu der Schlussfolgerung, dass CPOE-/CDS-Systeme Medikationsfehlerraten, speziell bei der Verordnung von Arzneimitteln, reduzieren. Voraussetzung dafür ist eine sorgfältig geplante Implementierung, Anpassungen des Systems an die Bedürfnisse der Institution, fortlaufende Überwachung und ggf. Aktualisierung. Allerdings wurden auch relevante Hinweise dafür gefunden, dass CPOE-Systeme auch neue Fehler generieren können und dass es unter der Anwendung von CPOE-Systemen auch zu einer Zunahme von Medikationsfehlern kommen kann.^[26, 27] Untersuchungen zu Auswirkungen auf UAE lieferten widersprüchliche Ergebnissen.^[26] Ein 2015 erstellter Review zum Nutzen von CPOE-Systemen zeigte, dass Intensivstationen am meisten von einer elektronischen Verordnung profitieren. Mit Fortschreiten der technischen Entwicklungen und Möglichkeiten scheint sich das Outcome jedoch nicht grundsätzlich zu verbessern.^[25]

Das elektronische System bietet gegenüber dem handschriftlichen System neben dem schnellen Zugriff auf Informationen zu einem Medikament, wie der Fachinformation, und auf die Laborwerte des Patienten auch den Vorteil, dass ein Zugang zur Medikationskurve zu jeder Zeit, an jedem Ort mit Zugang zur Software und zeitgleich durch mehrere Personen möglich ist. Verordnungen werden durch das Ausfüllen von Pflichtfeldern präziser und Medikationsfehler durch schlecht lesbare Handschriften werden vermieden. Ein elektronisches System erleichtert außerdem die Umstellung der ambulanten Hausmedikation auf die nach der Hausliste verfügbaren Präparate und führt somit zu weniger Versorgungslücken an der Schnittstelle ambulant/stationär. Viele Übertragungsschritte entfallen und somit auch das Potenzial für Transkriptionsfehler an diesen Stellen. Die Medikation muss nicht mehr durch das Pflegepersonal vom Verordnungsbogen in die Kurve übertragen werden und dort täglich aktiv

weitergeführt werden. Bei Verlegungen auf andere Stationen können diese auf die Medikationskurven der vorherigen Station zugreifen. Bei der Wiederaufnahme eines Patienten kann die Medikation aus einer alten Kurve übernommen werden und bei der Entlassung kann die Medikation aus der Verordnungssoftware in den Arztbrief exportiert werden. Der Verordnungs- und Übertragungsprozess unter elektronischer Verordnung ist in Abbildung 9 dargestellt.

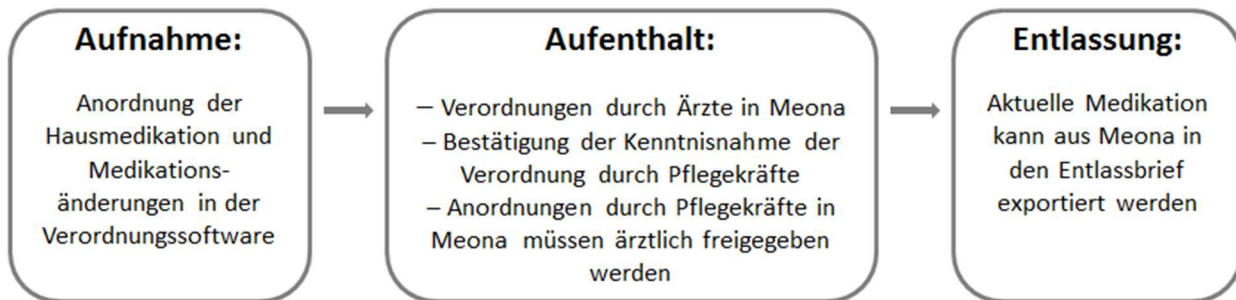


Abbildung 9: Verordnungs- und Übertragungsprozess unter elektronischer Verordnung im UKSH.

2.1.3 Einführung einer elektronischen Verordnungssoftware im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

2.1.3.1 Die Verordnungssoftware MEONA

MEONA ist eine kommerzielle klinische Software, die durch die 2008 gegründete MEONA GmbH (Freiburg) vertrieben wird. MEONA ist ein registriertes Medizinprodukt der Klasse I, das durch das Referat 25 am Regierungspräsidium Freiburg überwacht wird. Die MEONA GmbH bietet die Möglichkeit, MEONA als digitale Patientenkurve einzusetzen, die alle Informationen zum Behandlungsablauf des Patienten beinhaltet. Untersuchungsergebnisse können erfasst werden und Medikationsverordnungen gemacht werden. Mit Hilfe des Terminverwaltungssystems können Aufnahmen neuer Patienten und Untersuchungen geplant und angemeldet werden. Arztbriefe können unter Berücksichtigung von Anamnesen und Befunden automatisch generiert werden. Die Vitalparameter des Patienten können erfasst werden. Die Abrechnung mit Kostenträgern kann durch korrektes Kodieren von Leistungen erleichtert werden. Es werden zusätzlich spezielle Module für besondere Bereiche wie z.B. Ambulanzen, Notaufnahmen, Intensivstationen, Anästhesien oder den OP-Bereich angeboten. Es können aber statt der gesamten Patientenkurve auch nur Teilmodule erworben werden. Im UKSH wurde MEONA ausschließlich als digitale Medikationskurve, als CPOE-System mit integriertem CDSS, eingeführt. Die sonstigen Behandlungsdaten werden weiterhin in ORBIS, einem Krankenhaus-Informationssystem der Agfa HealthCare GmbH (Bonn), erfasst und dokumentiert. Bei der Aufnahme eines Patienten kann seine Medikation durch MEONA auf die Hausliste umgesetzt und dabei auf Interaktionen, Überdosierungen und mögliche Allergien geprüft werden. Während des Aufenthaltes werden medikamentöse

Anordnungen in MEONA getroffen, die Medikation in der elektronischen Kurve dokumentiert und die Medikation anhand aktueller Stelllisten dispensiert. Bei der Entlassung kann die Medikation aus der aktuellen Medikationskurve direkt in den Arztbrief exportiert werden. MEONA wirbt unter anderem damit, dass sich allein durch das verbesserte Arzneimittelmanagement „die Zahl der unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen während eines Aufenthaltes um mehr als 60 % reduzieren.“^[28]

Die Stationsübersicht

MEONA lässt sich über einen eigenen Desktopbutton oder über die Stationsansicht in ORBIS starten. Dabei ist der individuelle Nutzer über seine ORBIS-Anmeldung in MEONA angemeldet, so dass jede Änderung einem Nutzer zugeordnet werden kann. Im Folgenden werden die wichtigsten Funktionen von MEONA anhand von Screenshots erläutert.

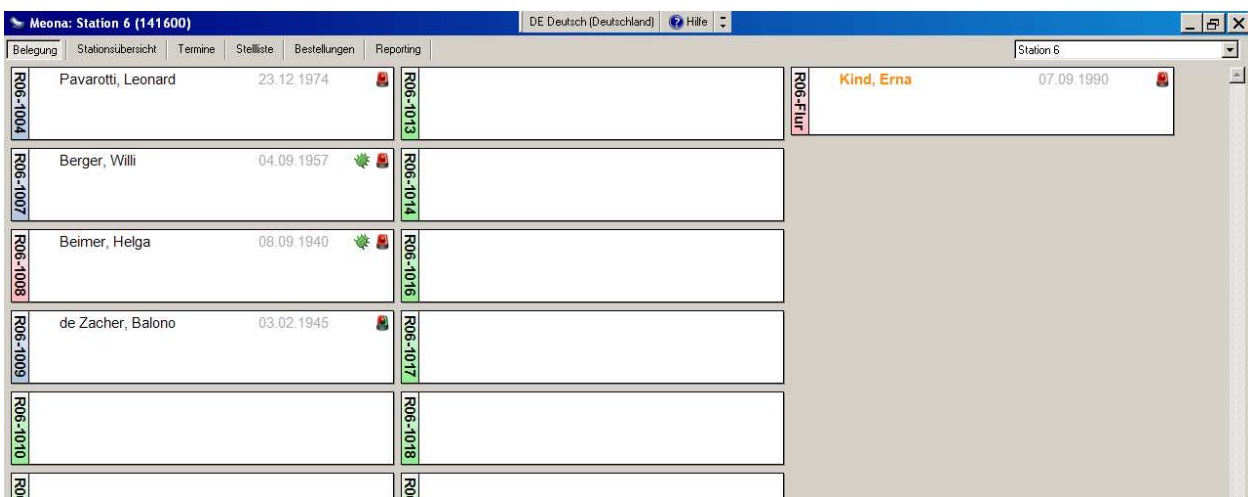


Abbildung 10: Screenshot eines Ausschnitts der Stationsübersicht in MEONA mit fiktiven Patienten aus dem Testsystem.^[28]

Im Stationsfenster (Abb. 10) zeigt sich ein Überblick über die Zimmer der Station und die aktuellen Patienten auf der Station. Die farbliche Kennzeichnung am linken Rand des Zimmers zeigt an, ob es sich um ein Zimmer für männliche Patienten (blau), für weibliche Patienten (rosa) oder ein unbelegtes Zimmer (grün) handelt. Der grüne „Käfer“ am rechten Rand eines Zimmers erscheint, wenn für den entsprechenden Patienten eine ansteckende Infektion dokumentiert wurde. Die rote Lampe im gleichen Bereich zeigt eine Änderung der Medikation an, die noch nicht durch eine Pflegekraft gegengezeichnet wurde.

Die Medikationskurve

Durch das Auswählen eines Patienten gelangt man in dessen Medikationskurve (Abb. 11).

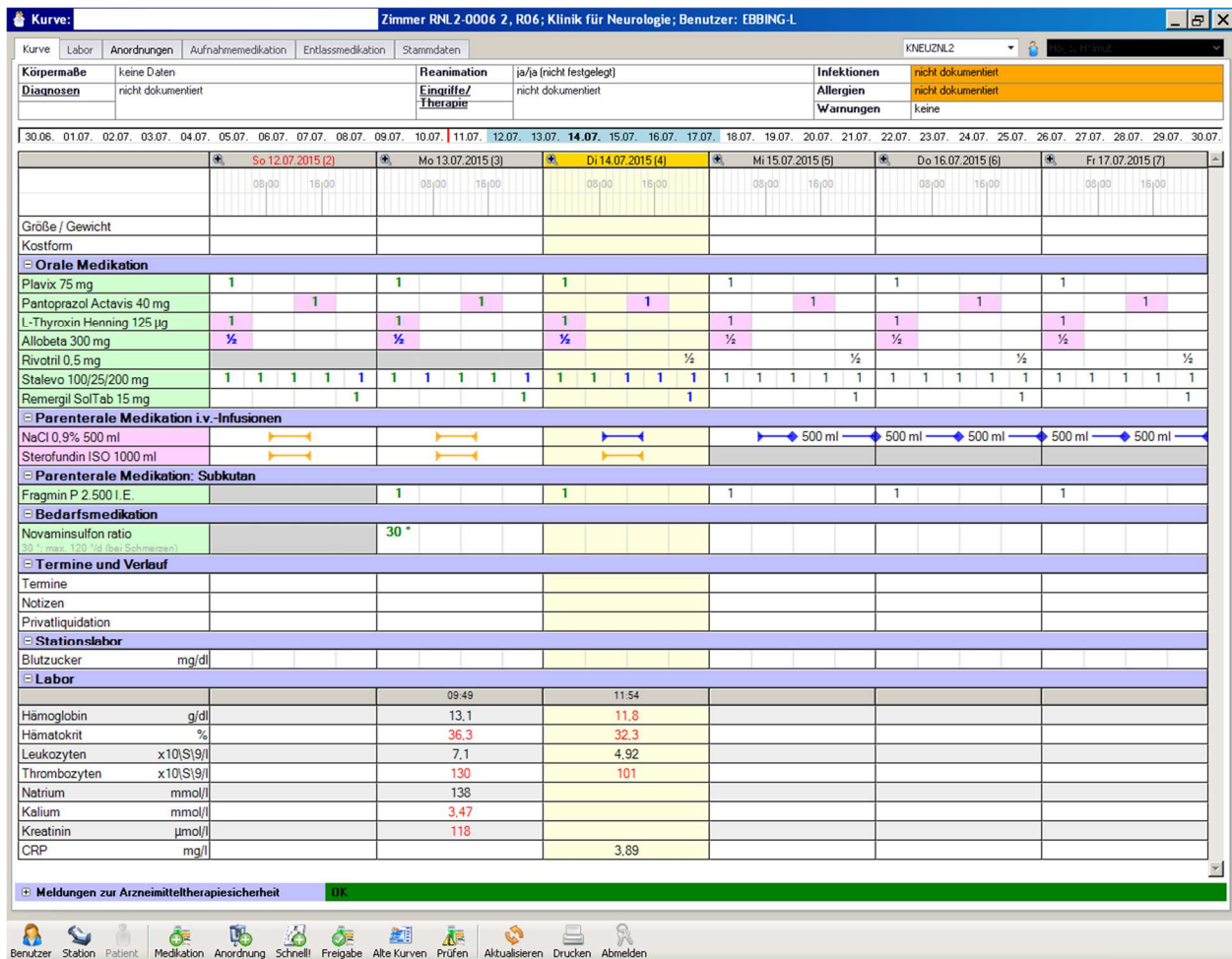


Abbildung 11: Screenshot einer Medikationskurve in MEONA. Die Stammdaten des Patienten wurden ausgeblendet.

In der obersten Zeile der Kurve finden sich administrative Angaben zum Patienten, wie dessen Name, sein Geburtsdatum, die Klinik und der aktuelle MEONA-Nutzer. Darunter könnten klinisch relevante Daten (z.B. Diagnosen) eingetragen werden. Das Feld Allergien am rechten oberen Rand ist orange hinterlegt, bis dort eine Angabe gemacht wurde. Darunter ist eine Zeitleiste dargestellt, mit der ein beliebiges Datum aufgerufen werden kann. Der rote Strich in der Zeitleiste markiert den Anfangstag der Medikationskurve, der in der Regel mit der Aufnahme übereinstimmt. Die Medikation wird darunter nach Applikationsformen sortiert angezeigt, mit der Bezeichnung des Arzneimittels auf der linken Seite und dem Dosierschema in den Tagesspalten rechts. Die Ordnung innerhalb einer Spalte der gleichen Applikationsform erfolgt nach ATC-Code. Der aktuelle Tag ist gelb markiert. Die Farbkennzeichnung der Medikationsbezeichnung zeigt an, welche Berufsgruppe die Medikation verordnet hat. Pflegerisch angeordnete Medikamente erscheinen rosa (in Abb. 11: z.B. NaCl 0,9 % 500 ml), ärztlich angeordnete oder freigegebene Medikation erscheint grün, durch einen Apotheker eingetragene Medikation ist lila hinterlegt und wird ein Medikament durch einen Arzt und einen Apotheker vidiert, so erscheint dies

weiß hinterlegt. Rosa hinterlegte Felder der Medikationsdosen in den Tagesspalten bedeuten, dass für dieses Medikament zusätzliche Einnahmehinweise z.B. zur Kombination mit Mahlzeiten vorhanden sind. Durch das Führen der Maus auf dieses Feld erscheint die Information in einem Tooltip. Eine blaue Zahl in den Tagesspalten bedeutet, dass diese Dosis gestellt wurde, eine grüne Zahl bedeutet, dass die Dosis verabreicht wurde und wird eine Dosis nicht appliziert und entsprechend dokumentiert, erscheint sie als durchgestrichene Zahl. Pausierte Arzneimittel erscheinen in der Medikationsspalte links, ihr Dosierschema in den Tagesspalten erscheint allerdings grau und in Klammern. Selbstmedikation wird in einer entsprechend bezeichneten Zeile aufgeführt, das Dosierschema in den Tagesspalten wird kursiv angezeigt. Unterhalb des Medikationsbereiches können gemessene Blutzuckerwerte eingetragen werden. Ist ein Insulin Nachspritzschema verordnet, können dann automatisch die zu gebenden Insulineinheiten berechnet werden. Darunter werden ausgesuchte Laborwerte angezeigt, die automatisch aus dem Laborprogramm in ORBIS exportiert werden. Die Kurve schließt mit einem Balken mit „Meldungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit“ ab. Ist dieser grün hat die Medikationsprüfung durch das CDSS keine relevanten Warnhinweise ergeben. Bei einem gelben Balken werden durch Anklicken des Balkens relevante Meldungen angezeigt.

Die Arzneimittelverordnung

In den Abbildungen 12, 13 und 14 ist anhand exemplarischer Screenshots die Verordnung eines festen oralen Arzneimittels in MEONA gezeigt. Abbildung 15 gibt eine Übersicht über die Darstellung der Warnmeldungen des CDSS während der Verordnung und anschließend in der Medikationskurve.

Über das Feld „Medikation“ am unteren Rand der Medikationskurve öffnet sich ein Verordnungsfeld (Abb. 12).

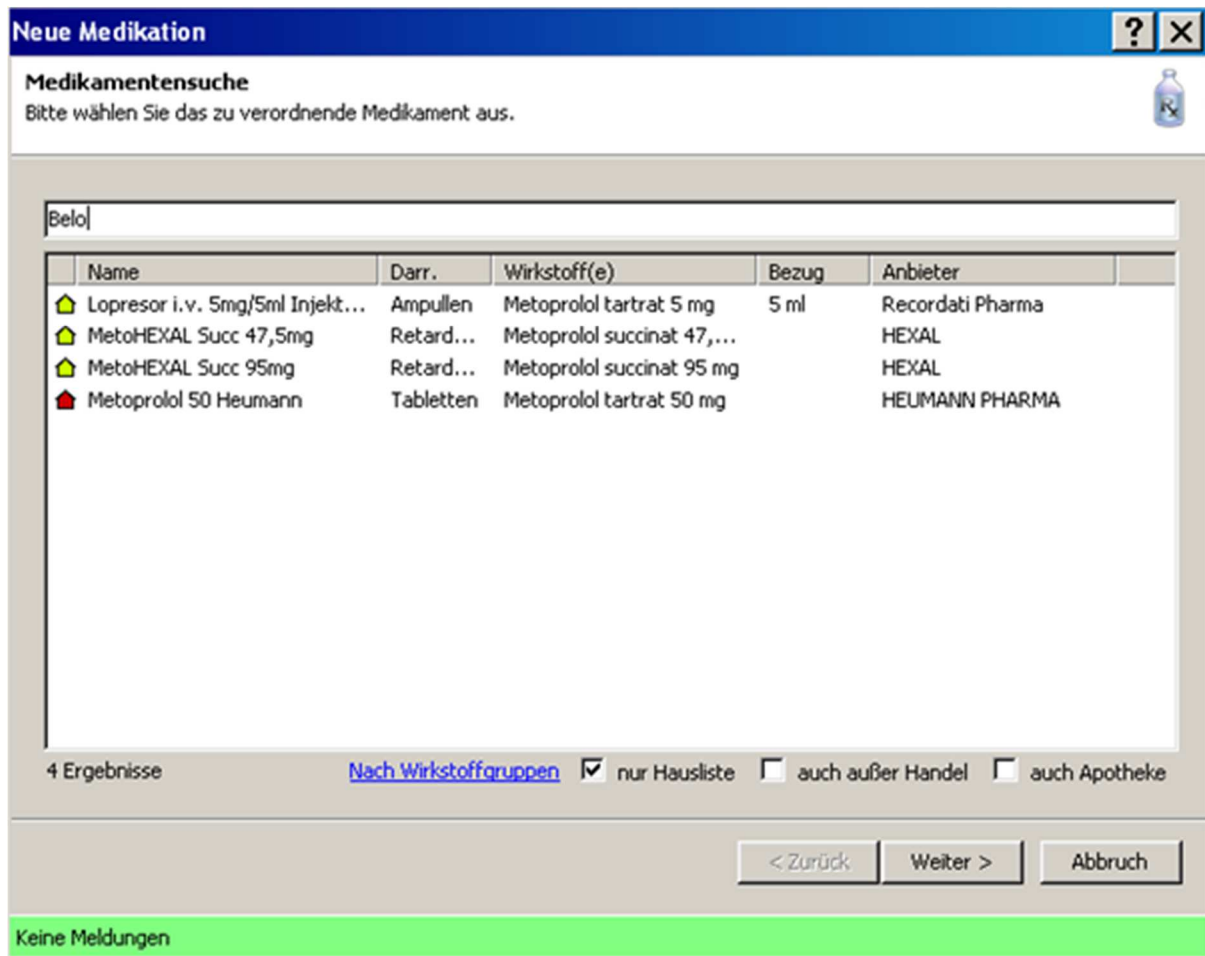


Abbildung 12: Screenshot der Verordnung eines neuen Medikamentes in MEONA.

Bei der Eingabe eines Wirkstoffs oder Handelsnamen, wie in diesem Beispiel „Beloc Zok“, werden automatisch die auf der Hausliste befindlichen Präparate angezeigt. Durch ein Entfernen des Hakens bei „nur Hausliste“ können allerdings auch Arzneimittel eingetragen werden, die der Patient selber mitgebracht hat oder die über Sonderanforderung bestellt werden müssen. In den weiteren Schritten müssen genaue Angaben zum Dosierschema gemacht werden, bevor das Medikament in die Kurve übernommen werden kann.

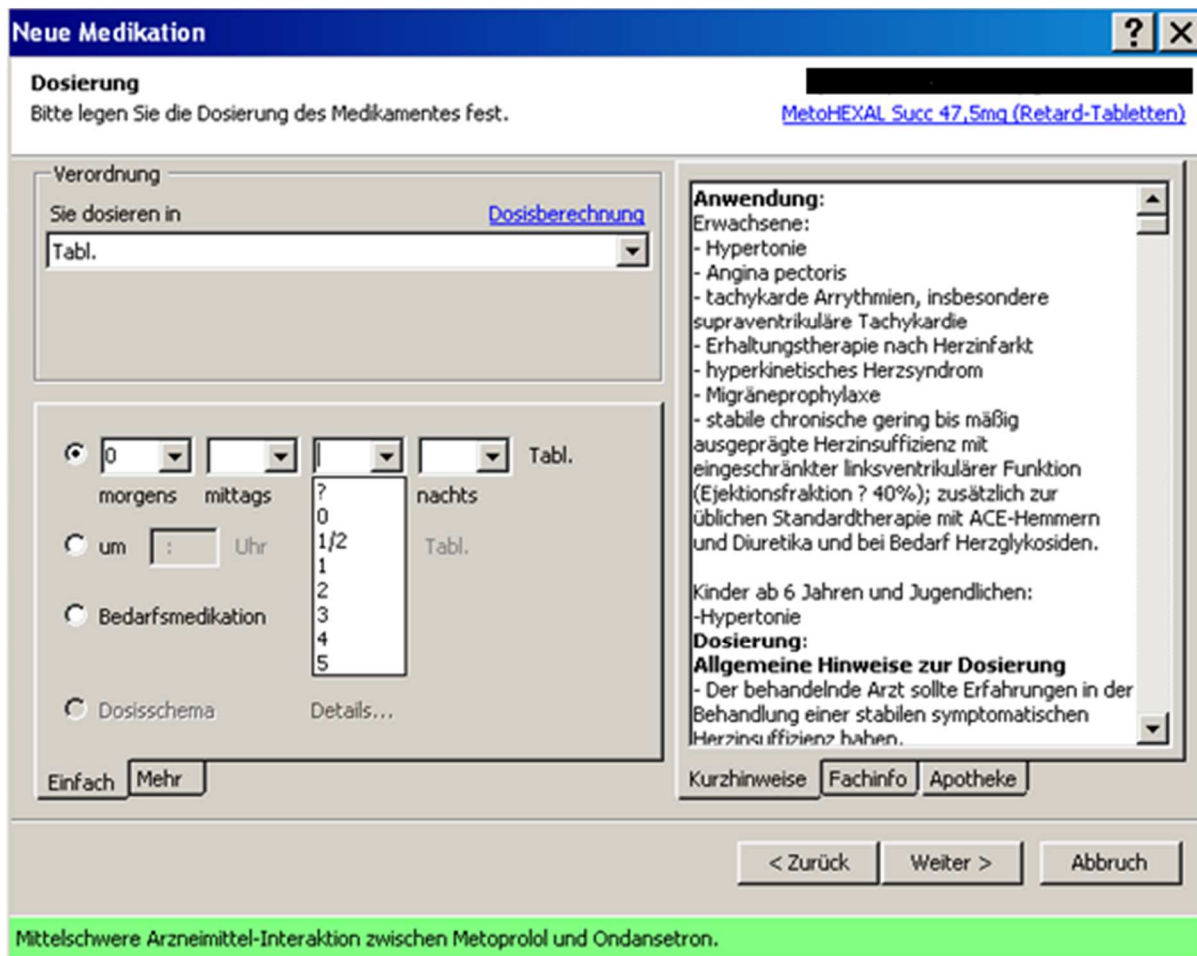


Abbildung 13: Screenshot der Verordnung des Dosierschemas eines Medikamentes in MEONA.

Über ein Dropdown-Menü lässt sich auswählen in welcher Form ein Arzneimittel dosiert werden soll, z.B. in der Anzahl Tabletten oder in mg. Darunter muss ein Dosierschema eingegeben werden, über die direkte Eingabe oder das Dropdown-Menü. Das „?“ dient als Platzhalter bei einer Medikation, die tagesindividuell dosiert werden muss, z.B. Marcumar Tabletten, oder wenn die Dosierung noch unklar ist. Bei Auswahl der Bedarfsmedikation kann die gewünschte Einzel- und Tagesmaximaldosis eingegeben werden. Komplexe Dosierschemata mit mehr als vier Mal täglichen Gaben des Arzneimittels oder abweichenden Einnahmezeitpunkten von den Standardzeiten der Station können über den Reiter „Mehr“ erfasst werden. Auf der rechten Seite des Fensters wird dem Verordnenden ein Ausschnitt aus der Fachinformation als Kurzhinweis angezeigt, die gesamte Fachinformation kann aber auch über einen Reiter abgerufen werden.

Neue Medikation ? X

Gültigkeit und Details
Legen Sie die Gültigkeit Ihrer Verordnung fest und bestimmen Sie weitere Details.

MetoHEXAL Succ 47,5mg
(Retard-Tabletten)

Gültigkeit | Besonderheiten | Freier Verordnungstext

Gültig von

heute
 morgen
 Datum: 14.07.2015
Uhrzeit: 14:32

Gültig bis

unbegrenzt
 Tage: 1
 Datum: 14.07.2015
Uhrzeit: 23:59:59

Muster

täglich alle 3 Tage
 nur an folgenden Wochentagen: Mo-Mi-Fr Di-Do-Sa
 Montag Dienstag Mittwoch
 Donnerstag Freitag Samstag Sonntag
 Erweiterte Verordnung Details

Hinweise

Patient nimmt Medikation selbst
 Bitte Rücksprache vor Gabe
 Bitte Einnahme überwachen
 Aktuell pausiert

[Verlaufseintrag erzeugen...](#)

< Zurück Fertigstellen Abbruch

Keine Meldungen

Abbildung 14: Screenshot der Verordnung der Gültigkeit der Anordnung eines neuen Medikamentes.

In dem folgenden Feld kann festgelegt werden, ab wann das Medikament eingenommen und ob es nur eine begrenzte Zeit eingenommen werden soll. Die Gabe kann auf ausgewählte Wochentage festgelegt werden. Zusätzlich gibt es einen Reiter mit der Möglichkeit einen freien Verordnungstext einzugeben.

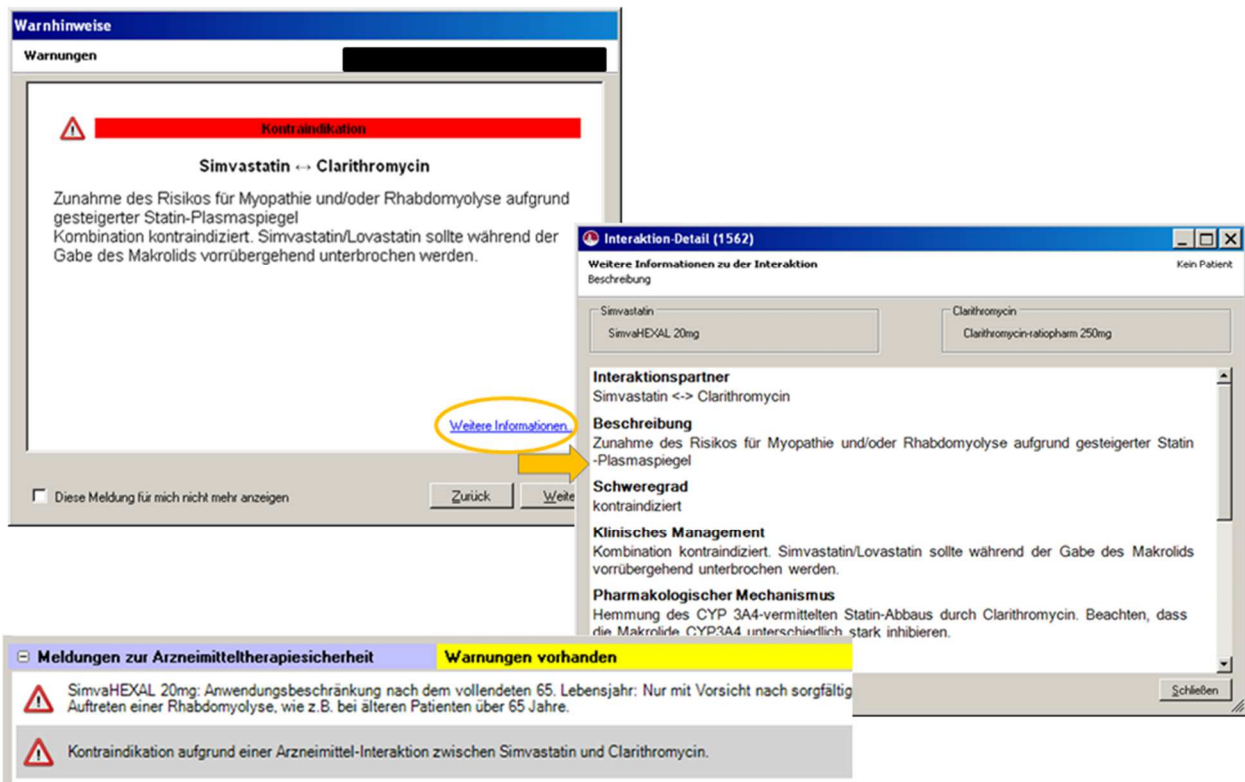


Abbildung 15: Screenshots der Warnhinweise des CDSS in MEONA am Beispiel einer Interaktion zwischen Simvastatin und Clarithromycin.^[29]

Kommt es bei einer Verordnung zu einer Warnmeldung durch das CDSS, so wird diese als Warnhinweis direkt im Anschluss an die Verordnung angezeigt. Über „weitere Informationen“ werden die Details hinter der Warnmeldung angezeigt. Die Warnmeldung muss aktiv über die Schaltfläche „Weiter“ geschlossen werden. Es besteht auch die Möglichkeit einen Haken bei „Diese Meldung für mich nicht mehr anzeigen“ zu setzen, um benutzerindividuell Warnmeldungen auszuschalten und somit das so genannte „over-alerting“ (s. Kapitel 2.5.6) zu vermeiden. Der unterste Ausschnitt in Abbildung 15 zeigt die Anzeige der Warnhinweise in der Medikationskurve im Bereich „Meldungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit“. Die Sicherheitsmodule, die das CDSS in MEONA umfasst, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Sicherheitsmodule des CDSS in MEONA^[28] und die der Information zugrunde liegenden Datenbanken^[30].

| Sicherheitsmodul/Inhalt | Datenbank | Herausgeber | Aktualisierung |
|--|---|--|---|
| Allergien und Kreuzallergien; Indikationsbeschränkungen aufgrund Alter/Geschlecht | CAVE | Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker | quartalsweise |
| Arzneimittelinteraktionen (mehr als 31.000 Wechselwirkungen basierend auf aktueller Literatur) | Interaktionen | MEONA GmbH | quartalsweise |
| Hinweise zur Zubereitung von Parenteralia und physikalische Inkompatibilitäten in parenteralen Zubereitungen | Inkompatibilitäten | MEONA GmbH | quartalsweise |
| Prüfung von Diagnosen und laborwertbasierten Kontraindikationen | Kontraindikationen | MEONA GmbH | quartalsweise |
| Informationen zur Einnahme der Präparate | Mahlzeiten | MEONA GmbH | quartalsweise |
| Empfohlene Dosierungen nach Fachinformation, Maximaldosierung mit Berücksichtigung der Nieren- und Leberfunktion | Maximaldosierungen | MEONA GmbH | halbjährlich |
| Teilbarkeit und Sondengängigkeit | Fachinformation, Identa, Teilbarkeiten | Dosing GmbH | quartalsweise |
| Sicherheitsinformationen wie Rote-Hand-Briefe, Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts, EMA und FDA-Informationen | Rote-Hand-Briefe | MEONA GmbH | quartalsweise |
| Medikation im Alter (PRISCUS/FORTA-Liste) | PRISCUS-Liste | MEONA GmbH | nach Bedarf |
| Schwangerschaft und Stillzeit | Schwangerschaft und Stillzeit | MEONA GmbH | jährlich |
| Monographien zur Verwendung bei Leber- und Niereninsuffizienz | Leber- und Niereninsuffizienz | MEONA GmbH | nach Bedarf |
| Medikationsstammdaten, Packungen, Preise etc. | ABDAMED | Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker | alle 3 Monate, Preisänderungs- dienst 14tägig |
| Extraktion relevanter Inhaltsstoffe für Arztbriefe, Tabellen, verbesserter Kurventext und Übermittlung zur Abrechnung | Inhaltsstoffe | MEONA GmbH | monatlich |

Einpflegen der Zusatzentgelt- und NUB-Informationen (Neue Untersuchungs- und Behandlungsformern)

Zusatzentgelt-
 informationen

MEONA GmbH

jährlich

Trotz Unterstützung und Warnungen durch das Programm bleibt die Verantwortung für die korrekte Verordnung bei dem verordnenden Arzt. Dies wird dem Anwender mittels Disclaimer mitgeteilt, der vor der erstmaligen Anwendung des Programms als zur Kenntnis genommen markiert werden muss.

Der Stellprozess

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten die zu stellende Medikation anzuzeigen. Die Medikation kann direkt aus der Medikationskurve (Abb. 11) gestellt werden. Diese kann auch ausgedruckt werden. Alternativ kann die Medikation aus einer Stellliste (Abb. 17) oder aus dem „Visuellen Dispenser“ (Abb. 18) gestellt werden. Zu der zweiten und dritten Option gelangt man über die Stationsansicht (Abb. 10) und den Reiter „Stellliste“ (Abb. 16).

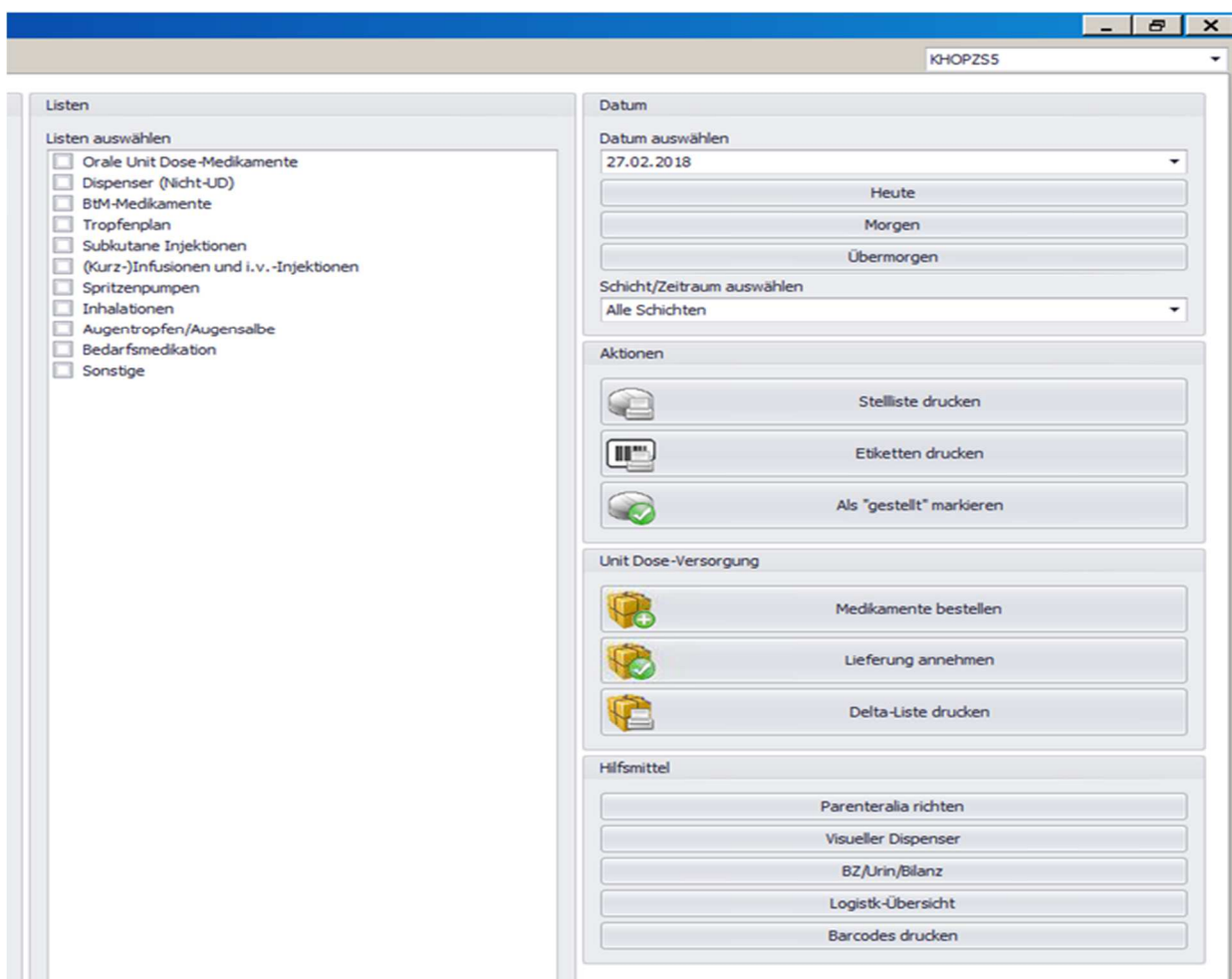


Abbildung 16: Screenshot eines Ausschnitts des Reiters "Stellliste" in MEONA.

Dort lässt sich auswählen, ob die zu stellende Medikation für die gesamte Station oder für einzelne Patienten angezeigt werden soll. Dann erfolgt die Auswahl der zu stellenden Arzneimittel als Einzel- oder Mehrfachauswahl der folgenden Listen: Dispenser, BTM-Medikamente, Tropfenplan, subkutane Injektionen, Infusionen, Spritzenpumpen, Inhalationen, Bedarfsmedikation oder „Sonstige“. Zusätzlich müssen das Datum und die Schichten, für die die Medikation gestellt werden sollen, ausgewählt werden. Voreingestellt ist immer das aktuelle Tagesdatum. Über ein Feld „Stellliste drucken“ kann die ausgewählte Stellliste am Computer angezeigt oder im Anschluss ausgedruckt werden.

| Orale Unit Dose-Medikamente - Stellliste | | 27.02.2018 | | | |
|---|-------|--|-------|-------|-------|
| | | 08:00 | 12:00 | 18:00 | 22:00 |
| | | R05-08 2, R08 | | | |
| Xarelto 15mg Rivaroxaban Filmtabletten | Pause | - | - | - | - |
| | | zu den Mahlzeiten | | | |
| | | R05-09 1, R09 | | | |
| Bicalutamid Winthrop 50mg Bicalutamid Filmtabletten | 1 | - | - | - | - |
| | | <i>Verordnung nicht freigegeben, Patient nimmt Medikament selbst</i> | | | |
| Diclac 75mg ID Diclofenac natrium Retard-Tabletten | 1 | - | 1 | - | - |
| | | vor den Mahlzeiten | | | |
| Pantoprazol-Actavis 40mg Pantoprazol natrium-1,5-Wasser Tabletten, magensaftresistent | 1 | - | - | - | - |
| | | vor den Mahlzeiten | | | |
| | | R05-09 1, R09 | | | |
| Amlodipin HEXAL 5mg Amlodipin besilat Tabletten | - | - | 1 | - | - |
| | | entspr. Amlodipin Dexcel | | | |
| BicaNorm Natriumhydrogencarbonat Tabletten, magensaftresistent | - | - | 2 | - | - |
| | | entspr. Doxazosin Cor 1A | | | |
| Doxacor 2mg Doxazosin mesilat Tabletten | - | - | 2 | - | - |
| | | entspr. Magnetrans forte | | | |
| Magno sanol 150mg Magnesiumoxid, schweres Kapseln | - | 1 | 1 | - | - |
| | | entspr. Metoprolol Succ.TAD | | | |
| MetoHEXAL Succ 95mg Metoprolol succinat Retard-Tabletten | - | - | 1 | - | - |
| | | entspr. Myfortic | | | |
| Myfortic 360mg Mycophenolat natrium Tabletten, magensaftresistent | - | - | 1 | - | - |
| | | entspr. Tacrolimus AL, nüchtern | | | |
| Prograf 1mg Tacrolimus-1-Wasser Kapseln | - | - | 7 | - | - |

Abbildung 17: Screenshot eines beispielhaften Ausschnitts aus der Stellliste „Dispenser“ in MEONA.

Der linken Spalte der Stellliste ist die Bezeichnung, die Stärke des Arzneimittels und die Darreichungsform des Arzneimittels zu entnehmen. In der rechten Spalte ist das Dosierschema angegeben sowie weitere Hinweistexte, z.B. die Einnahme in Bezug auf Mahlzeiten und die entsprechenden Präparate der Hausmedikation, wenn diese durch MEONA auf die Hausliste umgestellt wurde. Auch die Hinweise, dass Medikamente nicht ärztlich freigegeben sind oder vom Patienten selbst eingenommen werden und deswegen nicht zu stellen sind, werden in diesem Feld angezeigt.

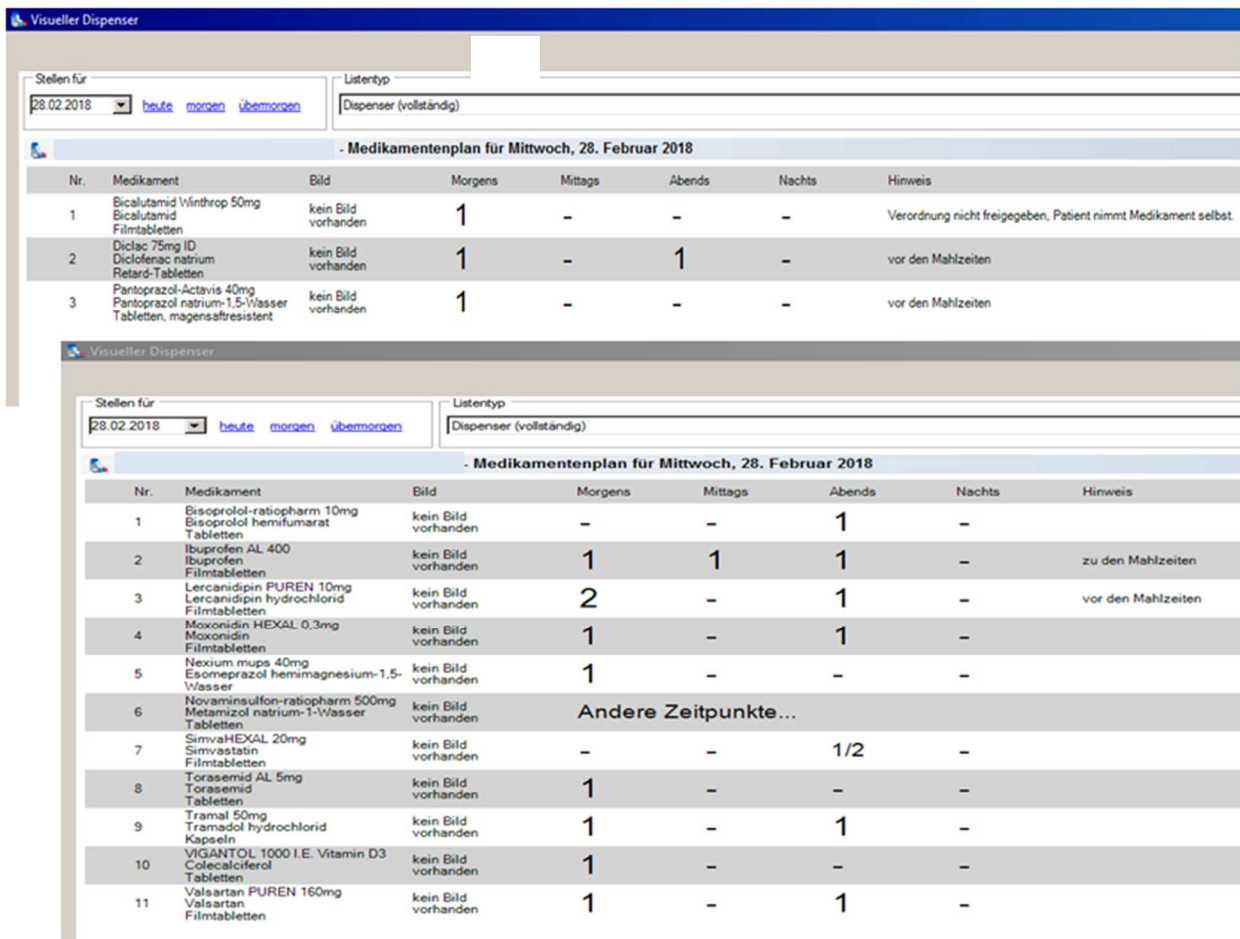


Abbildung 18: Screenshot "Visueller Dispenser" am Beispiel zweier Patienten.

Über das Feld „Visueller Dispenser“ unter dem Reiter „Stellliste“ (Abb. 16) kann eine weitere Stellvorlage zum Stellen oraler Medikation ausgewählt werden (Abb. 18). Angezeigt wird die Medikation eines Patienten. Nicht gezeigt werden Medikamente, die in die Stellliste „Sonstige“ eingeordnet werden, wie Granulate und Brausetabletten. Diese werden allerdings auf bestimmten Stationen zusammen mit dem Dispenser gestellt. Hinweise wie der „Patient nimmt Medikament selbst“ werden im rechten Bereich des visuellen Dispensers angezeigt. Sind abweichende Einnahmezeitpunkte zu den Standardeinnahmezeitpunkten hinterlegt, so werden diese hier nicht korrekt angezeigt, sondern durch die Worte „Andere Zeitpunkte...“ markiert.

2.1.3.2 Einführungsprozess

Bereits 2013 wurde mit der Bildung des Projektteams MEONA begonnen, das sich aus Ärzten, Pflegepersonal und Apothekenmitarbeitern des Campus Kiel und des Campus Lübeck zusammensetzt und campusübergreifend durch die Mitarbeiter der IT und den Personalrat ergänzt wird.^[29]


Durch die MEONA GmbH wurden zunächst ausgewählte Apotheker, IT-Mitarbeiter und Pflegekräfte als *Keyuser* geschult. Die IT-*Keyuser* schulten im Anschluss andere IT-Mitarbeiter. Vor der Einführung der Software auf den Stationen wurde das pflegerische und ärztliche Personal der nächsten anzuschließenden Stationen in einer 2,5 stündigen Schulung im IT-Schulungsraum mit anschließendem Übungsbeispiel durch *Keyuser*-Apotheker geschult. Es wurden jeder Station mehrere Schulungstermine angeboten um jedem Mitarbeiter die Möglichkeit zu geben an einem Termin teilzunehmen. Für die unterschiedlichen Berufsgruppen wurden unterschiedliche Schwerpunkte in der Schulung gesetzt (Abb. 19). Erst nach der Schulung wird ein Mitarbeiter für die Nutzung von MEONA durch die IT-Mitarbeiter freigeschaltet. Die *Keyuser*-Pflegekräfte unterstützen ihre Kollegen im täglichen Arbeiten mit dem System mit ihrem intensivierten Wissen.

| | Pflege | Keyuser Pflege | Arzt | Apotheker | Sonstige, z. B. Controller |
|---|--------|----------------|------|--------------------|----------------------------|
| Absprung Orbis, Aufbau Meona | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Beginn einer Patientenkurve in Meona | ✓ | ✓ | (✓) | (✓) | |
| Aufnahmemedikation (inkl. Erfassung, Umsetzung) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | |
| Ärztliche Verordnung in Meona <ul style="list-style-type: none"> • oral • Bedarf, Selbstmedikation • i.v. / (parenteral) • Validatoren (inkl. Bezug auf Laborwerte) | | | ✓ | ✓ | |
| Übertragung der ärztlichen Anordnung in Meona (Backup) <ul style="list-style-type: none"> • oral • Bedarf, Selbstmedikation • i.v. / (parenteral) • Validatoren (inkl. Bezug auf Laborwerte) | ✓ | ✓ | | | |
| Vertiefung: <ul style="list-style-type: none"> • Spezielle Medikamente: BTM, Zyto, ZE, NUB • Abruf von Arzneimittelinformationen • Überprüfung Sondengabe: Zugang legen • Verordnungsvorlagen | | ✓ | | ✓ | (✓) |
| Vidierung von pflegerisch übertragenen ärztlichen Anordnungen (Backup) | (✓) | (✓) | ✓ | ✓ | |
| Validierung durch Apotheker | (✓) | (✓) | (✓) | inkl. Durchführung | |
| Ausdruck der Kurve (Backup) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | |
| Darstellung von An- bzw. Verordnungen in Kurve | | | | | ✓ |
| Stellen | ✓ | ✓ | (✓) | (✓) | |
| Dokumentation Verabreichen inkl. Chargendoku, Mengenkalkulator | ✓ | ✓ | ✓ | (✓) | (✓) |
| Entlassmedikation » Arztbriefschreibung | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | |
| Schließen / Mitgabe einer Patientenkurve in Meona | ✓ | ✓ | (✓) | (✓) | |
| Qualitätssicherung / (Beinahe-)Fehler | (✓) | ✓ | ✓ | ✓ | |
| Support durch Apotheke / IT | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Abbildung 19: Inhalte der MEONA Endanwenderschulung nach Berufsgruppen, Stand 01/2014 (Quelle: interne Dokumente der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel).

Durch ein agiles Programmierkonzept werden gewünschte Änderungen während der Einführungsphase in das Programm eingearbeitet. Die Krankenhausapotheke bildet dabei die kommunikative Schnittstelle zwischen den Wünschen der Stationen und den Programmierern.

Mit der Implementierung der elektronischen Verordnungssoftware MEONA wurde im April 2014 auf zwei Pilotstationen begonnen. Ausgewählt wurden die Station B3 für Pneumologie, Rheumatologie und Allgemeine Innere Medizin und die Station 3 der Klinik für Innere Medizin I, einer Station mit gastroenterologischem und kardiologischem Schwerpunkt. Beide Stationen waren bereits vor der Einführung von MEONA an ein elektronisches Verordnungs system namens ATC-Host (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) angeschlossen. Die klinische Evaluierung der Pilotierung von MEONA durch die Ärzte und Pflegekräfte der Station B3 und der Station 3 war überwiegend positiv und ist im Anhang dargestellt. Die weitere Einführung von MEONA erfolgte schrittweise. Die Reihenfolge der Einführung ergibt sich aus dem Patientenfluss zwischen den Stationen. Die Anschlusszeitpunkte werden nach personellen Kapazitäten des MEONA-Teams der Krankenhausapotheke festgelegt. Es muss ausreichend Personal vorhanden sein, um die gesamte Belegschaft der Station vor dem Anschluss termin zu schulen und um die Einführung ausreichend intensiv zu betreuen. Alle Normalstationen sollten an das System angeschlossen werden, ausgenommen sind Funktionsbereiche wie OPs und Intensivstationen. Nach dem *Rollout* plan entspricht dies insgesamt 50 Stationen, die in 47 Einführungsschritten an MEONA angeschlossen werden. In Abbildung 20 ist der Stand des *Rollouts* zu Beginn der Studie im März 2015 gezeigt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns mit der Datensammlung auf der N2 waren bereits acht Stationen an das System angeschlossen.

|  ANLAGEN | | | | | | | DATUM: 26.11.2014 | SEITE: 1 von 1 |
|---|---|--|---|--|---|--|----------------------|-------------------|
| Anlage 400: Stand des Rollouts am Campus Kiel | | | | | | | KAPITEL: Anlagen | VERSION: 0 |
| ISPS Anästhesie | OPZ 2 ACh, Uro Chirurgie | OPZ 3 Ach Chirurgie | OPZ 5 ACh, Uro, Unfall Chirurgie | OPZ 4 Unfall Chirurgie | A2 HG Chirurgie | A3 IMC, Ach Chirurgie | | |
| A4 HG Chirurgie | A5 HG Chirurgie | A6 HG Chirurgie | Derma St. 1 Tagesklinik Dermatologie | Derma St. 2 Operative Dermatologie | Derma St. 4 Allgemeinstation Dermatologie | Derma St. 5 Privatstation Dermatologie | | |
| GYN 1 Frauenheilkunde/ Geburtshilfe | GYN 3,6,7 Frauenheilkunde/ Geburtshilfe | GYN 11 Frauenheilkunde/ Geburtshilfe | KreisSaal Frauenheilkunde/ Geburtshilfe | HNO St. 2 HNO | HNO St. 3 HNO | B2 Innere, Neuro, Onko | | |
| B3 Innere | B4 Innere, Onko | B5 Innere | B6 Innere | KMT Innere | Notaufnahme Innere | St. 3 Innere / Kardiologie | | |
| St. 5 K Kardiologie | St. 7 Kardiologie | MKG St. 1+2 Mund- /Kiefer- / Gesichtschirurgie | MKG St. 3 Mund- / Kiefer- / Gesichtschirurgie | St. 6 a Nephrologie (Dialyse) | St. 6 b/c Nephrologie | NC2 Neurochirurgie | | |
| NC3 Neurochirurgie | N2 Neurologie | N3 Neurologie | N4 = Ortho BG2 | Augen St. 1 Ophthalmologie | Augen St. 2 Ophthalmologie | Strahlen Betten Strahlen | | |
| AK Pädiatrie | M1 Pädiatrie | M2 Pädiatrie | NP Pädiatrie | SN Pädiatrie | | | | |

■ : angeschlossen an Meona

Abbildung 20: Übersicht über den Stand des *Rollouts* am Campus Kiel am 26.11.2014 (Quelle: Intranet UKSH).

Vor der Einführung der Software auf einer Station wurde zunächst ein Vorgespräch durch die Apotheker mit Vertretern des ärztlichen und des pflegerischen Personals geführt, in dem mit Hilfe eines standardisierten Erfassungsbogens folgende Informationen abgefragt wurden: Die Anzahl der Pflegekräfte, Assistenzärzte und Oberärzte nach Fachabteilung und deren Kontaktdaten; die Zeiten, zu denen Medikamente vom Verordnungsbogen in die Kurven übertragen werden; die Stellzeiten und die Anzahl der stellenden Pflegekräfte; die Standardzeiten für die Verabreichung von Medikamenten; die Schichteinteilung der Ärzte und die Visitenzeiten; Angaben zur bisherigen Übertragung der Medikation in die Entlassbriefe und die Wege des Patienten bei der Aufnahme und bei Verlegungen. Die Kenntnisse der genauen Prozesse auf der Station ermöglicht eine Anpassung des Schulungs- oder Implementierungskonzepts. Zusätzlich wurden die Standorte aller Computer und Drucker notiert und die Dienstpläne der Ärzte und des Pflegepersonals für die Einführungswoche kopiert, um sicherzustellen, dass alle Mitarbeiter rechtzeitig vor dem ersten Arbeiten mit MEONA geschult werden konnten.

Der Einführungsprozess auf einer Station begann in der Regel am ersten Wochentag durch die Übertragung der gesamten aktuellen Medikation aller Patienten aus den Papierkurven in die Verordnungssoftware MEONA durch Apotheker und Pharmazeutisch-technische Assistenten mit Hilfe des Vier-Augen-Prinzips. Anschließend wurde auf dem Anordnungsblatt notiert, dass die Medikation in MEONA übertragen wurde. Weitere Verordnungen an diesem Tag wurden weiterhin auf Papier gemacht und am kommenden Morgen vor der ärztlichen Visite durch die Apotheker in MEONA übertragen. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Medikation ausschließlich in MEONA weitergeführt. Für die kommenden zwei Tage hielt sich durchgehend ein Team aus Apothekenmitarbeitern auf der Station auf, um sowohl das ärztliche Personal bei der Medikationsverordnung, als auch das pflegerische Personal bei der Arbeit mit MEONA zu begleiten. Zur Unterstützung des Personals in der Nachtschicht gab es einen telefonischen Rufdienst. Stationsindividuell, entsprechend dem benötigten Maß an Unterstützung, wurde auch über den dritten Anschlussstag hinaus einmal täglich die Station durch einen Apotheker besucht und Fragen zu MEONA beantwortet. Auch im Anschluss an die intensive Betreuung während der Einführungstage bestand weiterhin ein 24-stündiger telefonischer „MEONA“-Rufdienst, der durch einen Apotheker betreut wurde. Zusätzlich erhielt jede Station einen Ordner, in dem eine Übersicht über das Farbkonzept der Medikationskurve, die Schulungsunterlagen, die Kontaktdaten der geschulten *Keyuser* und das Ausfallkonzept abgeheftet waren. Der Ordner wurde so platziert, dass er jederzeit durch jeden Mitarbeiter schnell zugänglich war.

2.1.4 Ausgewählte Stationen

Die folgenden Angaben zu der Anzahl an ärztlichem und pflegerischen Personal sowie die Beschreibung der stationären Besonderheiten im Medikationsprozess, basieren auf mündlichen Aussagen der pflegerischen Teamleitung oder anderer Pflegekräfte der Station oder den Protokollen des Vorbereitungsgesprächs zur Implementierung von MEONA durch die Krankenhausapotheker des UKSHs.

2.1.4.1 Klinik für Neurologie, Station N2

Klinik für Neurologie UKSH, Campus Kiel

Arnold-Heller-Str. 3, Haus 41

24105 Kiel

Die Klinik für Neurologie am Campus Kiel verfügt über 87 Betten, die sich auf zwei Allgemeinstationen mit 54 Betten, eine neurogeriatrischen Station mit 10 Betten und eine Intensiv-, Intermediate Care- und Schlaganfallstation mit 23 Betten aufteilen. Im Jahr 2016 wurden in der Klinik für Neurologie im UKSH am Campus Kiel ca. 4.000 Patienten stationär behandelt.

Die Behandlungsschwerpunkte der Klinik liegen bei der Diagnostik und Behandlung von Bewegungsstörungen wie der Parkinson-Krankheit, Tremor und Dystonien, Schmerzerkrankungen wie neuropathische Schmerzen, Kopf- und Gesichtsschmerzen, Schlaganfallerkrankungen, Epilepsien, neuromuskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des autonomen Nervensystems, Demenzerkrankungen, Neuroimmunologie und Multiple Sklerose.^[31]

Die Station N2 ist eine der beiden Allgemeinstationen und verfügt über 24 Betten in 12 Zimmern. Die Ärzte der neurologischen Stationen rotieren häufig. Wochentags sind zwischen vier und sechs Stationsärzte für die Betreuung der Patienten verantwortlich. Am Wochenende wird die Station durch einen Arzt betreut. Insgesamt 16 examinierte Pflegekräfte arbeiten auf der Station, die durch eine Pflegehelferin und eine Stationsassistentin unterstützt werden. In der Frühschicht von 6 bis 14 Uhr sind zwei bis drei Pflegekräfte im Dienst, in der Spätschicht von 13 bis 21 Uhr zwei Pflegekräfte und in der Nachtschicht eine Pflegekraft. Eine zusätzliche Pflegekraft, wird in einem Rhythmus von 14 Tagen, wechselnd auf der N2 und der N3 im Nachtdienst eingesetzt.

Während der ärztlichen Visite im Frühdienst werden die meisten medikamentösen Verordnungen gemacht. Durch das Ziehen eines schwarzen Reiters im Kardex des Patienten wird der Pflege eine neue handschriftliche Verordnung angezeigt, die anschließend durch die Pflegekräfte des Frühdiensts ausgearbeitet wird. Am Nachmittag findet eine weitere Visite der Patienten anhand ihrer Laborwerte statt, die so genannte „Kurvervisite“. Die feste orale Medikation wird im zweiwöchigen Rhythmus wechselnd in der Nachtschicht und in der Frühschicht gestellt, abhängig davon ob der Springer der Nachtschicht auf der N2 oder der N3 eingesetzt ist. Während der Nachtschicht wird die i.v. Medikation

für den gesamten Tag gerichtet, also bereitgestellt, und mit Etiketten mit dem Patientennamen versehen. Tropfen, Pflaster, Granulate und Brausetabletten werden zum Einnahmezeitpunkt anhand eines separaten Tropfentabletts gestellt. Das Tropfentablett ist ein Plastiktablett, welches in mehrere Fächer unterteilt ist. Für jeden Patienten mit entsprechender Medikation wird ein handgeschriebener Zettel in eines der Fächer gelegt. Subkutan zu injizierende Arzneimittel wie Dalteparin-haltige und Insulin-haltige Präparate werden zum Verabreichungszeitpunkt aus der Kurve gestellt. Die Namen der Patienten, bei denen eine subkutane Injektion verordnet ist, werden bei der Übergabe an die Pflegekräfte der nächsten Schicht weitergegeben. Sie sind nicht durch einen besonderen Reiter gekennzeichnet. Auch nach der Einführung von MEONA wird weiterhin das Tropfentablett genutzt. Intravenös zu verabreichende Medikation wird mehrmals täglich anhand der Stellliste gestellt.

In einer Arbeitsanweisung im Qualitätsmanagementhandbuch ist festgelegt, wer für die Ersteingabe der Medikation in MEONA verantwortlich ist. Bei einer elektiven Aufnahme oder bei der Aufnahme über die Notfallambulanz von Montag-Freitag zwischen 07:45 und 16:30 Uhr erfolgt die Verordnung durch den Stationsarzt. Die Medikation von Patienten, die nach 16:30 über die Notfallambulanz aufgenommen werden, wird durch das Pflegepersonal der Station eingegeben und am Folgetag durch den Stationsarzt validiert. Bei einer Aufnahme über die Notfallambulanz samstags, sonntags oder montags bis 07:45 erfolgt die Ersteingabe der Medikation durch den Dienstarzt. Bei Verlegungen von anderen Stationen im UKSH erfolgt die Ersteingabe durch das Pflegepersonal der übernehmenden Station. Die Validierung erfolgt durch den Stations- oder Dienstarzt.

2.1.4.2 Allgemeine, Unfall- und Urologische Chirurgie, Station OPZ 5

Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Klinik für Urologie und Kinderurologie

Arnold-Heller-Straße 3

24105 Kiel

Die Station 5 im OP-Zentrum (kurz OPZ 5) ist eine interdisziplinäre Wahlleistungsstation, die Patienten der Kliniken für allgemeine Chirurgie, für Unfallchirurgie und für urologische Chirurgie aufnimmt. Sie verfügt über insgesamt 37 Betten, die sich in 10 urologische, 17 allgemeinchirurgische und 10 unfallchirurgische Betten und auf 18 Zimmer aufteilen. Für die Betreuung der allgemeinchirurgischen Patienten stehen ein Chefarzt und drei Assistenzärzte, zur Betreuung der unfallchirurgischen Patienten ein Chefarzt und zwei Assistenzärzte und der urologischen Patienten ein Chefarzt, vier Oberärzte und ein Assistenzarzt zur Verfügung. Auf der Station arbeiten 23 examinierte Pflegekräfte und zwei Stationssekretärinnen.

Die meisten medikamentösen Verordnungen werden während der Visite der Patienten durch die verantwortlichen Chef- bzw. Oberärzte gemacht, die von Montag bis Freitag am frühen Morgen erfolgt. Die Ausarbeitung der Anordnungen und die Weiterführung der Kurven für den kommenden Tag erfolgt durch die drei Pflegekräfte des Frühdienstes. Häufig werden die Kurven auch durch die Stationssekretärinnen geschrieben. Am Nachmittag findet eine weitere Visite durch Assistenz- bzw. Oberärzte statt. Auch am Wochenende finden Chef- und Oberarztvisiten statt, allerdings nicht zu festen Visitenzeiten.

Die Aufnahme der Patienten der Unfallchirurgie erfolgt häufig durch Übernahme aus der zentralen Notaufnahme mit einem durch die dort verantwortlichen Ärzte geschriebenen Aufnahmeplan. Die Medikation des Aufnahmeplans wird dann durch die Pflege des OPZ 5 in die Kurve übernommen. Bei der Angabe „bitte Hausmedikation übernehmen“ hält die Pflege Rücksprache mit dem Patienten oder den Angehörigen und versucht die Medikation zu ermitteln, um sie anschließend in die Medikationskurve zu übertragen. Bei Unklarheiten wenden sich die Pflegekräfte an die Hausärzte, schriftliche Anordnungen der behandelnden Unfallchirurgen sind selten.

Urologische Patienten werden häufig elektiv über die urologische Ambulanz aufgenommen und kommen mit einem ausgefüllten Aufnahmeblatt auf die Station oder mit einer Anordnung der Medikation auf dem rosa Visitenbogen.

Die allgemeinchirurgischen Patienten kommen häufig aus der zentralen Notaufnahme mit Medikationsanordnungen auf dem Visitenblatt oder Überleitbögen in ORBIS, die dann von der Pflege in die Kurve übertragen werden.

Die orale Medikation wird durch die drei Pflegekräfte der Spätschicht zu Dienstbeginn parallel zwischen 13:00 und 13:30 Uhr gestellt. Auch Granulate, Brausetabletten und Pflaster werden gestellt. Für Liquida gibt es ein gesondertes Tropfentablett, das mit der Einführung von MEONA abgeschafft wurde. An den Stellprozess anschließend erfolgt die Übergabe der Patienten durch den Früh- an den Spätdienst. Die Medikation der Patienten, die während der Mittagszeit nicht auf der Station anwesend sind, weil sie bei einer Untersuchung oder im OP sind, werden im Nachtdienst durch die zwei anwesenden Pflegekräfte nachgestellt. Intravenös zu verabreichende Medikation wird zum Applikationszeitpunkt durch die Pflegekraft der entsprechenden Schicht anhand eines handgeschriebenen „i.v.-Plans“ gestellt. Dieser Plan wird durch die Nachtschicht erstellt und von jeder Schicht aktualisiert.

Während der Einführung von MEONA wurde durch eine Planungsgruppe der Pflegekräfte der Tagesablauf auf der Station neu strukturiert und die Stellzeit wurde von der Mittagszeit in die Nachtschicht verlegt. In der zweiten Messphase mit elektronischer Verordnungssoftware wurde die Medikation in der Nacht gestellt.

2.1.4.3 Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Station A2

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Arnold-Heller-Straße 3

24105 Kiel

Der Herz- und Gefäßchirurgische Klinik des UKSH am Campus Kiel stehen 66 Betten verteilt auf drei Stationen zur Verfügung. Zusätzlich sind eine Intensivstation mit 22 Betten und eine Intermediate Care Station mit 20 Betten Teil der Klinik. Im Jahr 2017 wurden in der Herz- und Gefäßchirurgische Klinik des UKSH am Campus Kiel über 2600 operative Eingriffe am Herzen und an Gefäßen durchgeführt.

Die Station A2 verfügt über 13 Zimmer mit insgesamt 23 Patientenbetten. Auf der Station arbeiten 16 Pflegekräfte, von denen in der Frühschicht jeweils vier, in der Spätschicht vier und in der Nachtschicht zwei im Dienst sind. Betreut wird die Station durch fünf Assistenzärzte und einen Oberarzt, von denen zwei von 8 bis 16 Uhr auf der Station anwesend sind. Im Anschluss an diese Zeiten ist ein ärztlicher Bereitschaftsdienst telefonisch kontaktierbar. Die ärztliche Visite der Patienten findet zwischen 8:30 und 11:00 Uhr statt. Die orale Medikation wird in der Nacht durch zwei Pflegekräfte gestellt. Auch Granulate und Brausetabletten werden für den kommenden Tag gestellt. Parenteral zu verabreichende Medikation (intravenös und subkutan) wird in der Nacht gestellt und mit Namensaufklebern des Patienten, der Dosierung und des Einnahmezeitpunktes versehen.

2.1.4.4 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Station Haut St. 4

Universitäts-Hautklinik Kiel

Rosalind-Franklin-Straße 7

24105 Kiel

Die Hautklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Kiel setzt sich aus fünf Stationen mit unterschiedlichen Schwerpunkten zusammen. Sie verfügt über eine Ambulanz, eine Tagesklinik, eine OP-Station, eine Allgemeinstation und eine Wahlleistungsstation

Auf der Allgemeinstation der Hautklinik Station 4 werden Patienten mit allgemeindermatologischen Erkrankungen aufgenommen, die einer stationärer Behandlung oder umfassender Diagnostik bedürfen. Auch Patienten mit Gefäßerkrankungen wie chronisch venöse Ulzera werden hier behandelt. Spezialisiert ist die Station auf die Behandlung chronischer Hauterkrankungen wie Psoriasis und Ekzemen.^[32]

Die Station 4 verfügt über acht Zimmer mit 22 Betten. Die Station wird durch drei Stationsärzte und einen Oberarzt betreut. Die ärztlichen Dienstzeiten sind von 8 bis 17 Uhr, im Anschluss besteht ein telefonisch erreichbarer Bereitschaftsdienst. Eine ärztliche Visite findet um 8 Uhr statt.

Auf der Station arbeiten 20 Pflegekräfte. In der Frühschicht sind jeweils drei Pflegekräfte, in der Spätschicht zwei Pflegekräfte und in der Nachtschicht eine Pflegekraft auf der Station im Dienst. Die medikamentösen Verordnungen auf dem rosa Visitenblatt werden durch die Pflegekräfte der Frühschicht in die Medikationskurve übertragen. Die Kurven für den kommenden Tag werden durch die Pflegekraft der Nachtschicht vorgeschrieben. Diese stellt auch die orale Medikation inklusive Brausetabletten für den kommenden Tag. Parenteralia und Tropfen werden für den nächsten Tag bereitgestellt und durch Aufkleber mit dem entsprechenden Patientennamen, der Dosis und dem Dosierschema gekennzeichnet. Auf der dermatologischen Allgemeinstation nehmen viele Patienten ihre Medikation als Selbstmedikation ein. Diese wird in der Medikationskurve durch einen blauen Strich vor der Medikationsbezeichnung gekennzeichnet. Ein roter Strich vor der Medikationsbezeichnung zeigt an, dass dieses Medikament gestellt werden muss.

2.1.5 Klassifikationssysteme für Medikationsfehler

Zur Klassifikation von Medikationsfehlern gibt es kein einheitliches System, da es an die Fragestellung der Studie und die individuellen Gegebenheiten angepasst werden muss. Die Klassifikation kann anhand der Unterscheidung von Vermeidbarkeit, Verbesserbarkeit, Schwere, verantwortlicher Person oder Prozessabschnitt erfolgen.^[11] Schäfer *et al.* (2002) definierten sieben Kriterien eines geeigneten Klassifikationssystems für arzneimittelbezogene Probleme und anschließende pharmazeutische Intervention, von denen sechs auch auf die Medikationsfehlerforschung übertragbar sind. Das System sollte nicht nur für sehr spezifische Untersuchungen, sondern für ein weites Feld anwendbar sein. In der täglichen Routine soll es einfach anzuwenden sein. Das Klassifikationssystem sollte die Struktur eines Entscheidungsbaums mit Haupt- und Unterkategorien und eine offene Struktur besitzen, um neue Kategorien besonders Unterkategorien ergänzen zu können, ohne die Basisstruktur zu verändern. Die Kategorien müssen klar definiert sein, um eine eindeutige Zuordnung der Medikationsfehler in möglichst nur eine Kategorie zu ermöglichen.^[33]

2.2 Zielsetzung

In den letzten Jahren gewinnt das Thema Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland zunehmend an Bedeutung. Es gibt Studien zu Ursachen von fehlender Sicherheit der Arzneimitteltherapie und Ansätze diese zu erhöhen. Einer dieser Ansätze ist die Einführung elektronischer Hilfsmittel und wissensbasierter Systeme.^[34] Nicht jeder dieser Ansätze führt allerdings in die Praxis umgesetzt tatsächlich zu einer erhöhten AMTS, da die risikobehafteten Prozesse dadurch nicht immer verbessert werden und sich neue Fehlerquellen ergeben können. 2009 wurde durch das Institut für Pharmakologie, Bremen im Auftrag des AOK Bundesverbandes ein *Health Technologie Assessment* (HTA)-Gutachten erstellt. Nach einer systematischen Literaturrecherche für die Jahre 1998 bis 2008 wurden 54 Untersuchungen als relevant bewertet, die einen Vergleich des Einflusses der Verordnung mit Hilfe eines CPOE-Systems im Vergleich zur handschriftlichen Verordnung auf Medikationsfehler und patientenrelevante Zielkriterien erlaubten. Es zeigte sich, dass CPOE-Systeme das Risiko für Medikationsfehler - speziell Verschreibungsfehler - reduzieren können. Allerdings wurden auch relevante Hinweise dafür gefunden, dass dies nicht immer der Fall ist und dass es unter der Anwendung von CPOE-Systemen auch zu einer Zunahme von Medikationsfehlern kommen kann. Keine in Deutschland durchgeführten Untersuchungen genügten den Kriterien des Berichtes und keine Studie untersuchte ein kommerziell vertriebenes System, das in Deutschland entwickelt wurde.^[27] Nicht jeder Medikationsfehler muss zwingend zu einem Schaden des Patienten führen, allerdings trägt jeder Medikationsfehler das Potenzial dazu.^[8] Laut Aktionsplan 2013-2015 zur Verbesserung der AMTS in Deutschland, herausgegeben durch das Bundesministerium für Gesundheit, ist daher die wissenschaftliche Begleitung der Einführung elektronischer Verschreibungssysteme empfehlenswert.^[34]

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die Einführung der elektronischen Verordnungssoftware MEONA im UKSH, Campus Kiel wissenschaftlich zu begleiten. Die Fragestellung lautete, welchen Einfluss die Einführung einer elektronischen Verordnungssoftware auf die Arzneimitteltherapiesicherheit hat. Wünschenswert wäre es, wenn die Implementierung die AMTS für die Patienten im Klinikum erhöhen kann. Sollte dies nicht der Fall sein, sollten risikobehaftete Prozesse der elektronischen Arzneimittelverordnung identifiziert und Lösungsstrategien entwickelt werden. Dadurch sollte die Rate an Medikationsfehlern gesenkt und somit die Sicherheit des Patienten erhöht werden.

Dazu mussten zunächst Parameter identifiziert werden, über die sich die Arzneimitteltherapiesicherheit bestimmen lässt. Anschließend musste geprüft werden, ob die ausgewählten Parameter im Stationsalltag bestimmbar sind und mit welchen Methoden sie erfasst und ausgewertet werden können. Darauf folgend sollten die Parameter klassifiziert werden, um eine einheitliche, übersichtliche und reproduzierbare Auswertung und Darstellung zu ermöglichen. Anschließend sollten auf verschiedenen Stationen Daten gesammelt und durch den Abgleich vielfältiger Patientenunterlagen untereinander

sowie mit entsprechender Fachliteratur und den Gebrauch gängiger Datenbanken ausgewertet werden. Dabei sollten die ausgewählten Parameter in ihrer Art und der Häufigkeit des Auftretens verglichen und Risikofaktoren, die zu einer verringerten Arzneimitteltherapiesicherheit führen, gefunden werden.

2.3 Materialien und Methoden

2.3.1 Informationsmedien

2.3.1.1 Fachinformation

Die Fachinformation ist eine vom pharmazeutischen Unternehmer an Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte und Apotheker gerichtete Information zu einem Arzneimittel. Im Arzneimittelgesetz (AMG) §11 a ist die Pflicht zur Erstellung und die Gliederung dieser Fachinformation gesetzlich festgehalten.

Relevante Abschnitte, aus denen Informationen im Rahmen dieser Arbeit übernommen wurden, waren Abschnitt 1 die Bezeichnung des Arzneimittels, die Stärke und die Darreichungsform. Aus Abschnitt 2 lässt sich die qualitative und quantitative Zusammensetzung entnehmen. In Abschnitt 3 „Darreichungsform“ finden sich häufig Angaben zur Teilbarkeit oraler Arzneiformen. Der Abschnitt 4 enthält Informationen zur Dosierung des Arzneimittels einschließlich Angaben zur Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen oder älteren Patienten. Sind dort keine Angaben zu besonderen Patientengruppen gemacht können sich diese Informationen auch im Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“ oder „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ finden.

Für die Kompatibilitätsstudien waren zusätzlich der Absatz „6.1 Liste der sonstigen Bestandteile“ und „6.2 Inkompatibilitäten“ relevant.

Zugänglich sind ein großer Teil der Fachinformationen über www.fachinfo.de, einer Website der Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt am Main, auf der die Fachinformationen zu finden sind. Andere Hersteller erlauben den Zugriff auf die Fachinformation über ihre eigene Internetseite. Der Zugriff ist in der Regel nur nach persönlicher Registrierung mit Nachweis der Zugehörigkeit zum oben genannten Fachpersonal möglich.

2.3.1.2 Gelbe Liste

Auf www.gelbe-liste.de findet man die Gelbe Liste Online. Hierbei handelt es sich um einen Online-Dienst der Medizinischen Medien Informations GmbH, Neu-Isenburg, der aktuelle Nachrichten, Informationen und Datenbanken für medizinische Fachkreise bietet.

Genutzt wurde für diese Arbeit Die GELBE LISTE PHARMINDEX, ein Verzeichnis von Wirkstoffen, Medikamenten, Medizinprodukten und Diätetika. Wirkstoffe und Fertigarzneimittel lassen sich in bestimmten Darreichungsformen und Stärken finden und unter anderem Informationen zur Teilbarkeit über Piktogramme entnehmen. Dabei wird unterschieden, ob eine Tablette teilbar zum erleichterten Schlucken oder auch teilbar in gleiche Dosen ist und in wie viele Teile sie geteilt werden kann. Auch die Fachinformation ist über einen Link in der Monographie des Fertigarzneimittels hinterlegt.

2.3.1.3 Pharmazie.com und CAVE-Modul

Pharmazie.com ist ein registrierungs- und kostenpflichtiges Internetportal für pharmazeutisches und medizinisches Fachpersonal, auf dem Arzneimittelinformationen aus über 25 Datenbanken zur Verfügung stehen. Es wird vertrieben durch die DACON Datenbank Consulting GmbH, Bad Vilbel. Für diese Arbeit wurden ausschließlich der Interaktionscheck (Abb. 23) und das „CAVE-Modul“ (Abb. 24) des Portals genutzt, die beide auf Informationen aus ABDA-Datenbanken basieren. Die Informationen werden 14-tägig aktualisiert.^[35]

Die Datenbank für Interaktionen enthält Informationen zu potentiell auftretenden Wechselwirkungen zwischen deutschen Arzneimitteln, Phytopharmaka, Nahrungsergänzungsmitteln und Lebensmitteln. Nahrungsmittelinteraktionen wurden durch Markieren des Feldes „nur CAVE Check“ ausgeschlossen. In der Interaktionsmonographie finden sich als Schnellinformationen die Bezeichnung der beteiligten Stoffgruppen bzw. wenn nur ein Stoff betroffen ist dessen Bezeichnung, eine Kurzbeschreibung des Effekts der Interaktion und die Klassifikation der klinischen Bedeutung nach der zu ergreifenden Maßnahme wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Klassifikationssystem der Interaktionen in der ABDA-Datenbank (Schweregrad von oben nach unten abnehmend)^[36] mit Beispielen aus den gesammelten Daten.

| Kategorie | Definition | Beispiel |
|---|--|---|
| Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - kontraindiziert | Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen (zum Beispiel Agranulozytose, hypertensive Krise) dokumentiert sind. | Clozapin und Pantoprazol |
| Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - in bestimmten Fällen kontraindiziert | Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, wenn Risikofaktoren (zum Beispiel Niereninsuffizienz, Diabetes) vorliegen. | Prednisolon und Saccharomyces boulardii |
| Schwerwiegende Folgen möglich - vorsichtshalber kontraindiziert | Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen (zum Beispiel Torsades de pointes, Nephrotoxizität) erwartet werden. | Amantadin und Domperidon |
| Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen | Die gleichzeitige Anwendung ist möglichst zu vermeiden (zum Beispiel wegen unkalkulierbarer unerwünschter Wirkungen, fehlender Überwachungsparameter). | Ciprofloxacin und Zolpidem |
| Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig | Maßnahmen (zum Beispiel Blutbildkontrolle, Dosisanpassung) sind in jedem Fall erforderlich. | Amitriptylin und Duloxetin |
| In bestimmten Fällen Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig | Maßnahmen (zum Beispiel Blutbildkontrolle, Dosisanpassung) sind erforderlich, wenn Risikofaktoren (zum Beispiel Niereninsuffizienz, Diabetes) vorliegen. | Bisacodyl und Furosemid |
| Vorsichtshalber überwachen | Die Überwachung bestimmter Parameter (zum Beispiel Blutglucose Plasmaspiegel) wird empfohlen. | Bisoprolol und Glimepirid |
| In der Regel keine Maßnahmen erforderlich | In der Regel sind keine Maßnahmen erforderlich; eine sorgfältige Therapieüberwachung kann ratsam sein. | Ciprofloxacin und Ibuprofen |

Als weitere Informationen lassen sich aus der Interaktionsmonografie der pharmakologische Effekt, also die potentiell auftretenden Symptome der Interaktion beim Patienten, der Mechanismus der Wechselwirkung, mögliche Maßnahmen, z.B. welche Parameter überwacht werden müssen oder alternative Therapiemöglichkeiten, klinische Studienergebnisse zur Einschätzung der Häufigkeit des Auftretens dieser Interaktion und die zitierte Literatur entnehmen.^[35]

Medikation [UAW]

Medikation auswählen

| | | | | | | |
|--|---|-----------------|--|--|-------------------------------------|--|
| | Enalapril – EnaHEXAL 2,5mg TAB - Hexal (D) - (ATC: C09AA02) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px;"> <p>Detail Info</p> <p> Interaktion mit Furosemid Furobeta 250 TAB - Betapharm [IX: 232/40]</p> <p></p> <p>ACE-Hemmer - Diuretika, kaliuretische Massnahmen: In bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig Initial starker Blutdruckabfall möglich Auslöser: Enalapril (b)</p> <p>Effekt Massnahmen Mechanismus Hinweise Literatur Stoffe</p> </div> | | | | | | |
| | Pantoprazol – Pantopra-Q 40mg TMR - Jutta/Q-Pharm (D) - (ATC: A02BC02) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | Thiamin (Vitamin B1) – B1-Kattwiga TAB - Kattwiga (D) - (ATC: A11DA01) | [UAW] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | Furosemid – Furobeta 250 TAB - Betapharm (D) - (ATC: C03CA01) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | Zopiclon – Optidorm 7,5mg FTA - RIEMSER (D) - (ATC: N05CF01) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |

Abbildung 21: Screenshot des Interaktionsmoduls von Pharmazie.com am Beispiel von Enalapril in Kombination mit Pantoprazol, Thiamin, Furosemid und Zopiclon (Stand der Daten 15.07.2018).

Die Nutzung des „CAVE-Moduls“ erfolgt durch weitere Eingabe von individuellen Daten des Patienten. Das Alter, das Geschlecht, das Gewicht und die Renale Clearance in ml/min können erfasst werden und die Medikamentensicherheit unter Berücksichtigung der eingegebenen Parameter wird geprüft. Die möglicherweise auftretenden Risiken sind aufgelistet, so wie die zu treffenden Maßnahmen. Genutzt wurde das Modul im Rahmen dieser Arbeit durch Eingabe des Alters der Patienten bei Patienten > 65 Jahren um nach PRISCUS-Liste (Kapitel 2.3.6.3) potentiell inadäquate Medikation für diese Patientengruppe zu identifizieren.

Medikation [UAW]

Medikation auswählen

| | | | | | | |
|--|---|-----------------|--|--|-------------------------------------|--|
| | Enalapril – EnaHEXAL 2,5mg TAB - Hexal (D) - (ATC: C09AA02) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | Pantoprazol – Pantopra-Q 40mg TMR - Jutta/Q-Pharm (D) - (ATC: A02BC02) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | Thiamin (Vitamin B1) – B1-Kattwiga TAB - Kattwiga (D) - (ATC: A11DA01) | [UAW] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | Furosemid – Furobeta 250 TAB - Betapharm (D) - (ATC: C03CA01) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | Zopiclon – Optidorm 7,5mg FTA - RIEMSER (D) - (ATC: N05CF01) | [UAW] [E1] [DB] | | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px;"> <p>Detail Info</p> <p> Anwendungsbeschränkung bei angegebenem Patientenalter</p> <p>Patientenalter ist 75 Jahre. Nur in reduzierter Dosis anwenden bei älteren Patienten; diese Patienten sprechen oft stärker auf die Wirkung an; Sturzgefahr; es kommt häufiger zu psychischen und paradoxen Reaktionen.</p> <p> Anwendungsbeschränkung nach dem vollendeten 65. Lebensjahr (PRISCUS-Liste)</p> <p>Auslöser: Zopiclon</p> </div> | | | | | | |

Abbildung 22: Screenshot des Interaktionsmoduls von Pharmazie.com am Beispiel von Enalapril in Kombination mit Pantoprazol, Thiamin, Furosemid und Zopiclon unter zusätzlicher Anwendung des „CAVE-Moduls“ durch Eingabe des Patientenalters bei einem 75-jährigen Patienten (Stand der Daten 15.07.2018).

2.3.2 Parameter zur Bestimmung der Arzneimitteltherapiesicherheit

Welchen Einfluss hat die Einführung der elektronischen Verordnungssoftware auf die Arzneimitteltherapiesicherheit? Unter dieser Fragestellung wurde die Arbeit an dieser Studie begonnen. Um die AMTS bestimmen zu können, mussten zunächst messbare Parameter festgelegt werden.

Unterschieden werden kann zwischen patientenrelevanten Outcomes, die zu einem Schaden des Patienten führen und Surrogat-Outcomes, die unabhängig vom Patientenschaden erfasst werden. Zu den patientenrelevanten Outcomes gehören UAE, die sich wiederum in vermeidbare und nicht vermeidbare aufteilen lassen sowie die Mortalität. Medikationsfehler und potenzielle UAE zählen zu den Surrogat-Parametern (Abb. 23).^[27] Der kausale Zusammenhang zwischen Mortalität bzw. UAE und der Einnahme eines Arzneimittels ist allerdings in vielen Fällen schwer festzustellen (s. Kapitel 2.5.1). Somit wurden Medikationsfehler als Endpunkte gewählt.

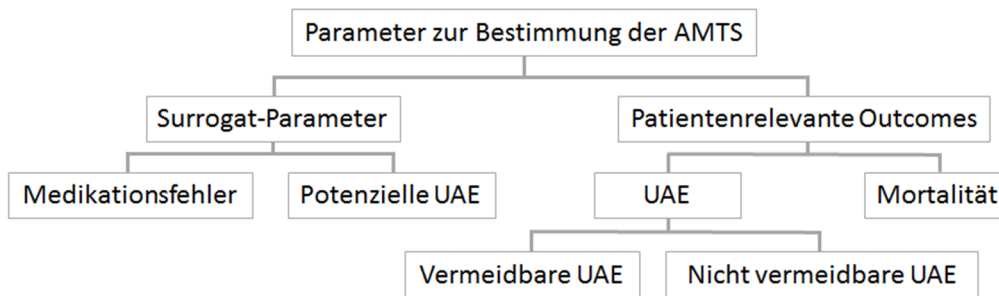


Abbildung 23: Übersicht über mögliche Parameter zur Bestimmung der Arzneimitteltherapiesicherheit.

Auch eine Zeitersparnis im Arzneimittelprozess könnte indirekt zu einer höheren Arzneimitteltherapiesicherheit führen. Deswegen wurden zunächst Untersuchungen zur Erfassung der Dauer von einzelnen Schritten im Medikationsprozess durchgeführt. Zu den ausgewählten Prozessen gehörten das Vornehmen einer Verordnung auf dem Visitenblatt bzw. in MEONA, die Dauer der Recherche einer Information zur leitliniengerechten Arzneimitteltherapie oder anderer verordnungsrelevanter Informationen wie Diagnosen und Laborwerte, die Dauer des Stellprozesses oder das Anmelden an einem Computer. Die Prozesse greifen im stationären Alltag häufig ineinander. Standardisierte Anfangs- und Endpunkte eines Prozesses zu definieren um somit reproduzierbare Ergebnisse bei der Zeitmessung zu erhalten stellt daher eine besondere Herausforderung dar. Zusätzlich wurden die Messungen durch viele parallel ablaufende Arbeitsvorgänge im multidisziplinären Team erschwert, die durch eine beobachtende Person nicht erfasst werden konnten. Deswegen wurde die Zeitersparnis als Zielgröße ausgeschlossen.

Die Kostenaspekte und der Aufwand der Einführung wurden nicht in die Untersuchungen einbezogen, da die Einführung der Software MEONA durch das UKSH bereits beschlossen war.

2.3.3 Erarbeitung eines anwendbaren Klassifikationssystems für Medikationsfehler

Um Medikationsfehler strukturiert und reproduzierbar detektieren und auswerten zu können, musste zunächst ein anwendbares Klassifikationssystem entwickelt werden. Mit dem System sollten möglichst alle Parameter erfasst werden, die das Potenzial haben zu einer Gefährdung des Patienten zu führen.

Zunächst wurden während einer mehrtägigen Hospitation auf zwei kardiologischen Stationen (Station 5 und 7) die Arbeitsprozesse aller Schichten des pflegerischen und ärztlichen Personals begleitet, beobachtet und dokumentiert. Der Fokus lag dabei auf dem gesamten Medikationsprozess (Abb. 4), der Erfassung der einzelnen Prozessschritte, der möglichen Risiken und den auftretenden Fehlern. Es wurden Unterschiede zwischen den Arbeitsabläufen der beiden Stationen dokumentiert. Anschließend wurde, basierend auf den Erfahrungen und einer Literaturrecherche zu anderen Medikationsfehlerstudien, ein Klassifikationssystem erstellt.

Da aufgrund der Ergebnisse risikobehaftete Prozesse identifiziert werden sollten, wurde die Kategorisierung nach Prozessschritt (s. Kapitel 1.1) vorgenommen. Die Prozesse, auf die ein Effekt des CPOE-Systems erwartet wurde und die im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden konnten, waren die Verordnung, die Übertragung und das Stellen der festen oralen Medikation. Der Aufbau des Klassifikationssystems erfolgte hierarchisch. Die Prozessschritte wurden als Fehlerklassen festgelegt und in einzelne Fehlertypen unterteilt.

Die Unterteilung der Verordnungsfehler in weitere Unterklassen erfolgte in Anlehnung an ein durch Knudsen (2014) entwickeltes Klassifizierungssystem.^[37] Auf eine Prüfung auf Indikation eines angesetzten Arzneimittels, oder fehlende Medikation bei gegebener Indikation musste verzichtet werden, da kein Zugriff auf die Informationen zu gestellten Diagnosen bestand. Zudem wurde in diesem Bereich kein Einfluss des CPOE-Systems erwartet. Mit Orientierung an Allan und Barker (1990) wurden die Fehlertypen der Kategorie Stellfehler festgelegt.^[38]

Jeder Medikationsfehlerklasse wurde der Unterpunkt „Sonstige“ hinzugefügt, damit auch nicht klassifizierbare Einzelfälle erfasst werden konnten.

In Tabelle 3 ist das erarbeitete und angewandte Klassifizierungssystem für Medikationsfehler aufgeführt. Die erste Unterscheidung erfolgte in drei Medikationsfehlerklassen entsprechend den jeweiligen Schritten im Medikationsprozess: Verordnung, Übertragung, Dispensierung. Eine weitere Medikationsfehlerklasse Unverträglichkeit wurde angelegt. Diese wurde anfangs der Fehlerkategorie Verordnungen zugeordnet und trägt deswegen auch die Kurzbezeichnung V 1. Die Kategorie unterscheidet sich in der Bezugsgröße zur Berechnung der Fehlerrate von den anderen Verordnungsfehlern. Die Fehler der Kategorie Unverträglichkeit wurden auf die Aufenthaltstage bezogen an denen dieser Fehler auftritt, Verordnungsfehler wurden auf die Anzahl Verordnungen bezogen. Da die Applikation nicht beobachtet werden konnte, wurde dieser Schritt nicht beachtet.

Der Prozess der Arzneimittelverordnung wurde in drei weitere Unterklassen, Interaktion, Dosierung und allgemeine Verordnungsfehler, unterteilt. Jede Medikationsfehlerklasse wurde in weitere Medikationsfehlertypen unterteilt. Jeder Medikationsfehlertyp erhielt eine eigene Kurzbezeichnung. Die einzelnen Fehlertypen werden in dem Kapitel 2.3.6. „Datenauswertung“ ausführlicher erläutert.

Die in Tabelle 3 kursiv dargestellten Medikationsfehlertypen wurden nur während der Messzeiten nach der Einführung von MEONA ausgewertet.

Tabelle 3: Entwickeltes Klassifikationssystem der Medikationsfehler.

| Medikationsfehlerklasse | Medikationsfehlertyp | Kurzbezeichnung |
|--------------------------------|--|-----------------|
| Unverträglichkeit (V 1) | Unverträglichkeit nicht dokumentiert | V 1 a |
| | Unverträglichkeit nicht dokumentiert, aber Einnahme antiallergischer Medikation | V 1 a.1 |
| | <i>Unverträglichkeit auf Papierkurve dokumentiert, aber nicht in MEONA</i> | V 1 a.2 |
| | <i>Widersprüchliche Angaben in MEONA und auf der Papierkurve</i> | V 1 a.3 |
| | Unverträglichkeit eines Arzneimittels bei der Verordnung nicht beachtet | V 1 b |
| Verordnungen | | |
| Interaktion (V 2) | Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - kontraindiziert | V 2 a |
| | Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - in bestimmten Fällen kontraindiziert | V 2 b |
| | Schwerwiegende Folgen möglich - vorsichtshalber kontraindiziert | V 2 c |
| | Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen | V 2 d |
| | Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig | V 2 e |
| | In bestimmten Fällen Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig | V 2 f |
| | Vorsichtshalber überwachen | V 2 g |
| | In der Regel keine Maßnahmen erforderlich | V 2 h |
| Dosierung (V 3) | Überdosierung | V 3 a |
| | Unterdosierung | V 3 b |
| | Dosierungsintervall | V 3 c |
| | Keine Dosisanpassung an die Nierenfunktion | V 3 d |
| | Medikament laut PRISCUS-Liste inadäquat | V 3 e.1 |
| | Medikament laut PRISCUS-Liste inadäquat und keine Dosisanpassung an das Patientenalter | V 3 e.2 |
| | Applikationszeitpunkt | V 3 f |
| | Sonstige | V 3 g |

| | | |
|--------------------------|--|---------|
| Formale Verordnung (V 4) | Verordnung unleserlich | V 4 a |
| | Verordnung unvollständig: | |
| | Arzneimittelbezeichnung | V 4 b.1 |
| | Dosierung | V 4 b.2 |
| | Dosierungsintervall | V 4 b.3 |
| | Applikationsform | V 4 b.4 |
| | Einmalige Gabe oder dauerhafte Gabe | V 4 b.5 |
| | Applikationsort | V 4 b.6 |
| | Sonstige | V 4 b.7 |
| | Verordnung missverständlich: | |
| | Arzneimittelbezeichnung | V 4 c.1 |
| | Dosierung | V 4 c.2 |
| | Dosierungsintervall | V 4 c.3 |
| | Applikationsform | V 4 c.4 |
| | Sonstige | V 4 c.5 |
| | Doppelverordnung | V 4 d |
| | Medikament nicht auf der Arzneimittelliste | V 4 e.1 |
| | Medikament in verordneter Stärke nicht auf der Arzneimittelliste | V 4 e.2 |
| | Medikament nicht ärztlich verordnet | V 4 f |
| | Sonstige | V 4 g |
| Übertragung (Ü) | Falsches Arzneimittel | Ü 1 a |
| | Arzneimittel falsch auf ein gelistetes Arzneimittel umgesetzt | Ü 1 b |
| | Arzneimittel nicht übertragen | Ü 1 c |
| | Arzneimittel nicht abgesetzt | Ü 1 d |
| | Zusätzliches Arzneimittel übertragen | Ü 1 e |
| | Falsche Arzneiform übertragen | Ü 2 a |
| | Arzneimittelstärke nicht übertragen | Ü 3 a |
| | Falsche Arzneimittelstärke übertragen | Ü 3 b |

| | | |
|--|--|---------|
| | Dosierschema nicht übertragen | Ü 4 a |
| | Falsches Dosierschema übertragen | Ü 4 b |
| | Sonstige | Ü 5 |
| Dispensierung (D) | Falsches Arzneimittel | D 1 a |
| | Arzneimittel nicht gestellt, da übersehen | D 1 b.1 |
| | Arzneimittel nicht gestellt, da nicht auf Station verfügbar | D 1 b.2 |
| | Zusätzliches Arzneimittel gestellt | D 1 c |
| | Arzneimitteldosis nicht gestellt | D 1 d |
| | Zusätzliche Arzneimitteldosis gestellt | D 1 e |
| | Medikament ohne ärztliche Verordnung/Freigabe gestellt | D 1 f |
| | Falsche Arzneiform gestellt | D 2 a |
| | Arzneimittel geteilt, obwohl nicht teilbar (keine Alternative auf der Hausliste) | D 2 b.1 |
| | Arzneimittel geteilt, obwohl nicht teilbar (Alternative Dosierung auf der Hausliste) | D 2 b.2 |
| | Falsche Arzneimittelstärke gestellt | D 3 |
| | Falscher Einnahmezeitpunkt | D 4 |
| | Sonstige | D 5 |
| Fehlerfortsetzung an Folgetagen | Falsches Arzneimittel an Folgetagen | DF 1 a |
| | Arzneimittel nicht gestellt an Folgetagen | DF 1 b |
| | Zusätzliches Arzneimittel gestellt an Folgetagen | DF 1 c |
| | Zusätzliche Arzneimitteldosis gestellt an Folgetagen | DF 1 e |
| | Arzneimitteldosis nicht gestellt an Folgetagen | DF 1 d |
| | Medikament ohne ärztliche Verordnung/ Freigabe gestellt an Folgetagen | DF 1 f |
| | Falsche Arzneiform gestellt an Folgetagen | DF 2 a |
| | Falsche Arzneimittelstärke gestellt an Folgetagen | DF 3 |
| Falscher Einnahmezeitpunkt an Folgetagen | DF 4 | |

In den Fehlerkategorien „Unverträglichkeit“ und „Verordnung“ wurde zusätzlich unterschieden, ob die Medikation durch das ärztliche Personal verordnet, ohne schriftliche ärztliche Verordnung durch das Pflegepersonal angesetzt oder durch das Pflegepersonal in MEONA angesetzt und anschließend ärztlich freigegeben wurde. Das Pflegepersonal erhielt bei der Einweisung in die Nutzung von MEONA den Hinweis, dass CDSS-Meldungen ignoriert werden dürfen, da diese an das ärztliche Personal gerichtet sind. Zusätzlich wurde unterschieden, ob die Medikation der Hausmedikation entsprechend übernommen wurde und somit bestimmte Medikationsfehler aus bestehender Medikation übernommen wurden, oder ob es sich um krankenhausinterne, neue Verordnungen handelt.

Die Übertragungsfehler wurden abhängig davon, bei welchem Übertragungsschritt sie auftraten (Abb. 25), in sechs Überkategorien bei handschriftlicher Medikationsverordnung und -dokumentation sortiert. Nach der Einführung von MEONA entfallen die Übertragungsschritte Ü1, Ü2, Ü4 und Ü5 vollständig.

Dispensierfehler im Zeitraum der elektronischen Arzneimittelverordnung wurden unterschieden nach der Stellvorlage, die genutzt wurde um die Medikamente zu stellen. Es bestanden die Möglichkeiten, die Medikation nach der Patientenkurve am Computer, nach der ausgedruckten Stellliste, nach der am Computer angezeigten Stellliste oder nach dem „visuellen Dispenser“ zu stellen.

Das Klassifikationssystem wurde anschließend auf zwei weiteren internistischen Stationen (Station B 5 und B 6) über einen Zeitraum von jeweils einer Woche unter handschriftlicher und jeweils einer Woche unter elektronischer Verordnung in der täglichen Routine getestet. Die den Kategorien „Sonstige“ zugeordneten Medikationsfehler wurden bei einem Auftreten $n > 3$ als zusätzliche Medikationsfehlertypen ergänzt. Es wurde eine schriftliche Arbeitsanweisung mit Kriterien zur Einbeziehung oder zum Ausschluss einer aufgetretenen Beobachtung zu einem Fehlertyp verfasst, um reproduzierbare Ergebnisse gewährleisten zu können. Diese wurde während der Datenauswertung der in die Studie einbezogenen Daten weiter ergänzt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in den Kapiteln 2.3.6.2 bis 2.3.6.7 bei der jeweiligen Fehlerbeschreibung aufgeführt.

Als Bezugsgrößen zur Berechnung der Medikationsfehlerraten wurden die Anzahl Patienten, Aufenthaltstage, Verordnungen, Übertragungen und gestellte Arzneimittel dokumentiert.

2.3.4 Studiendesign, Auswahl der Stationen und Festlegung der Messzeiträume

Die Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Um Fehler durch andere Variablen wie die Anzahl der Patienten, die Art der Medikation, die persönlichen Fähigkeiten der Mitarbeiter auf der Station u.a. gering zu halten, wurde ein Prä-Post-Vergleich mit Eingruppendesign vor und nach der Einführung der elektronischen Verordnungssoftware innerhalb einer Station durchgeführt. Die Messzeiträume wurden als *Interrupted-Time-Series* in jeweils zwei Messzeiträume aufgeteilt um die zeitabhängigen Effekte der Einführung der Verordnungssoftware zu erfassen.

Die Auswahl der Stationen erfolgte nach dem Anschlussplan der Stationen an MEONA und nach der Kapazität zur Erhebung der Daten. Der Anschlussplan wurde durch die Apotheker der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel während des *Rollouts* entwickelt. Zum Zeitpunkt der Datenaufnahme durfte auf keiner weiteren Station eine Datenerhebung stattfinden. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien wie z.B. die Patientenzahl, der Personalschlüssel, die Anzahl oral verabreichter Medikamente, der Zeitpunkt des Stellprozesses oder ähnliche Faktoren gab es nicht.

Die Datensammelphase wurde auf vier Messzeiträume von zwei mal zwei Wochen bei handschriftlicher Verordnung und zwei mal zwei Wochen nach der Einführung der elektronischen Verordnungssoftware festgelegt. Die Daten wurden auf den Stationen N2, der A2 und der Haut St. 4 von Montag bis Donnerstag gesammelt, im OPZ 5 aufgrund der abweichenden Stellzeit der oralen Medikamente von Montag bis Freitag (s. Kapitel 2.3.5.1 und 2.3.5.2). Die Datensammlung bei handschriftlicher Verordnung konnte zeitlich unabhängig von dem Einführungstermin der elektronischen Software durchgeführt werden und wurde durch mindestens eine Woche Unterbrechung in zwei Messzeiträume von je zwei Wochen aufgespalten. Die Datensammlung erfolgte in zwei Messzeiträumen, um im Vergleich beider Zeiträume die Übertragbarkeit der gesammelten Daten auf den gesamten Stationsalltag zu prüfen und zufällig aufgetretene Extremwerte zu detektieren. Nach dem Einführungstag wurde zunächst eine Einführungszeit von mindestens einer Woche gewährt um jedem Mitarbeiter auf der Station die Zeit zu geben mit der Software zu arbeiten und damit sich geänderte Arbeitsabläufe einspielen können. Die erste Phase der Datensammlung mit der elektronischen Verordnungssoftware MEONA wurde zeitnah nach der Einführung durchgeführt, die zweite Phase frühestens acht Wochen nach der Einführung. Die genauen Zeiträume sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Zeiträume der Datensammlung auf den ausgewählten Stationen vor und nach dem Anschluss an die elektronische Verordnungssoftware MEONA.

| Station | handschriftliche Verordnung 1 | handschriftliche Verordnung 2 | Anschlussdatum | Verordnung mit MEONA 1 | Verordnung mit MEONA 2 |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------|------------------------|
| N2 | 12.01.-15.01.15 | 02.02.-05.02.15 | | 09.03.-12.03.15 | 20.04.-23.04.15 |
| | 19.01.-22.01.15 | 09.02.-12.02.15 | 16.02.2015 | 16.03.-19.03.15 | 27.04.-30.04.15 |
| OPZ 5 | 06.04.-10.04.15 | 27.04.-01.05.15 | | 13.07.-17.07.15 | 31.08.-04.09.15 |
| | 13.04.-17.04.15 | 04.05.-08.05.15 | 22.06.2015 | 20.07.-24.07.15 | 07.09.-11.09.15 |
| A2 | 26.10.-29.10.15 | 16.11.-19.11.15 | | 07.12.-10.12.15 | 07.03.-10.03.16 |
| | 02.11.-05.11.15 | 23.11.-26.11.15 | 30.11.2015 | 14.12.-17.12.15 | 14.03.-17.03.16 |
| Haut St. 4 | 01.02.-04.02.16 | 22.02.-26.02.16 | | 04.04.-07.04.16 | 30.05.-02.06.16 |
| | 08.02.-12.02.16 | 29.02.-03.03.16 | 07.03.2016 | 11.04.-14.04.16 | 06.06.-09.06.16 |

In den Fehlerkategorien Unverträglichkeit, Verordnungs- und Übertragungsfehler wurde die gesamte Medikation der Patienten betrachtet, die Datensammlung zu den Dispensierungsfehlern wurde auf die festen oralen Darreichungsformen beschränkt.

2.3.5 Datenerhebung

2.3.5.1 Medikationsverordnung und Arzneimittelübertragung

Der Kontakt zu den ausgewählten Stationen wurde über die Krankenhausapotheke und die pflegerische Teamleitung der Station hergestellt. Die Stationen wurden einmal täglich zum Zeitpunkt des Stellprozesses der festen oralen Arzneiformen besucht. Im OPZ 5 wurde die Medikation in der Mittagszeit durch das Personal der Frühschicht gestellt. Auf der A2, N2 und der Haut St. 4 wurde die Medikation durch das Pflegepersonal der Nachtschicht gestellt.

In den Messphasen unter handschriftlicher Verordnung wurden mithilfe des tragbaren Computers HP Pavilion 11-n002ng (HP Deutschland GmbH, Böblingen) und der Web-Kamera Microsoft® LifeCam Studio (Microsoft Corporation, USA) aus den relevanten Dokumenten im Patientenkartex eine digitale Bilddatei erstellt. Dabei wurden Bilder des Patientenaufnahmebogens mit den Stammdaten des Patienten und den Hinweisen zu vorhandenen Arzneimittelunverträglichkeiten, des Visitenblatts mit den medikamentösen Verordnungen und der Medikationskurve aufgenommen. Zusätzlich wurden in der Papierkurve vorhandene Arztbriefe, Medikationspläne mit der Hausmedikation, Konsilscheine oder präoperative Anordnungsbögen als digitale Bilddatei erfasst.

Während der Messphasen unter Arzneimittelverordnung in MEONA wurden die Medikationskurven und die Arzneimittelverordnung mittels Screenshot aufgenommen. Aus der Arzneimittelverordnung wird ersichtlich welches Arzneimittel zu welchem Zeitpunkt durch welchen Mitarbeiter verordnet wurde. Zusätzlich wurden die Papierkurven auf vorhandene Arztbriefe, Medikationspläne mit der Hausmedikation, Konsilscheine oder präoperative Anordnungsbögen durchgesehen und falls vorhanden wie unter handschriftlicher Verordnung abfotografiert.

Das System ORBIS wurde auf Arztbriefe durchsucht und vorhandene Arztbriefe aus dem Zeitraum des Patientenaufenthalts während des Messzeitraums als PDF-Datei aus ORBIS exportiert. Aus den Arztbriefen konnten Informationen zu der Arzneimittelübertragung aus den Arztbriefen anderer Stationen auf die Visitenbögen oder in die Medikationskurven während der Aufnahme des Patienten gewonnen werden. Zusätzlich konnte die Übertragung der Medikation aus den Medikationskurven in die Arztbriefe bei der Entlassung des Patienten überprüft werden.

Bei der Sammlung und Verarbeitung der Daten wurde auf strikten Datenschutz geachtet. Ein Zugriff durch Dritte oder Unbefugte auf diese Daten war ausgeschlossen.

2.3.5.2 Arzneimittel Dispensierung

Zur Erhebung der Daten der Arzneimitteldispensierung wurde die Methode der direkten Beobachtung gewählt. Dazu war der Beobachter während des Stellprozesses der festen oralen Medikation in die Dispenser durch die entsprechenden Pflegekräfte auf der Station anwesend. In die Dispenser wurden Tabletten und Kapseln für den folgenden Tag gestellt und stationsabhängig auch weitere Arzneiformen in zusätzlichen Dispenserbechern. Auf der A2 und der Haut St. 4 werden zusätzlich auch Brausetabletten und Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen in ihren Primärverpackungsbeuteln gestellt. Im OPZ 5 werden zusätzlich dazu auch wirkstoffhaltige Pflaster gestellt. Auf der N2 werden diese Darreichungsformen nicht zum gleichen Zeitpunkt mit den Dispensern für die festen oralen Arzneiformen gestellt, sondern zum Zeitpunkt der verordneten Einnahme. Die Tageszeiten, zu denen die orale Medikation gestellt wurde, sind dem Abschnitt 2.3.5.1 zu entnehmen. Auf der Haut Station 4 wurde die Medikation durch eine Pflegekraft gestellt. Auf der N2 wurde die Medikation von zwei Pflegekräften gestellt, die die Medikation ihres Stationsbereiches nacheinander einzeln stellten, auf der A2 wurde die orale Medikation von zwei Pflegekräften und im OPZ 5 von drei Pflegekräften parallel gestellt.

Die Dokumentation der gestellten Arzneimittel mit Hersteller, Stärke und dem gestellten Dosierschema erfolgte unter handschriftlicher Verordnung auf einem Blankoblatt. Im Messzeitraum der elektronischen Verordnung wurde direkt vor Beginn des Stellprozesses eine Stellliste aus MEONA ausgedruckt und die entsprechende gestellte Medikation markiert sowie die Abweichungen dokumentiert. Die Pflegekräfte

wurden nicht über das Ziel der Beobachtungsstudie informiert, Fehler während des Stellprozesses zu dokumentieren. Dadurch sollte vermieden werden, dass es zu einem besonders sorgfältigen und damit verfälschten Stellverhalten kommt. Es wurde ihnen als Kurzinformation mitgeteilt, dass es sich um eine Studie zur Erleichterung der Einführung der *Unit-Dose*-Versorgung (patientenindividuelle Verblisterung der Medikamente durch die Apotheke) handle und der Fokus auf den gestellten Präparaten und der Häufigkeit geteilter Tabletten läge. Wurden Medikationsfehler während des Stellprozesses beobachtet, die nach der persönlichen Einschätzung ein hohes Risiko für einen Patientenschaden trugen, z.B. falsches Arzneimittel nicht aus der gleicher Wirkstoffgruppe, falsche Arzneimittelstärke u.a., so wurde die Pflegekraft nach Beendigung des Stellprozesses zum Schutz des Patienten auf den aufgetretenen Fehler hingewiesen. Der Stellprozess für einen Patienten wurde als beendet betrachtet, sobald der Dispenser geschlossen wurde und die Medikationsdaten des nächsten Patienten aufgerufen wurden. Als Bezugsgröße wurde täglich die Anzahl aller gestellten Arzneimittel und die Anzahl der gestellten Arzneimitteldosen erfasst. Als eine Arzneimitteldosis wurden die Einnahmezeitpunkte/Tag gezählt, unabhängig davon, wie groß die Zahl der gestellten Arzneiformen zu diesem Zeitpunkt ist (z.B. das Einnahmeschema morgens-mittags-abends-zur Nacht 2-1-4-2 Tabletten wurde als vier Arzneimitteldosen gewertet).

2.3.6 Datenauswertung

Das genaue Klassifizierungssystem, nachdem die im Folgenden genannten Medikationsfehlerkategorien ausgewertet wurden und dem die Kurzbezeichnungen entnommen wurden, findet sich im Kapitel 2.3.3.

2.3.6.1 Erfassung einzelner Patientenprofile

Pro Messzeitraum wurde eine Patientenzuordnungstabelle in Form eines Dokuments erstellt, in dem jedem Patienten eine fortlaufende Nummer nach der Zimmerreihenfolge auf der Station bzw. der Aufnahme an den folgenden Tagen zugeordnet wurde. In diesem Dokument wurden seine persönlichen Daten gespeichert. Dazu zählen das Geschlecht, das Geburtsdatum, das Alter, die Fallnummer des Aufenthalts im UKSH, das Datum zu dem er in diesem Fall im UKSH aufgenommen bzw. entlassen wurde und das Datum zu dem seine Daten zum ersten bzw. letzten Mal im Messzeitraum auf der Station aufgenommen wurden. Diese Daten wurden dem Patientenstamblatt aus der Papierkurve, oder den Programmen ORBIS bzw. MEONA entnommen.

Im nächsten Schritt wurde pro Patient ein Dokument erstellt (Abb. 24), in dem sämtliche medikationsprozessbezogenen Daten systematisch erfasst wurden. In diesem Dokument ist der Patient nur noch über die zugeordnete Nummer zu identifizieren, der Name des Patienten oder die Fallnummer sind nicht erfasst.

2.3.6.2 Unverträglichkeit

Zur Überprüfung auf Medikationsfehler in der Dokumentation und bei der Beachtung von Unverträglichkeiten bei der Verordnung neuer Medikation wurde an jedem Aufenthaltstag des Patienten im Messzeitraum geprüft, ob auf dem Patientenstammblatt in der Papierkurve bzw. in MEONA Unverträglichkeiten erfasst wurden. Dabei wurde jede Angabe als zulässige Unverträglichkeitsdokumentation gewertet, z.B. dass keine Unverträglichkeiten bekannt sind oder die Dokumentation einer konkreten Unverträglichkeit unabhängig davon, ob diese gegen ein Arzneimittel oder andere Allergene besteht. Die Richtigkeit der Angaben wurde nicht überprüft. Wird keine Angabe gemacht, besteht das Risiko, dass eine bekannte Arzneimittelunverträglichkeit vorliegt und diese bei einer Verordnung nicht beachtet wird (V 1 a). Wurde keine Angabe gemacht, wurde die Medikation auf Antiallergika geprüft. Stand Januar 2015 waren auf der Hausliste des UKSH Cetirizin, Clemastin und Desloratadin als antiallergische Wirkstoffe aufgeführt. Wurde einer dieser Wirkstoffe laut Medikationskurve von dem Patienten eingenommen, so besteht erhöhter Verdacht auf das Vorhandensein einer Allergie oder einer Medikamentenunverträglichkeit (V 1 a.1). Fehlende Dokumentationen zum Vorhandensein von Unverträglichkeiten wurden an jedem Aufenthaltstag als aufgetretener Fehler gewertet, da mit jedem Tag die Möglichkeit bestand die Angaben zu ergänzen.

Zusätzlich wurde unter der Verordnung in MEONA das Patientenstammblatt im Patientenkartex auf handschriftlich gemachte Angaben überprüft. Die alleinige Dokumentation auf dem Patientenstammblatt ist nach der Einführung von MEONA nicht mehr zulässig, da einheitliche Dokumentationsrichtlinien eingehalten werden müssen und es bei handschriftlicher Dokumentation nicht zu einer Warnung durch das CDSS bei der Verordnung eines Arzneimittels und bekannter Unverträglichkeit gegen dieses kommen kann (V 1 a.2). Wurden in MEONA und auf dem handschriftlichen Patientenstammblatt widersprüchliche Angaben, z.B. „keine bekannt“ in MEONA, laut Papierkurve aber eine bestimmte Allergie angegeben, so wurde dies in einer gesonderten Fehlerkategorie (V 1 a.3) registriert.

Im zweiten Schritt wurde bei einer bekannten und dokumentierten Medikationsunverträglichkeit geprüft, ob im Messzeitraum das entsprechende Medikament verordnet wurde. War dies der Fall, wurde es am entsprechenden Verordnungstag als Medikationsfehler „Verordnung eines Arzneimittels bei bekannter Unverträglichkeit“ (V 1 b) gewertet.

2.3.6.3 Interaktion und PRISCUS-Liste

Jedes neu verordnete Arzneimittel im Messzeitraum und jedes Arzneimittel, dessen Dosis im Messzeitraum erhöht wurde, wurde mit Hilfe des Interaktionschecks auf www.pharmazie.com (s. Kapitel 2.3.1.3) auf potentielle Interaktionen mit der bereits in der Medikationskurve vorhandenen Medikation bzw. der zeitgleich verordneten Medikation geprüft. Dabei wurde jeweils festgehalten, wie viele Medikamente neu verordnet wurden und wie viele Medikamente insgesamt Teil der Interaktionsprüfung waren. Pausierte Arzneimittel wurden nicht in die Interaktionsprüfung einbezogen. Ein dauerhaft bei Bedarf angesetztes Medikament wurde unabhängig davon, ob es in den Tagen des Messzeitraums verabreicht wurde, mit in die Prüfung einbezogen, da dieses Bedarfsmedikament jederzeit eingesetzt werden könnte. Die Klassifizierung bei Auftreten einer potentiellen Arzneimittelinteraktion im „CAVE-Modul“ wurde nach der ABDA-Kategorisierung vorgenommen (V 2 a-h). Die Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA) kategorisiert Interaktionen nach Schweregrad anhand der zu treffenden Maßnahmen. Wurde ein Arzneimittel, bei dem ein Interaktionspotenzial mit einem bereits verordneten Arzneimittel vorliegt, an einem Tag mehrfach verordnet, z.B. in Änderung der Stärke oder des Dosierschemas, so wurde das Medikament nur als eine Verordnung und die potentielle Interaktion nur als ein Medikationsfehler gezählt. Wurde ein Medikament an aufeinander folgenden Tagen mehrfach verordnet, so wurde die potentielle Interaktion an jedem Verordnungstag als Medikationsfehler gezählt.

Zusätzlich wurde im „CAVE-Modul“ bei Patienten, die zum Verordnungszeitpunkt älter als 65 Jahre waren, auch das Alter erfasst. Dadurch kam es bei Arzneimitteln, die auf der PRISCUS-Liste stehen, zu einer zusätzlichen Meldung. PRISCUS ist ein Verbundprojekt unterschiedlicher Institutionen verschiedener Universitäten in Deutschland. Die erstellte Liste enthält 83 Medikamente, die für ältere Patienten nicht geeignet sind und alternative Therapievorschläge. Sie gibt außerdem Empfehlungen zu Dosierungsanpassungen oder Überwachungsmaßnahmen, die anzuwenden sind sofern die Therapie nicht vermeidbar ist.^[39]

2.3.6.4 Dosierung und Dosierungsintervalle

Im Messzeitraum neu verordnete Arzneimittel oder Arzneimittel, bei denen die Dosierung erhöht oder erniedrigt wurde, oder für die ein von der bisherigen Verordnung abweichendes Dosierschema verordnet wurde, wurden auf abweichende Dosierungen bzw. Dosierungsintervalle von der Standarddosierung geprüft. Diese Prüfung basierte auf den Angaben des Abschnitts „4.2. Dosierung und Art der Anwendung“ in einer für den Wirkstoff und die Darreichungsform geltenden Fachinformation. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel, bei denen in der Verordnung keine Angaben zur Stärke und dem Dosierschema gemacht wurden sowie Arzneimittel, die als zurzeit pausiert verordnet wurden. Als Überdosierung (V 3 a) bzw. Unterdosierung (V 3 b) galten Verordnungen, bei denen die Einzeldosis oder, bei mehrfacher Applikation am Tag, die tägliche Gesamtdosis laut Fachinformation über-/unterschritten wurde. Als Fehler im Dosierungsintervall (V 3 c) wurden Arzneimittelverordnungen gewertet, bei denen eine von der Fachinformation abweichende Anzahl an Dosen pro Tag verordnet wurden, z.B. statt einer Einmalgabe mehrere Einzeldosen, aber ohne dass dabei die tägliche Maximaldosis überschritten wurde. Die Einnahme zu einer bestimmten Tageszeit kann eine wichtige Rolle bei der Einnahme eines Arzneimittels spielen, da z.B. pharmakokinetische Prozesse wie die Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung eines Arzneimittels, aber auch die Empfindlichkeit der Zielorgane einem zirkadianen Rhythmus unterliegen können. Auch die Symptome bestimmter Erkrankungen wie Asthma bronchiale sind zeitabhängig.^[40] Wurde in der Fachinformation ein bevorzugter Einnahmezeitpunkt genannt, so wurde die Verordnung auch darauf geprüft, ob sie in diesem Punkt der Fachinformation entspricht (V 3 f).

Zusätzlich wurde bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und einer GFR < 60 ml/min die Angaben in den Abschnitten „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“, „4.3 Gegenanzeigen“ und „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation auf Angaben zur Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion geprüft (V 3 d). Die Nierenfunktion wird nach *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) in sechs Stadien unterteilt. Normale oder hohe GFR > 90 ml/min/1,73 m², geringgradige Einschränkung der GFR 60 - 89 ml/min/1,73 m², milde bis moderate Einschränkung der GFR 45 - 59 ml/min/1,73 m², moderate bis schwere Einschränkung der GFR 30 - 44 ml/min/1,73 m², schwere Einschränkung der GFR 15 - 29 ml/min/1,73 m² und Nierenversagen < 15 ml/min/1,73 m².^[41] Die glomerulären Filtrationsraten wurden aus dem Laborprogramm in ORBIS entnommen. Wurden mehrere GFR-Werte an einem Tag bestimmt, so wurde die Überprüfung der Dosierung basierend auf dem niedrigsten Wert durchgeführt. Patientenabhängig wurde der GFR-Wert mit unterschiedlichen Formeln berechnet, der *Modification of Diet Renal Disease* (MDRD)- bzw. der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi)-Formel. Bei der Angabe der GFR nach beiden Formeln, wurde auch hier jeweils der niedrigere Wert berücksichtigt.

Bei Patienten, bei denen eine laut PRISCUS-Liste (V 3 e.1) potentiell inadäquate Medikation im Alter verordnet wurde (siehe 2.3.6.3 Interaktion und PRISCUS-Liste), wurden die Angaben der Abschnitte „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“, „4.3 Gegenanzeigen“ und „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation auf Angaben zur Dosisanpassung bei älteren Patienten geprüft (V 3 e.2).

Alle Fachinformationen wurden als Datei gespeichert und die benötigten Informationen in tabellarischer Form erfasst (Ausschnitt: siehe Tab. 12). Bei wiederholter Verordnung eines Wirkstoffes in der gleichen Darreichungsform wurden die Prüfungen auf Dosierungen und Dosierungsintervalle mit Hilfe der erstellten Tabelle durchgeführt.

2.3.6.5 Formale Verordnung

In der Kategorie „Formale Verordnung“ wurden alle Verordnungen geprüft, unabhängig vom Verordnungstyp, wie z.B. neu angesetztes Arzneimittel, Dosiserhöhung, Dosiserniedrigung (vollständig s. Tab. 6 und 7). Wurde ein Medikament ohne schriftliche ärztliche Verordnung nicht in der Medikationskurve weiter geführt, so wurde es nur als pflegerische Anordnung und somit als Fehler des Typs V 4 f gewertet, wenn es klar durch ein Absetzungszeichen „>“ markiert wurde. Fehlte die Markierung, dass das Medikament bewusst abgesetzt wurde, so wurde der Fehler als Übertragungsfehler (Ü 1 c) gewertet. Die Umsetzung von Arzneimitteln von zu stellender Medikation auf Selbstmedikation, das bedeutet eine Einnahme durch den Patienten, wurde nicht als Verordnung gewertet. Wurde eine Medikation als „laut Medikationsplan“ verordnet, so wurde auch dies als Verordnung gezählt und der Medikationsplan auf formale Korrektheit überprüft.

Alle Verordnungen wurden zunächst durch zwei Apotheker auf Lesbarkeit geprüft. Wurde eine Verordnung durch beide Apotheker als unlesbar eingestuft, wurde sie als V 4 a gezählt.

Anschließend wurde jede Verordnung auf Vollständigkeit geprüft. Eine Verordnung wurde als unvollständig gewertet, wenn die Arzneimittelbezeichnung nicht eindeutig einem Arzneimittel zugeordnet werden konnte z.B. Diuretikum 1-0-0 (V 4 b.1), wenn die Dosierung nicht angegeben wurde (V 4 b.2), wenn das Dosierungsintervall nicht angegeben wurde (V 4 b.3), die Darreichungsform (V 4 b.4) oder der Applikationsort (V 4 b.6) fehlte. Eine Verordnung galt auch als unvollständig, wenn aus ihr nicht (durch die Kennzeichnung „Jetzt“, „Einmalig“ oder durch die Angabe eines festen Dosierschemas) eindeutig ersichtlich war, ob das verordnete Arzneimittel als dauerhafte Medikation oder als einmalige Gabe verabreicht werden sollte (V 4 b.5).

Eine Dosierung galt als vollständig, wenn bei Arzneimitteln, die sich in unterschiedlicher Dosierungsstärke auf der Hausliste befinden, die entsprechende Wirkstoffmenge in ihrer Masse- oder Volumeneinheit angegeben worden war. Bei der Verordnung von Arzneimitteln, die über den Perfusor verabreicht werden, z.B. Heparin-Natrium, muss eine Angabe der Laufrate in ml/h erfolgen. Bei Bedarfsmedikation wurde eine Verordnung als vollständig gewertet, wenn eine Angabe zur Einzeldosis und zur Maximaldosis pro 24 Stunden erfolgte. Bei subkutan zu verabreichendem kurzwirksamen Insulin muss zu einer vollständigen Angabe der Dosierung das Spritzschema verordnet sein (z.B. nach 30er Regel bei BZ > 200 mg/dl, Ziel 150 mg/dl). Ist nur die Angabe Nachspritzschema gemacht worden, wurde die Verordnung der Dosierung als unvollständig gewertet, mit Ausnahme bei der Kennzeichnung des Insulins als Selbstmedikation. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass der Patient über das Spritzschema informiert ist.

Als vollständiges Dosierungsintervall wurde die Angabe eines konkreten Intervalls z.B. 1-0-0-1 (ein Stück am Morgen und zur Nacht, kein Stück am Nachmittag und Abend), oder die Angabe der täglichen

Häufigkeit ohne genaue Angabe des Applikationszeitpunkts z.B. 1 x täglich gewertet. Bei Arzneimitteln, die nicht täglich appliziert werden müssen, z.B. Dekristol® 20.000 alle 14 Tage, muss auch eine Angabe des nächsten Applikationsdatums/-wochentags erfolgen.

Darreichungsformen müssen bei Arzneimitteln angegeben werden, die in verschiedenen Arzneiformen in gleicher Stärke appliziert werden können z.B. Atosil® bei Bedarf als Tropfen, Ampullen oder Tabletten oder wenn die Dosierung nicht angegeben ist und damit eine Zuordnung zu einer Arzneiform nicht eindeutig ist, z.B. Magnesium Verla 1-0-0 ist als Dragee, Kautablette oder Granulat verfügbar.

Der Applikationsort muss bei der Verordnung von topischen zu applizierenden Darreichungsformen, wie Salben und Cremes, zwingend angegeben sein. Auch bei Ophthalmika wurde die fehlende Angabe des betroffenen Auges als fehlende Verordnung eines Applikationsorts gewertet.

Eine Arzneimittelverordnung konnte auch vollständig, aber trotzdem missverständlich sein. Im Bereich der Arzneimittelbezeichnung (V 4 c.1) wurde eine Verordnung als missverständlich gewertet, wenn zwei Arzneimittel verordnet wurden, z.B. Fragmin®/Innohep®, wenn Arzneimittelbezeichnungen nicht vollständig ausgeschrieben, aber keine auf der Station gängigen Abkürzungen verwendet wurden, z.B. FPF 2 x 1, oder wenn Arzneimittel mit einer einem anderen Arzneimittel zuzuordnenden Wirkstärke z.B. Stillnox® 3,75 mg verordnet wurden (Stillnox® entspricht dem Wirkstoff Zolpidem welches mit 5 mg/10 mg im Handel ist. Zopiclon ist ein Wirkstoff aus der gleichen Gruppe und mit 3,75 mg im Handel).

Arzneimittelstärken wurden als missverständlich gewertet (V 4 c.2), wenn bei einem Arzneimittel nicht ersichtlich war, ob die Wirkstoffmenge oder die Anzahl an Tabletten gemeint war, z.B. Astonin® H 0,5-0-0 entsprechend 0,5 mg 1-0-0 (entsprechend 5 Tbl.) oder 0,1 mg ½ Tbl.-0-0 (entsprechend 0,05 mg); oder wenn sich aus der Verordnung einer bestimmten Darreichungsform eine irreführende Dosierung ergab, z.B. Etilefrin-ratiopharm® 1°-1°-1° (unklar ist ob ein Tropfen pro Einzeldosis gemeint, denn laut Fachinformation entsprechen 10-20 Tropfen einer Einzeldosis oder ist die dreimal tägliche Gabe einer Einzeldosis).

Das Dosierungsintervall galt z.B. als missverständlich (V 4 c.3), wenn Arzneimittel zu Zeitpunkten gegeben werden sollten, die von den Standardzeitpunkten der Station abweichen, das verordnete Dosierschema den gewünschten Zeitpunkten aber nicht eindeutig zuzuordnen war (z.B. Einnahmezeitpunkte 8 Uhr, 11 Uhr, 12 Uhr, 14 Uhr, 18 Uhr und 23 Uhr und verordnetes Einnahmeschema 0-1-0) oder wenn ein Medikament als Bedarfsmedikation, aber mit einem festen Einnahmeschema verordnet wurde z.B. bei Bedarf 2-2-2-2.

Eine verordnete Darreichungsform wurden als missverständlich gewertet (V 4 c.4), wenn diese nicht als solche im Handel verfügbar ist z.B. Amlodipin 5 mg sublingual oder wenn ein Patient ein Arzneimittel bereits in mehreren Darreichungsform erhielt und bei einer Änderung der Medikation nicht ersichtlich war auf welche der Darreichungsformen sich die Änderung bezieht.

Als Doppelverordnung (V 4 d) wurden Verordnungen desselben Arzneistoffes mit dem gleichen siebenstelligen ATC-Code gewertet, z.B. Metamizol-Natrium aus Novaminsulfon 4 g intravenös zusätzlich zu Novaminsulfon 500 mg 2-2-2-2 oral. Aber auch Pseudo-Doppelverordnungen aus der gleichen Wirkstoffklasse mit einem gleichen fünfstelligen ATC-Code, z.B. Heparin und Dalteparin oder Simvastatin und Atorvastatin wurden in der Kategorie V 4 d Doppelverordnung erfasst.

Jedes Krankenhaus hat eine krankenhausinterne Arzneimittelliste (s. Kapitel 1.1). Wurden Arzneimittel verordnet, die nicht auf der Arzneimittelliste des UKSHs (Stand Januar 2015) gelistet waren (V 4 e.1) oder wurden sie in einer Stärke verordnet, die nicht durch das Teilen eines gelisteten Arzneimittels zu ermöglichen waren (V 4 e.2), so wurden diese Verordnungen in der Kategorie V 4 e erfasst. Ein Fehler der Kategorie V 4 e.2 lag auch vor, wenn die verordnete Stärke durch das Teilen eines gelisteten Arzneimittels erreicht werden konnte, dieses Arzneimittel jedoch aus galenischen Gründen laut Fachinformation des Herstellers oder laut Angabe in der Gelben Liste nicht teilbar ist. Die Verordnung von nicht auf der hauseigenen Arzneimittelliste befindlichen Arzneimitteln kann zu einer Unterversorgung des Patienten führen. Die Stationen werden mit diesem Arzneimittel entweder gar nicht beliefert, oder im begründeten Einzelfall erst nach einer Sonderanforderung, deren Belieferung mehrere Tage dauern kann. Nicht als Fehler gewertet wurde die Verordnung von Arzneimitteln, die als Selbstmedikation, also als vom Patienten mitgebracht und selbstständig eingenommen, gekennzeichnet war.

Die in der Anlage der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV) aufgeführten Stoffe dürfen entsprechend § 1 der AMVV nur abgegeben werden, wenn eine ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Verordnung vorliegt. Dies gilt auch für die stationäre Arzneimitteltherapie. Arzneimittel, die durch das pflegerische Personal ohne schriftliche ärztliche Verordnung in die Medikationskurve eingetragen wurden, wurden als ärztlich nicht verordnete Medikamente (V 4 f) gewertet. Ob eine mündliche Verordnung stattgefunden hat ist nur nachvollziehbar, wenn diese auch entsprechend auf dem Visitenblatt dokumentiert wurde (z.B. „Laut Anordnung Dr. XY“).

2.3.6.6 Übertragung

Fehler in der Übertragung von Arzneimitteln wurden durch genauen Abgleich der Dokumente miteinander aufgedeckt. Mögliche Abweichungen waren falsch übertragene Arzneimittel (Ü 1 a); falsch auf die Hausliste umgesetzte Arzneimittel (Ü 1 b); nicht übertragene Arzneimittel (Ü 1 c); ein Arzneimittel, das durch eine Verordnung abgesetzt wurde oder bereits abgesetzt war und trotzdem weiter übertragen wurde (Ü 1 d); ein zusätzliches Arzneimittel, das im vorherigen Dokument nicht genannt wurde (Ü 1 e); eine falsche Arzneiform (Ü 2 a); eine fehlende (Ü 3 a) oder falsche (Ü 3 b) Arzneimittelstärke oder ein fehlendes (Ü 4 a) oder falsches Dosierschema (Ü 4 b).

Unterschieden wurde in sechs Übertragungsschritte, die in Abbildung 25 dargestellt sind.

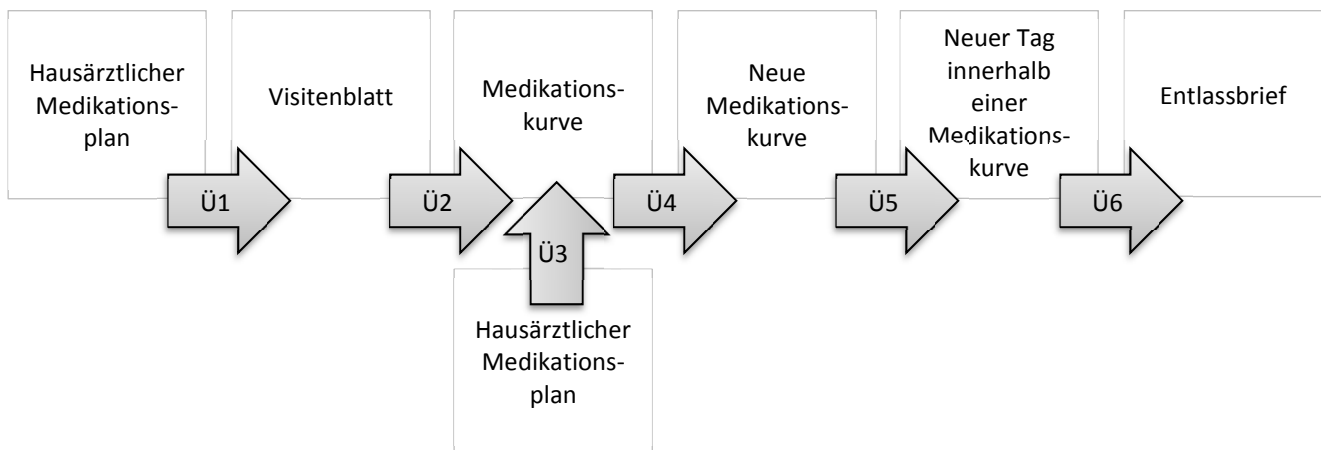


Abbildung 25: Übertragungsschnittstellen der Medikation im handschriftlichen Medikationsprozess auf den besuchten Stationen im UKSH, Campus Kiel.

Die Verordnung eines Arzneimittels für eine bestimmte Anzahl an Tagen wurde als zwei Verordnungen bzw. Übertragungen gezählt, da sowohl das Ansetzen des Arzneimittels, als auch das Absetzen zu dem bestimmten Zeitpunkt übertragen werden muss. Kombinationsarzneimittel mit mehr als einem Wirkstoff, die auch als Kombinationsarzneimittel auf der Hausliste verfügbar waren, wurden nur als eine Übertragung gewertet.

Vor der Auswertung wurde festgelegt, dass die gesamte Medikation, die der Patient laut Medikationskurve am Entlasstag erhielt, in den Entlassbrief übertragen werden muss. Ausnahme hierbei waren pausierte Arzneimittel, Bedarfsmedikation und parenteral zu applizierende Arzneiformen (da diese in der Hausmedikation selten verabreicht werden). Auch Arzneimittel, die in der Medikationskurve geführt wurden, obwohl sie nicht durch eine schriftliche ärztliche Verordnung angesetzt wurden, wurden bei fehlender Übertragung nicht als Ü 1 c gewertet.

Die Medikation kann in MEONA zwar automatisch aus der Kurve in den Entlassbrief übernommen werden, allerdings stand diese Option während der Datensammlung aufgrund fehlender Schnittstellen zwischen den Systemen noch nicht zur Verfügung. Somit wurde die Medikation unter elektronischer Verordnung genau wie unter handschriftlicher Verordnung in den Entlassbrief abgetippt oder diktiert.

2.3.6.7 Dispensierung

Die dokumentierten gestellten Arzneimittel wurden im Zeitraum der handschriftlichen Verordnung mit Fotos der Medikationskurven und denen für den nächsten Tag zu verabreichenden Arzneimitteln abgeglichen. Im Zeitraum der Erfassung der Medikation in MEONA erfolgte der Abgleich der gestellten Medikation bereits während des Stellprozesses mit der ausgedruckten Stellliste.

Als Medikationsfehler erfasst wurden Arzneimittel, die falsch an Stelle eines anderen Arzneimittels gestellt wurden (D 1 a). Dabei wurden Präparate abweichender Hersteller zwar dokumentiert, aber nicht als Fehler betrachtet. Auch eine korrekte Umsetzung eines nicht auf der Hausliste befindlichen Wirkstoffes auf einen anderen Wirkstoff mit einem gleichen 5-stelligen ATC-Code wurde nicht als Medikationsfehler gewertet. Medikamente, die nicht gestellt wurden, wurden unterschieden in Arzneimittel, die übersehen wurden (D 1 b.1) und Arzneimittel, die nicht gestellt werden konnten, da sie nicht auf der Station vorrätig waren (D 1 b.2). Wurde eine Notiz geschrieben, dass ein bestimmtes Arzneimittel fehlt und später ergänzt werden muss, so wurde dies nicht als Fehler gewertet. Arzneimittel, die nicht in der Kurve verordnet waren, oder für den nächsten Tag abgesetzt waren, oder die selbstständig vom Patienten eingenommen wurden, wurden als zusätzlich gestellte Arzneimittel erfasst (D 1 c). Weitere Fehlertypen waren einzelne Arzneimitteldosen, die zu einem bestimmten Tageszeitpunkt nicht (D 1 d) oder zusätzlich (D 1 e) gestellt wurden. Neu angesetzte Arzneimittel oder geänderte Stärken oder Dosierschemata, die nicht schriftlich ärztlich verordnet bzw. in MEONA freigegeben wurden, wurden als Fehlertyp D 1 f gewertet. Nicht als Fehler gewertet wurden Arzneimittel, die ärztlich verordnet wurden, aber laut Arzneimittelkommission des UKSH einer oberärztlichen Freigabe bedürfen und deswegen in MEONA den Status als nicht freigegebenes Medikament besitzen. Registriert als Medikationsfehler wurden außerdem falsche Arzneiformen (D 2 a), falsche Stärken (D 3 a), sofern diese nicht durch ein abweichendes Dosierschema ausgeglichen wurden, z.B. Ramipril 5 mg 2-0-0 statt 10 mg 1-0-0, und falsche Einnahmezeitpunkte (D 4 a), z.B. morgendliche Gabe statt abendliche Gabe. Musste eine Arzneiform geteilt werden, so wurde dies dokumentiert und anschließend wurde das konkrete Präparat mit Hilfe der Gelben Liste bzw. der Fachinformation auf Teilbarkeit geprüft. Geteilte Präparate, die nicht teilbar, oder nur teilbar zum erleichterten Schlucken waren, wurden im Gegensatz zu solchen, die sich in die entsprechende Anzahl gleicher Teile teilen lassen, als Medikationsfehler (D 2 b) gewertet.

Bei allen Medikationsfehlern in dieser Fehlerklasse wurde unterschieden, ob es sich um einen Stellfehler aufgrund einer vorhergehenden falschen Übertragung oder einen Stellfehler während des Stellprozesses handelte. Bei einer falschen Übertragung, die zu einem anschließenden Stellfehler führte, wurde zusätzlich zwischen einem Fehler am Tag der falschen Übertragung oder einer Fehlerfortpflanzung ohne Korrektur an den Folgetagen unterschieden.

2.3.6.8 Auswertung der Gesamtdaten

Die in den patientenbezogenen Dokumenten festgehaltenen Medikationsfehler wurden zusätzlich in jeweils einem Excel-Dokument je Medikationsfehlerklasse dokumentiert. Jeder einzelne, individuelle Medikationsfehler wurde hier nach seiner Art und Häufigkeit des Auftretens pro Station und Messzeitraum erfasst.

In einem weiteren Dokument je Messzeitraum zur Auswertung der Gesamtanzahl an Medikationsfehlern wurden pro Messtag zwei Datenblätter angelegt. In dem ersten Datenblatt wurde pro Patient die Anzahl und Art der gemachten Verordnungen bzw. der Änderungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung, die bestimmte glomeruläre Filtrationsrate, die Anzahl und Art der Medikamente nach Applikationsform, die Anzahl an Aufnahmen, Entlassungen und neu geschriebener Kurven und jeweils die Anzahl der übertragenen Medikamente erfasst. In dem zweiten Datenblatt wurde pro Patient die Häufigkeit der Medikationsfehler nach deren Fehlertyp eingetragen. Durch eine automatische Rechenfunktion wurde die Anzahl jeder Fehlerkategorie pro Messtag addiert und die Gesamtanzahl pro Messtag wurde durch eine automatische Feldübernahmefunktion in ein weiteres Datenblatt mit der Gesamtübersicht für den Messzeitraum übernommen.

2.4 Ergebnisse

Die Rohdaten des Abschnitts 2.4 finden sich in tabellarischer Form im Anhang.

2.4.1 Patientenkollektiv im Vergleich handschriftliches und elektronisches Verordnungssystem

Damit eine Vergleichbarkeit der Daten der Messphasen bei handschriftlicher Verordnung und elektronischer Verordnung gegeben ist, müssen die äußerlichen Gegebenheiten vergleichbar sein. Die Anzahl der verordnenden Ärzte und die Anzahl des Pflegepersonals auf der Station und pro Schicht blieben gleich. Die Prozessstrukturen veränderten sich in Anpassung an das System wie in Kapitel 2.1.1 und 2.1.2 beschrieben. Ein weiterer variabler Faktor ist das Patientenkollektiv, das deswegen im Folgenden beschrieben werden soll. Insgesamt wurde der Medikationsprozess von 898 Patienten erfasst.

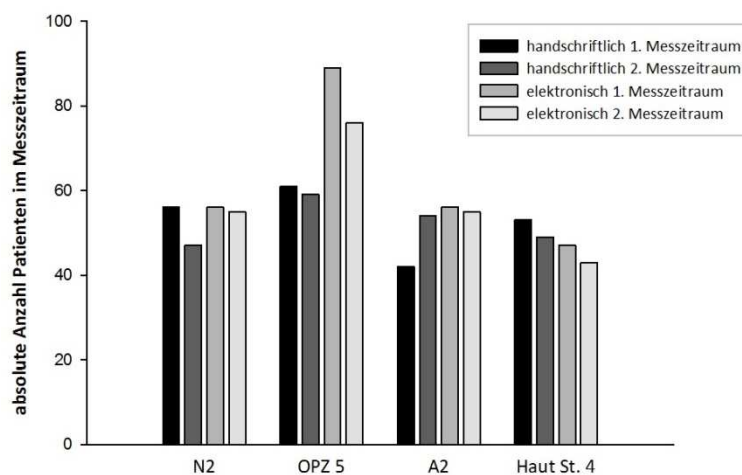


Abbildung 26: Verteilung der Anzahl der Patienten auf den vier Stationen über die zwei Messzeiträume unter handschriftlicher Verordnung und unter elektronischer Verordnung.

Der Vergleich zwischen den beiden Messzeiträumen unter handschriftlicher Verordnung bzw. elektronischer Verordnung derselben Station zeigte keine großen Abweichungen, so dass diese Zeiträume in Bezug auf die Anzahl der Gesamtpatienten im Messzeitraum als vergleichbar angesehen werden können (Abb. 26). Auch im Vergleich zwischen der Gesamtanzahl Patienten beider handschriftlichen Verordnungszeiträume mit den beiden elektronischen Verordnungszeiträumen zeigte sich nur im OPZ 5 eine deutlichere Abweichung. Mit 120 Patienten in den Messzeiträumen handschriftlich 1 und handschriftlich 2 und 165 in den Messzeiträumen elektronisch 1 und elektronisch 2 ergibt sich hier eine Differenz von 45 Patienten. Da aber in der Auswertung nicht nur die absoluten Fehlerzahlen, sondern auch die Fehlerraten bezogen auf die Patientenanzahl, die Anzahl Verordnungen, Übertragungen oder gestellte Arzneimittel berücksichtigt werden, ist eine Abweichung in der Patientenzahl nicht direkt ergebnisbeeinflussend.

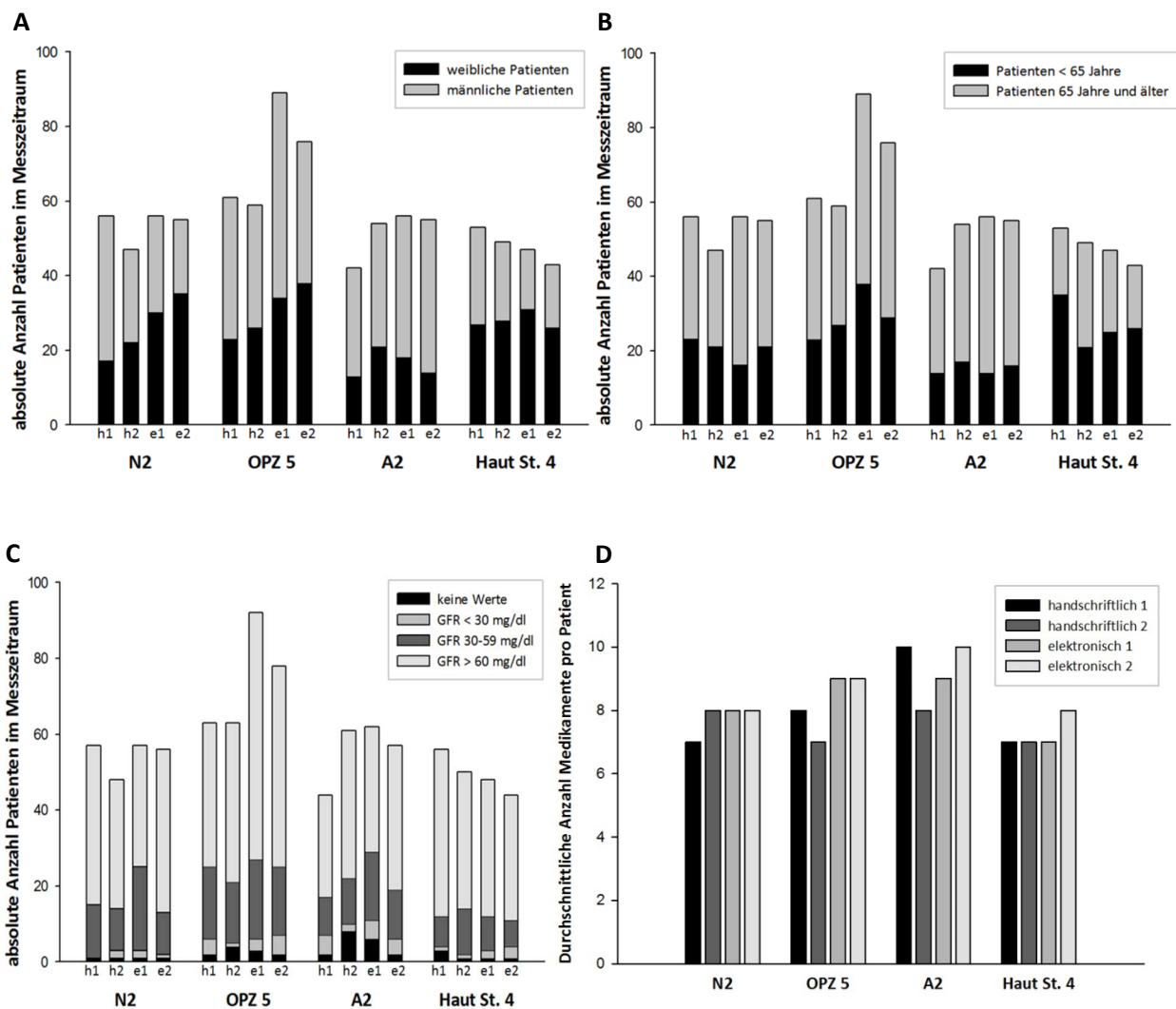


Abbildung 27: Beschreibung des Patientenkollektives der Stationen N2, OPZ 5, A2 und Haut St. 4 in den zwei Messzeiträumen mit handschriftlicher (h 1, h 2) und den zwei Messzeiträumen mit elektronischer Arzneimittelverordnung (e 1, e 2) in Bezug auf Geschlecht (A), Alter (B) und Nierenfunktion (C) und die durchschnittliche Anzahl Arzneimittel pro Patient (D).

Betrachtet man die Anzahl der Patienten nach Geschlecht, so lag auf der N2 und dem OPZ 5 eine gleichmäßige Verteilung zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht vor, auf der A2 überwogen die männlichen Patienten, auf der Haut St. 4 eher die weiblichen Patienten (Abb. 27 A). Innerhalb einer Station in den vier Messzeiträumen war die Verteilung aber vergleichbar. In der Auswertung gibt es keinen Fehlertyp, der direkt abhängig vom Geschlecht des Patienten ist. Auch die Anzahl Patient über 65 Jahre war in den vier Messzeiträumen jeder Station vergleichbar (Abb. 27 B). Dies ist wichtig als Grundlage für die Auswertung der Fehlertypen V 3 e.1 und V 3 e.2. Betrachtet man den Anteil Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min, so war dieser auf den vier Messphasen der einzelnen Stationen auch vergleichbar. Das ist relevant für die Auswertung des Fehlertyps V 3 d (Abb. 27 C). Zur Berechnung der durchschnittlichen Anzahl Arzneimittel pro Patient wurde zunächst die durchschnittliche Anzahl Arzneimittel jedes Patienten aus der Anzahl Arzneimittel an den einzelnen Aufenthaltstagen im Messzeitraum berechnet. Daraus wurde ein Mittelwert der Arzneimittel pro Patient und Messtag für die Station berechnet (Abb. 27 D).

In Tabelle 5 sind die eingenommen Arzneimittel nach Darreichungsform bzw. Applikationsort sortiert, orientiert an den Vorgaben in den handschriftlichen Medikationskurven und den Stellistenoptionen in MEONA. Dazu wurden die eingenommenen Arzneimittel jedes Patienten an jedem einzelnen Messtag addiert. In die Kategorie „Sonstige“ Arzneimittel zählen Brausetabletten, Lutschtabletten, Sublingualtabletten, Kautabletten, Lösungen und Suspensionen zum Einnehmen, Pulver und Granulate zur Herstellung einer Suspension, transdermale Pflaster, Nasenspray, Augentropfen und Augensalben. Den größten Anteil nehmen die festen, oralen Arzneimittel ein. Auf den chirurgischen Stationen waren die Anzahlen intravenös verabreichter Arzneimittel höher als auf der neurologischen und dermatologischen Station. Auf der dermatologischen Station war die Anzahl topisch zu applizierender Medikation wie erwartet sehr hoch.

Tabelle 5: Anzahl summierter Arzneimittel nach Darreichungsform bzw. Applikationsort auf den vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung (h 1, h 2) und elektronischer Verordnung (e 1, e 2).

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Feste, orale Arzneimittel | 964 | 1044 | 985 | 926 | 1445 | 1166 | 1637 | 1461 |
| Inhalativa | 10 | 54 | 4 | 3 | 24 | 8 | 43 | 21 |
| Subkutan | 214 | 156 | 146 | 131 | 307 | 276 | 338 | 313 |
| Suppositorien | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 |
| Intravenös | 46 | 99 | 69 | 63 | 248 | 201 | 481 | 302 |
| Intramuskulär | 0 | 0 | 4 | 7 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Topisch | 0 | 2 | 0 | 7 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Sonstige | 96 | 95 | 98 | 89 | 197 | 213 | 270 | 266 |
| Bedarfsmedikation | 147 | 156 | 209 | 195 | 192 | 215 | 778 | 719 |
| Selbstmedikation | 63 | 97 | 27 | 32 | 150 | 166 | 150 | 195 |
| Doppelte Medikation | | | 26 | 37 | | | 85 | 54 |
| Aktive Medikation | | | 1545 | 1453 | | | 3701 | 3282 |
| Inaktive Medikation | | | 87 | 97 | | | 594 | 344 |
| Gesamt | 1540 | 1703 | 1658 | 1587 | 2563 | 2246 | 4380 | 3680 |

| | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|------------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Feste, orale Arzneimittel | 1365 | 1347 | 1209 | 1085 | 357 | 598 | 645 | 596 |
| Inhalativa | 30 | 29 | 12 | 46 | 31 | 2 | 0 | 12 |
| Subkutan | 204 | 205 | 169 | 152 | 35 | 66 | 44 | 68 |
| Suppositorien | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Intravenös | 105 | 80 | 94 | 156 | 54 | 50 | 33 | 56 |
| Intramuskulär | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Topisch | 1 | 0 | 10 | 0 | 326 | 221 | 172 | 233 |
| Sonstige | 49 | 40 | 27 | 65 | 80 | 96 | 62 | 52 |
| Bedarfsmedikation | 127 | 111 | 380 | 512 | 141 | 86 | 120 | 124 |
| Selbstmedikation | 83 | 116 | 132 | 131 | 342 | 243 | 185 | 241 |
| Doppelte Medikation | | | 31 | 39 | | | 176 | 144 |
| Aktive Medikation | | | 2037 | 2147 | | | 1261 | 1382 |
| Inaktive Medikation | | | 132 | 212 | | | 81 | 115 |
| Gesamt | 1964 | 1928 | 2200 | 2393 | 1366 | 1362 | 1518 | 1620 |

In den folgenden zwei Tabellen sind die Verordnungen auf den vier Stationen nach der Art der Verordnung aufgeführt, auf die sich die Fehlerraten der Fehlerklasse Verordnung beziehen. In Tabelle 6 sind die ärztlichen Verordnungen dargestellt, in Tabelle 7 die pflegerischen Anordnungen, zu denen keine schriftliche ärztliche Verordnung gefunden wurde. Als „sonstige“ Verordnung wurden Bestätigungen und Wiederholungen bereits getätigter Verordnungen (z.B. „Arzneimittel weiter nehmen wie verordnet“), Änderungen der Einnahmezeitpunkte, das Wiederansetzen pausierter Arzneimittel, einmalige zusätzliche Gaben zur einer bereits fest angesetzten Therapie, die Angabe einer gewünschten Marcumar Dosis bei der vorherigen Verordnung „Dosis nach Ansage“ und die Veränderung des Applikationsortes bei topischer Therapie gewertet.

Tabelle 6: Anzahl ärztliche Verordnungen nach Art der Verordnung auf den vier Stationen.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|-----|-----|-----|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Neues AM | 125 | 79 | 222 | 187 | 257 | 254 | 244 | 186 | 98 | 63 | 45 | 99 | 250 | 303 | 220 | 245 |
| AM abgesetzt | 34 | 26 | 40 | 29 | 45 | 38 | 65 | 41 | 31 | 16 | 27 | 25 | 25 | 35 | 14 | 31 |
| AM pausieren | 3 | 9 | 7 | 5 | 5 | 4 | 7 | 9 | 4 | 0 | 3 | 2 | 2 | 1 | 6 | 8 |
| Dosis erhöht | 14 | 16 | 14 | 12 | 2 | 9 | 6 | 2 | 3 | 6 | 2 | 3 | 9 | 4 | 7 | 6 |
| Dosis erniedrigt | 20 | 7 | 11 | 4 | 6 | 7 | 6 | 3 | 7 | 5 | 3 | 2 | 11 | 6 | 4 | 7 |
| Umsetzung i.v. auf oral o. oral auf i.v. | 5 | 0 | 0 | 2 | 12 | 8 | 10 | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Umsetzung feste Medikation auf Bedarfsmedikation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sonstige Verordnung | 11 | 11 | 2 | 5 | 13 | 26 | 6 | 9 | 19 | 8 | 3 | 4 | 22 | 31 | 5 | 6 |
| Gesamt | 212 | 148 | 296 | 244 | 340 | 346 | 344 | 256 | 166 | 98 | 83 | 135 | 319 | 380 | 256 | 305 |

Tabelle 7: Pflegerische Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung nach Art der Verordnung auf den vier Stationen.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|-----|-----|-----|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Neues AM | 109 | 79 | 40 | 36 | 175 | 180 | 309 | 239 | 183 | 223 | 302 | 195 | 11 | 6 | 3 | 3 |
| AM abgesetzt | 16 | 6 | 4 | 7 | 22 | 30 | 53 | 25 | 20 | 13 | 18 | 15 | 17 | 16 | 0 | 1 |
| AM pausieren | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 3 | 5 | 5 | 0 | 0 | 6 | 10 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Dosis erhöht | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 4 | 3 | 1 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Dosis erniedrigt | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 4 | 2 | 5 | 1 | 4 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| Umsetzung i.v. auf oral o. oral auf i.v. | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 11 | 8 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Umsetzung feste Medikation auf Bedarfsmedikation | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Sonstige Verordnung | 1 | 0 | 0 | 1 | 6 | 7 | 13 | 6 | 0 | 0 | 8 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt | 128 | 86 | 46 | 51 | 213 | 237 | 393 | 283 | 211 | 240 | 345 | 234 | 31 | 25 | 6 | 5 |

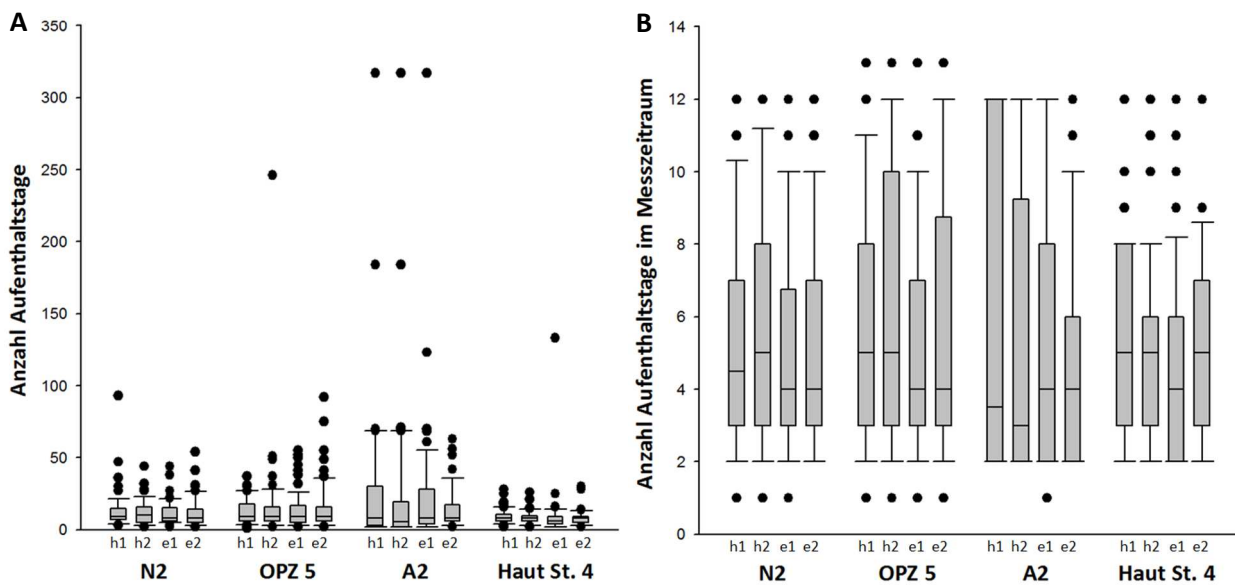


Abbildung 28: Darstellung der Aufenthaltstage der Patienten im Universitätsklinikum unter ihrer Fallnummer, entsprechend der Gesamtaufenthaltsdauer im UKSH (A), und Aufenthaltstage auf der genannten Station im entsprechenden Messzeitraum (B) als Box-Plot.

Die Aufenthaltstage der Patienten auf der Station (Abb. 28 A) oder im Messzeitraum (Abb. 28 B) haben keinen direkten Einfluss auf die Anzahl an Medikationsfehlern. Auf allen Stationen wurden einzelne Patienten mit besonders langer Liegedauer registriert, die in Abbildung 28 A als Ausreißer dargestellt sind. Der größte Anteil Patienten hielt sich aber in einer kleinen Spanne an Aufenthaltstagen auf der Station auf, was die Größe der grauen Box anzeigt. Die Anzahl an Aufnahmen, Entlassungen und neu geschriebenen Medikationskurven pro Station und Messzeitraum sind in Tabelle 8 aufgeführt. Sie sind die Grundlage für die Anzahl an Übertragungen der Übertragungsschritte Ü1, Ü3, Ü4 und Ü6 (s. Kapitel 2.3.6.6).

Tabelle 8: Anzahl der Aufnahmen, Entlassungen und neu geschriebene Medikationskurven aufgrund von Liegedauern, die die Tagesanzahl in der Kurve überschreiten.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|-----|-----|-----|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Aufnahmen | 20 | 16 | 20 | 20 | 27 | 33 | 26 | 34 | 22 | 29 | 29 | 32 | 28 | 32 | 29 | 22 |
| Entlassungen | 21 | 19 | 24 | 31 | 31 | 31 | 49 | 36 | 13 | 29 | 34 | 20 | 23 | 18 | 27 | 12 |
| Neue Kurven | 16 | 15 | | | 23 | 28 | | | 22 | 21 | | | 17 | 14 | | |

2.4.2 Unverträglichkeit

Unter der Verwendung von MEONA kam es zu einer deutlichen Zunahme von Medikationsfehlern in der Fehlerklasse „Unverträglichkeit“ im Vergleich zum handschriftlichen System (Abb. 29 A).

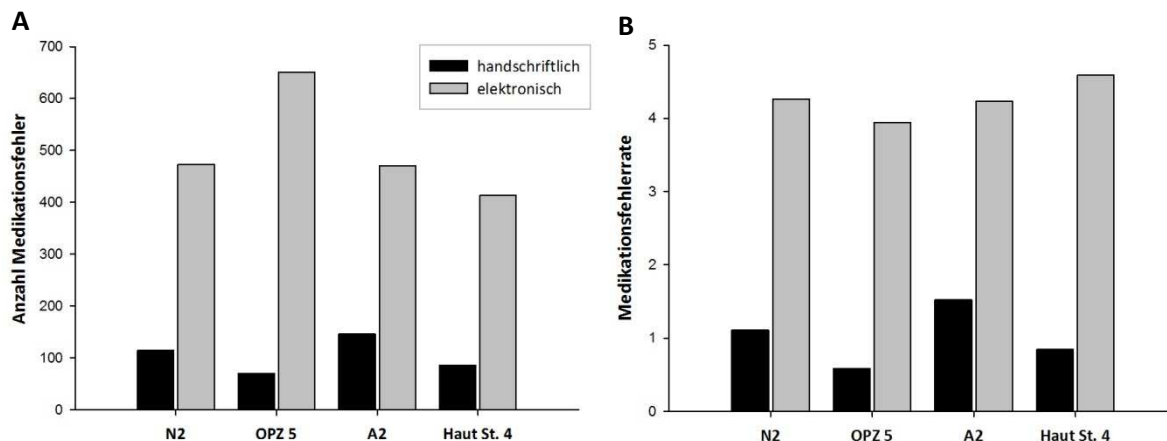


Abbildung 29: A: absolute Anzahl Medikationsfehler der Medikationsfehlerklasse „Unverträglichkeiten“ auf den vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Arzneimittelverordnung in MEONA (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Patienten im Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und unter elektronischer Verordnung (grau).

Um das Risiko fehlender Angaben zur Unverträglichkeit abzuschätzen, wurde die Rate der Patienten mit Arzneimittelunverträglichkeiten bezogen auf die Gesamtzahl Patienten im Messzeitraum berechnet (Tab. 9). Einbezogen wurden Unverträglichkeiten gegen Wirkstoffe, Hilfsstoffe oder Fertigarzneimittel.

Tabelle 9: Prozentualer Anteil der Patienten ohne Angaben zu Unverträglichkeiten in beiden Systemen, Patienten ohne bekannte Unverträglichkeiten, Patienten mit anderen Unverträglichkeiten und Patienten mit Arzneimittelunverträglichkeiten bezogen auf die Gesamtanzahl Patienten auf der Station im entsprechenden Messzeitraum.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|---------------------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Ohne Dokumentation | 26,8 | 36,2 | 87,5 | 25,5 | 18,0 | 10,2 | 79,8 | 71,1 | 31,0 | 46,3 | 25,0 | 27,3 | 17,0 | 22,4 | 14,9 | 14,0 |
| Ohne bekannte Unverträglichkeit | 57,1 | 40,4 | 3,6 | 54,5 | 55,7 | 47,5 | 9,0 | 13,2 | 59,5 | 42,6 | 55,4 | 54,5 | 39,6 | 34,7 | 46,8 | 41,9 |
| Keine AM-Unverträglichkeit | 3,6 | 6,4 | 1,8 | 7,3 | 18,0 | 20,3 | 2,2 | 2,6 | 4,8 | 7,4 | 12,5 | 7,3 | 24,5 | 18,4 | 21,3 | 23,3 |
| Mit AM-Unverträglichkeit | 12,5 | 17,0 | 7,1 | 12,7 | 8,2 | 22,0 | 9,0 | 13,2 | 4,8 | 3,7 | 7,1 | 10,9 | 18,9 | 24,5 | 17,0 | 20,9 |

In Abbildung 30 sind die Medikationsfehler nach Fehlertyp auf den einzelnen Stationen im Vergleich der vier Messphasen dargestellt. Zu den Messphasen mit MEONA 1 auf den Stationen N2 und OPZ 5 lagen keine Daten zur Dokumentation von Unverträglichkeiten auf Papier vor, so dass die Kategorien V 1 a.2 und V 1 a.3 nicht ausgewertet werden konnten.

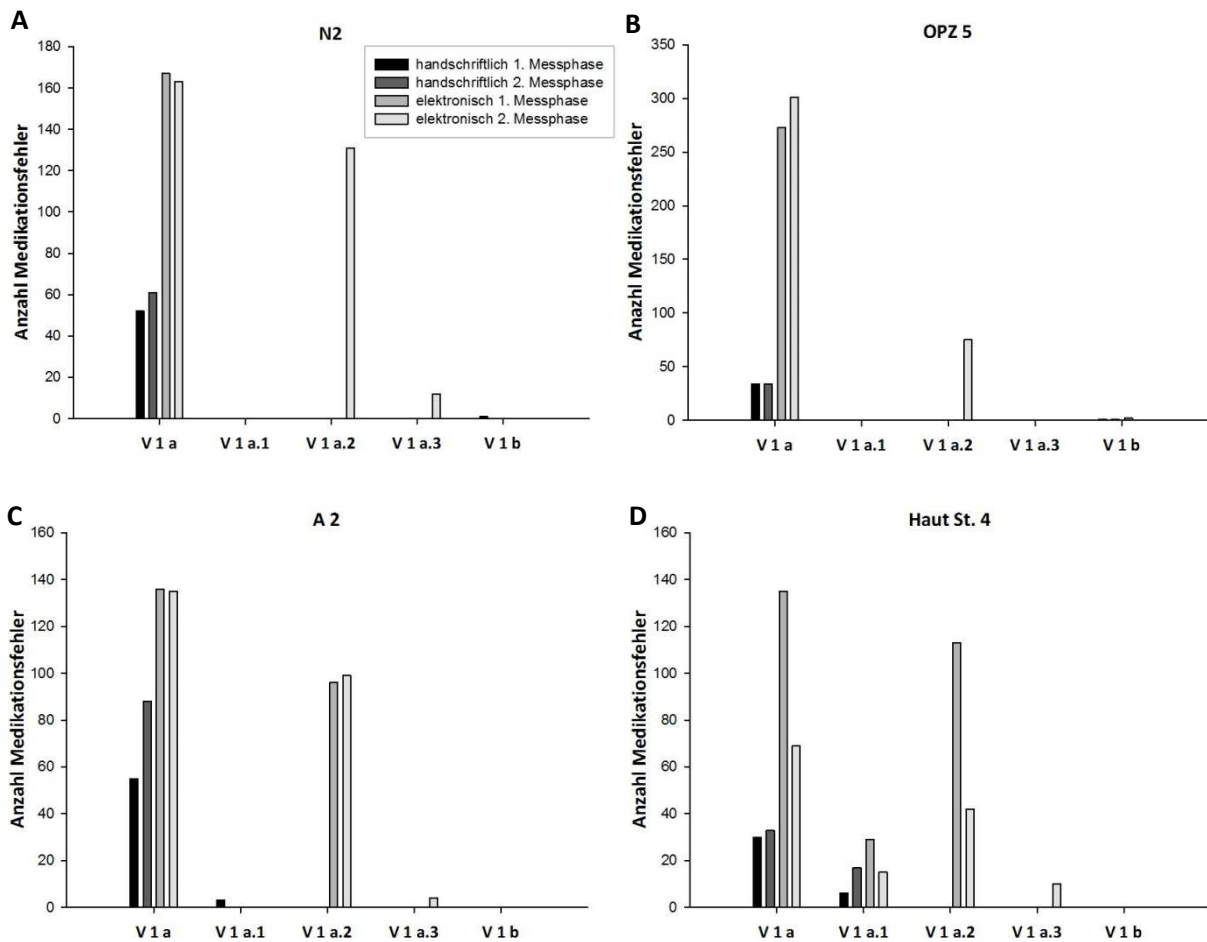


Abbildung 30: Anzahl Medikationsfehler der vier Stationen nach Medikationsfehlertypen (V 1 a: Unverträglichkeit nicht dokumentiert, V 1 a.1: Unverträglichkeit nicht dokumentiert, aber Einnahme antiallergischer Medikation, V 1 a.2: Unverträglichkeit nicht in MEONA dokumentiert, aber in der Papierkurve, V 1 a.3: Widersprüchliche Angaben in MEONA und in der Papierkurve, V 1 b: Unverträglichkeit eines Arzneimittels bei einer Verordnung nicht beachtet) und unterteilt in die vier Messzeiträume.

Um die bestimmten Werte besser vergleichen zu können wurden Medikationsfehlerraten mit unterschiedlichen Bezugsgrößen errechnet (Abb. 31). Die Anzahl Medikationsfehler V 1 a wurde auf die Anzahl aller Patientenaufenthaltstage im Messzeitraum bezogen. Ein Medikationsfehler der Typen V 1 a.1 und V 1 a.2 konnte nur auftreten, wenn ein Fehler des Typs V 1 a vorliegt. Die gewählte Bezugsgröße für die Fehlerrate von V 1 a.1 und V 1 a.2 war deshalb die Anzahl Medikationsfehler des Typ V 1 a. Der Fehlertyp V 1 a.3 konnte nur auftreten, wenn eine Dokumentation zum Vorhandensein von Unverträglichkeiten in MEONA stattgefunden hatte. Die Bezugsgröße zur Berechnung der Medikationsfehlerrate war in diesem Fall die Anzahl Aufenthaltstage im Messzeitraum der Patienten, bei denen kein Fehler der Kategorie V 1 a aufgetreten ist. Fehler des Typen V 1 b konnten nur bei einer bekannten Unverträglichkeit gegen Arzneimittel auftreten. Deswegen wurde die Anzahl Aufenthaltstage im Messzeitraum von Patienten mit bekannter Medikationsallergie als Bezugsgröße gewählt. Es ergab sich die in Abbildung 31 gezeigte Verteilung von Medikationsfehlerraten auf die unterschiedlichen Stationen und Messphasen.

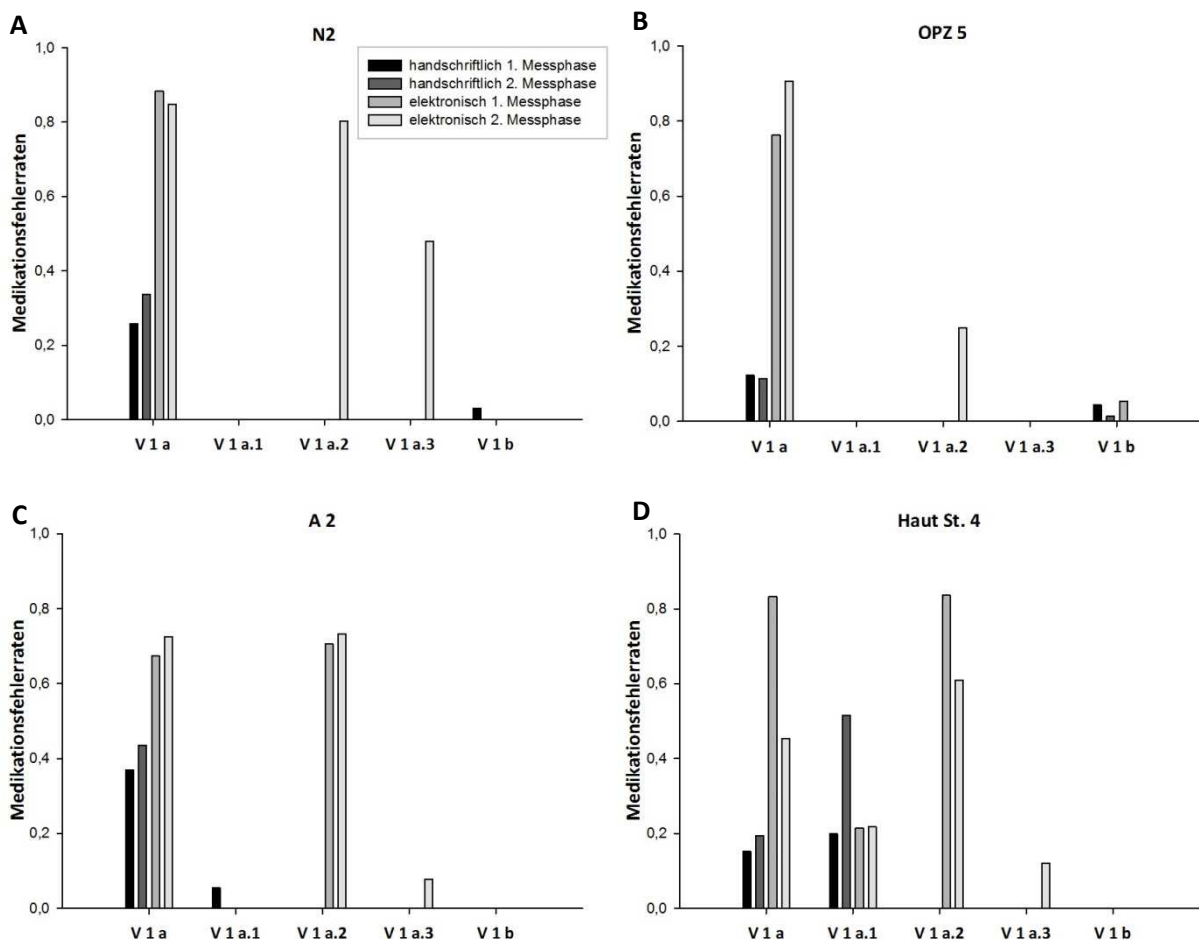


Abbildung 31: Berechnete Medikationsfehlerraten nach Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse „Unverträglichkeit“; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Bei Auftreten des Fehlertyps V 1 a.2 wurde unterschieden, welche Art von Dokumentation auf dem Papierbogen gemacht wurde (Abb. 32). Dabei wurde in drei Kategorien unterschieden: a) keine Unverträglichkeit bekannt, b) Arzneimittelunverträglichkeit und c) Unverträglichkeit bekannt, aber keine Arzneimittelunverträglichkeit. Den größten Anteil mit 66,2 % nahmen Patienten ein, bei denen laut Papierkurve keine Unverträglichkeit bekannt ist. Der Anteil der Patienten mit einer bekannten Arzneimittelunverträglichkeit, die nur in der Papierkurve dokumentiert wurde, war allerdings nicht zu vernachlässigen. Die Untergruppe b) dokumentierte Arzneimittelunverträglichkeit machte einen Anteil von 15,8 % aus.

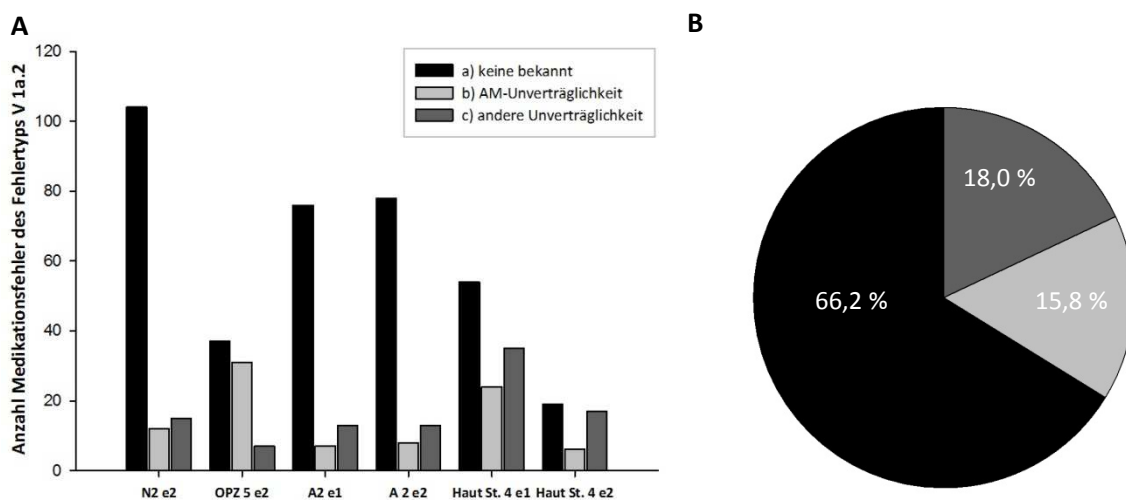


Abbildung 32: A: Medikationsfehlertyp V 1 a.2 (keine Dokumentation zu Unverträglichkeiten in Meona, aber eine Dokumentation auf Papier): Angaben zu Unverträglichkeiten in der Papierkurve auf den vier Stationen in den Messzeiträumen 1 (e1) und 2 (e2) nach der MEONA-Einführung. Für die Messzeiträume e1 auf der N2 und im OPZ 5 konnten keine Daten gesammelt werden. B: Prozentualer Anteil der drei Untergruppen a) keine Unverträglichkeit bekannt, b) Arzneimittelunverträglichkeit und c) andere Unverträglichkeit an der Gesamtanzahl von 556 Fehlern des Medikationsfehlertyps V 1 a. 2.

2.4.3 Interaktion

Es zeigte sich nach der Einführung der elektronischen Verordnungssoftware ein Anstieg der Medikationsfehler in der Fehlerklasse „Interaktion“ (Abb. 33 A). Die Fehlerrate bezogen auf die Anzahl getätigter Verordnungen (nur Verordnungen neu angesetztter Arzneimittel und Dosiserhöhungen) blieb allerdings annähernd gleich (Abb. 33 B).

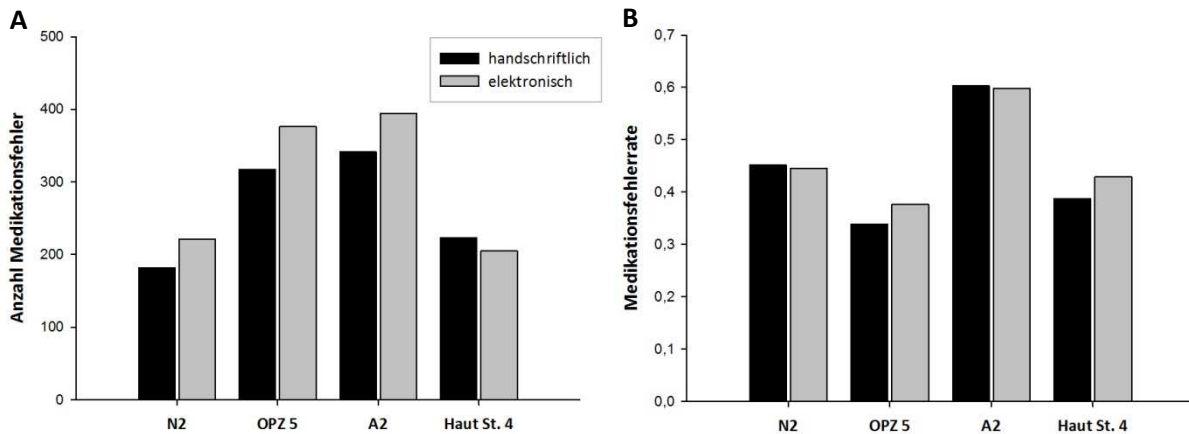


Abbildung 33: A: Absolute Anzahl Medikationsfehler der Medikationsfehlerklasse „Interaktion“ auf den vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Arzneimittelverordnung in MEONA (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen im Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und unter elektronischer Verordnung (grau).

Der Vergleich der Fehlerrate der ersten Messphase mit elektronischer Verordnung (kurz nach der Einführung der Software) und der zweiten Messphase mit elektronischer Verordnung (nach längerer Nutzungszeit) zeigte auch nach längerer Anwendungszeit keine deutliche Reduktion der Medikationsfehlerrate. Auf der Station A2 kam es sogar zu einer Zunahme der Rate potentieller Interaktionen pro Verordnung (Abb. 34).

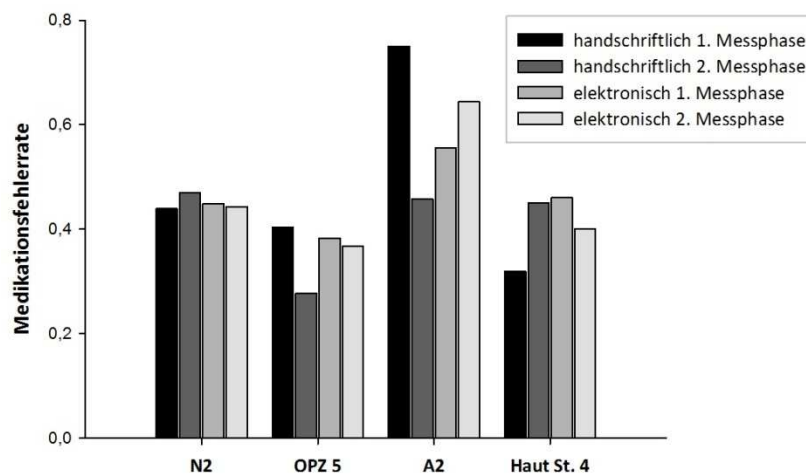


Abbildung 34: Fehlerrate der potentiellen Interaktionen bezogen auf die Anzahl getätigter Verordnungen in den einzelnen Messzeiträumen auf den vier Stationen.

Um den Einfluss der Einführung der Verordnungssoftware auf die Schweregrade der potentiellen Interaktionen zu untersuchen wurden die Fehlerraten nach Typ und Verordnungssystem dargestellt (Abb. 35).

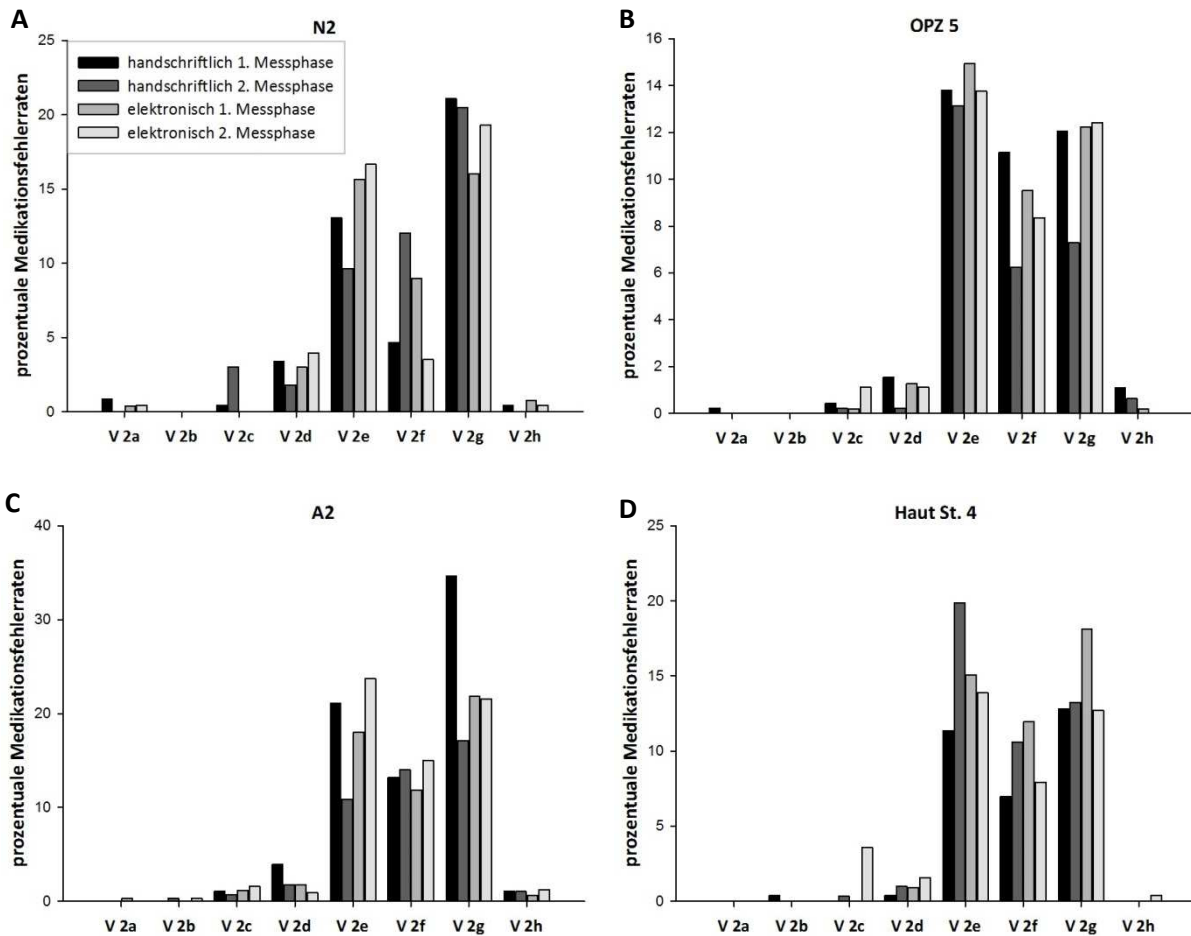


Abbildung 35: Prozentuale Medikationsfehlerraten bezogen auf die Anzahl Verordnungen im jeweiligen Messzeitraum der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Interaktion" nach Schweregrad (V 2a: Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - kontraindiziert, V 2b: Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - in bestimmten Fällen kontraindiziert, V 2c: Schwerwiegende Folgen möglich - vorsichtshalber kontraindiziert, V 2d: Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, V 2e: Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig, V 2f: In bestimmten Fällen Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig, V 2g: Vorsichtshalber überwachen, V 2h: In der Regel keine Maßnahmen erforderlich) und Messzeitraum.

Der Anteil der besonders schwerwiegenden potentiellen Arzneimittelinteraktionen (Fehlertypen V 2 a bis V 2 d) war gering, aber in Bezug auf die Sicherheit des Patienten auch besonders relevant. Deswegen wurde der Anteil dieser Interaktionen bei Verordnungen im handschriftlichen System im elektronischen System an der Gesamtanzahl Interaktionen verglichen (Tab. 10).

Tabelle 10: prozentueller Anteil der Medikationsfehlertypen V 2 a, V 2 b, V 2 c und V 2 d an der Gesamtanzahl Interaktionen unter handschriftlicher Verordnung (1063 Interaktionen) und unter elektronischer Verordnung mit CDS-System (1196 Interaktionen).

| Medikationsfehlertyp | handschriftliche Messphasen | elektronische Messphase |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------|
| V 2 a | 0,28 | 0,25 |
| V 2 b | 0,19 | 0,08 |
| V 2 c | 1,41 | 2,01 |
| V 2 d | 3,67 | 3,68 |
| V 2 e- V 2 h | 94,45 | 93,98 |

Wie viele potentielle Interaktionen über welchen Verordnungsweg auftraten (ärztliche Verordnung neuer Medikation, pflegerische Verordnung neuer Medikation oder durch Übernahme der Hausmedikation) ist in Abbildung 36 dargestellt.

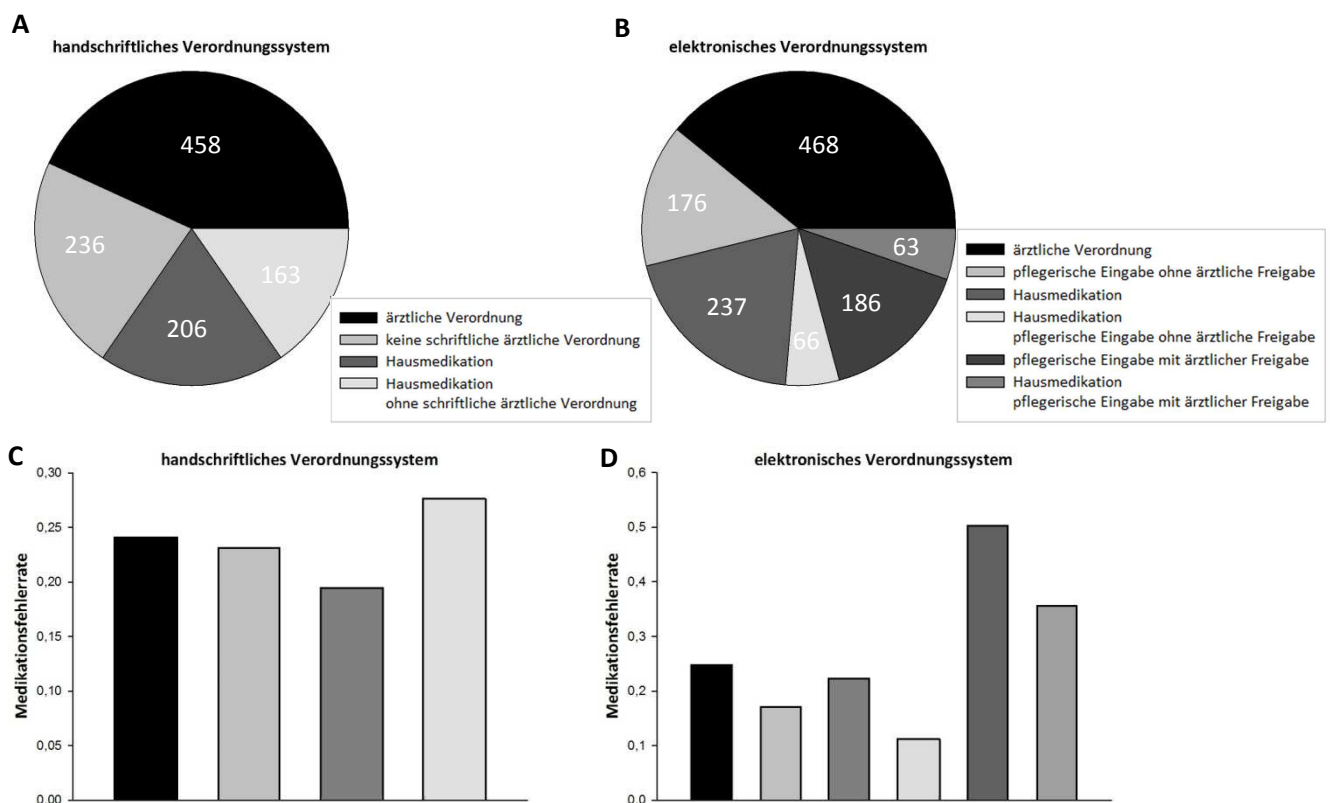


Abbildung 36: Oben: Anzahl Medikationsfehler nach Art der Verordnung (ärztliche Verordnung, pflegerische Eintragung ohne schriftliche ärztliche Verordnung bzw. ohne ärztliche Freigabe, ärztlich verordnete Hausmedikation, pflegerische Eintragung der Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung bzw. ohne ärztliche Freigabe, pflegerische Eintragung mit ärztlicher Freigabe und pflegerische Eintragung der Hausmedikation mit ärztlicher Freigabe) im handschriftlichen Verordnungssystem (A) und im elektronischen Verordnungssystem (B). Unten: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen des jeweiligen Verordnungstyps (C und D).

Abbildung 37 zeigt die Verteilung der Fehler nach Art der Verordnung auf die einzelnen Fehlertypen.

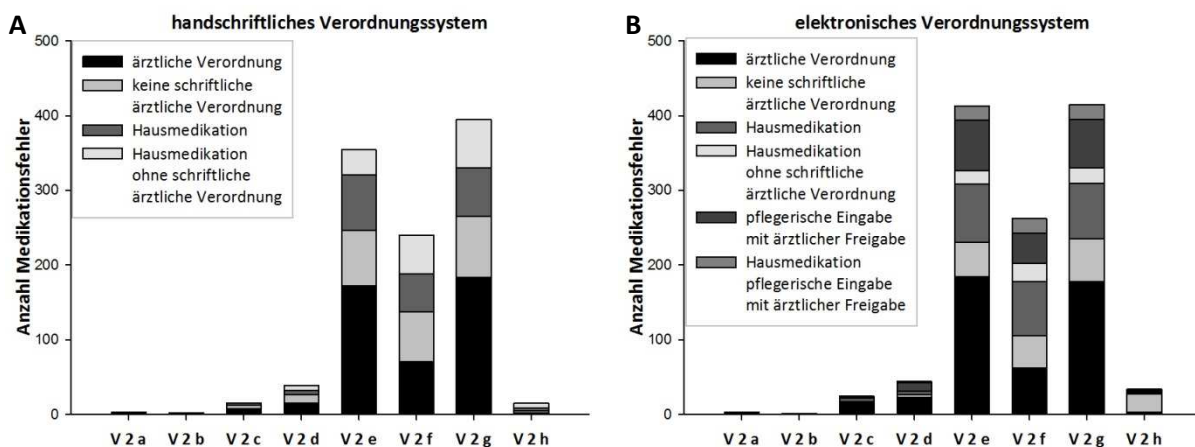


Abbildung 37: Anzahl Medikationsfehler nach Fehlertyp und Art der Verordnung im handschriftlichen Verordnungssystem (A) und im elektronischen Verordnungssystem (B); Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Insgesamt wurden potentielle Interaktionen zwischen 684 Wirkstoffkombinationen detektiert, die 254 Arzneistoffgruppen betreffen. Die 20 häufigsten potentiellen Interaktionen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Die 20 häufigsten detektierten Wirkstoffkombinationen mit potentieller Interaktion unter Angabe der absoluten Gesamthäufigkeit auf allen vier Stationen in allen Messzeiträumen.

| Arzneistoffe | Arzneistoffgruppen | Interaktion | Fehlertyp | Absolute Häufigkeit |
|---|---|--|-----------|---------------------|
| Acetylsalicylsäure und Metamizol | Acetylsalicylsäure (niedrig dosiert) + Metamizol | Verminderte kardioprotektive Wirksamkeit von ASS möglich | V 2 f | 133 |
| Acetylsalicylsäure und Dalteparin | Heparinoide + Thrombozytenaggregationshemmer | Erhöhte Blutungsgefahr | V 2 g | 95 |
| Pantoprazol und Torasemid | Protonenpumpenblocker + Diuretika | Erhöhtes Risiko einer Hypomagnesiämie | V 2 f | 74 |
| Dalteparin und Ramipril | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker + Heparinoide | Erhöhtes Risiko von Hyperkaliämien | V 2 e | 39 |
| Hydrochlorothiazid und Pantoprazol | Protonenpumpenblocker + Diuretika | Erhöhtes Risiko einer Hypomagnesiämie | V 2 f | 37 |
| Cefuroxim und Dalteparin | Antikoagulantien + Cephalosporine | In Einzelfällen erhöhte Blutungsgefahr | V 2 g | 32 |
| Ramipril und Torasemid | ACE-Hemmer + kaliuretische Diuretika | Initial starker Blutdruckabfall möglich | V 2 f | 31 |

| | | | | |
|---|---|--|-------|----|
| Acetylsalicylsäure und Heparin | Heparinoide + Thrombozytenaggregationshemmer | Erhöhte Blutungsgefahr | V 2 g | 28 |
| Cefuroxim und Pantoprazol | Cephalosporine + Stoffe, die den Magen-pH erhöhen | Verminderte Wirksamkeit von Cefpodoxim bzw. Cefuroxim möglich | V 2 e | 24 |
| Amlodipin und Metoprolol | Beta-Blocker + Nifedipin und -Derivate | In Einzelfällen Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz | V 2 g | 21 |
| Hydrochlorothiazid und Ramipril | ACE-Hemmer + kaliuretische Diuretika | Initial starker Blutdruckabfall möglich | V 2 f | 21 |
| Candesartan und Dalteparin | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker + Heparinoide | Erhöhtes Risiko von Hyperkaliämien | V 2 e | 20 |
| Pantoprazol und Phenprocoumon | Vitamin-K-Antagonisten + Protonenpumpenblocker | Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten möglich | V 2 g | 20 |
| Acetylsalicylsäure und Cefuroxim | Antikoagulantien + Cephalosporine | In Einzelfällen erhöhte Blutungsgefahr | V 2 g | 18 |
| Amlodipin und Simvastatin | Simvastatin + Amlodipin | Erhöhte Inzidenz von Myopathien und Rhabdomyolysen möglich | V 2 e | 18 |
| Elektrolyte und Ramipril | Kaliumsalze + ACE-Hemmer | Erhöhte Hyperkaliämie-Gefahr | V 2 e | 18 |
| Acetylsalicylsäure und Prednisolon | Nicht-steroidale Antiphlogistika + Glukokortikoide | Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulzera | V 2 e | 15 |
| Furosemid und Pantoprazol | Protonenpumpenblocker + Diuretika | Erhöhtes Risiko einer Hypomagnesiämie | V 2 f | 15 |
| Heparin und Ramipril | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker + Heparinoide | Erhöhtes Risiko von Hyperkaliämien | V 2 e | 15 |
| Insulin human und Metoprolol | Insuline + kardi selektive bzw. vasodilatierende Beta-Blocker | Verstärkte und verlängerte Hypoglykämien möglich | V 2 e | 14 |

Die gemeinsame Verordnung von ASS und Metamizol trat insgesamt 133 Mal auf. Sie war damit auf allen vier Stationen zusammen genommen, die Arzneimittelkombination mit einer potentiellen Interaktion, die am häufigsten verordnet wurde. Unter den 20 häufigsten potentiellen Interaktionen befand sich keine Arzneimittelkombination der Fehlerklasse V 2 a- V 2 d, deren potentielle Interaktionen besonders schwerwiegende Folgen haben können.

2.4.4 Dosierung

In der Medikationsfehlerklasse „Dosierung“ zeigte sich unter Nutzung der elektronischen Verordnungssoftware eine sichtbare Reduktion der Medikationsfehlerrate im Vergleich zum handschriftlichen System (Abb. 38).

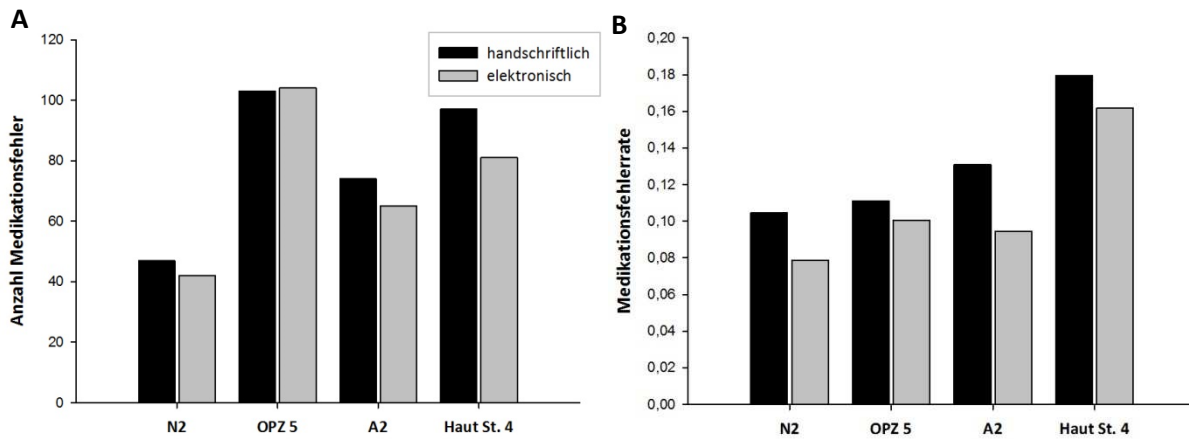


Abbildung 38: A: absolute Anzahl Medikationsfehler der Medikationsfehlerklasse „Dosierung“ auf den vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Arzneimittelverordnung in MEONA (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen im Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und unter elektronischer Verordnung (grau).

Um zu detektieren, ob mit längerer Nutzungszeit der Software eine Änderung in der Fehlerrate auftritt und welche Fehlerkategorie reduziert wurde, sind in Abbildung 39 erneut die Fehlerrate nach Messzeiträumen und Medikationsfehlertypen aufgetragen.

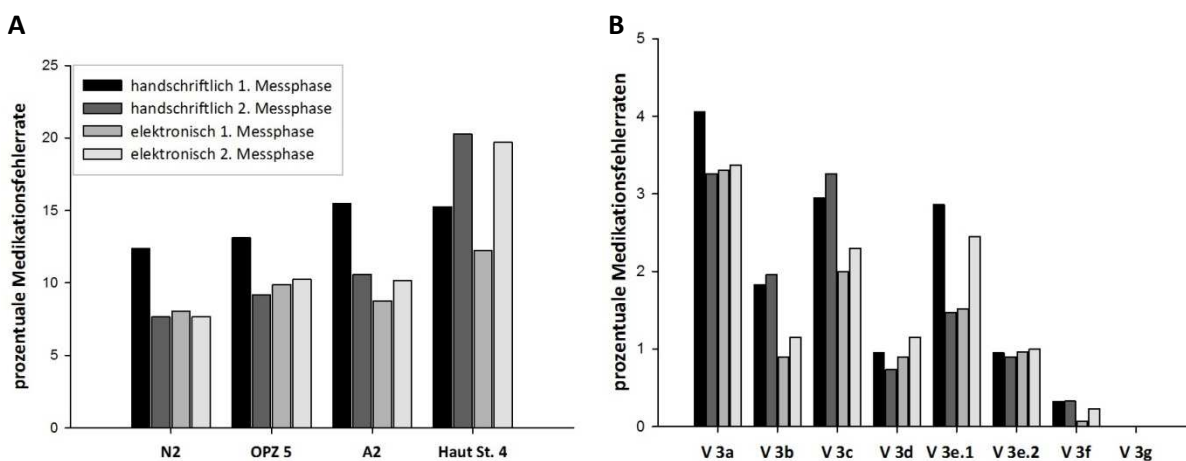


Abbildung 39: Prozentuale Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen eines neuen Arzneimittels oder mit Dosisänderung in den vier Messzeiträumen. A: Fehlerrate aller Fehlertypen auf den vier Stationen. B: Gesamtfehlerrate aller vier Stationen nach Fehlertyp (V 3 a: Überdosierung, V 3 b: Unterdosierung, V 3 c: Dosierungsintervall, V 3 d: keine Dosisanpassung an die Nierenfunktion, V 3 e.1: Arzneimittel laut PRISCUS-Liste inadäquat, V 3 e.2: Arzneimittel laut PRISCUS-Liste inadäquat und keine Dosisanpassung an das Patientenalter, V 3 f: Applikationszeitpunkt, V 3 g: „Sonstige“).

Zusätzlich lassen sich die Fehlerverteilungen nach Medikationsfehlertyp auf den einzelnen Stationen betrachten (Abb. 40).

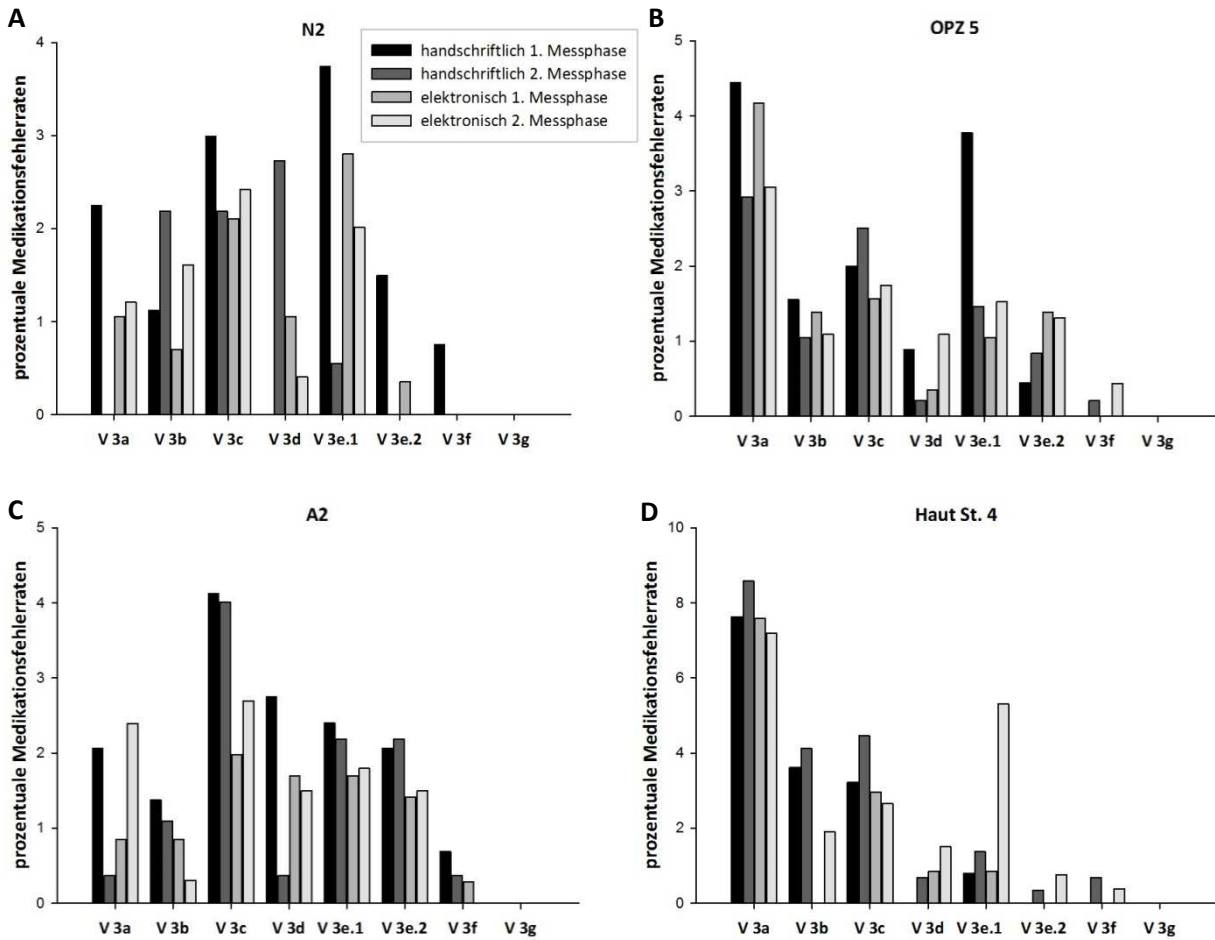


Abbildung 40: Prozentuale Medikationsfehlerraten bezogen auf die Anzahl Verordnungen im jeweiligen Messzeitraum der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Dosierung"; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Des Weiteren erfolgte eine Auswertung nach Art der Verordnung um mögliche Ursachen für die auftretenden Medikationsfehler zu detektieren (Abb. 41 und 42).

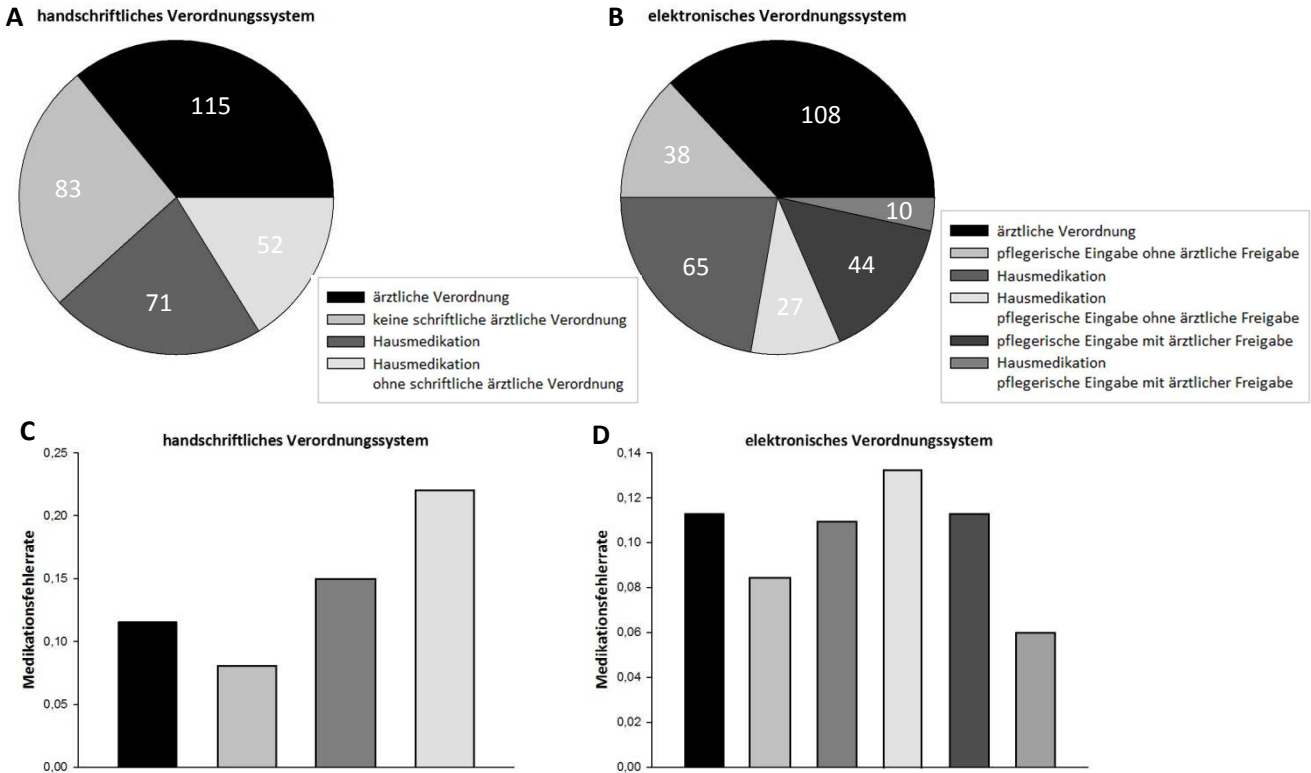


Abbildung 41: Oben: Anzahl Medikationsfehler nach Art der Verordnung (ärztliche Verordnung, pflegerische Eintragung ohne schriftliche ärztliche Verordnung bzw. ohne ärztliche Freigabe, ärztlich verordnete Hausmedikation, pflegerische Eintragung der Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung bzw. ohne ärztliche Freigabe, pflegerische Eintragung mit ärztlicher Freigabe und pflegerische Eintragung der Hausmedikation mit ärztlicher Freigabe) im handschriftlichen Verordnungssystem (A) und im elektronischen Verordnungssystem (B). Unten: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen, des jeweiligen Verordnungstyps (C und D).

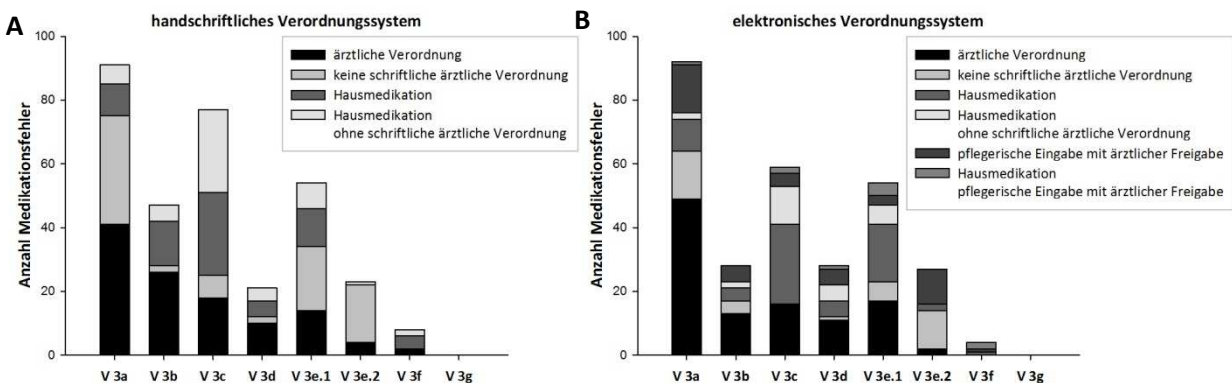


Abbildung 42: Anzahl Medikationsfehler nach Fehlertyp und Art der Verordnung im handschriftlichen Verordnungssystem (A) und im elektronischen Verordnungssystem (B); Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Insgesamt wurden 5241 Verordnungen untersucht. Die häufigsten verordneten Wirkstoff- und Darreichungskombinationen sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Arzneimitteldosierungen laut Fachinformation der 20 häufigsten getätigten Verordnungen mit Angabe der absoluten Häufigkeit der Verordnung auf allen Stationen. Zusätzliche Angaben in der erstellten Liste sind: Stand der Informationen, Arzneimittelstärke, Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und Hinweise zu älteren Patienten.

| Wirkstoff | Fachinformation | Dosierschema | Dosierung | Absolute Häufigkeit |
|---------------------------------|---|--|--|----------------------------|
| Pantoprazol | Pantoprazol AbZ magensaftresistente Tabletten | 1 - 2 x täglich | 20-80 mg, kurzzeitig auch über 160 mg/Tag möglich | 306 |
| Elektrolyte | Sterofundin ISO Infusionslösung | Patientenindividuell | 500 ml - 3 Liter pro 24 Stunden | 254 |
| Dalteparin- Natrium | Fragmin® P/P forte | 1 x täglich | 1 Fertigspritze | 248 |
| Metamizol | Novaminsulfon- ratiopharm® Injektionslösung | Niedrigst wirksame Dosis, bis zu 4 x täglich | Bis zu 1000 mg/Einzeldosis, max. 5 g/Tag | 185 |
| Acetyl- salicylsäure | ASS-AbZ 100 mg TAH Tabletten | 1 x täglich | 100-300 mg/Tag | 157 |
| Metamizol | Novalgin® Filmtabletten | Bis zu 4 x täglich | Einzeldosis: 1 - 2 Filmtabletten, Tagesmaximaldosis: bis zu 8 Filmtabletten | 150 |
| Metamizol | Novaminsulfon AbZ Tropfen | Bis zu 4 x täglich | 20 - 40 Tropfen/Einzeldosis, tägliche Maximaldosis: 60 - 120 Tropfen | 111 |
| Metoprolol- succinat | Metoprololsuccinat Heumann Retardtabletten | 1 - 2 x täglich | 23,75 -190 mg/Tag | 98 |
| Ramipril | Ramipril AbZ Tabletten | Üblicherweise 1 x täglich, bei symptomatischer Herzinsuffizienz die Dosis auf 2 Gaben/Tag aufteilen | Anfangsdosis: 1,25 mg - 2,5 mg; max. Tagesdosis: 10 mg | 98 |
| Torasemid | Torasemid AbZ Tabletten | 1 x täglich morgens | 5 mg – max. 20 mg/Tag | 89 |
| Simvastatin | Simvastatin AbZ Filmtabletten | 1 x täglich abends | 5 - 80 mg/Tag | 82 |

| | | | | |
|---------------------------------|--|---|--|---------|
| Zopiclon | Zopiclon AbZ Filmtabletten | 1 x täglich | Anzuwenden in der niedrigsten wirksamen Dosis; empfohlene Tagesdosis 7,5 mg; diese Dosis sollte nicht überschritten werden | 81 |
| Ibuprofen | Ibuprofen AbZ Filmtabletten | 1 x täglich; ggf. mehrmals täglich | 400 - 800 mg/ED; max. 2400 mg/Tag | 79 |
| Amlodipin | Amlodipin [besilat] AbZ Tabletten | 1 x täglich | 5 mg/Tag; maximal 10 mg/Tag | 70 |
| Levothyroxin | L-Thyroxin Henning® | 1 x täglich | Patientenindividuell | 64 |
| Paracetamol | Paracetamol AbZ 500 mg Tabletten | Bis zu 4 mal täglich | 500-1000 mg/ED; 4000 mg/Tag | max. 64 |
| Hydrochloro- thiazid | HCT-ratiopharm® Tabletten | 1 x täglich | 1 - 2 Tabletten; max. 8 Tabletten (= 100 mg HCT) | 53 |
| Heparin- Natrium | Heparin-Natrium- 25 000-ratiopharm® Fertigspritzen | Patientenindividuell | Patientenindividuell, 5.000 I.E. alle 8 - 12 Stunden o. 7.500 -12.500 I.E. alle 12 Stunden | 51 |
| Tramadol | Tramal® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen | Alle 4-6 Stunden | 50-100 mg/ED; max. 400 mg/Tag 20 Tropfen (Dosiertropfer) = 50mg = 4 Hübe (Dosierpumpe) | 49 |
| Paracetamol | Paracetamol B. Braun Infusionslösung | Zeitlicher Abstand zwischen den Gaben 4 h; max. 4 Dosen/24h | Körpergewichtabhängig: 50 kg 1 g/ED (= 100 ml); maximale Tagesdosis 4 g | 46 |

Es wurden 258 unterschiedliche Dosierfehler detektiert, die zusammen eine Gesamtzahl von 613 Dosierfehlern ergaben. Die 20 häufigsten Dosierfehler sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Häufigste detektierte Fehler in der Fehlerklasse „Dosierung“ mit Angabe des Arzneimittels, der verordneten Dosierung, der Dosierungsangabe laut Fachinformation, des Fehlertyps und der absoluten Häufigkeit des Auftretens auf allen vier Stationen.

| Arzneimittel | verordnete Dosierung | Fachinformation | Fehlertyp | Häufigkeit |
|-------------------------|-----------------------------|--|------------------|-------------------|
| Zopiclon | 7,5 mg 0-0-0-1 | bei älteren Patienten mit 3,75 mg beginnen | V 3 e.2 | 44 |
| Paraffin, dickflüssig | 3 x 20 ml | 10 - 45 ml/Tag | V 3 a | 30 |
| Amlodipin | 2 x täglich | 1 x täglich | V 3 c | 24 |
| Lorazepam | | PRISCUS | V 3 e.1 | 18 |
| Dermoxin Creme | 2 x täglich | 1 x täglich | V 3 a | 16 |
| Desloratadin | 5 mg 1-1-1 | 1 x täglich. | V 3 a | 16 |
| Torasemid | 2 x täglich | 1 x täglich | V 3 c | 16 |
| Paraffin, dickflüssig | | PRISCUS | V 3 e.1 | 15 |
| Lotricomb® Creme | 2 x täglich | 1 x täglich | V 3 a | 12 |
| Methylprednisolon Creme | 2 x täglich | 1 x täglich | V 3 a | 11 |
| Metronidazol i.v. | 500 mg 1-0-1 | 500 mg alle 8 h | V 3 b | 11 |
| Desloratadin | 5 mg 1-0-1 | 1 x täglich | V 3 a | 10 |
| Candesartan | 2 x täglich | 1 x täglich | V 3 c | 10 |
| Doxazosin | | PRISCUS | V 3 e.1 | 10 |
| Ramipril | 5 mg 1-0-1 | GFR < 60 ml/min max. 5 mg/Tag | V 3 d | 8 |
| Haloperidol | | PRISCUS | V 3 e.1 | 8 |
| Metamizol | 40° 1-1-1-1 | max. 120°/Tag | V 3 a | 7 |
| Doxazosin | 2 x täglich | 1 x täglich | V 3 c | 7 |
| Hydroxyzin | 25 mg 0-0-0-1 | PRISCUS | V 3 e.1 | 7 |
| Zopiclon | 3,75 mg 0-0-0-1 | PRISCUS | V 3 e.1 | 7 |

2.4.5 Formale Verordnung

Sowohl die absolute Anzahl Medikationsfehler in der Medikationsfehlerklasse „Formale Verordnung“ als auch die Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl betrachteter Verordnungen reduzierten sich mit der Einführung einer elektronischen Verordnungssoftware (Abb. 43). In dieser Fehlerklasse wurden hauptsächlich unleserliche, unvollständige und missverständliche Verordnungen registriert, sowie Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung.

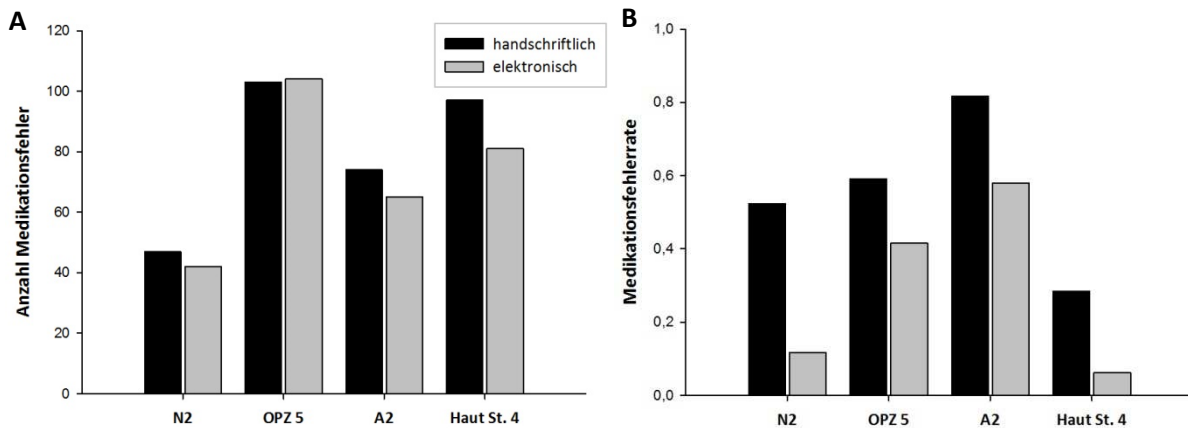


Abbildung 43: A: Absolute Anzahl Medikationsfehler der Medikationsfehlerklasse „Formale Verordnung“ auf den vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Arzneimittelverordnung in MEONA (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen im Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und unter elektronischer Verordnung (grau).

Um die Übersichtlichkeit zu erhöhen sind in den folgenden Abbildungen (Abb. 44, Abb. 45 und Abb. 48) die Kategorien ohne aufgetretenen Fehler nicht dargestellt. Der Fehlertyp V 4 f: nicht ärztliche Verordnung wurde einzeln dargestellt.

In Abbildung 44 A ist die Medikationsfehlerrate in den einzelnen Messzeiträumen h 1, h 2 und e 1, e 2 dargestellt, um die Vergleichbarkeit der beiden handschriftlichen Messzeiträume und die Entwicklung der Fehlerrate mit längerer Nutzungsdauer von MEONA zu zeigen. In Abbildung 44 B ist die Verteilung der prozentualen Medikationsfehlerraten bezogen auf die Anzahl Verordnungen im jeweiligen Messzeitraum aller Stationen auf die einzelnen Medikationsfehlertypen gezeigt.

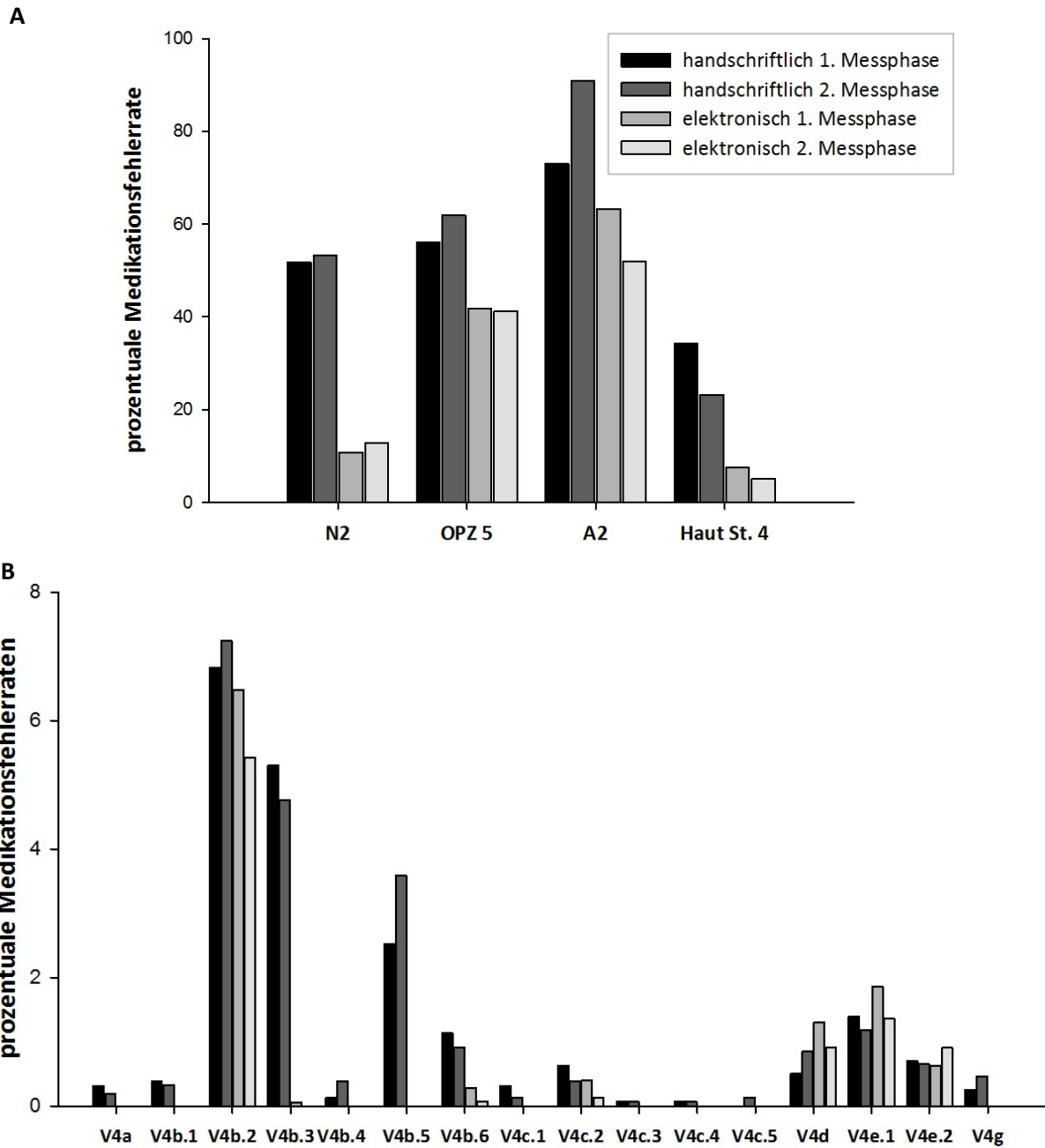


Abbildung 44: Prozentuale Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen in den vier Messzeiträumen. A: Fehllrate aller Fehlertypen auf den vier Stationen. B: Prozentuale Gesamtfehlerrate aller vier Stationen nach Fehlertyp. (V 4 a Verordnung unleserlich, V 4 b Verordnung unvollständig: b.1 Arzneimittelbezeichnung, b.2 Dosierung, b.3 Dosierungsintervall, b.4 Applikationsform, b.5 einmalige oder dauerhafte Gabe, b.6 Applikationsort, V 4 c Verordnung missverständlich: c.1 Arzneimittelbezeichnung, c.2 Dosierung, c.3 Dosierungsintervall, c.4 Applikationsform, c.5 „Sonstige“, V 4 d Doppelverordnung, V 4 e.1 Arzneimittel nicht auf der Hausliste, V 4 e.2 Arzneimittel nicht in verordneter Stärke auf Hausliste, V 4 g „Sonstige“).

In den Abbildungen 45 und 46 sind die prozentualen Medikationsfehlerraten der Fehlertypen auf den einzelnen Stationen dargestellt.

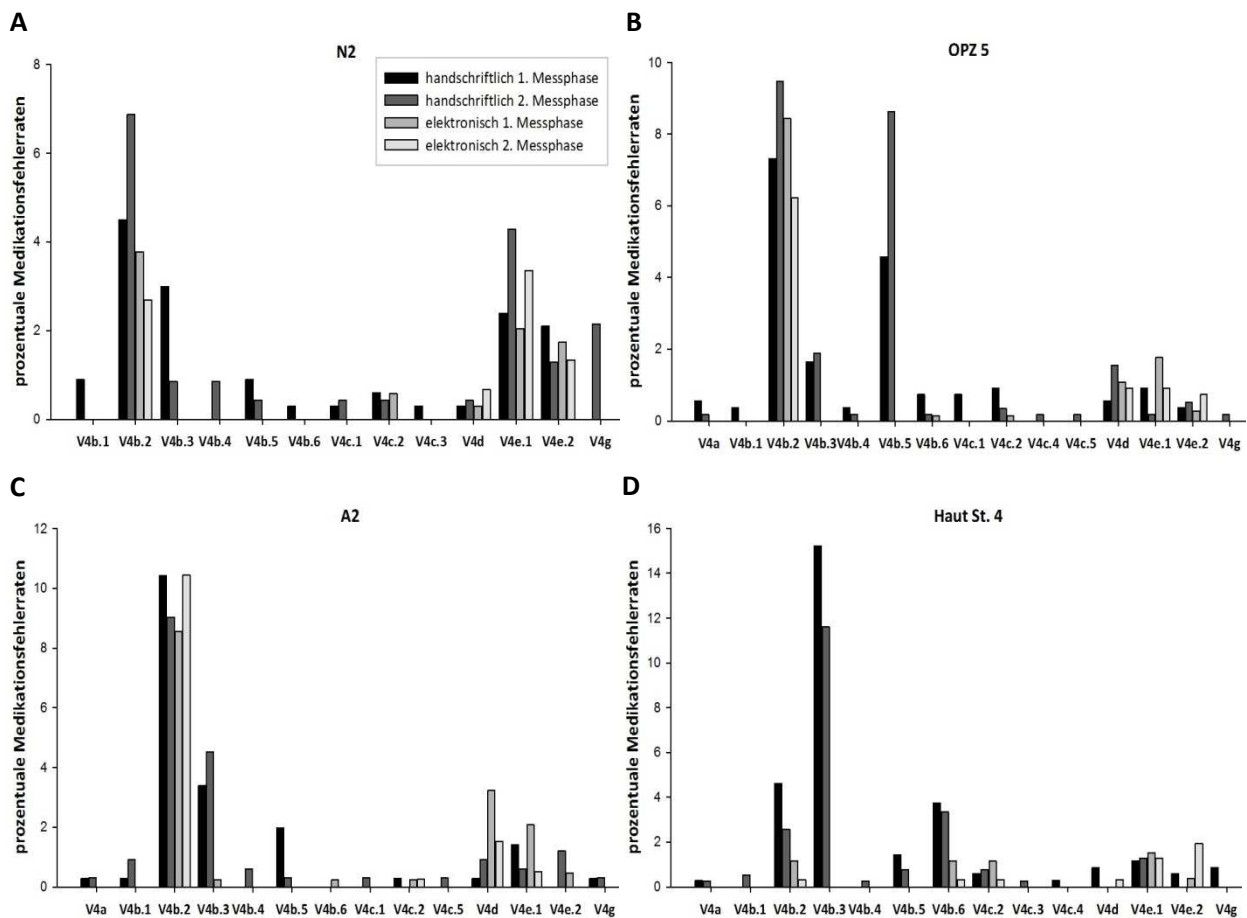


Abbildung 45: Prozentuale Medikationsfehlerraten bezogen auf die Anzahl Verordnungen im jeweiligen Messzeitraum der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Formale Verordnung"; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

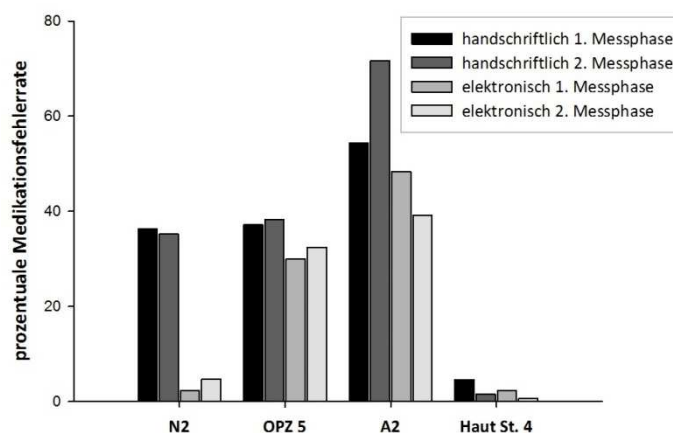


Abbildung 46: Prozentuelle Fehlerrate des Fehlertyps V 4 f: nicht ärztliche Verordnung bezogen auf die Anzahl Verordnungen in dem jeweiligen Messzeitraum.

Auch in der Fehlerkategorie „Formale Verordnung“ erfolgte eine erweiterte Auswertung nach Art der Verordnung um mögliche Ursachen für die auftretenden Medikationsfehler zu detektieren (Abb. 47, Abb. 48 und Abb. 49).

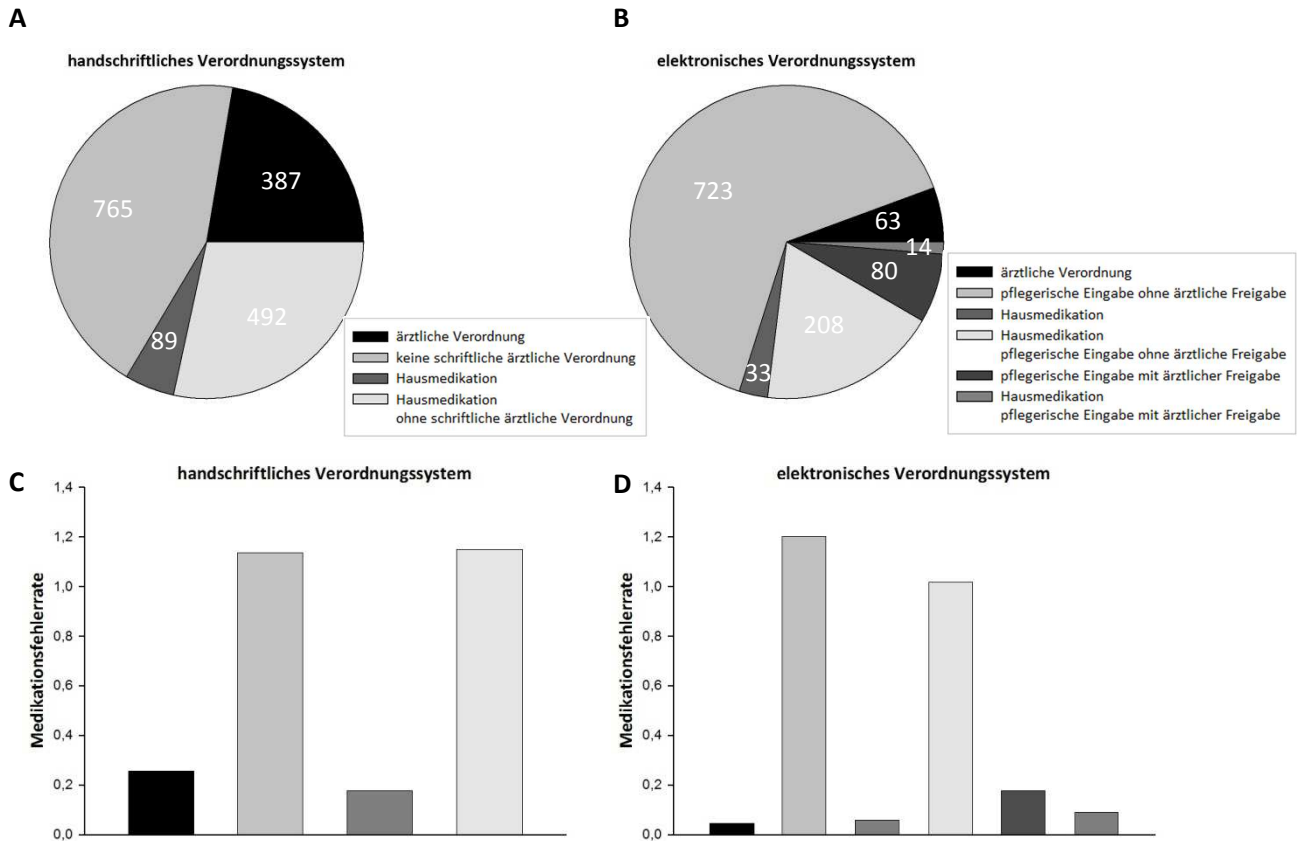


Abbildung 47: Oben: Anzahl Medikationsfehler nach Art der Verordnung (ärztliche Verordnung, pflegerische Eintragung ohne schriftliche ärztliche Verordnung bzw. ohne ärztliche Freigabe, ärztlich verordnete Hausmedikation, pflegerische Eintragung der Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung bzw. ohne ärztliche Freigabe, pflegerische Eintragung mit ärztlicher Freigabe und pflegerische Eintragung der Hausmedikation mit ärztlicher Freigabe) im handschriftlichen Verordnungssystem (A) und im elektronischen Verordnungssystem (B). Unten: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Verordnungen, des jeweiligen Verordnungstyps (C und D).

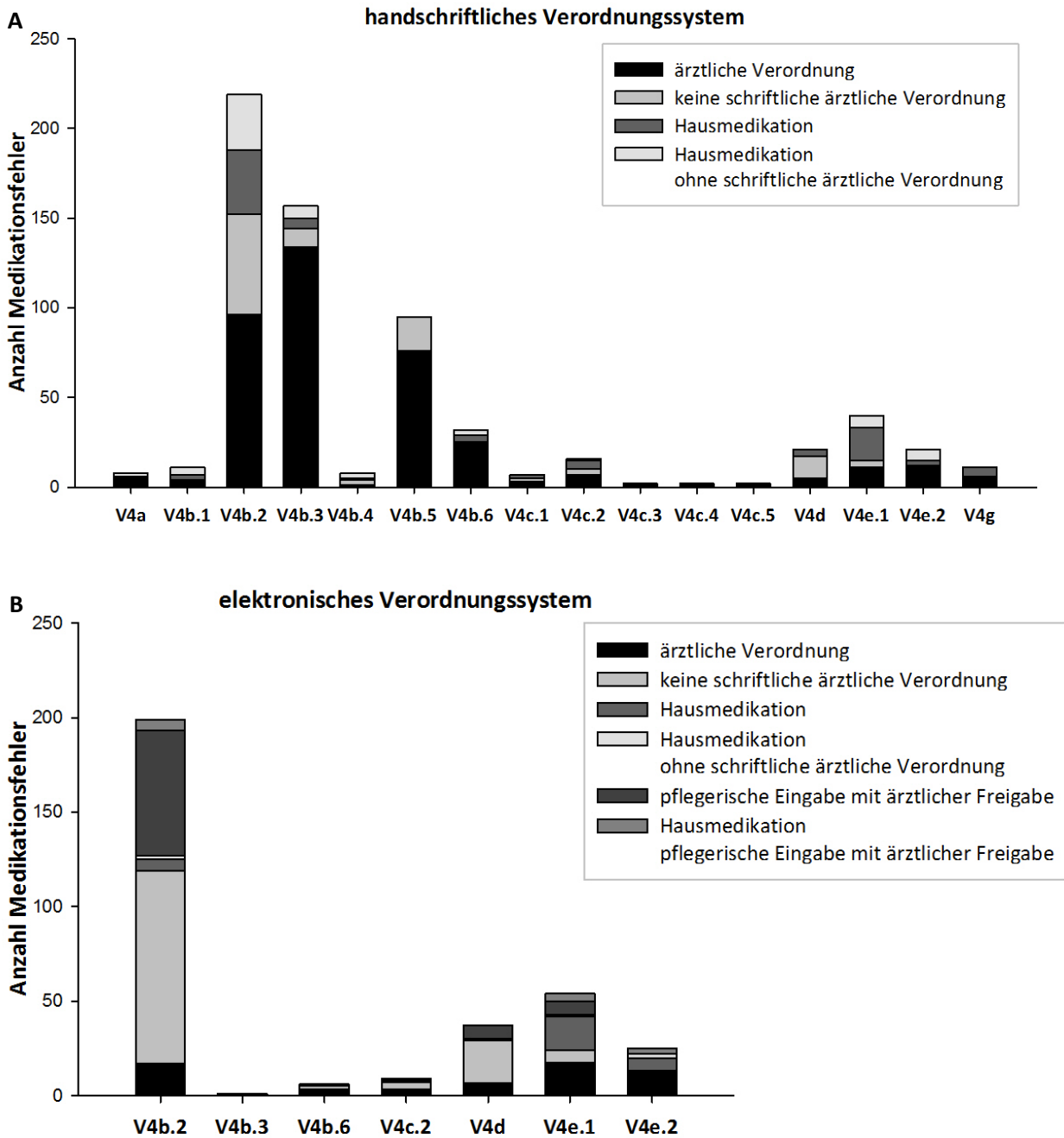


Abbildung 48: Anzahl Medikationsfehler nach Fehlertyp und Art der Verordnung im handschriftlichen Verordnungssystem (A) und im elektronischen Verordnungssystem (B); Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

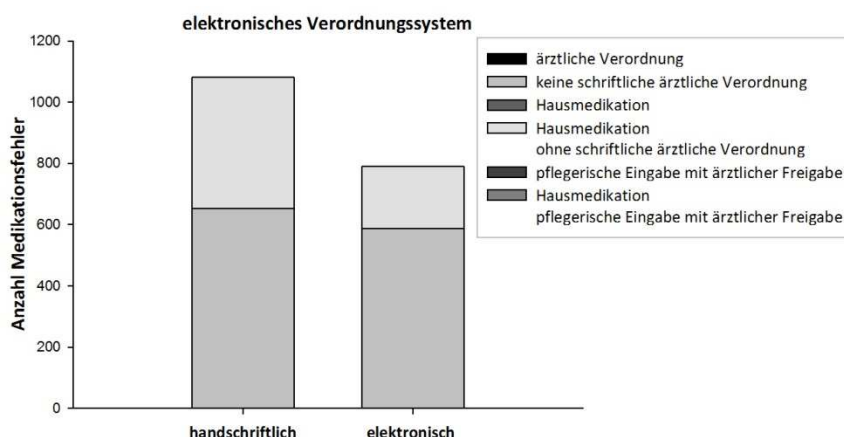


Abbildung 49: Anzahl Medikationsfehler des Fehlertyps V 4 f: nicht ärztliche Verordnung nach Art der Verordnung im handschriftlichen Verordnungssystem und im elektronischen Verordnungssystem.

Bei 3117 untersuchten Verordnungen im handschriftlichen System wurden 1733 formale Verordnungsfehler detektiert und bei 3321 Verordnungen im elektronischen System traten 1121 formale Verordnungsfehler auf. 1445 unterschiedliche Medikationsfehler wurden in der Fehlerkategorie „Formale Verordnung“ erfasst. In Tabelle 14 sind die fünf häufigsten Fehler pro Fehlertyp aufgeführt.

Tabelle 14: Angabe der fünf häufigsten Fehler jedes Fehlertyps in der Fehlerklasse „Formale Verordnung“ mit Angabe des Fehlertyps, der Verordnung, der Fehlerbeschreibung und der absoluten Häufigkeit des Auftretens auf allen vier Stationen. Bei gleicher Häufigkeit Auswahl nach alphabetischer Reihenfolge.

| Fehlertyp | Verordnung | Fehlerbeschreibung | Absolute Häufigkeit |
|----------------|--|---|---------------------|
| V 4 a | Advantan Creme | Anwendungsbereich nicht lesbar | 1 |
| | Cefuroxim X,5 g x 3 | Dosis nicht lesbar | 1 |
| | 3 x 1 Tbl. Kalium oder Kalzium? | Arzneimittelbezeichnung nicht lesbar | 1 |
| | Yasic 1-0-0 | Nasic gemeint? | 1 |
| | Virgan Augengel | Schlecht lesbar 3 x tgl. oder 5 x tgl. | 1 |
| V 4 b.1 | Levodopa 100/25 | Madopar®, Restex® oder Stalevo® | 2 |
| | Diuretikum 1-0-0 | Verordnung unvollständig in Bezug auf den Wirkstoff | 2 |
| | Asthmaspray, Pat. weiß den Namen nicht | Verordnung unvollständig in Bezug auf den Wirkstoff | 1 |
| | BZ-Kontrolle nach 30er Regel | Verordnung unvollständig in Bezug auf den Wirkstoff | 1 |
| | Cortison 0-0-1 | Verordnung unvollständig in Bezug auf den Wirkstoff | 1 |

| | | | |
|----------------|----------------------------------|--|----|
| V 4 b.2 | Zopiclon b. Bed. 1 Tbl. | Maximale Tagesdosis fehlt | 33 |
| | Paracetamol 1000 mg i.v. b. Bed. | Maximale Tagesdosis fehlt | 13 |
| | Novamin b. Bed. | Einzel- und maximale Tagesdosis fehlt | 9 |
| | Tramal® bei Bedarf 4 ~ | Maximale Tagesdosis fehlt | 9 |
| | Tramal® bei Bedarf 6 ~ | Maximale Tagesdosis fehlt | 9 |
| V 4 b.3 | Triamcinolon-Kühlcreme 0,1 % | Dosierungsintervall fehlt | 15 |
| | Advantan® Creme | Dosierungsintervall fehlt | 11 |
| | Dermoxin® Creme | Dosierungsintervall fehlt | 9 |
| | Ecural® Lösung | Dosierungsintervall fehlt | 8 |
| | Polihexanid Gel | Dosierungsintervall fehlt | 7 |
| V 4 b.4 | Magnesium Verla® 1-0-1 | Darreichungsform fehlt (Dragee, Brausetablette oder Granulat) | 2 |
| | Atosil® b.bed. | Tropfen, Ampullen oder Tabletten | 1 |
| | Atrovent® 2-2-0 | Inhalationslösung oder Dosieraerosol | 1 |
| | Laxo z. N. | Suppositorien oder Tropfen | 1 |
| | Magnesium Verla® 0-2-0 | Darreichungsform fehlt | 1 |
| V 4 b.5 | 2 mg Tavegil i.v. bei Juckreiz | Einmalig oder dauerhaft | 47 |
| | Novalgin 5 g i.v. | Einmalig oder dauerhaft | 9 |
| | Sterofundin 1000 ml | Einmalig oder dauerhaft | 8 |
| | 1500 Stero + 2,5 g Nova i.v. | Einmalig oder dauerhaft | 6 |
| | 1500 Stero + 5 g Nova i.v. | Einmalig oder dauerhaft | 6 |
| V 4 b.6 | Kühlcreme DAB | Applikationsort nicht genannt | 3 |
| | Triamcinolon-Kühlcreme 0,1 % | Applikationsort nicht genannt | 3 |
| | Betnesol®-V Creme | Applikationsort nicht genannt | 2 |
| | Dermoxin® Salbe | Applikationsort nicht genannt | 2 |
| | Metronidazol 2 % | Applikationsort nicht genannt | 2 |
| V 4 c.1 | Fragmin®/Innohep® | Welches Arzneimittel ist verordnet | 1 |
| | FPF 2 x 1 s.c. | Verordnung einer nicht stationstypischen Abkürzung | 1 |
| | Madopar® 150/37,5mg 1-1-1 | Nicht in dieser Stärke verfügbar, deswegen von Pflege gefragt ob Stalevo gemeint ist | 1 |

| | | | |
|----------------|---------------------------------------|--|---|
| | Mg Pck einmalig | Verordnung nicht eindeutig | 1 |
| | Oksamen® 20mg (Vitamine) b. Bed. | Oksamen® ist ein türkisches Medikament mit Inhaltsstoff Tenoxicam (NSAID!, kein Vitamin!) | 1 |
| V 4 c.2 | Desloratadin 5 mg 0-0-1 | Patient nimmt Desloratadin 5 mg 1-0-0 selbst, als Dosiserhöhung gewollt oder fehlerhafte Doppelverordnung | 2 |
| | Loperamid 2-2-2 | 2 mg oder Anzahl Tabletten? | 2 |
| | Astonin® H 0,5-0-0 | 0,5 mg oder 0,5 Tabletten? | 1 |
| | 2 Spalten mit Kalinor® 0-1-0 in MEONA | Wenn als zweifache Gabe gewollt warum dann nicht 0-2-0? Eingabefehler? | 1 |
| | Duodart® 5 1-0-0 | 0,5/0,4 mg gemeint? | 1 |
| V 4 c.3 | Effortil® 5mg 2-2-1-0 | Patient nimmt Medikation zu mehrere Einnahmezeitpunkte, hier nicht klar zugeordnet ob 3. Gabe 15 oder 19 Uhr | 1 |
| | Metamizol 500 mg b. Bed. 2-2-2-2 | Fest oder bei Bedarf | 1 |
| V 4 c.4 | Amlodipin 5 mg 1-0-0 p.o. sublingual | Kein Darreichungsform zur sublingualen Applikation | 1 |
| | Ab heute Panto 80 1-0-1 | Intravenös oder oral? Patient bekommt bereits 80 mg 1-0-1 i.v. und 20 mg 0-0-1 oral | 1 |
| V 4 c.5 | Torem® 5mg↓ 1-0-0 | Pfeil zeigt eine Dosisreduktion an, aber kein Torem® in Kurve | 1 |
| | Infusionen ab > | Sollen ASS und Pantoprazol dann oral gegeben werden? | 1 |
| V 4 d | Zopiclon® 7,5 mg b. Bed. 1 Tbl. | Bereits in der Kurve | 3 |
| | Fragmin® P 1-0-0 | Bereits 1 Fertigspritze bei Bedarf in Kurve | 2 |
| | Laxans pico 20° | Bereits 15 ° b. Bed. erhalten | 2 |
| | Nova 500 mg 2-2-2-2 | Bereits b. Bed. 20° bzw. 500 mg Tbl. bereits in Kurve | 2 |
| | Nova 4 g i.v. | Bereits 500 mg 2-2-2-2 oral in Kurve | 2 |
| V 4 e.1 | Azilect® 1 mg (Rasagilin) | Wirkstoff nicht auf der Hausliste | 8 |
| | Ortoton® 750 mg (Methocarbamol) | Wirkstoff nicht auf der Hausliste | 5 |
| | Requip-Modutab® 8 mg (Ropinirol) | Wirkstoff nicht auf der Hausliste | 5 |
| | Targin® (Oxycodon, Naloxon) 10/5 mg | Wirkstoff nicht auf der Hausliste | 4 |

| | | | |
|----------------|--|--|----|
| | Tasmar® 100mg (Tolcapon) | Wirkstoff nicht auf der Hausliste | 4 |
| V 4 e.2 | Atorvastatin Actavis 20 mg 0-0-1 | Nur Atorvastatin 40 mg auf Hausliste, nicht teilbar | 3 |
| | Haldol 1 mg ½ -0-0- ½ | Nur teilbar zum erleichterten Schlucken | 2 |
| | Mirtazapin 15 mg 0-0-0- ½ | Nur Remergil SolTab® auf Hausliste, nicht teilbar | 2 |
| | Oraycea® (Doxycyclin 40 mg) | Doxycyclin nur als 100 mg auf Hausliste | 2 |
| | Risperdal® 1 mg ½ -0-0 | Nicht teilbar | 2 |
| V 4 f | ASS 100 1-0-0 angesetzt | Keine schriftliche ärztliche Verordnung oder Freigabe | 57 |
| | Sterofundin 500 ml einmalig | Keine schriftliche ärztliche Verordnung oder Freigabe | 54 |
| | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 angesetzt | Keine schriftliche ärztliche Verordnung oder Freigabe | 47 |
| | Novaminsulfon 500 mg 2-2-2-2 angesetzt | Keine schriftliche ärztliche Verordnung oder Freigabe | 42 |
| | Novaminsulfon 4 g i.v. einmalig | Keine schriftliche ärztliche Verordnung oder Freigabe | 41 |
| V 4 g | Budair® 200 mg 1-0-0 | Budair® Inhalation 200 µg 1-0-0 | 1 |
| | Fragmin® P ab Mo > Fragmin® P absetzen | Zu welchem Zeitpunkt absetzen? Direkt oder doch Montag? | 1 |
| | Fuciderm® Creme 2 x tgl. | Fuciderm® ist ein Gel für den Gebrauch an Tieren, wahrscheinlich Fucicort® gemeint | 1 |
| | Stalevo® ret. 75 1-1-1-1 | Gibt es nicht als Retardtablette | 1 |
| | Stalevo® ret. 100 1-1-1-1 | Gibt es nicht als Retardtablette | 1 |

Aus der Tabelle lässt sich die Diversität der aufgetretenen Fehler in der Klasse der „formalen Verordnungsfehler“ erkennen. Die absolute Häufigkeit des Auftretens einzelner Fehler ist in den meisten Fällen einstellig. Eine allgemeine Aussage lässt sich zur unvollständige Dosierung (V 4 b.2) treffen. Diese trat am häufigsten bei Bedarfsmedikationen auf. Eine fehlende Angabe des Dosierungsintervalls (V 4 b.3) wurde am häufigsten bei topisch zu applizierenden Arzneimitteln registriert.

2.4.6 Übertragung

Die Absolute Anzahl Medikationsfehler in der Medikationsfehlerklasse „Übertragung“ wurde durch die Einführung der elektronischen Verordnung im Vergleich zum handschriftlichen Verordnungssystem reduziert (Abb. 50 A). Die Fehlerrate bezogen auf die Anzahl Übertragungen nahm allerdings deutlich zu (Abb. 50 B).

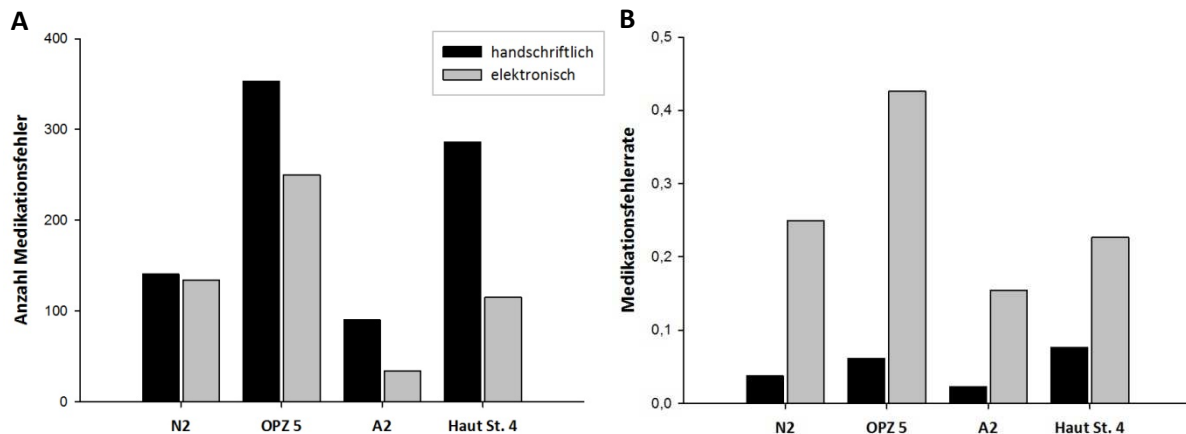


Abbildung 50: A: Absolute Anzahl Medikationsfehler der Medikationsfehlerklasse „Übertragung“ auf den vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Arzneimittelverordnung in MEONA (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Übertragungen im Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und unter elektronischer Verordnung (grau).

In Abbildung 51 sind die Gesamtanzahl Medikationsfehler pro Übertragung (A) und die Medikationsfehlerrate pro Übertragungsschritt (B) auf allen vier Stationen dargestellt.

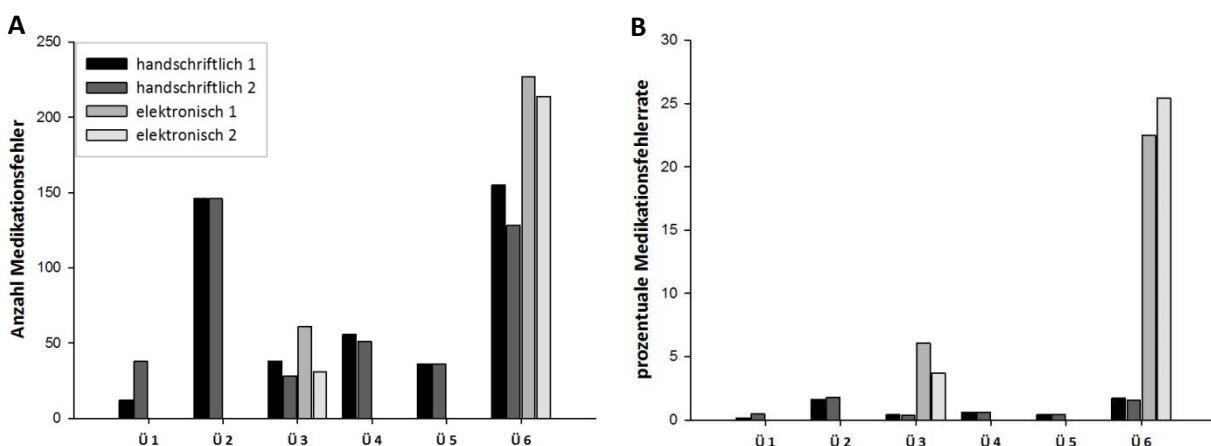


Abbildung 51: A: Anzahl Medikationsfehler pro Übertragungsschritt (Ü1 ambulante Medikation (Medikationsplan/Arztbrief) auf das Visitenblatt, Ü2 Anordnungen vom Visitenblatt in die Medikationskurve, Ü3 ambulante Medikation (Medikationsplan/Arztbrief) in die Medikationskurve, Ü4 Medikationskurve in eine neue Medikationskurve, Ü5 innerhalb einer Medikationskurve, Ü6 Medikationskurve in den Entlassbrief) auf allen Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Verordnung (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Übertragungen im handschriftlichen bzw. elektronischen System.

Durch die Umstellung auf das elektronische Verordnungssystem werden Arzneimittel direkt in die elektronische Kurve eingetragen, die automatisch weitergeführt wird. Damit entfallen unter elektronischer Verordnung die Übertragungsschritte Ü1 und Ü2 auf das Visitenblatt und vom Visitenblatt in die Kurve und Ü4 und Ü5 zur Weiterführung der Medikationskurve.

In Abbildung 52 sind die Anzahl Übertragungen auf den einzelnen Stationen gezeigt. Auf der Station A2 war kein Zugriff auf erstellte Arztbriefe möglich, wodurch die fehlende Anzahl Übertragungen in der Kategorie Ü1 und Ü6 erklärt werden kann.

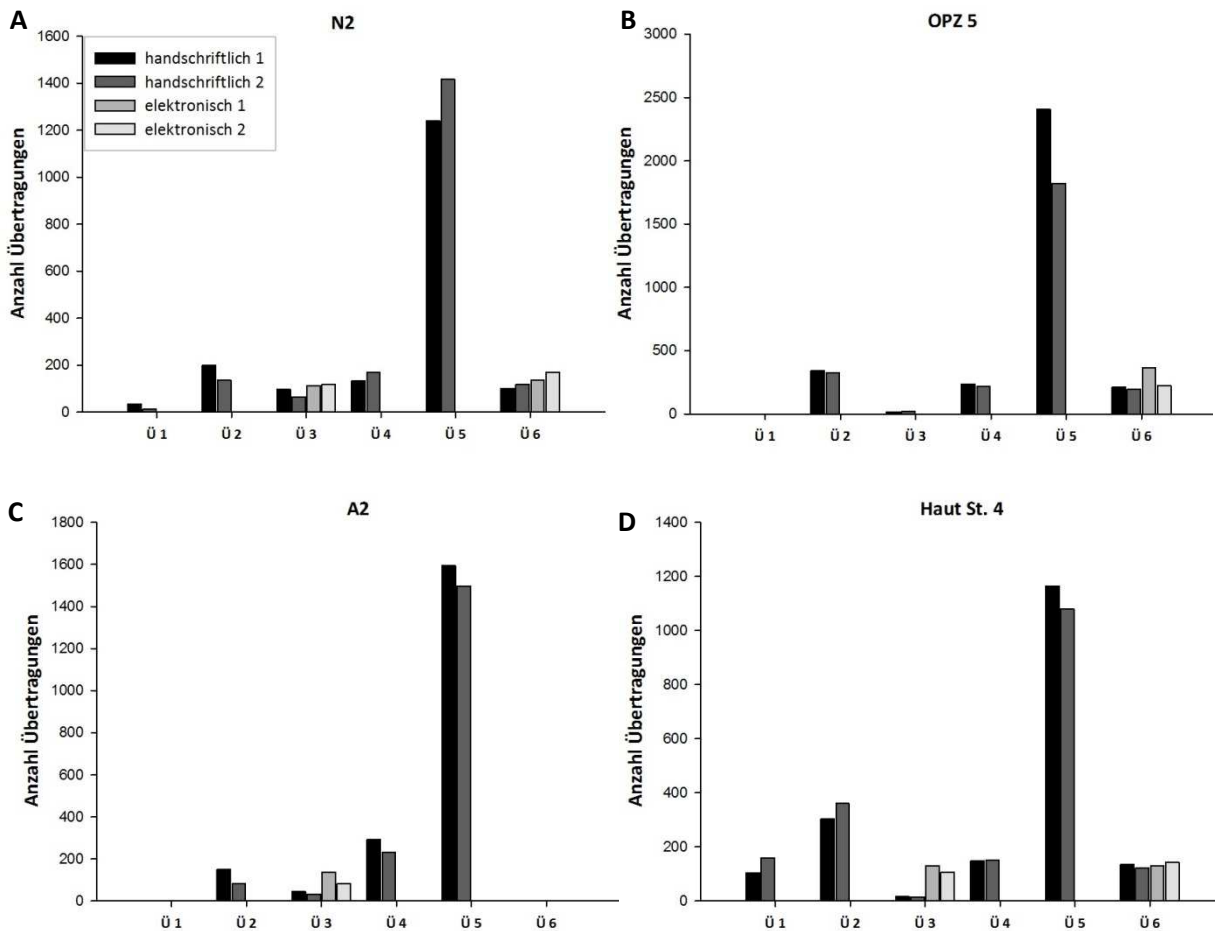


Abbildung 52: Anzahl Übertragungen pro Übertragungsschritt und Messphase auf den vier Stationen; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.6.6.

Neben der Medikationsfehlerrate pro Übertragungsschritt lässt sich die Fehlerrate nach Medikationsfehlertyp auftragen. In Abbildung 53 sind die Gesamtanzahl und die Fehlerrate aller vier Stationen dargestellt. Die Verteilung der Fehlerraten nach Fehlertyp auf den einzelnen Stationen ist in Abbildung 54 gezeigt.

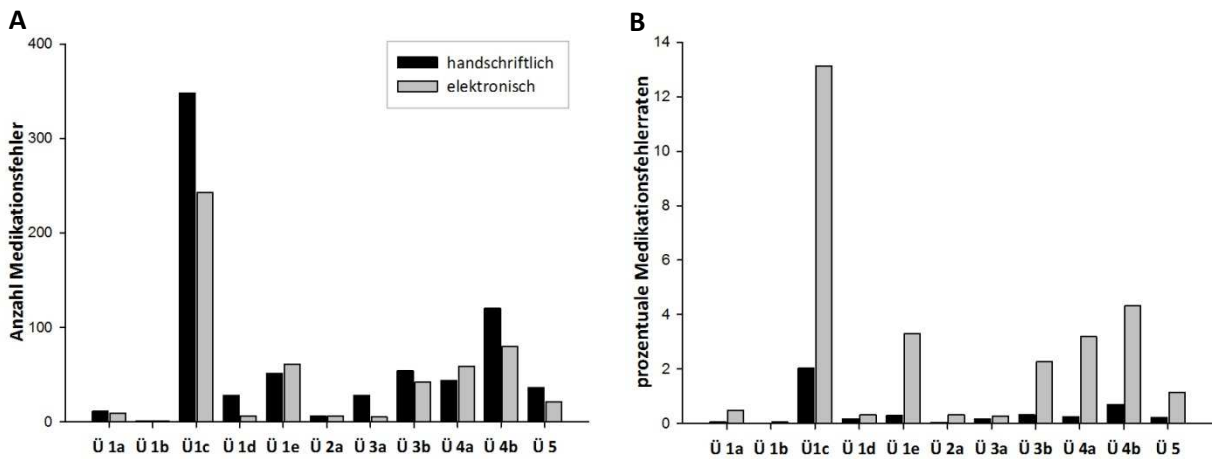


Abbildung 53: A: Anzahl Medikationsfehler nach Medikationsfehlertypen (Ü 1 a falsches Arzneimittel übertragen, Ü 1 b Arzneimittel falsch umgesetzt. Ü 1 c Arzneimittel nicht übertragen, Ü 1 d Arzneimittel nicht abgesetzt, Ü 1 e zusätzliches Arzneimittel übertragen, Ü 2 a falsche Arzneiform übertragen, Ü 3 a Arzneimittelstärke nicht übertragen, Ü 3 b falsche Arzneimittelstärke übertragen, Ü 4 a Dosierschema nicht übertragen, Ü 4 b falsches Dosierschema übertragen, Ü 5 „Sonstige“) auf allen Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Verordnung (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl Übertragungen im handschriftlichen bzw. elektronischen System.

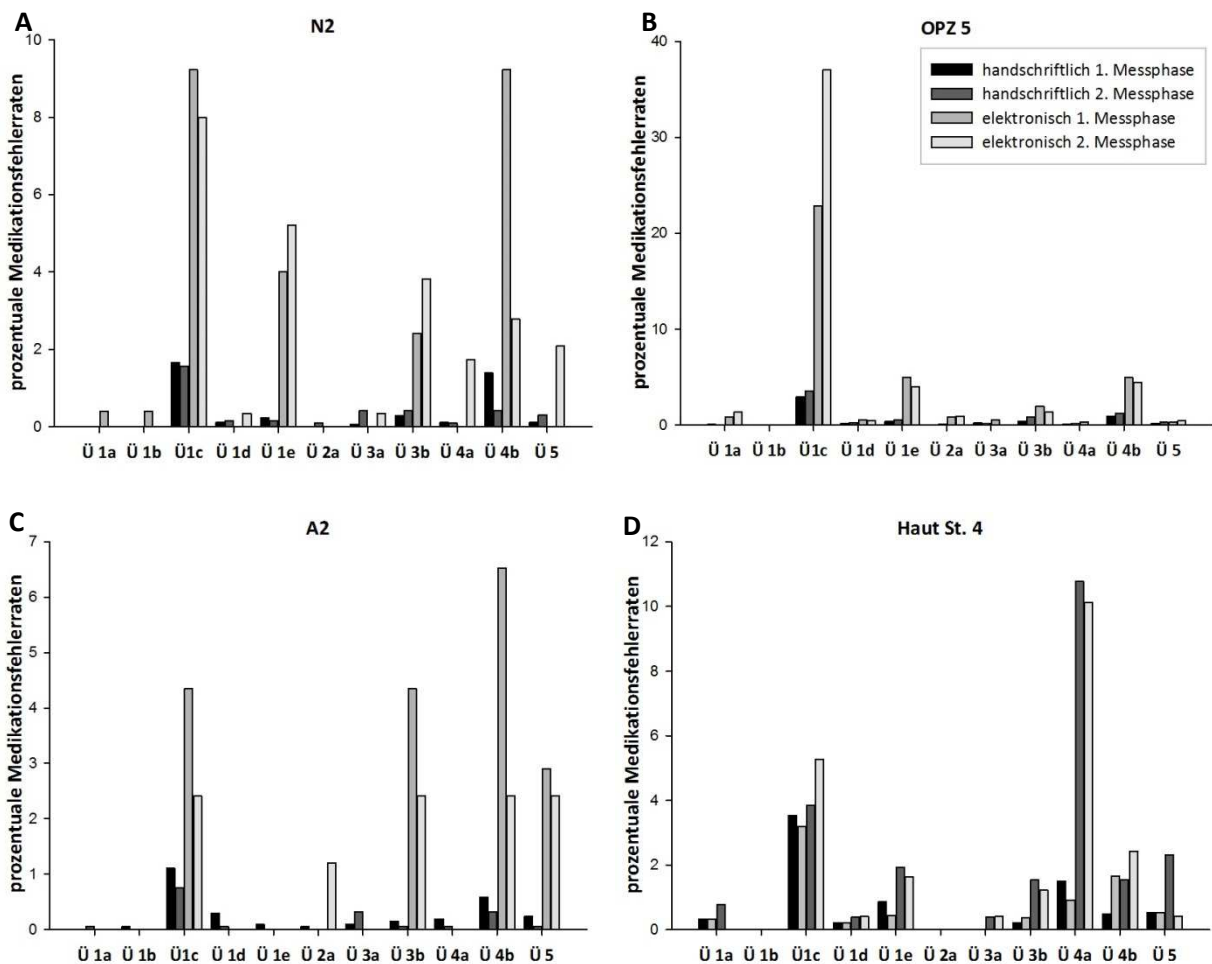


Abbildung 54: Prozentuale Medikationsfehlerraten der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Übertragung" bezogen auf die Anzahl aller Übertragungen im jeweiligen Messzeitraum auf den vier Stationen; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Im Folgenden sind die Medikationsfehlerraten pro Übertragungsschritt und nach Fehlertyp der Stationen N2 (Abb. 55) dem OPZ 5 (Abb. 56) der A2 (Abb. 57) und der Haut St. 4 (Abb. 58) gezeigt.

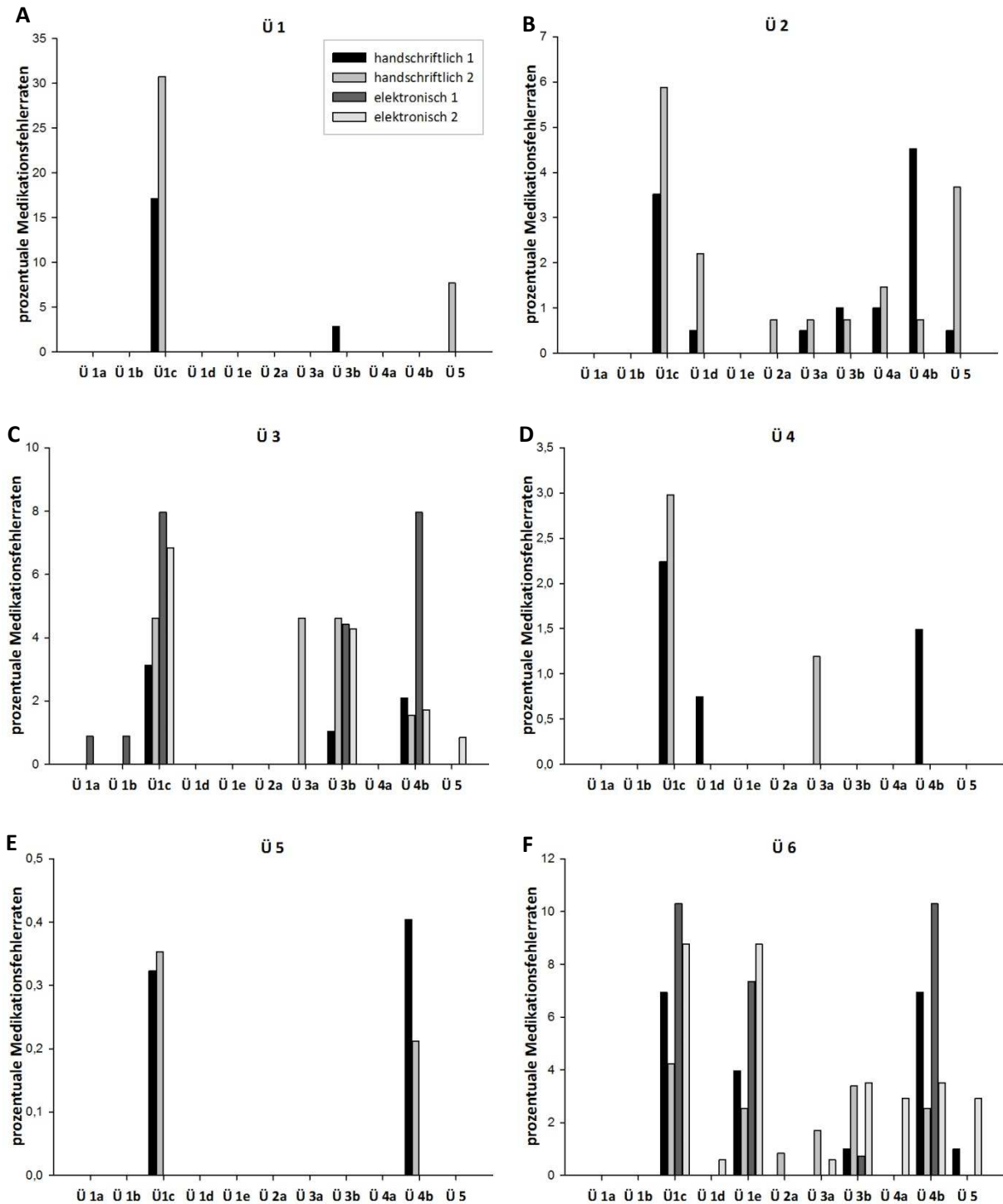


Abbildung 55: Station N2: Prozentuale Medikationsfehlerraten der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Übertragung" bezogen auf die Anzahl aller Übertragungen im jeweiligen Messzeitraum auf der Station N2 aufgeteilt nach den einzelnen Übertragungsschritten Ü1- Ü6; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

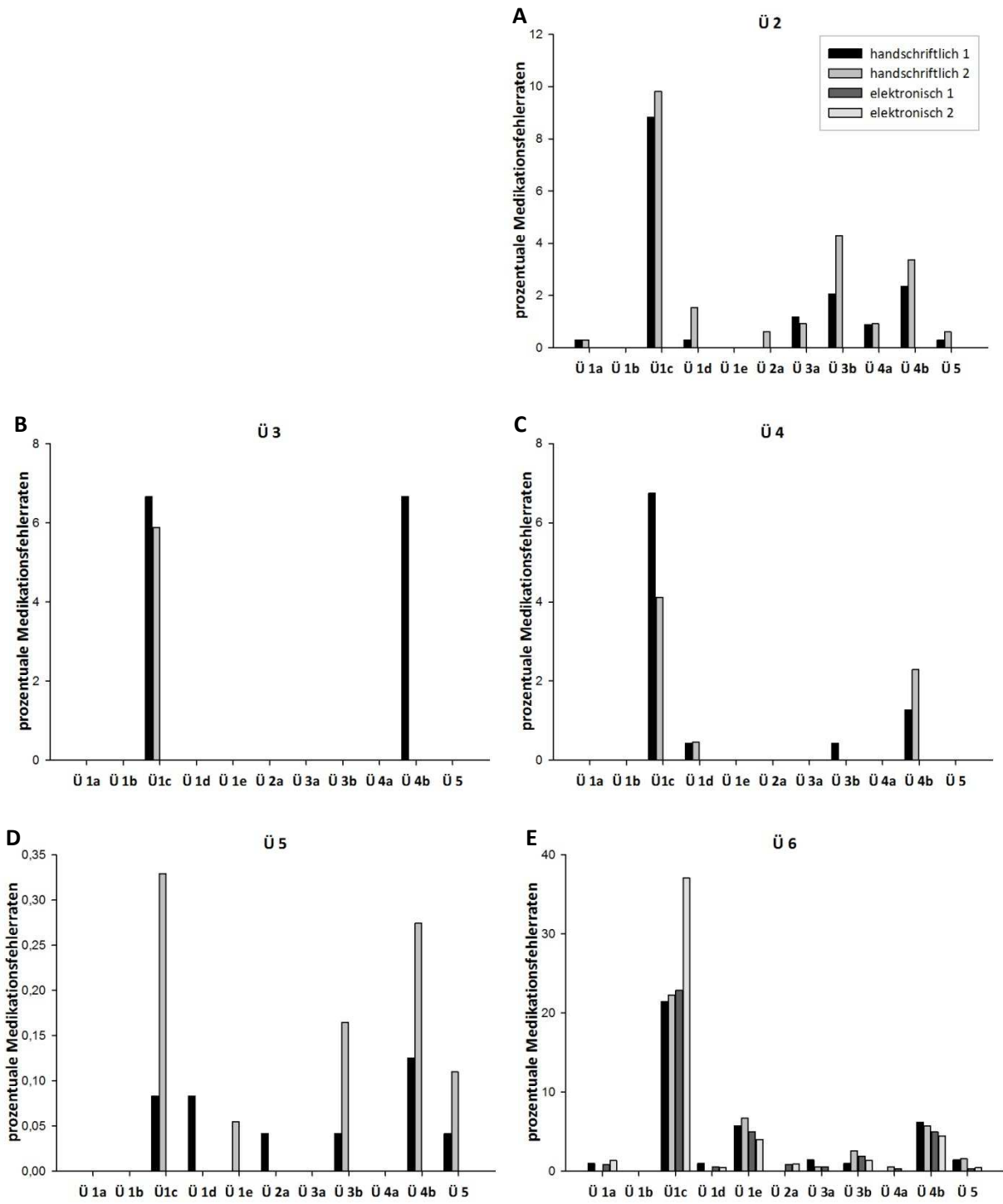


Abbildung 56: Station OPZ 5: Prozentuale Medikationsfehlerraten der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Übertragung" bezogen auf die Anzahl aller Übertragungen im jeweiligen Messzeitraum auf der Station OPZ 5 aufgeteilt nach den einzelnen Übertragungsschritten Ü2- Ü6, im Übertragungsschritt Ü1 traten keine Fehler auf; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

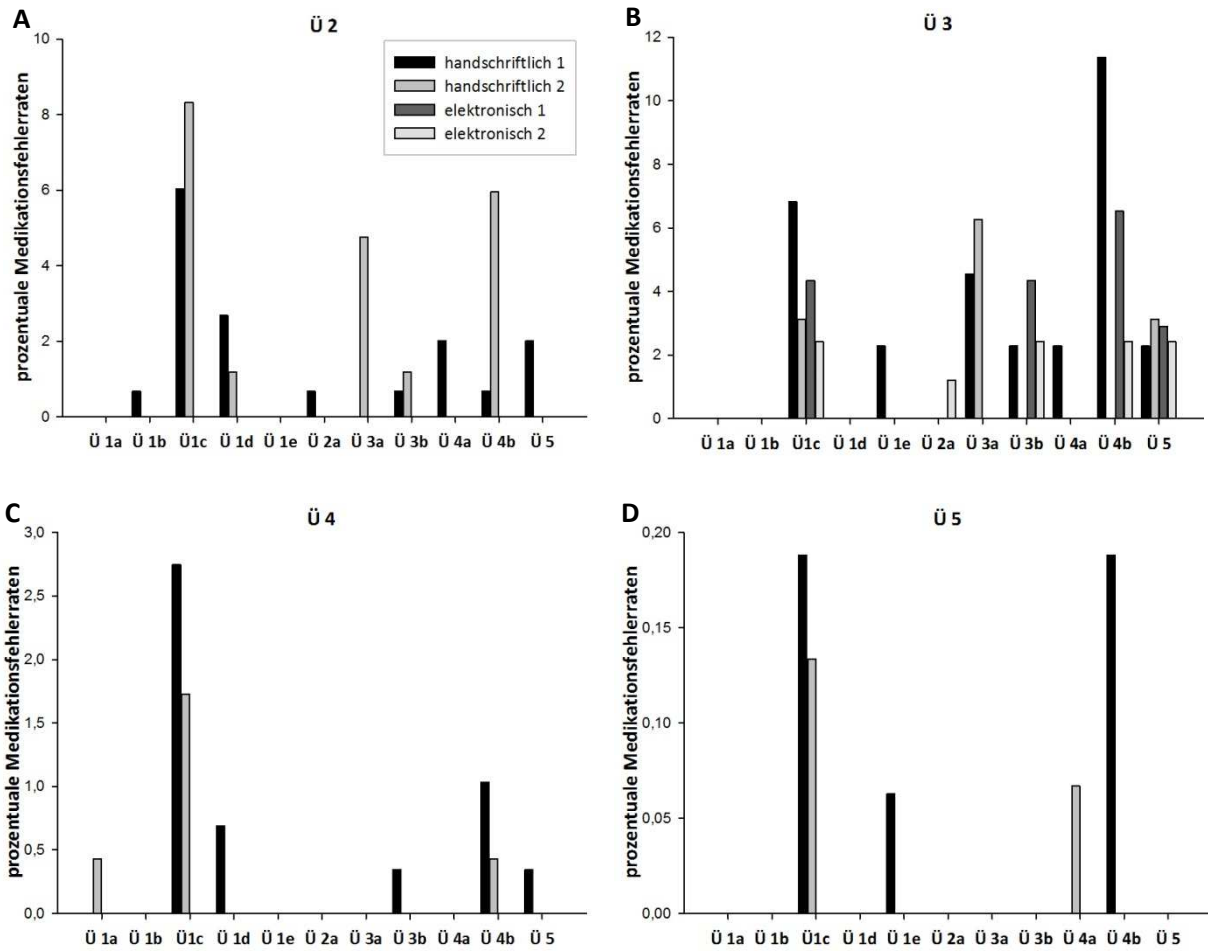


Abbildung 57: Station A2: Prozentuale Medikationsfehlerraten der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Übertragung" bezogen auf die Anzahl aller Übertragungen im jeweiligen Messzeitraum auf der Station A2 aufgeteilt nach den einzelnen Übertragungsschritten Ü2- Ü5, in den Übertragungsschritten Ü1 und Ü6 traten keine Fehler auf; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

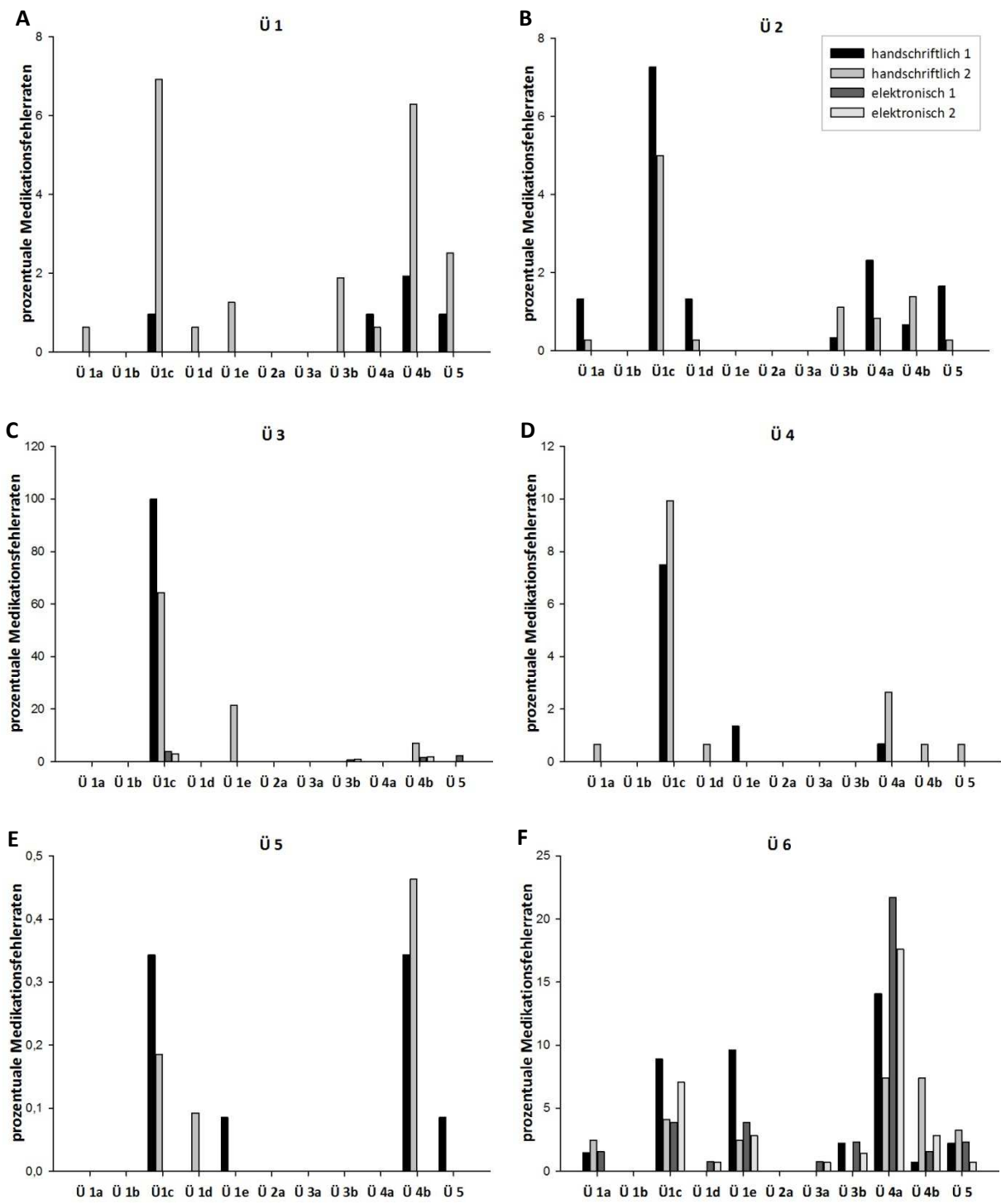


Abbildung 58: Haut St. 4: Prozentuale Medikationsfehlerraten der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Übertragung" bezogen auf die Anzahl aller Übertragungen im jeweiligen Messzeitraum auf der Station Haut St. 4 aufgeteilt nach den einzelnen Übertragungsschritten Ü1- Ü6; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Insgesamt wurden 1003 unterschiedliche Übertragungsfehler dokumentiert. Die 20 häufigsten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Die 20 häufigsten dokumentierten Fehler in der Medikationsfehlerkategorie „Übertragung“ unter Angabe des Fehlertyps, der Fehlerbeschreibung und der absoluten Häufigkeit auf allen vier Stationen.

| Fehlertyp | Fehlerbeschreibung | Absolute Häufigkeit |
|------------------|---|----------------------------|
| Ü 1 c | Pantoprazol 40 mg 0-0-1 nicht übertragen | 29 |
| Ü 1 c | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 nicht übertragen | 19 |
| Ü 1 c | Acetylsalicylsäure 100 mg 0-0-1 nicht übertragen | 12 |
| Ü 1 c | Metamizol-Natrium 500 mg 2-2-2-2 nicht übertragen | 10 |
| Ü 4 a | 0,1 % Triamcinolonacetonid in Unguentum Cordes ohne Dosierschema übertragen | 10 |
| Ü 4 a | Betnesol®-V Creme ohne Dosierschema übertragen | 10 |
| Ü 1 c | Pantoprazol 20 mg 1-0-0 nicht übertragen | 9 |
| Ü 1 c | Metamizol-Natrium 500 mg 2-2-2 nicht übertragen | 8 |
| Ü 1 c | Obstinol® M 3 x 20 ml nicht übertragen | 8 |
| Ü 4 a | Betaisodona® Salbe ohne Dosierschema übertragen | 8 |
| Ü 4 a | Decoderm® tri Creme ohne Dosierschema übertragen | 8 |
| Ü 4 a | Dermoxin® Creme ohne Dosierschema übertragen | 8 |
| Ü 1 c | Betnesol®-V Creme nicht übertragen | 7 |
| Ü 4 a | Advantan® 0,1 % Creme ohne Dosierschema übertragen | 7 |
| Ü 1 c | 0,1 % Triamcinolonacetonid in Unguentum Leniens nicht übertragen | 6 |
| Ü 1 c | Acetylcystein 600 mg 1-0-0 nicht übertragen | 6 |
| Ü 1 c | Oxis® Turbohaler® 6 µg 1-0-1 nicht übertragen | 6 |
| Ü 4 b | Metamizol-Natrium 500 mg 1-1-1-1 übertragen statt 500 mg 2-2-2-2 | 6 |
| Ü 1 c | Ciprofloxacin 400 mg 1-0-1 i.v. nicht übertragen | 5 |
| Ü 1 c | Dermoxin® Creme nicht übertragen | 5 |

Der häufigste aufgetretene Fehlertyp in der Kategorie „Übertragung“ ist die fehlende Übertragung eines Arzneimittels (Ü 1 c). Am häufigsten ist davon der Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol betroffen. Ein weiterer häufig aufgetretener Fehler ist das nicht Übertragen eines verordneten Dosierschemas (Ü 4 b). Dieser Fehler tritt besonders häufig bei topisch zu applizierender Medikation auf.

2.4.7 Dispensierung

Die Ergebnisse in der Fehlerkategorie „Dispensierung“ waren auf den vier Stationen uneinheitlich. In Abbildung 59 sind die Anzahl (A) und die Fehlerrate (B) der Stellfehler dargestellt, die während des Stellprozesses auftraten. Die Anzahl Stellfehler und Fehlerraten aufgrund von falschen Übertragungen am Übertragungstag (A) und an den Folgetagen (B) sind in Abbildung 62 gesondert dargestellt. Die absolute Anzahl Medikationsfehler auf der Haut St. 4 reduzierte sich, während die Fehleranzahlen im OPZ 5 und auf der A2 anstiegen. Die absoluten Fehlerzahlen der N2 sind nicht mit den anderen Stationen vergleichbar, da es für den 1. Messzeitraum mit der Verordnungssoftware MEONA keine Daten gibt. Die Fehlerraten bezogen auf die Anzahl gestellter Arzneimittel auf der N2 und im OPZ 5 blieben im handschriftlichen und elektronischen System nahezu gleich, die Fehlerrate auf der A2 stieg deutlich an, während sie auf der Haut St. 4 sank.

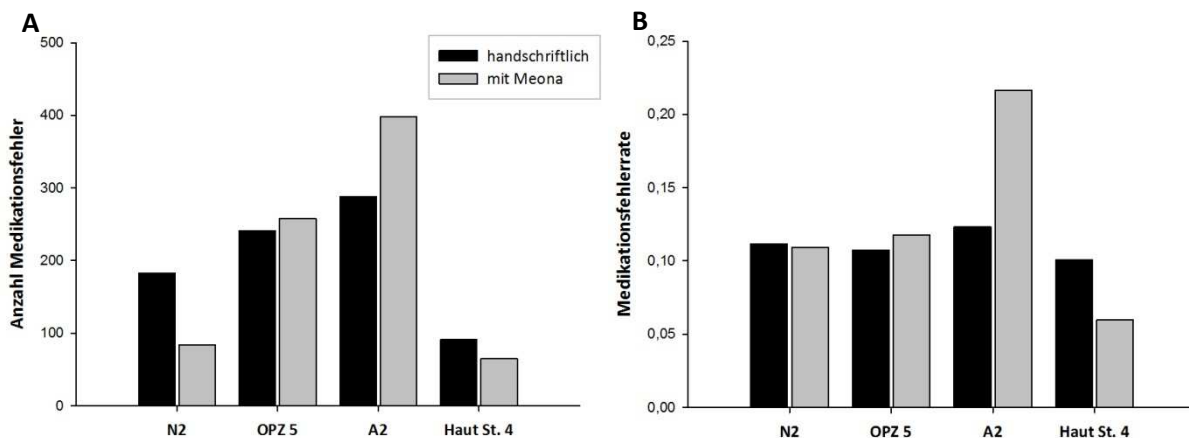


Abbildung 59: A: Absolute Anzahl Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, auf den vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Arzneimittelverordnung in MEONA (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl gestellter Arzneimittel im Messzeitraum unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und unter elektronischer Verordnung (grau).

In Abbildung 60 sind die Fehlerraten bezogen auf die Anzahl gestellter Arzneimittel nach Fehlertyp auf den vier Stationen in den vier Messzeiträumen aufgeführt. In Abbildung 61 sind die summierten Fehlerzahlen und Fehlerraten der vier Stationen nach Fehlertyp dargestellt. Der Fehlertyp D 5: „Sonstige“ ist nicht aufgetreten und wurde deswegen nicht mit dargestellt.

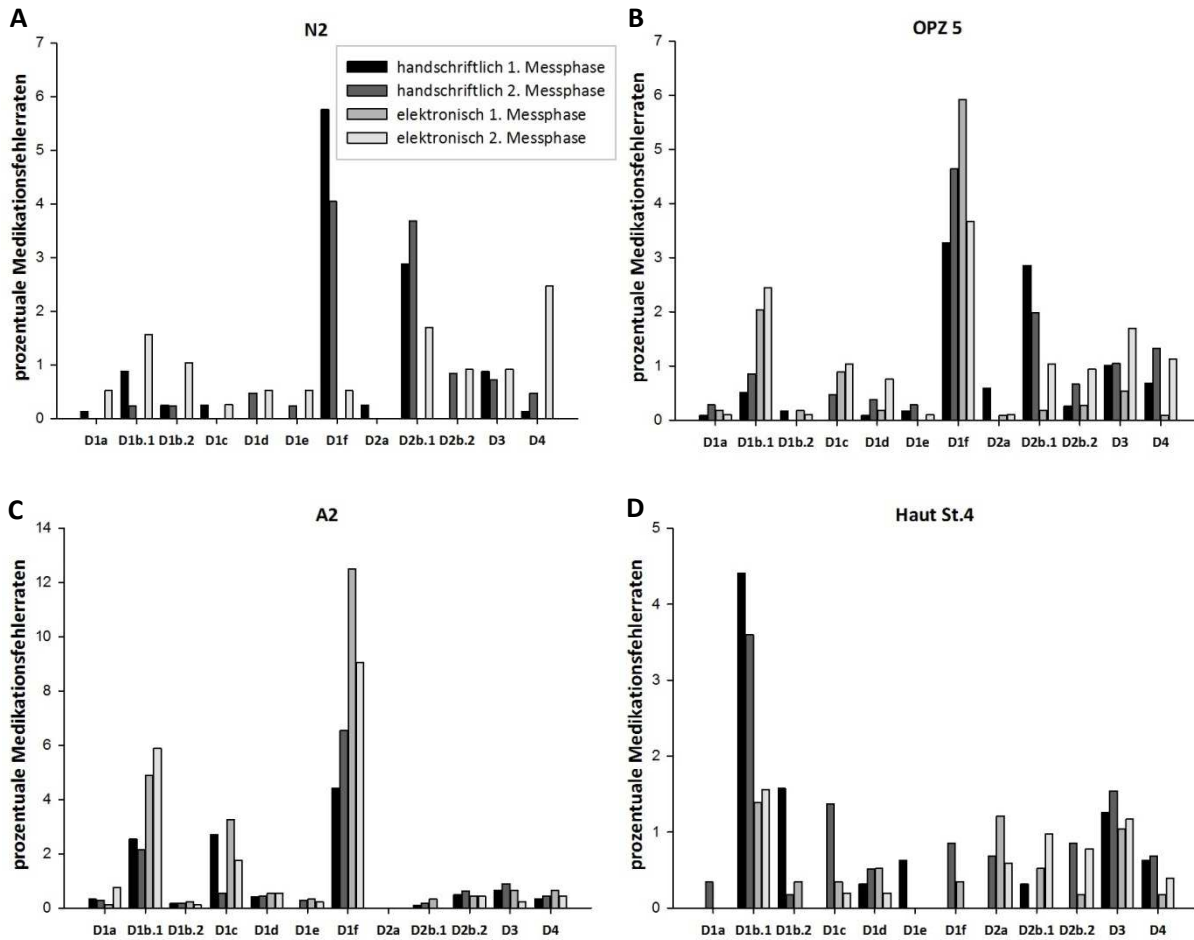


Abbildung 60: Prozentuale Medikationsfehlerraten der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Dispensierung" (D 1 a falsches Arzneimittel gestellt, D 1 b.1 Arzneimittel nicht gestellt, da übersehen, D 1 b.2 Arzneimittel nicht gestellt, da nicht auf Station verfügbar, D 1 c zusätzliches Arzneimittel gestellt, D 1 d Arzneimitteldosis nicht gestellt, D 1 e zusätzliche Arzneimitteldosis gestellt, D 1 f Medikament ohne ärztliche Verordnung/Freigabe gestellt, D 2 a falsche Arzneiform gestellt, D 2 b.1 nicht-teilbares Arzneimittel geteilt mit keiner Alternative auf der Hausliste, D 2 b.2 nicht-teilbares Arzneimittel geteilt, Alternative auf der Hausliste, D 3 falsche Arzneimittelstärke gestellt, D 4 falscher Einnahmezeitpunkt bezogen auf die Anzahl aller gestellter Arzneimittel im jeweiligen Messzeitraum auf den vier Stationen.

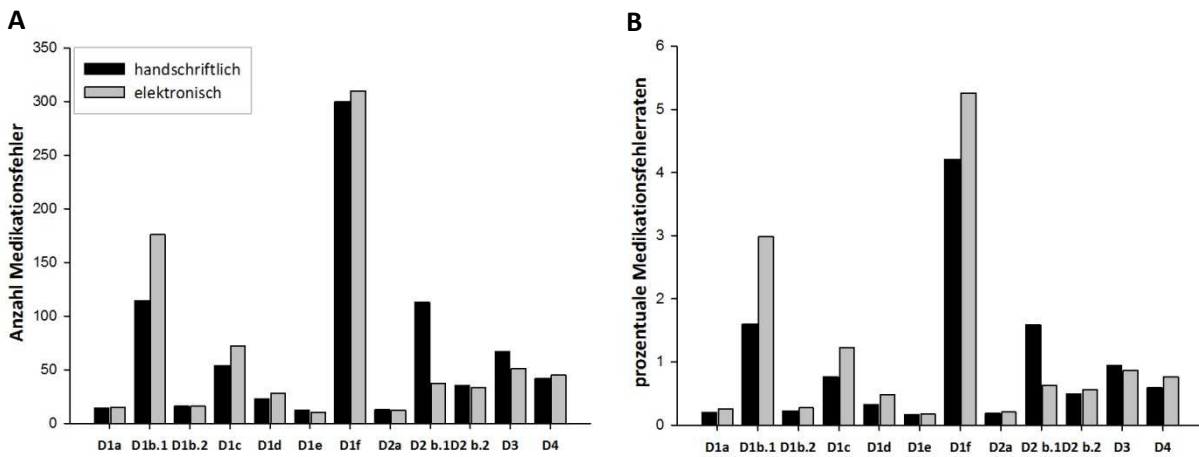


Abbildung 61: A: Anzahl der Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, nach Medikationsfehlertypen auf allen Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Verordnung (grau). B: Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl der gestellten Arzneimittel im handschriftlichen bzw. elektronischen System; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Die Stellfehler traten nicht nur während des Stellprozesses auf. In Abbildung 62 A sind die Fehlerraten der Stellfehler nach Medikationsfehlertyp gezeigt, die aufgrund von falschen Übertragungen auftraten. Wurde der Fehler an den kommenden Tagen nicht korrigiert und damit die Medikation auch an den Folgetagen nicht entsprechend der ursprünglichen ärztlichen Verordnung gestellt, so wurde dies gesondert als Stellfehler an Folgetagen gewertet. Die entsprechenden Fehlerraten nach Fehlertyp sind in Abbildung 62 B dargestellt.

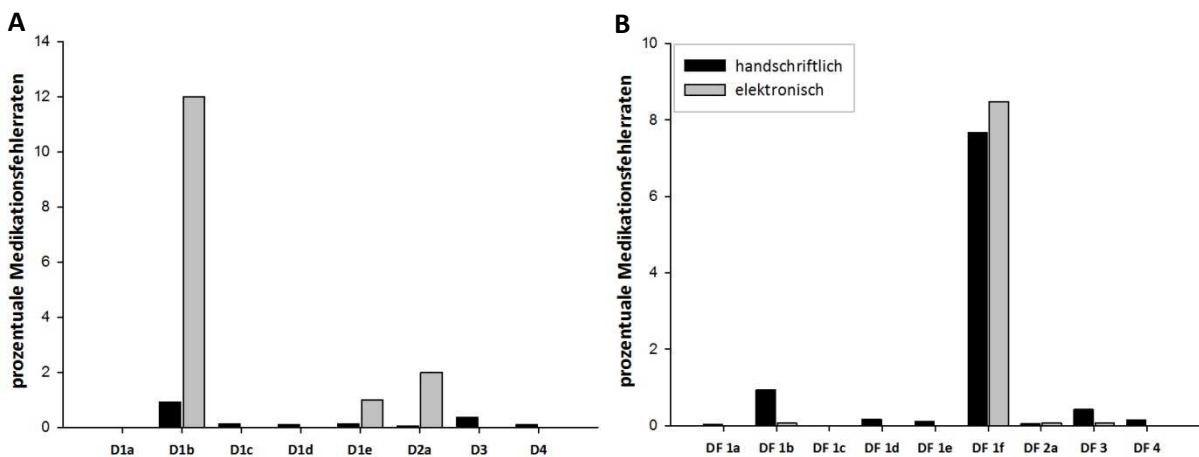


Abbildung 62: A: Prozentuale Medikationsfehlerrate der Stellfehler beruhend auf falschen Übertragungen nach Medikationsfehlertypen auf allen Stationen unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Verordnung (grau). B: Prozentuale Medikationsfehlerrate bezogen auf die Anzahl gestellter Arzneimittel der Stellfehler an Folgetagen auf den vier Stationen; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

Die orale Medikation konnte, wie in Kapitel 2.1.3.1 im Abschnitt „Der Stellprozess“ dargestellt, anhand unterschiedlicher Vorlagen gestellt werden. Dem pflegerischen Personal wurden sowohl das Stellen nach Stellliste, als auch der visuelle Dispenser während der MEONA-Schulung gezeigt. Zusätzlich stellten einige Pflegekräfte die Medikation aus der Medikationskurve. Die Stellvorlage wurde individuell durch die stellende Person gewählt, es gab keine stationseinheitlichen Vorgaben. In Abbildung 63 ist die Anzahl Medikationsfehler (A) und die Fehlerrate (B) bezogen auf die Anzahl gestellter Arzneimittel nach Fehlertyp und der Art der Stellvorlage dargestellt.

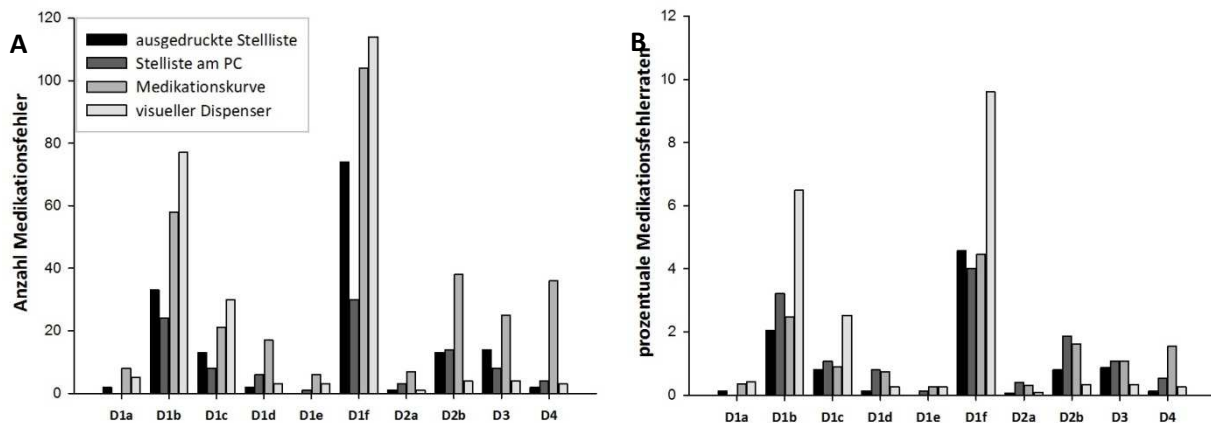


Abbildung 63: A: Absolute Anzahl Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, nach Fehlertyp und Stellmedium auf allen vier Stationen. B: Prozentuale Fehlerrate bezogen auf die Anzahl gestellter Arzneimittel mit dem jeweiligen Stellmedium; Abkürzungen entsprechend Kapitel 2.3.3 Tab. 3.

In Tabelle 16 sind die Anzahl gestellter Arzneimittel nach Stellvorlage, ihr Anteil an der Gesamtmedikation, die Anzahl Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, pro Stellvorlage und die berechneten Fehlerraten dargestellt.

Tabelle 16: Anzahl gestellter Arzneimittel nach Stellvorlage und die Anzahl Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, pro Stellvorlage mit errechneter Fehlerrate. Der Fehlertyp D 1 f wurde nicht in die Berechnung einbezogen, da die Stellvorlage keinen Einfluss auf diesen Fehlertyp hat.

| | Ausgedruckte Stellliste | Stellliste am PC | Medikationskurve | visueller Dispenser |
|--|-------------------------|------------------|------------------|---------------------|
| Anzahl gestellter AM | 1618 | 747 | 2338 | 1187 |
| Anteil an gesamter gestellter Medikation | 27,5 | 12,7 | 39,7 | 20,1 |
| Anzahl Stellfehler während des Stellprozesses (ohne D 1 f) | 80 | 68 | 216 | 130 |
| Fehlerrate bezogen auf die Anzahl gestellter AM | 0,05 | 0,09 | 0,09 | 0,11 |

Bei 7128 gestellten Arzneimitteln vor der Einführung der elektronischen Software und 5895 gestellten Arzneimitteln nach der Einführung von MEONA traten 803 Stellfehler während des Stellprozesses vor bzw. 805 nach der Einführung auf. Insgesamt wurden unter Einbeziehung der Fehler aufgrund falscher vorhergehender Übertragung 1159 unterschiedliche Stellfehler dokumentiert. Die fünf häufigsten Fehler jedes Fehlertyps der Fehlerklasse „Dispensierung“ sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Angabe der fünf häufigsten Fehler jedes Fehlertyps der Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, mit Angabe des Fehlertyps, der zu stellenden Medikation, der tatsächlich gestellten Medikation und der absoluten Häufigkeit des Auftretens auf allen vier Stationen. Bei gleicher Häufigkeit erfolgte die Auswahl nach alphabetischer Reihenfolge.

| Fehlertyp | Zu stellende Medikation | Gestellte Medikation | Absolute Häufigkeit |
|------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| D 1 a | Lercanidipin/ACE (enthält Enalapril) | Captopril | 3 |
| | Sortis® 10 mg (Atorvastatin) 0-0-1 | Simvastatin 20 mg 0-0-1 | 2 |
| | Cefuroxim 500 mg 1-0-1 | Ciprofloxacin 500 mg 1-0-1 | 2 |
| | Simvastatin 20 mg | Pravastatin 20 mg | 2 |
| | Ambroxol 3mg/ml Saft 10 ml-0-0 | ACC® 600 mg 1-0-0 | 1 |
| D 1 b | Ramipril 5 mg | Nicht gestellt | 15 |
| | ACC® 600 mg 1-0-0 | Nicht gestellt | 14 |
| | Metamizol-Natrium 500 mg 2-2-2-2 | Nicht gestellt | 8 |
| | Sandocal®-D 500 mg/440 I.E. 1-0-0 | Nicht gestellt | 8 |
| | Simvastatin 20 mg 0-0-1 | Nicht gestellt | 8 |
| D 1 c | Keine | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 | 7 |
| | Keine | ASS AL 100 TAH 1-0-0 | 6 |
| | Keine | Metamizol-Natrium 500 mg 2-2-2-2 | 6 |
| | Keine | Pantoprazol 40 mg 0-0-1 | 6 |
| | Keine | Amlodipin 5 mg 1-0-0 | 4 |
| D 1 d | Pantoprazol 40 mg 1-0-1 | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 | 7 |
| | Metoprolo 47,5 mg 1-0-1 | Metoprolol 47,5 mg 1-0-0 | 3 |
| | Ramipril 5 mg 1-0-1 | Ramipril 5 mg 1-0-0 | 3 |
| | Torasemid 10 mg 1-1-1 | Torasemid 10 mg 0-1-1 | 3 |
| | Doxazosin 4 mg 1-0-1 | Doxazosin 4 mg 1-0-0 | 2 |
| D 1 e | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 | Pantoprazol 40 mg 1-0-1 | 3 |
| | Amlodipin 5 mg 1-0-0 | Amlodipin 5 mg 1-0-1 | 2 |

| | | | |
|----------------|--|---|----|
| | Amlodipin 5 mg 0-0- ½ | Amlodipin 5 mg ½ -0- ½ | 1 |
| | Atorvastatin 0-0-60 mg | Atorvastatin 40-0-60 mg | 1 |
| | Enalapril 10 mg 1-0-0 | Enalapril 10 mg 1-0-1 | 1 |
| D 1 f | Metamizol-Natrium 500 mg 2-2-2-2 | ohne ärztliche Freigabe gestellt | 53 |
| | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 | ohne ärztliche Freigabe gestellt | 48 |
| | ASS 100 mg 1-0-0 | ohne ärztliche Freigabe gestellt | 44 |
| | Pantoprazol 40 mg 0-0-1 | ohne ärztliche Freigabe gestellt | 29 |
| | Simvastatin 20 mg 0-0-1 | ohne ärztliche Freigabe gestellt | 16 |
| D 2 a | Doxazosin Stada 2 mg Tbl. 0-0-2 | Doxazosin ratiopharm® 4 mg Retardtbl. 0-0-1 | 7 |
| | Tegretal® 200 mg Tbl. 1-1-1 | Tegretal® 200 mg Retardtbl. 1-1-1 | 7 |
| | Akineton® 4 mg retard ½- ½ -0 | Akineton® 2 mg Tbl. 1-1-0 | 3 |
| | Mirtazapin 15 mg Filmtablette | Remergil SolTab® 15 mg Schmelztbl. | 3 |
| | Magnesium Verla® 300 (= Granulat) | Magnesium Verla® Dragee | 3 |
| D 2 b.1 | Vitamin C Brausetbl. 1 g ½ -0- ½ | Vitamin C Brausetbl. 1 g ½ -0- ½ , nicht teilbar | 14 |
| | Cedur® retard 400 mg 0-0- 1 ½ | Cedur® retard 400 mg 0-0- 1 ½ nicht teilbar | 10 |
| | Zyloric® 150 mg 1-0-0 | Zyloric® 300 mg ½ -0-0 | 10 |
| | Seroquel® 25 mg ½ -0-0-1 | Seroquel® 25 mg ½ -0-0-1, nicht teilbar | 8 |
| | Seroquel® 25 mg 1- ½ -0-1 | Seroquel® 25 mg 1- ½ -0-1, nicht teilbar | 8 |
| D 3 | Kreon® 25.000-35.000-25.000 | Kreon® 25.000 1-1-1 | 4 |
| | Magnesium Heuman 150 mg 1-0-1 | Magnesium Verla® Dragee 1-0-1 (40 mg) | 4 |
| | Amineurin® 10 mg 0-0-2 | Saroten® Tabs 50 mg 0-0- ½ | 3 |
| | CitaLich® 10 mg 2-0-0 | CitaLich® 20 mg 2-0-0 | 3 |
| | Lercanidipin/ACE 20/40 mg (= Enalapril) | Captopril 50 mg (äquivalent wären 200 mg) | 3 |
| D 4 | Pantoprazol 40 mg 0-0-1 | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 | 26 |
| | Pantoprazol 40 mg 1-0-0 | Pantoprazol 40 mg 0-0-1 | 5 |
| | Lyrica® 150 mg 2 um 05:30, 17:00 | Lyrica® 150 mg 2-0-2 | 3 |
| | Restex® 100/25 mg ½ um 20:00 | Restex® 100/25 mg ½ um 18:00 | 3 |
| | Simvastatin 20 mg 0-0-1 | Simvastatin 20 mg 1-0-0 | 3 |

2.4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse der Datenauswertung

Insgesamt wurden die Verordnungen, die übertragene Medikation und die gestellte Medikation von 421 Patienten unter handschriftlicher und 477 Patienten unter elektronischer Verordnung auf vier Stationen erfasst und ausgewertet.

Die Medikationsfehlerklassen können in vier Überkategorien eingeteilt werden: Unverträglichkeits-, Verordnungs-, Übertragungs- und Dispensierungsfehler. Die Kategorie Verordnungsfehler kann weiter unterteilt werden in Interaktionen, Dosierungs- und formale Verordnungsfehler.

Addiert man alle detektierten Medikationsfehler zusammen, so erhält man die in Abbildung 64 Fehlerraten pro Patient im Vergleich des handschriftlichen Systems mit dem elektronischen System.

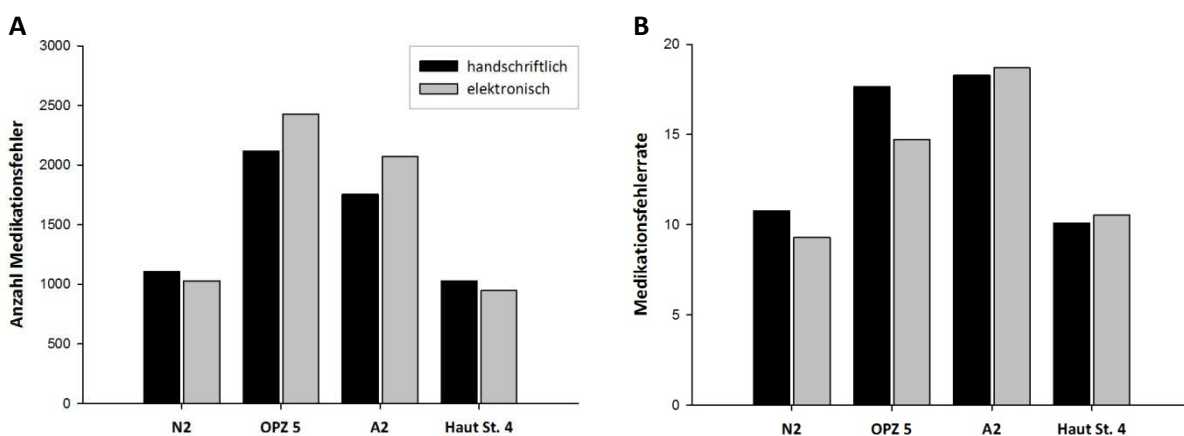


Abbildung 64: Medikationsfehlerate aller Medikationsfehler bezogen auf die Anzahl der Patienten pro Messzeitraum.

Im handschriftlichen Verordnungssystem wurden insgesamt 6007, im elektronischen System 6481 Medikationsfehler detektiert. Somit kam es unter der Verwendung der elektronischen Verordnungssoftware zu einer Zunahme der Fehleranzahl von 7,89 %. Während die Fehleranzahl auf den zwei chirurgischen Stationen anstieg, blieb sie auf den anderen zwei Stationen nahezu gleich. Für die erste Messphase mit elektronischer Verordnungssoftware liegen keine Daten zu Dispensierungsfehlern auf der Station N2 vor sowie zu dokumentierten Unverträglichkeiten auf Papier (Fehlertyp V 1 a.2 und V 1 a.3) auf den Stationen N2 und OPZ 5.

Die absolute Anzahl aufgetretener Medikationsfehler ist nur schwer vergleichbar, da sie von der Anzahl auf der Station befindlicher Patienten oder der Anzahl verordneter, übertragener oder gestellter Arzneimittel abhängt. Pro Patient ergäbe sich vor der Einführung eine Fehlerrate von 14,27 Fehlern pro Patient und nach der Einführung 13,59 Fehler pro Patient. Somit hat pro Patient eine geringe Abnahme der Medikationsfehlerate stattgefunden. Ein genaueres Ergebnis erzielt man, wenn man die vier Fehlerkategorien getrennt betrachtet. Der Anteil der Fehlerkategorien an der Gesamtanzahl Medikationsfehler ändert sich unter der Einführung von MEONA (Abb. 65). Unter handschriftlicher

Verordnung bilden die formalen Verordnungsfehler die größte Fehlergruppe mit einem Anteil an der Gesamtfehleranzahl von 28,8 % (Abb. 65 A). Nach der Einführung der Verordnungssoftware nimmt die Fehlerkategorie „Unverträglichkeit“ mit 31,0 % der Medikationsfehler den größten Anteil ein (Abb. 65 B).

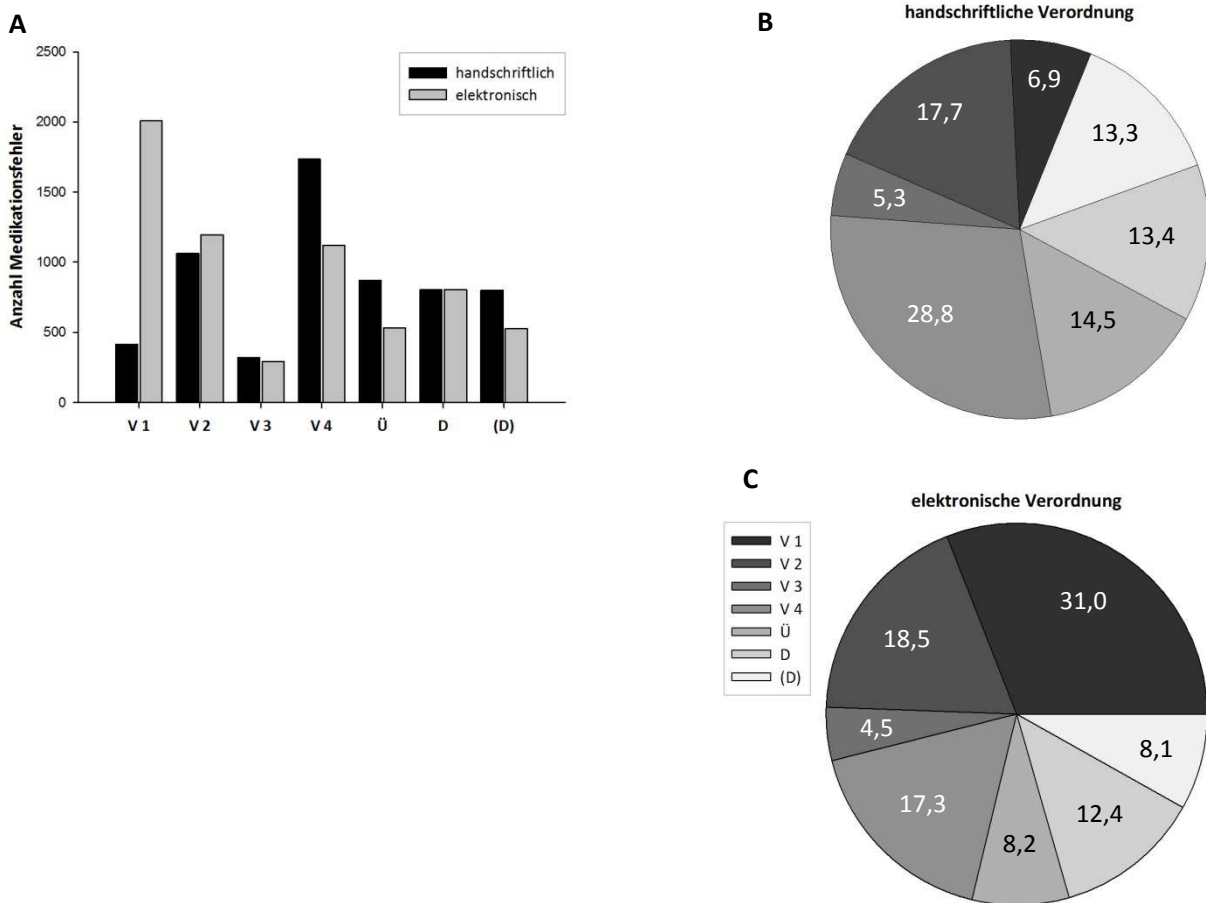


Abbildung 65: A: Anzahl Medikationsfehler nach Medikationsfehlerklasse (V 1 Unverträglichkeit, V 2 Interaktion, V 3 Dosierung, V 4 formale Verordnung, Ü Übertragung, D Stellfehler während des Stellprozesses, (D) Stellfehler aufgrund falscher Übertragung und an Folgetagen) unter handschriftlicher Verordnung (schwarz) und elektronischer Verordnung (grau). B und C: Darstellung der prozentualen Anteile der Fehlerklassen an der Gesamtanzahl Medikationsfehler unter handschriftlicher Verordnung (B) und elektronischer Verordnung (C).

Betrachtet man die einzelnen Kategorien, dann fällt in der Kategorie **Unverträglichkeit** (V1) auf, dass die Fehlerrate bezogen auf die Patienten auf allen Stationen stieg. Zusammengefasst traten unter handschriftlicher Verordnung 416 Fehler auf und unter elektronischer Verordnung wurden 2007 Fehler detektiert. Somit betrug die Fehlerrate vor der Einführung 0,99 Fehler pro Patient und nach der Einführung 4,21 Fehler pro Patient.

Die Fehlerrate detektierter potentieller **Interaktionen** (V2) liegt vor der Einführung von MEONA bei 0,43 und nach der Einführung des elektronischen Verordnungssystems bei 0,45 bezogen auf die Anzahl Verordnungen im jeweiligen System. Auch der prozentuale Anteil schwerwiegender und zu

vermeidender potentieller Interaktionen (Fehlertyp V 2 a - V 2 d) an der Gesamtanzahl potentieller Interaktionen stieg von 5,55 % auf 6,02 %.

Die Fehlerrate der **Dosierungsfehler** sinkt von 0,13 unter handschriftlicher Verordnung auf 0,11 unter elektronischer Verordnung bezogen auf die Anzahl Verordnungen im entsprechenden System.

Die Fehlerrate der **formalen Verordnungsfehler** (V4) sinkt von 0,56 Fehlern pro Verordnung auf 0,34.

Zusammengefasst sinkt die Gesamtfehlerrate der Verordnungsfehler von 1,00 auf 0,79. In Abbildung 66 sind die Fehlerraten der addierten Verordnungsfehler des Fehlertyps V 1 b, der potentiellen Interaktionen, der Dosierungsfehler und der formalen Fehler (ausgenommen wurde hier der Fehlertyp V 4 f) bezogen auf die Anzahl Verordnungen eines Verordnungstyps gezeigt.

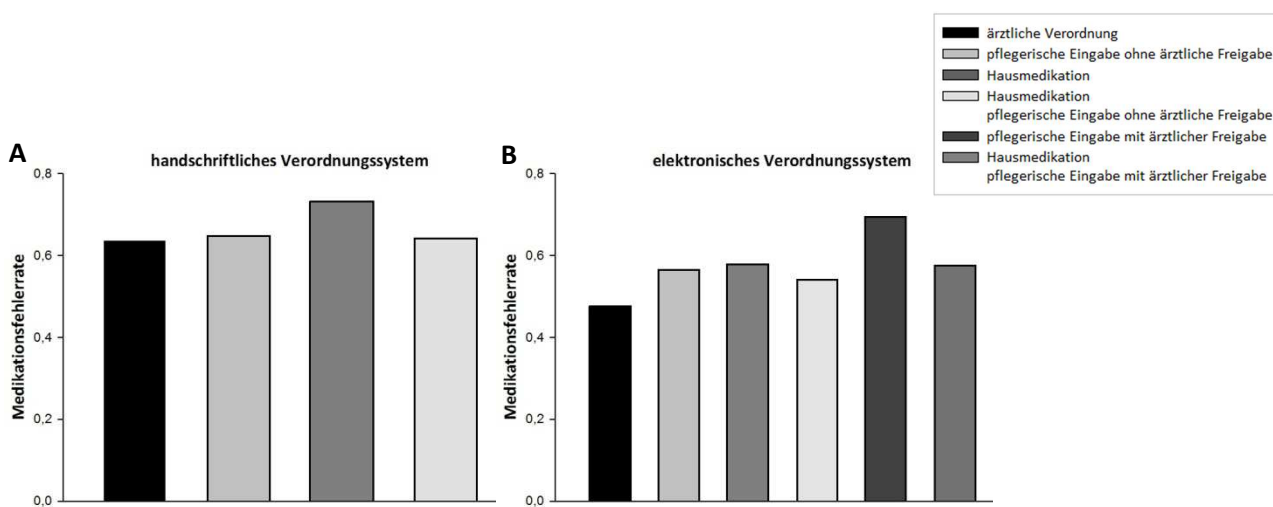


Abbildung 66: Verordnungsfehlerrate (ohne V 4 f) bezogen auf die Anzahl Verordnungen nach Verordnungstyp (A) unter handschriftlichem Verordnungssystem (3117 Verordnungen) und (B) unter elektronischem Verordnungssystem (3321 Verordnungen).

Die Anzahl der Fehler bei der **Übertragung** (Ü) von Arzneimitteln sinkt auf allen Stationen unter der Einführung der Verordnungssoftware von insgesamt 870 Fehlern auf 533 Fehler. Dies entspricht einer Fehlerrate von 2,07 Fehlern pro Patient vor der Einführung und 1,12 Fehlern pro Patient nach der Einführung des CPOE-Systems. Besonders hoch ist die Fehlerrate bei der Übertragung der Medikation in den Entlassbrief (Übertragungsschritt Ü6), die mit 283 Fehlern vor der Einführung und 441 Fehlern nach der Einführung einen Anteil von 32,53 % bzw. 82,74 % der Gesamtübertragungsfehleranzahl des jeweiligen Systems ausmachen.

Insgesamt wurde der Stellprozess von 13.023 Arzneimitteln beobachtet. Die Gesamtfehlerrate der **Stellfehler** (D), die während des Stellprozesses auftraten, betrug im handschriftlichen System 0,11 Fehler pro gestelltem Arzneimittel, nach der Einführung lag sie bei 0,14 Fehlern und ist somit durch die Einführung des CPOE-System nicht deutlich beeinflusst worden. Die größte Fehlerrate von 0,11 Fehlern pro gestelltes Arzneimittel ergab sich beim Stellprozess mit dem visuellen Dispenser. Die geringste Fehlerrate mit 0,05 Fehlern beim Nutzen der ausgedruckten Stellliste.

2.5 Diskussion

2.5.1 Medikationsfehler als Endpunkt

Laut Definition ist ein Medikationsfehler jede Abweichung vom Medikationsprozess, die das Risiko birgt zu einem vermeidbaren Schaden des Patienten zu führen (s. Kapitel 1.2). Demnach sind bereits kleine Abweichungen vom Therapiestandard als Medikationsfehler zu werten, z.B. die Übertragung oder das Stellen eines Medikamentes zu einem anderen Tageszeitpunkt. Dies kann auch indirekt zu einer Schädigung des Patienten durch ein Therapieunverständnis und eine abnehmende Compliance führen.

Medikationsfehler sind als Surrogat-Parameter für Patientenschäden anzusehen.^[27] Um den Effekt der Einführung eines CPOE-Systems auf die Sicherheit des Patienten zu bestimmen, müssten die auftretenden unerwünschten Arzneimittelereignisse erfasst werden. UAE werden detektiert, indem sämtliche auftretenden negativen Veränderungen am Patienten dokumentiert werden.^[11] Dazu muss der Zugriff auf objektive Daten wie Laborwerte, Untersuchungsbefunde und ähnliches möglich sein. Auch das subjektive Befinden des Patienten muss erfragt werden können. Die Erfassung einer solch umfangreichen Menge an Daten war im Rahmen dieser Arbeit nicht durchführbar. Zusätzlich ist es in vielen Fällen schwierig einen kausalen Zusammenhang zwischen UAE und Medikationsfehlern herzustellen. Veränderungen im Zustand des Patienten können auch durch die Erkrankung hervorgerufen werden. Selbst bei der Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen während der Arzneimitteltherapie bleibt also eine Unsicherheit der Kausalität zur Arzneimitteltherapie. Allgemein wird angenommen, dass eine Reduktion von Medikationsfehlern ausreichend sicher die Reduktion vermeidbarer Patientenschäden bedingt. Somit können Medikationsfehler als Surrogat-Parameter mit einem hohen Maß an prädiktivem Wert angesehen werden.^[27] Deswegen wurden Medikationsfehler als klassifizierbare und reproduzierbare Endpunkte dieser Studie gewählt.

2.5.2 Methoden der Datenerhebung

Zur Detektion von Medikationsfehlern bieten sich drei Methoden an: a) die Beobachtung des Vorgangs durch eine nicht involvierte Person, b) die Meldung des Fehlers durch die ausführende Person oder c) die Analyse vorhandener Unterlagen. Medikationsfehler lassen sich in entdeckte und unentdeckte Medikationsfehler einteilen. Diese Unterscheidung ist wichtig, da sie einen bedeutenden Einfluss auf die Datenerhebungsmethode b (Meldung durch die ausführende Person) hat. Selbst wenn diese Person alle Fehler meldet, die bemerkt wurden, ist die Anzahl tatsächlich aufgetretener Fehler durch die Zahl unbemerkter Medikationsfehler als deutlich größer anzunehmen. Hinzu kommt die sehr hohe Hemmschwelle gemachte Fehler zu melden. Eine Studie zum Vergleich der Methode a) der Beobachtung und des Selbstmeldesystems b) ergab, dass nur 0,07 % der durch die Beobachtungsstudie zu erwartenden Fehler im Selbstmeldesystem gemeldet wurden. Deswegen ist von der Methode b) der Meldung des Fehlers durch die ausführende Person abzuraten.^[42]

Der Vorteil der Methode a) Beobachtung durch eine unbeteiligte Person liegt darin, dass die Anzahl der beobachteten Fehler unabhängig davon ist, wie hoch die Meldebereitschaft der ausführenden Personen ist. Der Nachteil liegt allerdings darin, dass der Effekt des Beobachters auf die ausführende Person nicht messbar ist.^[42] Die Fehlerrate kann sich sowohl erhöhen, wenn die ausführende Person durch den Beobachter gestört oder verunsichert wird oder sich erniedrigen, wenn die ausführende Person durch die Anwesenheit des Beobachters besonders sorgfältig arbeitet.^[43] Der Effekt des Beobachters auf das Beobachtete kann allerdings soweit reduziert werden, dass er als nicht signifikant eingestuft werden kann. Dazu sollte ein Eingriff des Beobachters in den beobachteten Prozess möglichst gering sein und nur bei schwerwiegender potentieller Gefährdung des Patienten passieren. Kommt es zu einem frühzeitigen Eingriff des Beobachters, wird der ausführenden Person die Möglichkeit zur Korrektur ihres Fehlers genommen. Dies würde zu einer zu hohen detektierten Fehlerrate führen. Ein Eingriff kann aber auch zu einem Lerneffekt des Ausführenden führen und somit die Fehlerzahl verringern. Der Beobachter sollte im besten Fall nicht vorher mit dem Medikationsregime vertraut sein. Ein Abgleich der Notizen mit zu stellenden Medikation sollte im Anschluss an die Datensammlung erfolgen. Die Beobachtung sollte unaufdringlich und unvoreingenommen stattfinden.^[38, 43] Weiterhin ist es sinnvoll eine „getarnte“-Beobachtung durchzuführen.^[38] In dieser Studie wurde die stellende Pflegekraft bei ihrer Arbeit beobachtet und jedes verabreichte Arzneimittel, die Dosierung und das Dosierschema wurden dokumentiert. Die Beobachtung gilt als „getarnt“, da die stellende Pflegekraft nicht über das Ziel und die Fragestellung der Beobachtung unterrichtet wurde. Stattdessen wurde vorgegeben, der Stellprozess solle für die Einführung der Unit-Dose-Versorgung beobachtet werden und das Augenmerk läge auf den zu stellenden und zu teilenden Fertigarzneimitteln. Somit war das Bedürfnis der beobachteten Pflegekraft gezielt Medikationsfehler zu vermeiden gering.

Diese Studie wurde als Vergleichsstudie geplant. Sowohl in den Messzeiträumen vor als auch nach der Einführung von MEONA wurden die Daten mit der gleichen Methode gesammelt. Der Effekt, den die Methode auf die Datensammlung hat, sollte vor und nach der Einführung von MEONA annähernd gleich sein.

Auf den Stationen A2 und OPZ 5 wurde die Medikation parallel von mehr als einer Person gestellt. Um den Effekt der Durchführung der Studie auf die Ergebnisse möglichst gering zu halten, wurden die Arbeitsabläufe auch während der Datensammlung beibehalten. Die Dokumentation der gestellten Medikation war dadurch erschwert. Dokumentiert und auf Medikationsfehler ausgewertet wurde nur gestellte Medikation, die sicher beobachtet werden konnte und die Fehlerraten wurden auf diese Medikation berechnet.

2.5.3 Schweregrad von Medikationsfehlern und Relevanz für die Auswertung

Das Potenzial zu einer direkten Schädigung des Patienten zu führen ist bei den aufgetretenen Medikationsfehlern als sehr unterschiedlich zu bewerten. Beispielsweise ist das direkte Potenzial einer Schädigung des Patienten durch die Gabe der zehnfachen Konzentration eines Herzglykosides ist als deutlich höher einzuschätzen, als die morgendliche Gabe Pantoprazol 20 mg statt der verordneten abendlichen Gabe. Die detektierten 5591 Medikationsfehler unter handschriftlicher Verordnung und 4474 Medikationsfehler mit dem elektronischen Verordnungssystem (Fehler im Bereich Arzneimittelunverträglichkeiten nicht eingerechnet) sind allerdings sehr individuell und trotz des erstellten Klassifizierungssystems hinsichtlich des Schweregrades schwer zu gruppieren. Zusätzlich ist der potentielle Effekt eines Medikationsfehlers von patientenindividuellen Faktoren wie dem Alter, der Organfunktion und der zusätzlich verabreichten Medikation abhängig. Daher gibt es in der publizierten Literatur kein einheitliches Klassifizierungssystem zur Einstufung des Schweregrades von Medikationsfehlern. Studien, in denen eine Einstufung nach Schweregrad stattfindet, stellten mehrköpfige, multidisziplinäre Expertenteams zusammen, die unabhängig voneinander jeden Medikationsfehler nach ihrer persönlichen fachlichen Expertise einschätzten. Durch ein gemittelttes Ergebnis wird dem Medikationsfehler ein Schweregrad zugewiesen. Abhängig vom Bewertungssystem ist die Bewertung durch mindestens drei bis vier Experten notwendig um zuverlässige, valide Ergebnisse zu erhalten.^[44, 45] Die Anzahl der in dieser Studie detektierten Medikationsfehler ist allerdings so hoch, dass eine Einstufung durch mehrere fachlich hoch qualifizierte Experten unter Berücksichtigung aller patientenindividueller Faktoren im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich war. Grundsätzlich muss angenommen werden, dass jeder Medikationsfehler, unabhängig von seinem Potenzial, einen direkten Schaden bei einem Patienten zu verursachen, den Erfolg der Arzneimitteltherapie gleichermaßen gefährden und das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen in gleichem Maße provozieren kann. Die oben erwähnte morgendliche statt abendliche Applikation eines Arzneimittels kann beispielsweise zu einer Verunsicherung des Patienten in Bezug auf seine Medikation führen. Dies kann genauso zu einer schlechten Compliance führen wie z.B. das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung mit direktem negativem Effekt auf den Patienten, und damit den Erfolg der Therapie gleichermaßen gefährden. Deswegen sind alle Medikationsfehler als unerwünscht anzusehen.

2.5.4 Aufgetretene Medikationsfehler

Unverträglichkeit

Die Fehlerrate in der Kategorie „Unverträglichkeit“ steigt nach der Einführung der elektronischen Verordnung stark an.

Betrachtet man die Fehleranzahl in den einzelnen Kategorien (Abb. 30), so zeigt sich, dass die meisten Fehler in der Kategorie V 1 a (keine Dokumentation zu Unverträglichkeiten im aktuellen System)

auftraten. Die Fehleranzahl der 1. und 2. Messphase unter handschriftlicher bzw. elektronischer Verordnung ist vergleichbar. Nur auf der dermatologischen Station Haut St. 4 scheint mit längerer Nutzungsdauer der Software die Dokumentation von Unverträglichkeiten in MEONA zuzunehmen. Die Fehlertypen V 1 a.2 (Dokumentation auf Papier, aber nicht in MEONA) und V 1 a.3 (Widersprüchliche Angaben zwischen MEONA und Papier) treten nur bei der Nutzung von MEONA auf. Auf den Stationen N2 und OPZ 5 gibt es hierzu keine Daten für die 1. Messphase mit elektronischer Verordnung. Auf der A2 bleibt die Anzahl der Fehlerkategorie V 1 a.2 allerdings im ersten und zweiten Messzeitraum gleich, auf der Haut St. 4 zeigt sich aber auch in dieser Kategorie eine Reduktion der absoluten Fehlerzahlen mit längerer Nutzung der Software. Die Fehlerkategorie V 1 b (Nicht Beachtung einer dokumentierten Unverträglichkeit bei der Verordnung eines Arzneimittels) wurde nur fünf Mal detektiert: auf der N2 handschriftlich 1. Messphase (Pat. bekam das verordnete Medikament bereits in der Hausmedikation), im OPZ 5 handschriftliche Verordnung 1. Messphase und 2. Messphase jeweils einmal (bei der Verordnung eines neuen Arzneimittels) und unter Nutzung von MEONA im OPZ 5 in der ersten Messphase mit elektronischer Verordnung zweimal (Verordnung von Novaminsulfon bei Metamizol-Unverträglichkeit und Verordnung von Piperacillin bei Penicillin-Unverträglichkeit; Eingabe der Medikation in beiden Fällen durch pflegerisches Personal).

Aus den Ergebnissen zeigt sich, dass nach der Einführung von MEONA die Dokumentation von Unverträglichkeiten weiterhin häufig auf Papier vorgenommen wird. Deshalb steigt die Anzahl an Medikationsfehlern in dieser Fehlerklasse deutlich an. Wird keine Dokumentation in MEONA vorgenommen, so kann das CDS-System nicht auf eine bekannte Arzneimittelunverträglichkeit hinweisen. Zusätzlich wird dem Verordnenden die Information der vorhandenen Unverträglichkeit nicht präsentiert, da in vielen Fällen Verordnungen in MEONA nicht mit zusätzlicher Einsicht in die Papierkurve gemacht werden. Bei 15,8 % der Fälle von Angaben zu Unverträglichkeiten auf Papier, bei denen keine Angabe in MEONA gemacht wurde, lag eine Arzneimittelunverträglichkeit vor.

Die Anzahl aller Patienten mit dokumentierter Arzneimittelunverträglichkeit beträgt 115. Bezogen auf die Gesamtzahl Patienten in dieser Studie (898 Patienten) entspricht dies 12,8 % aller Patienten. Die Anzahl aller Patienten mit einer vorhandenen Arzneimittelunverträglichkeit liegt wahrscheinlich sogar darüber, da bei 437 Patienten entsprechend 48,7 % keine Angaben zu Unverträglichkeiten gemacht wurden. Die Anzahl Patienten mit Angaben zu Unverträglichkeiten beträgt 461 Patienten. Berechnet man den Anteil an Patienten mit einer Arzneimittelunverträglichkeit bezogen auf die Anzahl Patienten mit Angaben zu Unverträglichkeiten, so errechnet sich eine Rate von 24,9 %. Überträgt man diese Rate auf die 437 Patienten ohne Angaben, so wären unter diesen Patienten weitere 109 Patienten mit einer Arzneimittelunverträglichkeit. Das Risiko, dass sich aus einer fehlenden Abfrage und Dokumentation zu

Unverträglichkeiten des Patienten ergibt, ist durch die hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Arzneimittelunverträglichkeit von fast 25 % als sehr hoch anzusehen.

Der Einfluss des CDSS auf die Anzahl von Medikationsfehlern in der Kategorie V 1 b (Verordnung eines Medikamentes bei bekannter Unverträglichkeit) kann aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht bestimmt werden. Es kann nur ausgesagt werden, dass es auch trotz des CDSS in zwei Fällen zu einer Verordnung eines Medikamentes bei bekannter Unverträglichkeit gekommen ist. Da die Eingabe der Anordnung der neuen Medikamente durch das pflegerische Personal erfolgte, hätten beide Medikationsfehler evtl. durch die Eingabe in MEONA durch das ärztliche Personal verhindert werden können.

Interaktion

Durch die Einführung von MEONA und das integrierte CDS-System wurde eine deutliche Abnahme der potentiellen Interaktionen erwartet. Die Medikationsfehlerrate nahm in dieser Fehlerklasse allerdings nicht ab, sondern blieb auf der N2 und A2 nahezu gleich, im OPZ 5 und auf der Haut St. 4 ist sogar eine leichte Zunahme festzustellen. Selbst nach einer längeren Gewöhnungsphase an die Nutzung der elektronischen Verordnungssoftware ist keine signifikante Abnahme der Rate potentieller Interaktionen pro Verordnung feststellbar.

Die Klassifizierung der potentiellen Interaktionen nach Schweregrad wird anhand der zu treffenden Maßnahmen vorgenommen. Alle vier Stationen zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster der aufgetretenen Schweregrade mit einem deutlichen Schwerpunkt auf den Medikationsfehlertypen V 2 e bis V 2 g. Anhand der grafischen Darstellung des prozentualen Anteils der Medikationsfehlertypen der Fehlerklasse "Interaktion" nach Schweregrad und Messzeitraum in Abbildung 35 kann keine deutliche Tendenz einer Abnahme des Schweregrades unter Nutzung des CDS-Systems erkannt werden.

Vor der Einführung von MEONA betrug die Anzahl potentieller detektierter Interaktionen 1063, nach der Einführung von MEONA betrug die absolute Anzahl detektierter Interaktionen 1196. Bezogen auf 2481 Verordnungen vor MEONA und 2632 Verordnungen mit MEONA, traten bei 42,85 % bzw. 45,44 % der Verordnungen eine Interaktion auf. Tatsächlich ist der Anteil pro Verordnung geringer, da bei einer Verordnung mehrere Interaktionen auftreten können. Die Anzahl detektierter potentieller Interaktionen ist sehr hoch, aber nicht alle potentiellen Interaktionen müssen vermieden werden. Die Schweregrade V 2 e bis V 2 h fordern eine besondere Überwachung des Patienten bzw. bestimmter Parameter bis hin zu keinen erforderlichen Maßnahmen. Da der Patient im stationären Setting unter besonderer Beobachtung und ärztlicher und pflegerischer Überwachung steht, können potentielle Interaktionen, die in diese Kategorien fallen, als akzeptabel angesehen werden. Die Schweregrade der Fehlertypen V 2 a: kontraindiziert, V 2 b: in bestimmten Fällen kontraindiziert, V 2 c: vorsichtshalber kontraindiziert und V 2 d: gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen zeigen Arzneistoffkombinationen an, die nicht zusammen verabreicht werden dürfen oder von deren gemeinsamen Verabreichung abgeraten wird.

Der Anteil dieser potentiellen Interaktionen (131 Fehler) am Gesamtanteil der potentiellen Interaktionen (2259 Fehler) ist mit 5,80 % gering. Dennoch ist ein besonderes Augenmerk auf ihn zu legen. Wie in Tabelle 10 dargestellt ist, nahm der Anteil der Interaktionen V 2 a bis V 2 d unter Nutzung des elektronischen Verordnungssystems mit integriertem CDSS nicht ab.

Unter elektronischer Verordnung ist die Fehlerrate bei ärztlichen Verordnungen neuer Medikation und der Übernahme der Hausmedikation durch ärztliches Personal höher als bei Medikation, die durch die Pflege angeordnet bzw. übernommen wurden. Es wurde erwartet, dass die Rate bei ärztlichen Verordnungen deutlich geringer ist. Das CDS-System in MEONA warnt bei der Verordnung einer Medikation mit Interaktionspotenzial mit bereits vorhandener Medikation. Das pflegerische Personal wurde während der Schulung durch das Krankenhausapothekenpersonal darauf hingewiesen, dass die CDSS Meldungen an das ärztliche Personal adressiert sind, da nur dieses ausreichendes Fachwissen besitzt, um die Bedeutung der Warnmeldung und eine notwendige Anpassung der Medikation einzuschätzen. Deswegen wurde dem pflegerischen Personal geraten, die Warnmeldungen nicht zu beachten. Eine Prüfung auf Warnmeldungen sollte vor der Freigabe der Medikation durch das ärztliche Personal erfolgen. Die Freigabe wurde als obligatorisch angesehen. Die Rate potentieller Interaktionen ist bei der pflegerischen Verordnung mit ärztlicher Freigabe allerdings am größten, so dass davon ausgegangen werden muss, dass keine anschließende Prüfung und Anpassung vor der Freigabe erfolgten.

Dosierung

In der Medikationsfehlerklasse „Dosierung“ zeigt sich eine Abnahme der Medikationsfehlerrate bei Verwendung des elektronischen Verordnungssystems mit integriertem CDSS im Vergleich zur handschriftlichen Verordnung (Abb. 38).

Beim Vergleich des Messzeitraums 1 mit elektronischer Verordnung mit Messzeitraum 2 mit elektronischer Verordnung in Abbildung 39 A zeigt sich bei längerer Nutzung keine weitere Abnahme der Fehleranzahl durch bessere Gewöhnung an das System mit längerer Nutzungszeit, sondern sogar eine leichte bis deutliche Zunahme der Fehlerrate (Ausnahme Station N2). Um beurteilen zu können, ob dies ein Trend ist, der z.B. aus einem „Over-Alert“-Phänomen (s. Kapitel 2.5.6) resultiert, oder eine zufällige Schwankung der Fehlerrate, wie sie auch zwischen dem ersten und dem zweiten handschriftlichen Messzeitraum in vergleichbarem Maße auftritt, müsste man allerdings weitere Zeitpunkte nach der Einführung von MEONA betrachten und diese vergleichen.

Die Verteilung der Medikationsfehlertypen auf den vier Stationen ist nicht einheitlich (Abb. 40). Während auf der N2 und der A2 die häufigsten Fehler im Bereich des Dosierungsintervalls (V 3 c) auftreten, ist der häufigste Fehler im OPZ 5 und der Haut St. 4 die Überdosierung (V 3 a).

Betrachtet man die gesamte Medikationsfehlerrate aller Stationen in den unterschiedlichen Messzeiträumen (Abb. 39 B), so zeigt sich eine abnehmende Tendenz der Fehler in den Bereichen Über-, Unterdosierung und Dosierungsintervall. Die Rate der Fehler, die durch fehlende Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion (V 3 d) oder die Anwendung von potentiell inadäquaten Medikamenten im Alter (V 3 e.1 und V 3 e.2) entstehen, bleibt allerdings annähernd gleich oder nimmt sogar zu. Auch in diesen Kategorien wurde eine sinkende Medikationsfehlerrate durch die Warnhinweise des CDSS erwartet.

Auffallend ist, dass die Fehlerrate der Dosierungsfehler bezogen auf die Anzahl gemachter Verordnungen sowohl unter handschriftlicher Verordnung, als auch unter elektronischer Verordnung bei der Übernahme der Hausmedikation durch die Pflege ohne ärztliche schriftliche Verordnung am höchsten ist. Dieser Prozess scheint besonders risikobehaftet zu sein. Vor der Einführung der elektronischen Verordnungssoftware ist die Fehlerrate, auch unabhängig von der übertragenden Berufsgruppe, bei der Übernahme der Hausmedikation höher als bei den Verordnungen während des stationären Aufenthaltes. Nach der Einführung der Verordnungssoftware ist die Rate der auftretenden Fehler während der Übernahme der Hausmedikation und der stationären Medikation in etwa gleich (Abb. 41). Möglicherweise wurde durch das CDSS zu einer aktiveren Überprüfung der Hausmedikation bei der Aufnahme des Patienten angeregt.

Betrachtet man die Fehlerrate während des Aufenthalts des Patienten bei Anordnungen durch die Pflege ohne schriftliche ärztliche Verordnung, fällt auf, dass diese niedriger (handschriftliche Verordnung: 0,081) ist als bei den ärztlichen Verordnungen (0,116). Aufgrund des erhöhten Fachwissens des ärztlichen Personals in Bezug auf Medikationsdosierungen wurde bei schriftlichen ärztlichen Verordnungen eine niedrigere Fehlerrate erwartet. Auch bei Nutzung des elektronischen Systems wurde eine niedrigere Fehlerrate bei ärztlichen Verordnungen erwartet, als bei pflegerischen Verordnungen. Besonders da die Pflege darauf hingewiesen wurde, die auftretenden Warnmeldungen durch das CDSS zu ignorieren. Aufgetreten sind Fehlerraten von 0,113 Fehlern pro Verordnung bei ärztlichen Verordnungen und 0,084 bei pflegerischen Verordnungen. Auffällig ist außerdem die hohe Fehlerrate bei der Eingabe der Medikation durch die Pflege und die anschließende ärztliche Freigabe (0,113). Hier werden zwar keine direkten Warnmeldungen angezeigt, aber vor der Freigabe sollte eine ärztliche Prüfung der Medikation erfolgen (Abb. 41).

Formale Verordnung

In der Kategorie „Formale Verordnung“ reduziert sich die Fehlerrate auf allen vier Stationen deutlich (Abb. 43). Unter handschriftlicher Verordnung beträgt sie 0,56 Fehler pro Verordnung, nach der Einführung nur 0,34 Fehler pro Verordnung. Die Gründe dafür sind zum einen, dass der Fehlertyp V 4 a (Verordnung unleserlich) unter elektronischer Arzneimittelverordnung entfällt. Da aber der Fehlertyp V 4 a nur achtmal aufgetreten ist und damit nur einen sehr geringen Anteil von 0,46 % an der Gesamtfehleranzahl im handschriftlichen System einnimmt, sind die Gründe zusätzlich an anderen Stellen zu suchen. Auch die Fehlertypen V 4 b.1 (Arzneimittelbezeichnung), V 4 b.4 (Applikationsform) und V 4 b.5 (einmalige oder dauerhafte Gabe) aus dem Bereich der Verordnungen mit unvollständigen Angaben treten unter Verwendung des elektronischen Systems nicht mehr auf. Die Fehlertypen V 4 b.3 und V 4 b.6 sind sehr stark reduziert (Abb. 44). Das Verordnungssystem MEONA erfordert bei der Verordnung einer neuen Medikation das Ausfüllen von drei Pflichtfeldern, bevor die Medikation in die Kurve eingetragen wird. Die konkrete Abfrage von Informationen scheint die Vollständigkeit der Angaben einer Verordnung deutlich zu erhöhen. Auch die Verständlichkeit der Verordnungen erhöht sich durch das Eingabesystem deutlich. Die Fehlertypen V 4 c.1 (Arzneimittelbezeichnung), V 4 c.3 (Dosierungsintervall), V 4 c.4 (Applikationsform) und V 4 c.5 („Sonstige“) werden mit der Nutzung des elektronischen Eingabesystems nicht mehr detektiert. Überraschenderweise nimmt die Fehlerrate des Fehlertyps V 4 d (Doppelverordnungen) nicht ab, obwohl das integrierte CDSS bei Doppelverordnungen warnt. Auch die Häufigkeit von Verordnungen von Medikamenten, die nicht auf der Hausliste gelistet sind, nimmt trotz der Verordnungshilfe MEONA mit hinterlegter Hausliste nicht ab (Abb. 44).

Die Fehlerverteilung auf allen vier Stationen ist ähnlich (Abb. 45). Den bedeutendsten Anteil an Fehlern in dieser Fehlerkategorie nehmen die V 4 f (Änderung der Medikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung) ein. Auf der dermatologischen Station treten nahezu keine Fehler in dieser Kategorie auf. Auf den chirurgischen Stationen OPZ 5 und A2 sind die Zahlen am größten. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die behandelnden Ärzte der Chirurgie viel Zeit im Operationssaal verbringen und deutlich weniger Zeit auf der Station. Auf der N2 zeigt sich eine hohe Fehlerrate von über 35 % unter handschriftlichem System, die sich nach der Einführung von MEONA auf unter 5 % senkt. Dies ist eine positive Entwicklung (Abb. 46). Die Anzahl der Verordnungen durch das ärztliche Personal erhöht sich und Änderungen, die durch das pflegerische Personal in MEONA eingegeben werden, werden anschließend nahezu vollständig ärztlich freigegeben (Tab. 42). Durch diese Entwicklung erklärt sich auch, dass die Fehlerraten in der Fehlerkategorie „formale Verordnung“ auf der N2 am deutlichsten mit der Einführung der Verordnungssoftware (Abb. 44) sinken.

Der zweithäufigste Fehlertyp in der Kategorie „formale Verordnung“ ist V 4 b.2 (unvollständige Dosierung). Dieser betrifft zumeist die Medikation, die bei Bedarf verordnet wurde und bei der

entweder die Angabe der täglichen Maximaldosis und/oder der Einzeldosis fehlt. Auf der dermatologischen Station Haut St. 4 tritt besonders häufig der Fehlertyp V 4 b.3 (fehlendes Dosierschema) auf. Auf dieser Station werden viele Salben und Cremes zur topischen Therapie verordnet, bei denen unter handschriftlicher Verordnung oft keine Angabe zur Häufigkeit der Anwendung gemacht wird (Abb. 45).

Die absolute Anzahl Medikationsfehler ist am größten im Bereich der Verordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung, also Änderungen durch das pflegerische Personal. Das erklärt sich dadurch, dass jede dieser Verordnungen einem Fehler des Fehlertyps V 4 f entspricht. Dies erklärt auch, dass die Medikationsfehlerraten sowohl unter handschriftlicher Verordnung als auch unter Nutzung von MEONA bei der pflegerischen Verordnung und bei der Übernahme der Hausmedikation durch die Pflege ohne ärztliche schriftliche Verordnung am größten sind. (Abb. 47).

Die Anteile der unterschiedlichen Verordnungstypen an den einzelnen Fehlertypen unter handschriftlicher Verordnung lässt keine Rückschlüsse darauf zu, dass ein bestimmter Fehlertyp bevorzugt durch das ärztliche oder pflegerische Personal oder bei der Übernahme der Hausmedikation bzw. während stationären Anordnungen auftritt. Unter elektronischer Verordnung treten viele Fehler des Typs V 4 b.2 bei der Eingabe durch pflegerisches Personal (mit und ohne spätere ärztliche Freigabe) auf. Dies liegt vermutlich daran, dass besonders Eingaben von Bedarfsmedikation wie Schlaf- und Schmerzmedikation häufig durch das pflegerische Personal durchgeführt werden (Abb. 48).

Übertragung

Die Anzahl der Übertragungsfehler sinkt auf allen Stationen unter der Einführung der Verordnungssoftware von insgesamt 870 Fehlern auf 533 Fehler (Abb. 50 A). Dies zeigt sich auch bei der Betrachtung der Fehlerrate pro Patient, die sich unter der Einführung von 2,07 auf 1,12 reduziert. Bei 17.181 Übertragungen unter handschriftlicher Verordnung und nur noch 1852 Übertragungen unter elektronischer Verordnung ergibt sich allerdings eine Steigerung der Fehlerrate von 0,05 Fehlern pro Übertragung auf 0,29 Fehler (Abb. 50 B). Da der Übertragungsprozess nicht beobachtet wurde, können die Gründe für den Anstieg nicht beurteilt werden. Des Weiteren ist durch den Wegfall vieler Übertragungsschritte die Vergleichbarkeit zwischen den Fehlerraten unter handschriftlicher und elektronischer Verordnung nicht direkt gegeben. Vergleicht man die Anzahl der Medikationsfehler der einzelnen Übertragungsschritte (Ü1 - Ü6), so fällt auf, dass die Fehlerrate bei der Übertragung der Medikation in den Entlassbrief (Übertragungsschritt Ü6) mit 283 Fehlern vor der Einführung und 441 Fehlern nach der Einführung besonders hoch ist (Abb. 51). Dies entspricht einem Anteil von 32,53 % bzw. 82,74 % an der Gesamtfehleranzahl der Übertragungsfehler des jeweiligen Systems. Die Übertragung der Arzneimittel innerhalb einer Medikationskurve in die kommende Tagesspalte (Übertragungsschritt Ü 5; 12216 Übertragungen) macht mit 71,10 % der Übertragungen den größten

Anteil der Übertragungen aus (Abb. 52). Bei diesem Übertragungsschritt treten aber nur 72 Übertragungsfehler auf, was einen Anteil an der Gesamtfehleranzahl der Übertragungsfehler im handschriftlichen System von 8,28 % ausmacht. Durch den Wegfall der Übertragungsschritte Ü 1, Ü 2, Ü 4 und Ü 5 entfallen somit Übertragungsschritte mit einer sehr hohen Anzahl Übertragungen, aber einem geringen Fehlerpotenzial. Dies führt zu einer Reduktion der Übertragungsfehler pro Patient, aber zu einem Anstieg der Fehlerrate pro Übertragung.

Die Verteilung der Fehleranzahlen auf die einzelnen Fehlertypen ist unter handschriftlicher und elektronischer Verordnung ähnlich. Der häufigste aufgetretene Übertragungsfehlertyp ist Ü 1 c (ein Arzneimittel wurde nicht übertragen). Unter elektronischer Verordnung wurde bei 13,12 % der zu tätigen Übertragungen ein Arzneimittel nicht übertragen (Abb. 53). Dieser Fehlertyp tritt auf allen Stationen bei allen Übertragungsschritten auf (Abb. 55-58). Aus Tabelle 15 mit den häufigsten Übertragungsfehlern lässt sich entnehmen, dass besonders häufig der Wirkstoff Pantoprazol, der zum Schutz des Magens bei gleichzeitiger Therapie z.B. mit NSAIDs gegeben wird, nicht weiter übertragen wird. Der Grund dafür könnte eine bewusste Entscheidung aufgrund nicht länger bestehender Notwendigkeit der Medikation sein. Allerdings müssen alle bewussten Medikationsänderungen als Verordnung dokumentiert sein, damit sie für Dritte nachvollziehbar sind. Gerade in einem interdisziplinären Setting, wie der Station eines Krankenhauses mit einer großen Anzahl an und häufig wechselnden betreuenden Ärzten und Pflegekräften, ist die Dokumentation von Verordnungen zur Nachvollziehbarkeit durch alle Mitarbeiter besonders wichtig.

Auf den Stationen N2 und A2 treten zusätzlich besonders häufig Fehler des Fehlertyps Ü 4 b (falsches Dosierschema übertragen) auf (Abb. 53). Den Abbildungen 55 und 57 lässt sich entnehmen, dass dieser Fehlertyp besonders häufig bei den Übertragungsschritten Ü 3 und Ü 6 auftritt, also von einem Arztbrief oder Medikationsplan in die Kurve und aus der Kurve in den Entlassbrief. Durch die automatische Übernahme der Medikation in MEONA aus alten Kurven bei der Aufnahme (Ü 3) oder in den Entlassbrief bei der Entlassung (Ü 6) könnte diese Fehleranzahl reduziert werden.

Auf der dermatologischen Station Haut St. 4 tritt besonders häufig der Fehlertyp Ü 4 a (Dosierschema nicht übertragen) auf (Abb. 53). Der Abbildung 58 ist zu entnehmen, dass dies vor allem bei Übertragungsschritt 6 auftritt und der Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass es sich dabei besonders häufig um topisch zu applizierende Salben und Cremes handelt. Unter den 20 häufigsten detektierten Dosierungsfehlern befinden sich drei wirkstoffhaltige Cremes (s. Tab. 13). Dies zeigt, dass gerade in der fehlenden Angabe eines Dosierschemas einer wirkstoffhaltigen Creme, das Potenzial für weitere Fehler, wie einer falschen Dosierung, steckt. Auch bei wirkstoffhaltigen Cremes besteht das Risiko eines Schadens des Patienten durch ein Therapieversagen bei Unterdosierung oder unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Überdosierung.

Dispensierung

Der Vergleich der Medikationsfehlerraten der Stellfehler während des Stellprozesses bezogen auf die Anzahl der gestellten Arzneimittel unterscheidet sich bei der Betrachtung der unterschiedlichen Stationen. Während auf der N2 und im OPZ 5 die Fehlerrate annähernd gleich bleibt, steigt sie auf der A2 fast auf das Doppelte und halbiert sich nahezu auf der Haut St. 4 (Abb. 59). Interessant ist auch, dass bei dem Vergleich der vier Stationen unter handschriftlicher Verordnung alle eine annähernd gleiche Fehlerrate aufweisen (Abb. 59). Auf den Stationen wird die feste orale Medikation mit einer unterschiedlichen Anzahl Pflegekräften (zwischen einer und drei Personen parallel) und zu unterschiedlichen Tageszeiten (in der Frühschicht, zu Beginn der Spätschicht und in der Nachtschicht) gestellt (s. Kapitel 2.3.5.1 und 2.3.5.2). Dies scheint keinen Einfluss auf die Fehlerrate zu haben. Die Gesamtfehlerrate auf allen vier Stationen steigt von 0,11 Fehlern pro gestelltem Arzneimittel auf 0,14 Fehler unter Nutzung der Verordnungssoftware MEONA als Stellvorlage.

Den größten Anteil der Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, macht der Fehlertyp D 1 f (das Stellen eines Arzneimittels, das nicht schriftlich ärztlich verordnet oder freigegeben wurde) aus (Abb. 60 und 61). Nur auf der Station Haut St. 4 tritt dieser Fehlertyp nur selten auf. Dies entspricht der geringen Anzahl pflegerischer Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung (Fehlertyp V 4 f) auf der Station, wie in Abbildung 46 dargestellt. Die Gesamtfehlerrate aller Stationen des Fehlertyps D 1 f nimmt mit der Einführung der elektronischen Software von 0,04 Fehlern pro gestelltes Arzneimittel auf 0,05 Fehler zu. Auf der Haut St. 4 tritt am häufigsten der Fehlertyp D 1 b.1 (Arzneimittel nicht gestellt, da übersehen) auf, dessen Fehlerrate sich auf dieser Station mit der Einführung der elektronischen Verordnungssoftware von 0,04 Fehlern pro gestelltem Arzneimittel auf 0,01 Fehler reduziert. Auf den anderen Stationen nimmt dieser Fehlertyp mit Einführung der elektronischen Verordnungssoftware deutlich zu. Dies zeigt sich auch in der Gesamtfehlerrate aller Stationen, die sich unter MEONA von 0,016 auf 0,030 nahezu verdoppelt (Abb. 61). Auch die Fehlerrate des Fehlertyps D 1 c (zusätzliches Arzneimittel gestellt) nimmt unter der Nutzung von MEONA zu. Die Fehlerrate des Fehlertyps D 2 b.1 (Arzneimittel geteilt, obwohl nicht teilbar, keine Alternative auf der Hausliste) halbiert sich annähernd.

Betrachtet man die Verteilung der Fehler aufgrund falscher Übertragung auf die Stellfehler, so ist die Fehlerrate des Fehlertyps D 1 b (Arzneimittel nicht gestellt) am größten (Abb. 62). Dies entspricht der hohen Rate an Übertragungsfehlern des Typs Ü 1 c.

Die meisten Arzneimittel wurden unter Verwendung von MEONA aus der Medikationskurve gestellt (39,7%). Die Fehlerrate beim Stellen der Arzneimittel aus der ausgedruckten Stellliste ist mit 0,05 Fehlern pro gestelltes Arzneimittel am geringsten. Allerdings soll beim Arbeiten mit elektronischen Verordnungs systemen auch der Verbrauch von Papier minimiert werden. Die Fehlerraten beim Stellen

nach der Stellliste am PC und aus der Medikationskurve sind mit 0,09 Fehlern pro gestelltes Arzneimittel vergleichbar. Nur der „visuelle Dispenser“ zeigt eine höhere Fehlerrate von 0,11 (Tab. 16).

Unter Nutzung des „visuellen Dispensers“ ist im Vergleich zu den anderen Stellvorlagen die Fehlerrate des Fehlertyps D 1 b besonders hoch (Abb. 63), gefolgt vom Fehlertyp D 1 c. Die geringste Fehlerrate in diesen beiden Fehlerkategorien trat beim Stellen nach ausgedruckter Stellliste auf. Bereits während des Stellvorgangs war zu beobachten, dass besonders die Darreichungsformen, die unter der Kategorie „Sonstige“ (s. Kapitel 2.4.1) geführt werden, häufig nicht gestellt werden, obwohl sie eigentlich auf den ausgewählten Stationen zusammen mit der festen, oralen Medikation gestellt werden mussten (s. Kapitel 2.3.5.2). Auch die Darstellung der häufigsten Dispensierfehler in Tabelle 17 bestätigt dies, da sich unter den fünf häufigsten nicht gestellten Arzneimitteln auch ACC® 600 mg und Sandocal®-D 500 mg/440 I.E befinden, bei denen es sich um Brausetabletten bzw. Brausegranulat handelt. Dies liegt vor allem daran, dass sie im „visuellen Dispenser“ nicht angezeigt werden und auch beim Stellen nach der Stellliste muss die Stellliste „Sonstige“ zusätzlich ausgewählt werden. Der Fehlertyp D 1 c wurde am häufigsten bei Arzneimitteln detektiert, die eigentlich vom Patienten selbstständig eingenommen wurden. Sowohl in der Stellliste als auch im „visuellen Dispenser“ wird diese Medikation zwischen der zu stellenden Medikation angezeigt und nur durch einen kleinen Hinweis seitlich oder zwischen anderen, für die stellende Pflegekraft nicht relevanten, Einnahmehinweisen gekennzeichnet. Beim Stellen aus der Medikationskurve ist die Fehlerrate des Fehlertyps D 4 (falscher Einnahmezeitpunkt) im Vergleich zu den anderen Stellvorlagen besonders hoch. Der Grund dafür ist, dass die optische Anzeige der zu stellenden Medikation im Vergleich zum „visuellen Dispenser“ und der Stellliste kleiner ist und es somit häufig zum Verrutschen in der zu stellenden Zeile kommt. In der Medikationskurve werden alle Arzneiformen angezeigt. Auch bereits abgesetzte Arzneimittel werden in der Kurve für die kommenden zwei Tage als grauer Balken fortgeführt. Dadurch ist die darzustellende Informationsmenge deutlich größer und die Anzeige kleiner. Zusätzlich ist der aktuelle Tag gelb hinterlegt und zieht somit die optische Aufmerksamkeit auf sich. Häufig wurde die Medikation für den aktuellen Tag gestellt und Änderungen für den kommenden Tag übersehen. Das Stellen aus der Kurve würde erleichtert werden, wenn die Tagesspalte des zu stellenden Tages mit Hilfe der Datumleiste an die Spalte mit den Arzneimittelbezeichnungen gezogen werden würde. Somit würden Arzneimittelbezeichnung und zu stellendes Dosierschema des richtigen Tages nebeneinander stehen und die Gefahr des Verrutschens in einer Spalte würde sich verringern.

2.5.5 Abgeleitete Medikationsfehlervermeidungsstrategien

Einen großen Anteil der Gesamtfehleranzahl mit elektronischer Verordnungssoftware (31 %), machen die Fehler in der Kategorie „Unverträglichkeit“ aus. Dies ist bedingt durch die Häufigkeit der fehlenden Dokumentation von vorhandenen oder nicht vorhandenen Unverträglichkeiten in MEONA. Bei 556 Patienten, also bei 59,2 % der Patienten ohne Dokumentation in MEONA, fand im Messzeitraum unter elektronischer Verordnung eine Dokumentation auf Papier statt. Dies zeigt, dass die Daten zwar vorhanden sind, aber das aktuelle System nicht korrekt genutzt wird. Das ärztliche und pflegerische Personal aller Stationen im UKSH sollte erneut darauf hingewiesen werden, dass eine vollständige Eingabe bekannter Informationen zu Unverträglichkeiten in MEONA grundlegend für die Funktion des CDS-Systems ist. Die Möglichkeit der Einrichtung des Feldes Unverträglichkeiten als Pflichteingabefeld bei der Aufnahme eines Patienten mit der Option „keine Angaben“ sollte mit der MEONA GmbH besprochen werden.

Im handschriftlichen Verordnungssystem entspricht die Fehlerrate der ärztlichen Verordnungen während des stationären Aufenthalts in etwa der Fehlerrate durch pflegerische Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung. Durch die Einführung von MEONA sinkt die Fehlerrate bei ärztlichen Verordnungen von 0,63 auf 0,47. Betrachtet man die Fehlerraten in den einzelnen Verordnungsfehlerkategorien, so fällt auf, dass die Gesamtreduktion vor allem durch die Reduktion formaler Verordnungsfehler bedingt ist (Abb. 47). Die Fehlerraten in den Kategorien „Interaktion“ (Abb. 36) und „Dosierung“ (Abb. 41) reduzieren sich durch die Einführung von MEONA nicht. Das CPOE-System, also die elektronische Eingabe der Medikation, hat also einen positiven Effekt auf die Anzahl Medikationsfehler, während das CDSS, die klinische Entscheidungshilfe, keinen Effekt zu haben scheint. Dafür spricht auch, dass auch die Fehlerrate bei pflegerischen Anordnungen durch die Einführung von MEONA von 0,65 auf 0,56 sinkt, obwohl das pflegerische Personal angewiesen wurde CDSS Warnmeldungen nicht zu beachten. Es wäre wichtig im nächsten Schritt herauszufinden, warum durch das CDSS keine Reduktion der Medikationsfehler eintritt. Dazu sollte das ärztliche Personal befragt werden, um entsprechende Anpassungen des Systems vornehmen zu können, oder das ärztliche Personal in der Nutzung des Systems weiter zu schulen. Mögliche Gründe werden in Kapitel 2.5.6 diskutiert.

Unter handschriftlicher Verordnung erfolgten insgesamt 1098 Arzneimittelanordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung. Dies entspricht 35,23 % der Gesamtverordnungen im handschriftlichen System. Daraus resultiert eine hohe Anzahl Medikationsfehler der Fehlertypen V 4 f und D 1 f. Auch mit elektronischem Verordnungssystem bleibt die Anzahl pflegerischer Anordnungen ohne ärztliche Freigabe mit 806 Anordnungen hoch. Dies entspricht 24,27 % der gemachten Verordnungen. 17,95 % der Verordnungen wurde durch die Pflege in MEONA eingegeben und im Laufe des Messzeitraums

ärztlich freigegeben. Aus rechtlichen Gründen (s. Kapitel 2.3.6.5) dürfen verschreibungspflichtige Arzneimittel einem Patienten nur nach ärztlicher Verordnung verabreicht werden. Zusätzlich besitzt nur das ärztliche Personal das benötigte Fachwissen, um eine sichere Verordnung vorzunehmen. Das ärztliche Personal aller Stationen ist also erneut und nachdrücklich darauf hinzuweisen, dass eine Freigabe der Medikation zwingend erforderlich ist.

Der Anteil der Übertragungsfehler bei der Übertragung der Medikation in den Entlassbrief ist mit einem Anteil an der Gesamtfehlerzahl der Übertragungsfehler des jeweiligen Systems von 32,53 % unter handschriftlicher Verordnung bzw. 82,74 % unter elektronischer Verordnung sehr hoch. Zum Zeitpunkt der Einführung der Verordnungssoftware MEONA und der Datensammlung, war die automatische Übernahmefunktion der Medikation aus MEONA in den Entlassbrief aus technischen Gründen noch nicht nutzbar. Bei der Nutzung dieser Funktion wird allerdings eine deutliche Reduktion der Übertragungsfehlerzahl erwartet.

Die Fehlerrate der Stellfehler im elektronischen System ist beim Stellen nach ausgedruckter Stellliste am geringsten. Allerdings soll mit Einführung des CPOE auch ein Schritt in die Richtung papierloses Arbeiten gemacht werden und auf das Ausdrucken von Stelllisten sollte möglichst verzichtet werden. Bei der Nutzung des „visuellen Dispensers“ ergab sich die größte Fehlerrate, weshalb von der Nutzung abzuraten ist. Es wäre wünschenswert, innerhalb einer Station, eine einheitliche Vorgabe der zu nutzenden Stellvorlage zu machen, da sich aus jeder der drei Stellvorlagen unterschiedliche Risikofaktoren ergeben. Bei der Nutzung der Stellliste als Stellvorlage muss zwingend auf die Beachtung des Hinweisesfeldes, trotz der Informationsfülle, hingewiesen werden, da dort die Angaben zur Selbstmedikation eines Patienten gemacht sind. Ansonsten besteht die Gefahr einer Doppelversorgung des Patienten und daraus resultierend der Überdosierung einzelner Arzneimittel. Arzneimittel, die vom Patienten selbstständig eingenommen werden, nicht in der Stellliste aufzuführen oder deutlicher hervorzuheben, wurde bereits mit den Mitarbeitern der MEONA GmbH besprochen, aber als technisch nicht umsetzbar eingestuft. Zusätzlich wäre es wichtig, ein einheitliches System zum Stellen der Medikamente der Gruppe „Sonstige“ zu entwickeln, da diese bei der Nutzung der Stellliste häufig vergessen werden. Eine Möglichkeit wäre es, diesen Medikationstyp im Anschluss an das Stellen der festen oralen Medikation mit Hilfe der entsprechenden Stellliste für den kommenden Tag vorzubereiten, oder sie zu den Einnahmezeitpunkten anhand der Stellliste zu richten. Wichtig ist ein stationsinternes einheitliches System, über das alle Mitarbeiter des Pflegepersonals der Station informiert sind.

Eine erneute Datensammlung und Auswertung nach Umsetzung der empfohlenen Fehlervermeidungsstrategien wäre wünschenswert, um den Erfolg zu dokumentieren.

2.5.6 Das CDS-System in MEONA

Die Schwierigkeit bei der Anwendung von CDS-Systemen ist es, die Informationen aus den hinterlegten Datenbanken vollständig anzubieten ohne den Nutzer zu überfordern und abstupfen zu lassen („over-alert“, „alert-fatigue“). Verschiedene Studien in Krankenhäusern in den USA und in Frankreich zu Interaktionswarnungen in CDS-Systemen zeigten, dass 70-90 % der angezeigten Warnmeldungen übergangen wurden.^[46]

CDS-Systeme variieren in ihrem Informations- und Funktionsangebot. Basale Funktionen schließen unter anderem den Check für Allergien, Interaktionen, Doppelverordnungen und Standarddosierungen ein. Differenziertere Funktionen nehmen z.B. auf patientenindividuelle Parameter wie das Gewicht oder die Nierenfunktion bezogene Dosisempfehlungen vor, enthalten Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Leitlinienempfehlungen und verfügen über Verlinkungen mit der hausinternen Arzneimittelliste.^[25, 27, 47] MEONA besitzt neben den basalen Funktionen auch die Funktion der Dosisanpassungen an patientenindividuelle Parameter und Angaben zu Teilbarkeiten und Einnahmehinweisen auf der Hausliste befindlicher Präparate.

Das CDSS in MEONA tritt als aktives Warnsystem in Erscheinung, indem die Warnungen als Pop-Up-Fenster bei der Verordnung angezeigt werden. Bei Pop-Up-Meldungen betrug die Alert-Compliance in einer vergleichenden Studie 41 %. Dies hat sich im Vergleich zu passiven Warnsystemen als effektiver erwiesen.^[48] Bestätigt wird dies durch die hohe Fehlerrate pflegerischer Verordnungen mit ärztlicher Freigabe (Abb. 66).

In einer in Israel durchgeführten Studie zur Einführung des CDSS SafeRx® (Clinicode Healthcare IT Solutions Ltd., Israel) wurden bei 30,1 % der Verordnungen eine oder mehrere CDSS Warnungen ausgelöst. Die häufigsten waren Interaktionsmeldungen (43,2 %) und Dosisanpassungen (38,3 %). Durch das Review Komitee der Studie konnten 3981 Warnmeldungen stumm geschaltet oder angepasst werden. Meldungen zu weniger schwerwiegenden Interaktionen, die den größten Anteil der auftretenden Interaktionen ausmachen (s. Kapitel 2.4.3), sowie Doppelverordnungen, die als therapeutisch sinnvoll angesehen wurden, z.B. aufgrund unterschiedlicher Pharmakokinetik zweier Arzneimittel derselben Wirkstoffklasse, wurden stumm geschaltet.^[49]

MEONA warnt bei Medikationsfehlern unterschiedlichen Schweregrades. Die Rate auftretender Warnmeldungen bezogen auf die Anzahl gemachter Verordnungen ist in dieser Studie nicht bestimmt worden. Bereits während der Eingabe der Medikation des Beispielpatienten in der Anwenderschulung zeigte sich allerdings eine sehr hohe Rate an Warnmeldungen und eine entsprechende ablehnende Reaktion des zu schulenden Personals. Da sich in dieser Studie kein positiver Effekt durch das CDSS auf die Verordnungsfehlerrate zeigen ließ, wird hier von einer „alert-fatigue“ ausgegangen. Die Warnmeldungen können durch den individuellen Nutzer stumm geschaltet werden. Durch dieses

individuelle Stummschalten kann es zu einem Stummschalten auch wichtiger Warnmeldungen kommen. Empfohlen wird deshalb die Bildung einer Expertengruppe, die wie in der oben aufgeführten Studie systematisch festlegt, welche Warnmeldungen für alle Benutzer nicht mehr angezeigt werden sollen. Dazu wäre es hilfreich wäre, wenn bei dem Übergehen einer Warnmeldung, ein Grund (z.B. über ein Drop-Down-Menü) angegeben werden muss. Aus diesen Angaben könnten wichtige Rückschlüsse auf die Relevanz einzelner Warnmeldungen gezogen werden. Die Option des individuellen Stummschaltens kann zusätzlich erhalten bleiben.

2.5.7 Übertragbarkeit auf andere Krankenhäuser und CPOE-Systeme

Die hier gewonnenen Ergebnisse sind systemabhängig und beziehen sich auf die Verordnungssoftware MEONA. Übersichtsarbeiten wie das HTA-Gutachten des DIMDI kamen zu dem Schluss, dass die Auswahl und Anpassung eines kommerziellen CPOE-Systems an die individuellen Arbeitsabläufe eines Krankenhauses wichtig für die erfolgreiche Implementierung sind.^[26] Im Weiteren sind die Ergebnisse von CPOE-Studien abhängig von den personellen, technischen und finanziellen Ressourcen, auf die bei der Implementierung zugegriffen werden konnten. Auch eine gute Mitarbeiterführung und die Bereitschaft der Belegschaft sich auf die Veränderungen der Arbeitsabläufe einzulassen tragen zur erfolgreichen Implementierung bei. Eine ausreichende Schulung der Mitarbeiter und Unterstützung während der Implementierungsphase legen den Grundstein für die richtige und sichere Anwendung der Verordnungssoftware. Eine gute Kommunikationskultur, in der konstruktives Feedback gegeben wird und der zu erwartende Nutzen sowie mögliche oder auftretende Probleme ausgetauscht werden, ist ein weiterer wichtiger Faktor.^[26] Damit ist der Erfolg der Einführung eines CPOE-Systems von vielen individuellen Faktoren abhängig und nur begrenzt auf andere Krankenhäuser und Systeme übertragbar.

2.6 Zusammenfassung

Abweichungen vom optimalen Medikationsprozess, die zu einem vermeidbaren Schaden des Patienten führen können, werden als Medikationsfehler bezeichnet.^[8] Laut Daten aus den USA sind Medikationsfehler eine häufigere Todesursache als Verkehrsunfälle.^[1] Über 5 % aller stationärer Aufnahmen sind durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingt, über 70 % davon werden als vermeidbar eingestuft.^[12, 13] Der Medikationsprozess im Krankenhaus setzt sich aus der Verordnung, der Übertragung, der Zubereitung, der Distribution, der Anwendung und des Monitorings der Arzneimittel zusammen.^[4, 7] Medikationsfehler können in jedem Teilschritt des Medikationsprozesses auftreten.^[8]

Eine Strategie zur Verringerung von Medikationsfehlern ist die Anwendung von CPOE-Systemen. CPOE-Systeme sind elektronische Eingabesysteme für Medikamente. Sie sollen den Zugang zu verordnungsrelevanten Informationen erleichtern, den Zugriff auf Medikationsdaten durch mehrere Personen zur selben Zeit ermöglichen, die Umstellung der Hausmedikation auf die Hausliste erleichtern, Verordnungen präziser machen und durch handschriftliches Übertragen entstehende Medikationsfehler reduzieren. In CPOE-Systemen können zusätzlich CDS-Systeme integriert sein, die bei der klinischen Entscheidungsfindung unterstützen. Sie warnen z.B. bei Interaktionen, Überdosierungen, fehlender Dosisanpassung an Laborparameter, Doppelverordnungen und bekannten Unverträglichkeiten.

Ein *Health Technologie Assessment*-Gutachten im Auftrag der AOK zeigte, dass CPOE-Systeme das Potenzial haben, das Auftreten von Medikationsfehlern zu verringern. Allerdings können sie in Einzelfällen auch zu einer Erhöhung der Medikationsfehlerrate führen^[27], weshalb die wissenschaftliche Begleitung der Einführung eines neuen CPOE-Systems erwünscht ist^[34].

Im April 2014 wurde im UKSH auf dem Campus Kiel mit der Implementierung der kommerziellen Verordnungssoftware MEONA mit integriertem CDSS begonnen. Der Anschlussplan sah den Anschluss aller Normalstationen vor. Der *Rollout* erfolgte stufenweise, nach intensiver Schulung der Mitarbeiter durch Keyuser des Apothekenpersonals.

Während der Hospitation auf zwei kardiologischen Stationen und der Begleitung des ärztlichen und pflegerischen Teams in verschiedenen Schichten wurden beispielhaft die Arbeitsabläufe und der Medikationsprozess auf den Normalstationen des UKSHs beobachtet. Anschließend wurde ein Klassifikationssystem zur systematischen Erfassung und Dokumentation von Medikationsfehlern erstellt. Dieses und die Methoden zur Datensammlung wurden auf zwei weiteren internistischen Stationen auf Funktionalität anhand der Bearbeitung einiger Testpatienten geprüft und angepasst. Das finale Klassifikationssystem umfasst die Fehlerklassen Unverträglichkeit, Verordnung (mit den Unterklassen Interaktion, Dosierung und formale Verordnung), Übertragung und Dispensierung. Die Datensammlung erfolgte durch das Fotografieren ausgewählter Dokumente im Patientenkartex, durch das Erstellen von Screenshots der Medikationskurven in MEONA und durch direkte Beobachtung des Stellprozesses fester

oralen Medikation. Die Daten wurden anonymisiert und in standardisierte Formulare übertragen. Anschließend erfolgte eine Datenauswertung mit Hilfe von Fachinformationen, der Gelben Liste und dem Interaktionscheck sowie dem „CAVE-Modul“ von Pharmazie.com.

Die Datensammlung wurde als retrospektive, vergleichende Beobachtungsstudie durchgeführt. Auf vier Stationen mit unterschiedlichen therapeutischen Schwerpunkten wurde über einen Zeitraum von insgesamt jeweils acht Wochen Daten aufgenommen. Aufgeteilt wurden die Messzeiträume auf zwei mal zwei Wochen unter handschriftlicher Verordnung und zwei mal zwei Wochen unter elektronischer Verordnung, mit unterschiedlich langem zeitlichen Abstand zur Einführung der Verordnungssoftware. Verglichen wurden im Anschluss die beiden Messphasen unter handschriftlicher Verordnung, um zeigen zu können, dass die gefundenen Werte repräsentativ für den gesamten Prozess unter handschriftlicher Verordnung sind. Die beiden Messphasen unter elektronischer Verordnung wurden verglichen, um eine zeitliche Tendenz der Fehlerrate mit zunehmender Gewöhnungszeit an die umgestellten Prozesse und die Nutzung der Software zu untersuchen. Der wichtigste Vergleich findet zwischen den handschriftlichen Messphasen und den Messphasen unter elektronischer Verordnung statt, um den Nutzen des CPOE-Systems zu detektieren.

Insgesamt wurden die Daten von 421 Patienten unter handschriftlicher und 477 Patienten unter elektronischer Verordnung erhoben. Die Gesamtfehlerrate blieb nach dem erstellten Klassifizierungssystem durch die Einführung der elektronischen Verordnungssoftware MEONA annähernd gleich. Sie betrug 14,27 Fehler pro Patient unter handschriftlichem System und 13,59 Fehler pro Patient unter der Nutzung eines elektronischen Verordnungs systems. Die Verteilung der einzelnen Fehlerkategorien ändert sich jedoch mit der Einführung von MEONA. Vor der Einführung bilden die formalen Verordnungsfehler mit 28,8 % der Gesamtfehleranzahl den größten Anteil, gefolgt von den Interaktionen (17,7 %), den Übertragungsfehlern (14,5 %), den Dispensierfehlern während des Stellprozesses (13,4 %), den Dispensierfehlern durch falsche Übertragung oder an Folgetagen (13,3 %), den Unverträglichkeiten (6,9 %) und den Dosierungsfehlern (5,3 %). Nach der Einführung von MEONA bilden die Fehler der Kategorie „Unverträglichkeit“ den größten Teil mit 31,0 % der Gesamtfehleranzahl, gefolgt von den Interaktionen (18,5 %), den formalen Verordnungsfehlern (17,3 %), Dispensierfehlern, die während des Stellprozesses auftraten (12,4 %), den Übertragungsfehlern (8,2 %), den Dispensierfehlern durch falsche Übertragung oder an Folgetagen (8,1 %) und den fehlerhaften Dosierungen (4,5 %).

In der Fehlerklasse **Unverträglichkeit** stieg die Fehlerrate von 0,99 Fehlern pro Patient vor der Einführung von MEONA auf 4,21 Fehler pro Patient nach der Einführung. Dies liegt vor allem daran, dass die Dokumentation zu Unverträglichkeiten in MEONA häufig nicht erfolgt ist (Fehlertyp V 1 a), obwohl die Informationen bekannt waren (Fehlertyp V 1 a.2). Bei 24,9 % der Patienten, bei denen eine

Dokumentation erfolgte, lag eine Unverträglichkeit gegen einen Wirkstoff, einen Hilfsstoff oder ein Fertigarzneimittel vor, welches bei einer Verordnung neuer Arzneimittel beachtet werden musste. Wird die Dokumentation von Unverträglichkeiten nicht in MEONA ausgeführt, so kann das CDS-System bei der Verordnung eines Arzneimittels nicht darauf hinweisen. Durch die hohe Zahl der fehlenden Dokumentation in MEONA und die geringe Anzahl Missachtungen von Unverträglichkeiten bei einer Verordnung vor der Einführung von MEONA, kann der Effekt des CDSS auf die Vermeidung der Verordnung von Arzneimitteln bei bekannter vorliegender Unverträglichkeit (Fehlertyp V 1 b) nicht bewertet werden.

Die Fehlerrate detektierter potentieller **Interaktionen** stieg nach der Einführung der elektronischen Verordnungssoftware von 0,43 auf 0,45 bezogen auf die Anzahl Verordnungen neuer Arzneimittel und Dosiserhöhungen. Auch der Anteil potentiell schwerwiegender Interaktionen nahm von 5,5 % auf 6,02 % zu. Das CDSS warnt bei der Verordnung eines Arzneimittels, welches mit einem bereits verordneten Arzneimittel potentiell interagiert. Obwohl nur das ärztliche Personal auf die Warnmeldungen reagieren und die Medikation entsprechend anpassen soll, ist die Fehlerrate bei ärztlichen Verordnungen unter elektronischer Verordnung größer als bei pflegerischen Anordnungen. Dies weist darauf hin, dass trotz Warnmeldungen keine ausreichende Anpassung durch das ärztliche Personal erfolgt.

Die **Dosierungsfehlerrate** sinkt mit Einführung der Software von 0,13 auf 0,11 bezogen auf die Anzahl Verordnungen, durch eine Abnahme der Über- und Unterdosierungen und der fehlerhaften Dosierschemata. Auch in dieser Kategorie ist die Fehlerrate bei pflegerischen Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung sowohl im handschriftlichen als auch im elektronischen System niedriger als bei ärztlichen Verordnungen.

Durch vollständigere und verständlichere Verordnungen und den Wegfall unleserlicher Verordnungen sinkt die Fehlerrate der **formalen Verordnungsfehler** von 0,56 Fehler pro Verordnung auf 0,34 Fehler pro Verordnung. Auch die Anzahl pflegerischer Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung oder Freigabe reduziert sich von 1081 Verordnungen auf 790 Verordnungen, was zur Reduktion der Fehlerrate beiträgt.

Zusammengefasst sinkt die Gesamtfehlerrate der Verordnungsfehler von 1,00 unter handschriftlicher Verordnung auf 0,79 unter elektronischer Verordnung.

Die Fehlerrate von **Übertragungsfehlern** pro Patient reduziert sich durch die Einführung der elektronischen Arzneimittelverordnung von 2,07 auf 1,12 Fehler pro Patient. Dies ist bedingt durch den Wegfall der Übertragung der Hausmedikation bei Aufnahme eines Patienten auf das Verordnungsblatt, der Übertragung der ärztlichen Verordnungen vom Verordnungsblatt in die Medikationskurve und der Übertragungen, die notwendig sind, um die handschriftliche Medikationskurve während des Patientenaufenthalts weiter zu führen.

Die Auswertung der **Stellfehler** zeigte ein inhomogenes Ergebnis auf den vier Stationen. Während die Fehlerrate auf zwei Stationen annähernd gleich blieb, verdoppelte sie sich auf einer anderen Station und halbierte sich auf der vierten Station. Die Gesamtfehlerrate der Stellfehler auf allen Stationen vor der Einführung von MEONA betrug 0,11 Fehler pro gestelltem Arzneimittel, nach der Einführung betrug sie 0,14 Fehler pro Arzneimittel und ist damit annähernd gleich geblieben.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Einführung der elektronischen Verordnungssoftware vor allem die Rate formaler Verordnungsfehler senkt, während die Fehlerrate potentieller Interaktionen und Dosierungsfehler gleich bleibt. Das CPOE-System trug also zu einer Reduktion von Medikationsfehlern bei, während das CDS-System in dieser Untersuchung keinen Effekt zeigte. Durch eine Befragung des ärztlichen Personals sollten die Gründe dafür untersucht werden, ob ein Phänomen des *Over-Alerts* vorliegt oder das neue System nicht angenommen wird. Auch die Fehlerrate an Übertragungsfehlern pro Patient wird durch die Einführung eines CPOE-Systems nahezu halbiert und es besteht weiteres Potenzial zur Fehlerreduktion durch die Nutzung der automatischen Übernahme der aktuellen Medikation in den Entlassbrief. Die Rate von Fehlern im Bereich Unverträglichkeiten steigt, da das System MEONA nur selten zur Dokumentation genutzt wird. Sowohl dem pflegerischen als auch dem ärztlichen Personal sollte die Wichtigkeit der Nutzung des Feldes bewusstgemacht werden. Auf die Fehlerrate der Dispensierfehler hat die Einführung von MEONA keinen nachweisbaren Einfluss. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei Nutzung der Stellliste am Computer oder der Medikationskurve als Stellvorlage eine geringere Fehlerrate auftritt als bei der Verwendung des „visuellen Dispensers“. Demnach sollte auf das Stellen anhand des „visuellen Dispensers“ verzichtet werden.

Nur bei einer korrekten Nutzung des Systems kann MEONA zu einer Reduktion von Medikationsfehlern führen und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit der Patienten im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein erhöhen.

3 KOMPATIBILITÄTSANALYTIK VON INSULIN HUMAN MIT ANDEREN PARENTERALIA

3.1 Einleitung

3.1.1 Arzneimittelapplikation auf Intensivstationen

Ein großer Anteil der in Krankenhäusern stationär behandelten Patienten erhält im Laufe ihrer Aufenthalte Infusionen. Sie werden zur Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes, z.B. in der postoperativen Phase, zur Ermöglichung einer parenteralen Ernährung eines Patienten oder für die kontinuierliche Zufuhr eines Arzneistoffs eingesetzt.^[50] Patienten auf Intensivstationen leiden unter vielfältigen kritischen Erkrankungen und sind deshalb meistens vital gefährdet.^[51] Die parenterale Verabreichung von Arzneimitteln stellt eine unverzichtbare Applikationsform dar.^[52] Am häufigsten werden Infusionen auf den chirurgischen Intensivstationen verabreicht. Eine Umfrage aus dem Jahr 1988 ergab eine durchschnittliche Gabe von 6,0 Infusionseinheiten pro Tag und Bett auf chirurgischen Intensivstationen, gefolgt von internistischen Intensivstationen mit durchschnittlich 3,8 Infusionseinheiten pro Tag und Bett und den chirurgischen Pflegestationen mit 1,3 Infusionseinheiten pro Tag und Bett.^[50] Unter Einschluss aller parenteral verabreichter Arzneimittel erhält ein Patient auf einer Intensivstation durchschnittlich $13,1 \pm 8,5$ verschiedene Medikamente.^[53] Mit der modernen Intensivtherapie, die eine differenzierte Pharmakotherapie beinhaltet, hat sich die Anzahl intravenös zu verabreichender Arzneimittel weiter erhöht.^[54]

Die Applikation der parenteralen Arzneimittel erfolgt auf den Intensivstationen häufig über einen zentralvenösen Katheter (ZVK). Dazu werden groß- oder mehrlumige Katheter über zentrale Venen bis kurz vor die rechte Herzkammer eingeführt. Die bevorzugten Zugangswege für zentrale Venenkatheter sind die *Vena jugularis interna* am Hals oder die *Vena subclavia* unter dem Schlüsselbein. Besonders häufige Indikationen zur Anlage eines ZVK sind die Verabreichung von Infusionen, die stark venenreizend sind. Beispiele dafür sind Zytostatika, einige Antibiotika, Kaliumchlorid sowie hochkalorische Glucose- oder Aminosäureinfusionen in der parenteralen Ernährung. Eine weitere Indikation ist die Verabreichung von kreislauf- und herzwirksamen Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit, wie Katecholamine. Auch eine Langzeit-Infusionstherapie, die eine Dauer von zehn Tagen überschreitet, oder die Notwendigkeit der Infusionstherapie durch einen großlumigen Katheter, wenn kein peripherer Zugang möglich ist (z.B. bei sämtlichen Schockformen, Hypothermie oder ausgedehnten Verbrennungen) gehören zu den häufigen Indikationen für einen ZVK.^[55] Zentralvenöse Katheter können aus Polyurethan oder Silikon bestehen^[56] und über bis zu sieben Lumen verfügen. Die einfachste Art Arzneimittel in der Infusionstherapie zu applizieren ist schwerkraftbetrieben. Um eine sichere und

komplexere Infusionstherapie zu gewährleisten, werden allerdings häufig Infusionspumpen oder Infusionsspritzenpumpen, so genannte Perfusoren, verwendet. Sie ermöglichen eine genaue zeitliche Dosierung über die Bestimmung der Laufrate der Infusion.^[57] Zusätzlich kommen in der Infusionstherapie neben Infusionsleitungen auch Multifunktionskonnektoren wie Y-Stücke, Dreiwegehähne und Hahnbanken zum Einsatz, über die mehrere Infusionsleitungen miteinander verbunden werden können.

Die zunehmende Morbidität der intensivmedizinischen Patienten und verlängerte Liegezeiten der zentralvenösen Katheter führen zu einer erhöhten Anzahl katheterassoziierter Infektionen, die zu erhöhten Mortalitätsraten von 10-20 % führen. Infusionsleitungen und Verbindungssysteme sollten daher alle 48-72 Stunden gewechselt werden.^[58] Die Anzahl zentral- und peripher-venöser Zugänge ist, aufgrund des mit ihnen verbundenen Infektionsrisikos und der Venenverhältnisse der Patienten, begrenzt. Bedingt durch die Vielzahl verordneter Arzneimittel ist die simultane Applikation mehrerer Arzneimittel häufig unvermeidbar.^[54] Mehrlumige Katheter ermöglichen die zeitgleiche Applikation mehrerer Arzneimittel, ohne dass diese in direkten Kontakt treten, da sie bis zum Eintreten in die Blutbahn durch die Anordnung der Lumen räumlich getrennt laufen.^[52, 59] Abbildung 67 zeigt den Aufbau eines 4-lumigen ZVKs. Aufgrund des weiten Gefäßlumens der zentralen Venen, werden die Arzneimittel nach Eintritt in die Blutbahn sofort verdünnt.^[59] Doch auch bei der Verwendung von mehrlumigen Kathetern kann bei der Vielzahl verordneter Arzneimittel die simultane Applikation mehrerer Arzneimittel über ein gemeinsames Lumen nicht verhindert werden.



Abbildung 67: 4-lumiger zentraler Venenkatheter (links), Darstellung des Katheterlumenquerschnitts in der Aufsicht (mitte) und Seitenansicht des Katheterendstücks mit den vier Lumen (rechts) (Quelle: B. Braun Melsungen AG).

Die Möglichkeiten parenteral zu verabreichende Arzneimittel zu kombinieren sind vielfältig. Eine Möglichkeit ist die Verabreichung einer Mischinfusion. Mischinfusionen bestehen aus mehreren Infusionslösungen, die in einem Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche gemischt wurden. Eine ähnliche Methode ist das Herstellen einer Injektions-/Infusionsmischung in einer Flasche durch Zumischen einer Injektionslösung in das Infusionsbehältnis der Infusionslösung. Injektionslösungen können außerdem über Drei-Wege-Hähne in den Schlauch einer Infusionslösung, bei laufender oder abgeklemmter Infusion, zugemischt bzw. zugespritzt werden, oder durch das Herstellen von Mischspritzen kombiniert werden. Auch die Verabreichung mehrerer Infusionslösungen als Parallelinfusion durch das Mischen über Y-Stücke, Drei-Wege-Hähne oder Hahnbanken im Infusionsschlauch ist eine Möglichkeit zur Kombination von Arzneimitteln. Die Herstellung von Mischinfusionen geschieht meist in der Krankenhausapotheke, während die anderen Arzneimittelkombinationen auf den Stationen und in der Regel durch das Pflegepersonal durchgeführt werden.^[50, 59] Durch die unterschiedlichen Mischtechniken ergeben sich unterschiedliche Kontaktzeiten und Konzentrationen der kombinierten Arzneimittel (siehe Kapitel 3.5.1).^[59] Nach einer Umfrage durch Illgen *et al.* (1988) enthalten bis zu 5 % der verabreichten Infusionen Arzneimittelzusätze, bei einem Großteil werden sogar mehrere Arzneimittel auf einmal zugesetzt. Abhängig von der Station werden bis zu 150 Arzneimittel pro Tag einem anderen Arzneimittel in einem Infusionsbehältnis zugemischt und bis zu 300 Arzneimittel werden durch Zuspritzen in den Schlauch kombiniert.^[50]

In der Intensivmedizin werden Infusionen besonders häufig als Parallelinfusionen zusammengeführt, um dem Patienten simultan über einen zentralvenösen Zugang verabreicht zu werden.^[60] Abbildung 68 zeigt eine beispielhafte Darstellung der Infusionstherapie in der Intensivmedizin. Die Abbildung zeigt die verwendeten Infusionsmaterialien und einige der genannten Möglichkeiten Arzneimittel zu kombinieren.

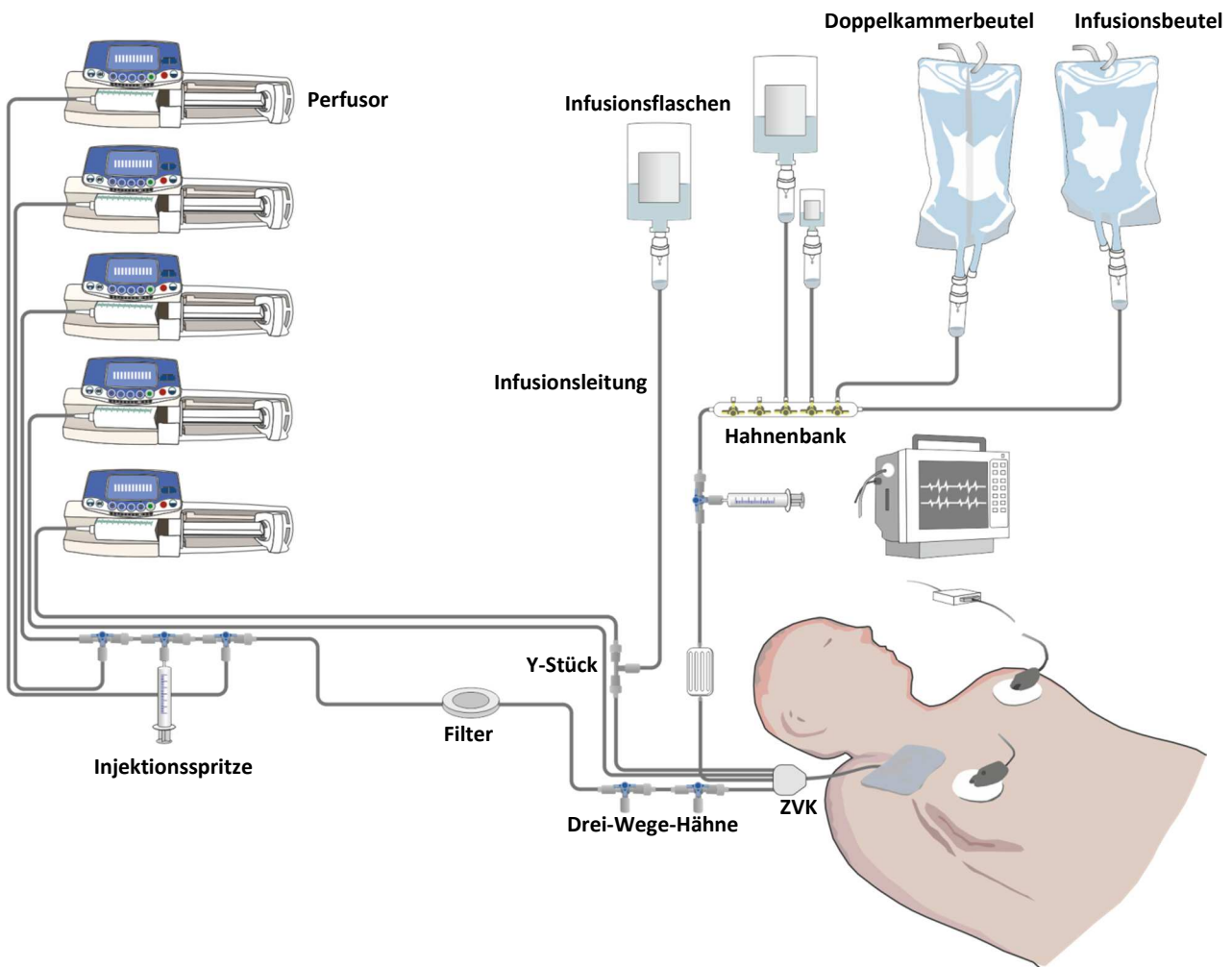


Abbildung 68: Schematische, exemplarische Darstellung der Infusionstherapie eines Intensivpatienten mit simultaner Applikation von Arzneimitteln über einen 4-lumigen zentralvenösen Katheter.^[61]

Zu den verwendeten Infusionsmaterialien zählen auch Infusionsfilter. Infusionsfilter hindern Mikropartikel daran, in den Organismus eingespült zu werden. Dabei kann es sich um Partikel aus dem industriellen Fertigungsprozess des Arzneimittels handeln, z.B. kleinste Glaspartikel oder aus der Zubereitung im Krankenhaus, wie z.B. nicht vollständig gelöste pulverförmigen Arzneimittel, sowie um bakterielle Infektionserreger oder Pilze. Erreichen die Mikropartikel den Blutkreislauf, können die Folgen für den Patienten schwerwiegend sein. Eingesetzt werden Infusionsfilter mit einer Porengröße von $0,2\ \mu\text{m}$. Bei lipidhaltigen Lösungen müssen besondere Filter mit einer Porengröße von $1,2\ \mu\text{m}$ verwendet werden.^[62]

Die resultierenden Gefahren aus der Applikation von Arzneimittelmischungen sind so vielfältig wie die Kombinationsmöglichkeiten. Bei der Zerstörung der Integrität der Behältnisse während des Mischvorgangs kann es zu einer bakteriellen Kontamination und dadurch zu Infektionen kommen. Das Durchstechen des Stopfens an Injektions- oder Infusionsflaschen oder den Zuspritzstellen in den Infusionsleitungen kann zu einer partikulären Kontamination führen. Gewebereizungen und Venenthrombosen können die Folge sein. Bei der Kombination mehrerer Arzneimittel besteht unabhängig von der parenteralen Applikationsform immer die Möglichkeit einer pharmakodynamischen Interaktion. Eine pharmakokinetische Interaktion, durch Verdünnung des Wirkstoffes oder zu lange Laufzeiten, kann zu einer Unterdosierung oder einem Wirkverlust der Injektions-/Infusionslösung führen. Eine große Gefahr geht auch von möglichen physikalisch-chemischen Inkompatibilitäten aus, die zwischen den Wirkstoffen, zwischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen oder zwischen Wirk-/Hilfsstoffen und den Behältnissen auftreten können.^[50, 59]

Tissot *et al.* (1999) untersuchten die Vorbereitung und die Applikation von Arzneimitteln auf einer Intensivstation und detektierten eine Medikationsfehlerrate von 6,6 % bezogen auf die ausgeführten Handlungen. 20 % dieser Fehler wurden als potenziell lebensbedrohlich eingestuft. Der bezogen auf die jeweilige Tätigkeit am häufigsten aufgetretene Fehler war die Verabreichung inkompatibler Arzneimittel. Die Fehlerrate betrug 18,6 % bei 102 über einen gemeinsamen ZVK-Schenkel verabreichten Arzneimitteln.^[63] 2003 fanden Wirtz *et al.* eine weitaus höhere Fehlerrate bei der Therapie mit i.v.-Medikation, die abhängig von der observierten Station zwischen 22 und 31 % in der Vorbereitung der Arzneimittel und 27-49 % bei der Verabreichung der Arzneimittel liegt.^[64]

Kähny-Simonius *et al.* (1993) fanden, dass unter 64.637 Arzneimittelkombinationen nur 55 % aller verabreichter Arzneimittelmischungen als kompatibel angesehen werden konnten, zu 34 % gab es keine Angaben und bei 11 % war mit Inkompatibilitätsreaktionen zu rechnen. Durchschnittlich bestanden die Mischungen aus 3,9 Arzneimitteln, nur in 4,5 % der Fälle handelte es sich um Zweierkombinationen.^[59] Mit zunehmender Anzahl kombinierter Arzneimittel nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ungewollter Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln exponentiell zu.^[51]

3.1.2 Arzneimittelinkompatibilitäten

Bei der Kombination mehrerer Arzneistoffe oder anderer Substanzen, wie den in Arzneimitteln enthaltenen Hilfsstoffen oder Lösungsmitteln, kann es zu Wechselwirkungen zwischen diesen Stoffen kommen. Diese werden als Interferenzen bezeichnet. Interferenzen können unterteilt werden in Interaktionen, die nach der Applikation durch Wechselwirkung im Organismus auftreten, und Inkompatibilitäten. Unter dem Begriff Inkompatibilitäten versteht man ungewollte Veränderungen durch physikalisch-chemische Reaktionen, die an einer Arzneiform extrakorporal (*in vitro*) auftreten. Dabei entsteht ein Gemisch, das nicht mehr zur Anwendung am Patienten geeignet ist.^[59, 60] Auch Wechselwirkungen mit Verpackungs- und Infusionsmaterialien zählen zu den Inkompatibilitäten.^[51, 65] Beispiele dafür sind die Adsorption von Wirkstoffen an Glas, Plastik oder Gummi.^[59] Eine Adsorption von Insulin in einem klinisch relevanten Ausmaß findet an allen eingesetzten Infusionsmaterialien statt. Sie kann bis zu 80 % betragen, wird aber über die Anpassung der Fließgeschwindigkeit der Insulininfusion an den Blutzuckerspiegel des Patienten ausgeglichen.^[51, 65, 66] Auch das Herauslösen von Weichmachern durch Lösungsmittel, Lösungsvermittler oder Konservierungsstoffen aus PVC-Material zählt zu den Inkompatibilitäten.^[59] Weichmacher können außerdem lipophile Arzneistoffe aus einer wässrigen Lösung in die Plastikmatrix der Infusionsleitung extrahieren.^[51] Die Wechselwirkungen mit Infusionsmaterialien werden in dieser Arbeit nicht näher betrachtet.

Bereits vor der Verabreichung müssen viele Parenteralia mit einer möglichst inerten Lösung, z.B. Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, auf eine definierte Konzentration verdünnt werden, in der sie kontinuierlich dem Patienten zugeführt werden. Schon bei der Herstellung dieser Lösungen, ohne Zumischen eines weiteren Arzneistoffs, können Probleme auftreten. Sie werden als Stabilitätsprobleme bezeichnet.^[52] Eine Arzneimittelzubereitung gilt als stabil, wenn es innerhalb der Haltbarkeitsfristen zu einem Verlust an Arzneistoff kommt, der unter 10 % liegt.^[67, 68] Auch der Kontakt mit Sauerstoff, Licht oder Wärme kann einen Einfluss auf die Stabilität des Arzneimittels haben.^[52]

Erscheinungsbild

Inkompatibilitäten können nach ihrem Erscheinungsbild in zwei Gruppen eingeordnet werden. Sie können zum einen durch Gasentwicklung, Verfärbung, Trübung oder Ausfällungen visuell erkennbar sein.^[50, 59, 60] Zum anderen treten Inkompatibilitäten larviert auf. Dies bedeutet, dass sie für das bloße Auge unsichtbar sind.^[54, 59, 60] Larvierte Inkompatibilitäten sind nur mit speziellen analytischen Methoden nachweisbar. Doch gerade bei Parallelinfusionen und der Zumischung von Injektionslösungen im Schlauch nahe dem ZVK werden auch sichtbare Inkompatibilitätsreaktionen häufig nicht entdeckt, aufgrund der Intransparenz des Kathetermaterials, der hohen Fließgeschwindigkeit, der geringen Schichtdicke der Arzneimittelmischung im Infusionssystem und der Arbeitsbelastung des Personals.^[59]

Ursachen

Weiterhin können Inkompatibilitäten nach ihrer Ursache unterschieden werden. Physikalische Inkompatibilitäten sind zum Beispiel durch die Änderung der Lösungsmittelpolarität, Aussalzen, Emulsionsstörung oder Adsorption bedingt.^[59, 68] Chemische Inkompatibilitäten können unter anderem durch pH-Wert-Änderungen, Bildung schwerlöslicher Salze, Oxidation und Reduktion, Komplexbildung oder Hydrolyse bedingt sein.^[60, 68] Die meisten physikalischen Inkompatibilitäten führen zu visuell detektierbaren Veränderungen, während die meisten chemischen Reaktionen larviert ablaufen. Eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen Erscheinungsbild und Ursachen von Inkompatibilitäten ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18.: Übersicht über Erscheinungsbilder und Ursachen möglicher Inkompatibilitäten.

| | Sichtbar | Larviert |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Physikalisch | Änderung der Lösungsmittelpolarität | Adsorption |
| | Aussalzen | |
| | Emulsionsstörung | |
| Chemisch | pH-Wert Änderung | Oxidation und Reduktion |
| | Bildung schwerlöslicher Salze | Komplexbildung |
| | | Hydrolyse |

Viele Arzneistoffe liegen als Säuren oder Basen vor. Durch das Mischen von Lösungen mit einem sehr unterschiedlichen pH-Wert kann es zur Ausfällung gelöster Substanzen oder zu anderen chemischen Reaktionen kommen.^[51, 54, 59] Die pH-Wert abhängige Senkung des Löslichkeitsproduktes ist einer der häufigsten Mechanismen für Inkompatibilitäten.^[60, 69] Ein Beispiel für eine pH-Wert abhängige Ausfällung ist Furosemid. Es ist nur im alkalischen Milieu löslich und fällt bei einer pH-Wert-Verschiebung unter 8 als kristalliner Niederschlag aus.^[51] Katecholamine sind ein Beispiel für chemische Reaktionen. Sie sind nur im sauren Milieu stabil und bilden unter pH-Wert Verschiebung ins Alkalische rosafarbige Oxidationsprodukte. Ein stark saurer oder stark alkalischer pH-Wert kann zu einer hydrolytischen Spaltung von Arzneimitteln führen.^[51] Besonders anfällig für die Hydrolyse sind Ester (z.B. in Novaminsulfon), Lactame (z.B. Penicilline) und Amide (z.B. Lokalanästhetika). Der pH-Wert von Mischungen ist nur schwer vorauszusagen, da dieser neben der Menge der sauren und alkalischen Arzneimittellösung auch von der Pufferung der Lösungen abhängt. Die Lösung mit der größeren Pufferkapazität bestimmt den pH-Wert der Mischung. Die geringer gepufferte Substanz fällt möglicherweise aus.^[70]

Eine Übersättigung der Lösung kann zu einer Überschreitung des Löslichkeitsprodukts und damit ebenfalls zu einer Ausfällung führen. Eine der am längsten bekannten visuell detektierbaren Inkompatibilitäten ist die Bildung schwerlöslicher Salze bei der Kombination von Elektrolyten z.B. Calciumsalze mit Phosphat.^[51, 59] Auch die Änderung der Polarität des Lösungsmittels kann zu einer Ausfällung eines Arzneistoffs führen. Die Polarität des Lösungsmittels ist für lipophile Arzneistoffe entscheidend, da sie oft nur durch Lösungsvermittler in Lösung gebracht werden können. Ein Beispiel dafür ist der Wirkstoff Nifedipin. Beim Verdünnen mit Wasser besteht hierbei die Gefahr, dass das Löslichkeitsprodukt überschritten wird.^[51] Im besten Fall erreichen ausgefallene Wirk- oder Hilfsstoffe nicht den Patienten, sondern verstopfen irreversibel Infusionsfilter oder den ZVK.^[54] Daraufhin muss allerdings ein Austausch des Infusionssystems erfolgen, woraus eine erhöhte Infektionsgefahr sowie zusätzlicher Stress für den kranken Organismus resultiert.^[55, 57]

Fettemulsionen sind besonders empfindliche Systeme. Die Tröpfchengröße der Fettpartikel muss zur Vermeidung von Embolien kleiner als 1 µm betragen. Setzt man einer Emulsion eine saure Glucose-Lösung, mehrwertige Kationen oder hochkonzentrierte Elektrolytlösungen zu, kann es zu einer Erhöhung der Tröpfchengröße bis hin zu einer Entmischung der Emulsion kommen.^[51, 60] Auch biologische Substanzen wie Blutprodukte und Insulin sind besonders gefährdete Substanzen, wenn sie pH-Wert- und Osmolaritätsänderungen ausgesetzt sind. Es besteht die Gefahr der Denaturierung oder der Aggregation.^[71, 72]

Die Geschwindigkeit ist bei Inkompatibilitätsreaktionen wie bei allen chemischen Reaktionen temperaturabhängig und kann durch Katalysatoren wie Schwermetalle aus Multielektrolytlösungen oder der parenteralen Ernährung beschleunigt werden.^[60] Die Gefahr physikalisch-chemischer Inkompatibilitäten ist umso höher, je länger die Kontaktzeit zwischen den Lösungen ist und je höher die Lösungen konzentriert sind. Damit sind besonders Mischspritzen und Mischungen im Infusionsbehältnis besonders gefährdet.^[50, 59]

Folgen

Mögliche Folgen können Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik sein.^[60] Bedingt durch das Auskristallisieren des Wirkstoffes oder durch chemische Abbaureaktionen kann es zu einer Wirkverminderung bis hin zu einem Wirkverlust des Arzneimittels kommen.^[54] Die Wirkminderung kann den Therapieerfolg und somit den Patienten gefährden.^[51, 54] Als Folge der chemischen Abbaureaktionen können toxische Reaktionsprodukte entstehen.^[54, 60, 73] Verschiebungen des pH-Wertes und hyperosmolare Lösungen können zu Gewebsreizungen führen.^[70] Die Belastung des Organismus mit Mikropartikeln ist eine weitere mögliche Folge von Inkompatibilitätsreaktionen. Die Pathogenität der Partikel hängt von der Größe, der Partikelart, dem Applikationsort sowie der Menge der eingeschwemmten Partikel ab.^[59] Präzipitate, Mikropartikel oder durch Koaleszenz oder Entmischung

von Emulsionen entstehende Öltröpfchen können ganze Infusionssystem verstopfen.^[73] Erreichen die Partikel den Patienten, können sie zu einer direkten Gefäßembolisierung, einer Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten, einer Störung der Mikrozirkulation, einer Traumatisierung der Gefäße sowie zu einer Phlebitis führen. Im schlimmsten Fall kann es zu einem systemischen Inflammationssyndrom, das symptomatisch einer Sepsis gleicht, oder zu einem Multiorganversagen kommen.^[57, 62] Besonders bei kritisch kranken Patienten auf den Intensivstationen, können die klinischen Folgen auftretender Inkompatibilitäten besonders verheerend sein.

Der Hersteller muss die chemische, physikalische, mikrobiologische und toxikologische Stabilität eines Arzneimittels garantieren. Arzneimittelzubereitungen sind deshalb in ihren therapeutischen und galenischen Eigenschaften genau ausbalanciert.^[59] Die Manipulation durch das Zumischen eines weiteren Arzneimittels kann die Stabilität der Zubereitungen stören und Inkompatibilitätsreaktionen hervorrufen. Die Arzneimittelhersteller geben daher meist pauschal an, dass das Arzneimittel nur alleine appliziert werden darf.^[70] Verfügbare Informationen zu Inkompatibilitäten sind lückenhaft.^[54, 73, 74] Smith *et al.* (2009) fanden bei dem Vergleich der Kompatibilitätsrecherche zu 97 Arzneimittelkombinationen in sieben Inkompatibilitätsdatenbanken Informationen zur Kompatibilität von 76 % der Kombinationen. Zwei Datenbanken beinhalteten die Information zu unter 60 % der Kombinationen und den Herstellerinformationen waren nur Informationen zu 13 % der Kombinationen zu entnehmen.^[75] Die Angaben zur Kompatibilität beruhen häufig nur auf einfachen Sichtkontrollen, mit denen larvierte Inkompatibilitäten nicht zu entdecken sind.^[54, 74] 2010 untersuchten Kanji *et al.* die Datenlage zur Kompatibilität von Infusionslösungen in einem systematischen Review und kamen zu noch drastischeren Ergebnissen. Nur zu 54 % der möglichen 820 Zweierkombinationen, aus 41 häufig applizierten Arzneimitteln auf Intensivstationen, existierten Daten zur physikalischen und/oder chemischen Kompatibilität. Chemische Kompatibilitätsdaten existierten nur zu 9 % der Arzneimittelkombinationen.^[76]

Die Gefahren, die potentielle Folgen von Interaktionen für den Patienten darstellen, sowie die mangelnde Datenlage zu häufig kombinierten Arzneimittellösungen machen die Notwendigkeit der Forschung auf dem Gebiet der Kompatibilitätsanalytik deutlich.

3.1.3 Insulin

Bereits 1788 beobachtete Cowley einen Zusammenhang zwischen einer Störung der Pankreasfunktion und Diabetes mellitus. 1909 erhielt die im Pankreas gebildete, den Blutzuckerspiegel regulierende Substanz den Namen „Insulin“.^[77] Subkutan und intravenös verabreichtes Insulin wurde vom *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) als ein Hochrisikoarzneimittel eingestuft. Hochrisikoarzneimittel tragen das Potenzial bei fehlerhafter Anwendung zu einem besonders signifikanten Patientenschaden zu führen.^[78]

Aufbau des Insulins

Insulin ist ein Polypeptid mit einer mittleren Molekülmasse von 5808 Dalton (Da).^[79] Es besteht aus zwei Peptidketten. Die A-Kette wird aus 21 Aminosäuren gebildet. Die B-Kette besteht aus 30 Aminosäuren. Die beiden Ketten sind über zwei intermolekulare Disulfidbrücken miteinander verknüpft.^[80] Die A-Kette enthält eine weitere intramolekulare Disulfidbrücke in Position A6-A11 (Abb. 69). Die Position der Disulfidbrücken bestimmt die tertiäre Struktur des Moleküls.^[77] Die helikale Struktur der Aminosäuren 12-18 der A-Kette ist essentiell für die biologische Aktivität des Insulins.^[81] In Lösung tendiert Insulin dazu, unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken, Dimere zu bilden, d.h. sich zu Molekülpaaren zusammenzulagern. In Anwesenheit von Zink bilden sich aus den Dimeren Hexamere. Auch in klaren, neutralen Arzneimittel-Lösungen von Humaninsulin liegt Insulin als hexamerer Komplex vor. Bei subkutaner Applikation muss Insulin zunächst mit ausreichend Gewebsflüssigkeit verdünnt werden, damit es als Monomer die Poren des Kapillarendothels passieren kann.^[82]

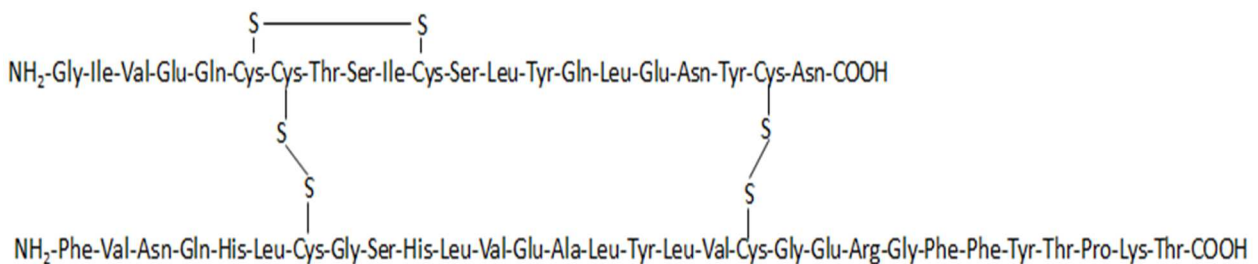


Abbildung 69: Aminosäuresequenz des humanen Insulins.

Die Biosynthese von Insulin erfolgt in den β -Zellen der Langerhans-Inseln im endokrinen Teil des Pankreas. Die Langerhans-Inseln sind Zellverbände, die homogen verteilt im Bauchspeicheldrüsengewebe vorkommen. Sie setzen sich aus verschiedenen differenzierten Zelltypen zusammen. Die α -Zellen produzieren Glucagon, die β -Zellen Insulin sowie Amylin und die δ -Zellen Somatostatin. Weitere Zelltypen der Langerhans-Inseln sind PP- und ϵ -Zellen. Die Synthese von Insulin

beginnt mit der Bildung des Prä-Proinsulins, einem einkettigen Translationsprodukt. Das Prä-Proinsulin setzt sich aus einem Signalpeptid, der B-Kette, der C-Kette und der A-Kette zusammen. Nach der Passage durch die Membran in das Innere des rauen endoplasmatischen Retikulums wird das Signalpeptid abgespalten und die Disulfidbrücken ausgebildet. Es entsteht Proinsulin. Im Golgi-Apparat wird die C-Kette proteolytisch abgespalten. Das entstandene Insulin bildet mit den im Golgi-Apparat vorhandenen Zink-Ionen kristalline Insulin-Zink-Hexamere, die in Vesikeln gespeichert werden.^[82, 83]

Therapeutisch wird heutzutage hauptsächlich gentechnologisch gewonnenes Humaninsulin eingesetzt, das mit Hilfe von *Escherichia coli*-Bakterien synthetisiert wird.

Physiologische Funktion

Die Insulinfreisetzung kann durch folgende Faktoren ausgelöst werden: eine Erhöhung der Plasmakonzentration einiger Aminosäuren, freier Fettsäuren sowie einiger gastrointestinaler Hormone, insbesondere der aus den Zellen des Dünndarms freigesetzten Inkretine. Auch Glucagon, ein Peptidhormon, das aus den α -Zellen der Langerhans-Inseln ausgeschüttet wird, fördert die Insulinsekretion. Der Hauptreiz für die Freisetzung des Insulins ist ein Anstieg des Blutglucosespiegels. Eine gesteigerte Glucoseoxidation in der β -Zelle führt zu einer vermehrten Adenosintriphosphat (ATP)-Bildung. ATP gesteuerte Kaliumkanäle werden geschlossen. Daraufhin nimmt das Membranruhepotential der Zelle ab. Als Folge dessen öffnen sich spannungsabhängige Calciumkanäle, woraufhin Calcium in den Intrazellularraum einströmen und den Exozytosevorgang bewirken kann. Das Peptidhormon Somatostatin hemmt die Insulinsekretion.^[82, 83]

Die in den Vesikeln gespeicherten Hexamere werden nach der Sekretion durch extrazelluläre Flüssigkeit verdünnt, so dass sie ihre Zielzellen als bioaktive Monomere erreichen. Der Insulinrezeptor ist eine Tyrosinkinase. Bindet Insulin an den Rezeptor, autophosphorylieren sich Tyrosinseitengruppen am Rezeptor und es werden Bindungsstellen für Adapterproteine geschaffen. Intrazelluläre Signalkaskaden werden in Gang gesetzt. Die Folgen sind vielfältig und führen größtenteils zu einer Erniedrigung des Blutglucosespiegels. Es kommt zu einer insulininduzierten gesteigerten Aufnahme des Glucosetransporters in Skelettmuskelfasern, Herzmuskelzellen sowie Fettzellen. Die Aufnahme von Glucose und Aminosäuren in die Zellen der meisten Gewebe wird verbessert. Der oxidative Glucoseabbau wird gesteigert. In Skelettmuselfasern sowie in der Leber stimuliert Insulin die Glykogensynthese und hemmt die Glucogenolyse. In den Adipozyten hemmt Insulin die Lipolyse und stimuliert die Aufnahme von Fettsäuren und ihre Speicherung als Triglyceride. Das Zellwachstum wird angeregt und die Proteinsynthese wird gesteigert.^[82, 83]

Therapeutischer Einsatz auf der Intensivstation

Insulin wird zur Therapie des Diabetes mellitus eingesetzt. Auf der Intensivstation wird Insulin human aber hauptsächlich intravenös zur Regulation des postoperativen oder posttraumatischen entgleisten Stoffwechsels angewendet. Im posttraumatischen Stoffwechsel führen freigesetzte Stresshormone und Zytokine zur Katabolie von Glykogen, Fett und Proteinen, um die nötigen Substrate für die zur Bewältigung des chirurgischen Traumas entstandenen Aufgaben, wie Wundheilung und Immunantwort, bereit zu stellen. Eine länger andauernde Stressantwort führt zu einem Mangel an Substraten, um die normalen Stoffwechselläufe zu sichern. Die Summe der auftretenden charakteristischen Symptome wird als „Postaggressionsstoffwechsel“ bezeichnet. Sie schützen den Organismus in der Postaggressionsphase, können bei Dysregulation aber auch zu folgenschweren Stoffwechsellentgleisungen führen.^[84, 85]

Durch Faktoren wie Schmerz oder Angst, Arzneimittel (z.B. Narkotika) oder intravasaler Volumenmangel kommt es zu einer vermehrten Bereitstellung von Vasopressin. Dies führt beim traumatisierten Patienten zu einer vermehrten Wasserretention, einer Oligurie. Durch die Ausbildung eines sekundären Hyperaldosteronismus kommt es zusätzlich zu einer vermehrten Natrium-Retention, wodurch die Wasserretention verstärkt wird. Der Organismus sichert so die Aufrechterhaltung des Volumens im Kreislauf. Aldosteron führt außerdem zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalium, um den Körper vor einer Hyperkaliämie infolge der Katabolie und einem vermehrten traumabedingten Zelluntergang zu schützen. Ödembildungen oder eine Hypokaliämie, die zu Erregungsstörungen am Herzen führen kann, können die Folge sein. Störungen der Lungenatmung, des intravasalen Sauerstofftransportes durch einen Mangel an Erythrozyten sowie der Mikrozirkulation, aufgrund eines herabgesetzten Perfusionsdruckes, können neben vielen weiteren Ursachen zu einer Unterversorgung der Zellen mit Sauerstoff führen. Unter anaeroben Bedingungen wird Glucose zu Lactat abgebaut. Dabei werden aber nur 2 mol ATP gewonnen. Im Vergleich dazu beträgt die Ausbeute unter aeroben Bedingungen 38 mol ATP. Der Energiebedarf kann nicht mehr gedeckt werden. Die vermehrte Bildung von Milchsäure kann eine Acidose begünstigen. Während des Postaggressionsstoffwechsels kommt es zu einer gesteigerten Glucolyse. Dadurch steigt der Blutglucosespiegel an. Gleichzeitig kommt es zu einer Minderung der Sensitivität gegen Insulin. Es folgt eine Glucoseverwertungsstörung und eine prädiabetische Stoffwechsellage. Eine gesteigerte Lipolyse führt zu einem Anstieg der freien Ketonkörper. Durch eine negative Stickstoffbilanz, in Folge des katabolen Stoffwechsels, werden Proteine abgebaut, um dem Organismus genug freie Aminosäuren zur Verfügung zu stellen. Essentielle Aminosäuren müssen zwingend substituiert werden. Gleiches gilt für Vitamine und Spurenelemente, für die während des Postaggressionsstoffwechsels ein größerer Bedarf besteht.^[84]

Für eine optimale Rehabilitation braucht der Körper eine anabole Stoffwechsellage. Eine totale parenterale Ernährung ist nicht ausreichend, um eine Stresskatabolie zu verhindern. Es drohen dabei außerdem die Gefahren einer Leberfunktionsstörung, erhöhte Atemarbeit durch vermehrte CO₂-Produktion, respiratorische Insuffizienz, Hyperglykämie und Fettüberladungssyndrom. Therapeutisch braucht es deshalb ein ganzes Bündel an Maßnahmen zur Stressreduktion, zur Reduktion der katabolen Reaktionen und zur Stimulierung anaboler Mechanismen. Dazu gehören eine verkürzte Nahrungskarenz vor Operationen, eine kurzfristig vor der Anästhesie zugeführte Kohlenhydratlösungen, eine möglichst sofortige Fortführung der Nahrungsaufnahme nach der Operation und die Verabreichung von Nahrungsergänzungsmitteln. Zu den Maßnahmen gehört außerdem eine kontrollierte Therapie mit Insulin. Daraus resultieren ein verbessertes perioperatives Wohlbefinden, verringerter postoperativer Muskelschwund, eine Reduktion postoperativer Komplikationen sowie eine verkürzte intensivstationäre Behandlungszeit.^[85]

Stabilität

Proteine sind besonders instabile Arzneimittel. Ihre komplexe dreidimensionale Struktur wird durch schwache intramolekulare Wechselwirkungen zusammengehalten. Die native Faltung ist essentiell für die Wirksamkeit. Chemische Instabilitäten in Proteinen betreffen die Primärstruktur durch Neubildung oder Spaltung kovalenter Bindungen. Beispiele sind Deamidierungen der Säureamidketten von Asparagin und Glutamin zur freien Carbonsäure, Oxidation von Seitenketten, Fragmentierung, z.B. durch Hydrolyse der Peptidbindung, sowie Reduktion von Disulfidbrückenbindungen. Bei der Oxidation schwefelhaltiger Aminosäuren können auch neue Disulfidbrücken geknüpft werden. Dies kann zur Bildung kovalenter Aggregate führen.^[86-88] Insulin zeigt in sauren Lösungen eine Deamidierung am Asparagin-21 der A-Kette. In neutralen Lösungen findet die Deamidierung am Asparagin-3 der B-Kette statt. Die Deamidierung an Asparagin-3 findet unabhängig von der Konzentration der Lösung statt, aber abhängig von der Temperatur und den zugesetzten Hilfsstoffen.^[89] Insulin zeigt außerdem die Bildung kovalenter Di-, Oligo- und Polymere.^[90] Die Hauptmechanismen dafür sind die Transamidierung endständiger Amin-Gruppen der B-Kette auf die Asparagin-Seitenketten der A-Kette und die Verschiebung von Disulfidbrückenbindungen.^[91] Trotz der möglichen chemischen Instabilitäten konnten Jackson *et al.* (1972) zeigen, dass eine neutrale Normalinsulinformulierung während einer Lagerung bei 25 °C über 24 Monate in einem immunologischen Assay eine Abnahme der Aktivität unter 10 % zeigte.^[92]

Physikalische Prozesse betreffen die Sekundär- oder Tertiärstruktur eines Proteins. Die Denaturierung eines Proteins, also die partielle oder vollständige Konformationsänderung, kann durch das nach außen Exponieren innen liegender hydrophober Bereiche zu einer Aggregation von Proteinmolekülen führen. Änderungen im pH-Wert der Lösung können bewirken, dass Proteine nach außen hin ungeladen

vorliegen. Durch fehlende Abstoßungskräfte kann es zu starken Proteinwechselwirkungen kommen und zur Aggregatbildung. Proteinaggregate verlieren ihre Wirkung und können durch ihre immunogene Wirkung eine anaphylaktische Reaktion auslösen.^[86-88] Insulin hat einen berechneten isoelektrischen Punkt von ca. 5,4.^[93] Bei einem pH-Wert von 4,5 - 6,5 sind neutrale Normalinsuline praktisch unlöslich in einer wässrigen Lösung.^[77, 94]

Auch die Temperatur hat einen wichtigen Einfluss auf die Proteinstabilität in der Lösung. Temperaturerhöhungen können chemische Prozesse, aber auch die Denaturierung, begünstigen. Das Einfrieren einer Proteinlösung kann durch die Bildung von Eiskristallen zur Aufkonzentrierung von Insulin führen. Es kommt zu vermehrten Wechselwirkungen zwischen den Proteinmolekülen und die Aggregationsgefahr steigt. Auch die Hilfsmittel konzentrieren sich während des Einfrierprozesses auf. Es kann zu Änderungen der Ionenstärke oder des pH-Werts kommen, die wiederum negative Effekte auf das Protein haben können.^[86-88] Graham und Pomeroy (1978) fanden nach einem langsamen Einfrierprozess bei -17 °C, trotz der Bildung von Insulinaggregaten, keine chemischen Veränderungen sowie keine Veränderung in der biologischen Aktivität.^[95]

Für die Kompatibilitätsanalytik wurde das auf den Intensivstationen des UKSH verabreichte Fertigarzneimittel Insuman® rapid 40 I.E./ml (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) verwendet, in dem gelöstes Humaninsulin enthalten ist. Eine I.E. (Internationale Einheit) entspricht 0,035 mg wasserfreiem Insulin human. Die Konzentration des Fertigarzneimittels beträgt damit 1,4 mg Insulin human/ml. Insuman® rapid enthält als sonstige Bestandteile Metacresol (Ph.Eur.), Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Glycerol, Natriumhydroxid, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke (WFI).^[94] Metacresol dient als Konservierungsmittel, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat dient mit Natriumhydroxid als Phosphatpuffer und Glycerol wird als Cosolvens oder Viskositätserhöher eingesetzt.^[96]

3.1.4 Weitere Arzneimittel

Im Folgenden werden die Arzneimittel, die in Kombination mit Insulin human auf Kompatibilität getestet wurden, kurz beschrieben. Die Auswahl der Arzneimittel ist in den Kapitel 3.3.1 und 3.4.1 beschrieben. Zur Vereinfachung werden die Wirkstoffe, die als Salze formuliert sind, in dieser Arbeit ohne die Endung -Hydrochlorid (-HCl) bzw. -Natrium (-Na) genannt und der Begriff Glucose statt Glucose-Monohydrat verwendet. Die Informationen zu den in Deutschland im Handel befindlichen Präparaten wurden über die Gelbe Liste Online bezogen.

3.1.4.1 Amiodaronhydrochlorid

Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum der Klasse III, die vorrangig durch Blockade der Kaliumkanäle das Aktionspotential verlängern. Amiodaron ist zugelassen zur Behandlung tachykarder supraventrikulärer und ventrikulärer Herzrhythmusstörungen. Die Sättigungs-Dosierung beträgt 600 mg täglich über acht bis zehn Tage und wird gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 200 mg täglich. In Deutschland ist Amiodaron als Tablette mit 200 mg oder Injektionslösung mit 50 mg/ml im Handel erhältlich. Der intravenösen Injektion ist eine Infusion vorzuziehen, dabei darf laut Fachinformation nur Glucose 5 % als Trägerlösung verwendet werden. Auf den Intensivstationen im UKSH werden entsprechend dem Perfusorstandard drei Ampullen mit je 150 mg Amiodaronhydrochlorid mit 41 ml Glucose-Lösung 5 % in einer Perfusorspritze aufgezogen. Eine bedeutende Nebenwirkung der Klasse III-Antiarrhythmika ist die Torsade-de-pointes Arrhythmie, eine durch die Verlängerung des Aktionspotenzials hervorgerufene Herzrhythmusstörung, die lebensbedrohlich sein kann. Weitere häufige Nebenwirkungen von Amiodaron sind Ablagerungen in der Hornhaut des Auges, Photosensibilität, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Veränderungen im Interstitium der Lunge und Leberfunktionsstörungen. Amiodaron ist schlecht steuerbar, da es sich stark im Gewebe anreichert und eine Halbwertszeit von 20-100 Tagen besitzt. Amiodaron ist ein iodiertes Benzofuran-Derivat. Seine Struktur ist in Abbildung 70 dargestellt.^[83, 97]

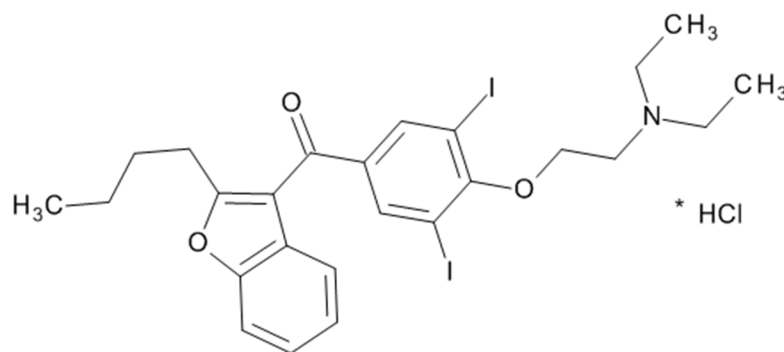


Abbildung 70: Strukturformel von Amiodaronhydrochlorid.

Zur Prüfung auf Kompatibilität mit Insulin wurde das Fertigarzneimittel Cordarex® Injektionslösung 150 mg/3 ml (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) verwendet. Als sonstige Bestandteile sind Benzylalkohol 60 mg/3 ml, Polysorbat 80 und WFI enthalten.^[97]

3.1.4.2 Glucose-Monohydrat

Glucosteril® 5 % Infusionslösung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) ist zugelassen als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Arzneimittel sowie zur Zufuhr freien Wassers. 1000 ml Infusionslösung enthalten 55,0 g Glucose-Monohydrat, was 50,0 g wasserfreier Glucose entspricht (Abb. 71). Die sonstigen Bestandteile sind Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke. Bei der Anwendung als Trägerlösung richtet sich die Dosierung nach den Angaben des gelösten Arzneimittels. Wird die Infusionslösung zur Zufuhr freien Wassers verwendet richtet sich die Dosierung nach dem individuellen Flüssigkeitsbedarf des Patienten. Die Maximaldosierung für Erwachsene von 6,0 g pro kg Körpergewicht des Patienten in 24 Stunden ist jedoch einzuhalten.^[98]

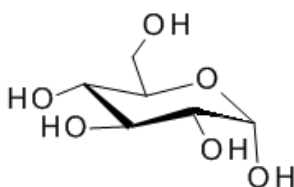


Abbildung 71: Strukturformel der α -D-Glucopyranose.

Besonders im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels kann eine Glucoseintoleranz auftreten, die zu Hyperglykämien bis zu hyperosmolarem Koma führen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutglucosespiegels ist unter Infusionstherapie mit Glucosteril® 5 % Infusionslösung erforderlich. Zusätzlich sollte der Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status kontrolliert werden. Eine vorliegende Azidose kann zu einer gestörten oxidativen Verwertung von Glucose führen. Unter physiologischen Bedingungen ist Glucose der wichtigste Energielieferant des Körpers. Es wird in den Zellen zu Pyruvat bzw. Lactat abgebaut. Pyruvat wird unter aeroben Bedingungen vollständig zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert und über die Lunge bzw. die Niere eliminiert. Eine verstärkte Glucoseverwertung führt zu einem erhöhten Kaliumbedarf. Bei mangelnder Kontrolle des Elektrolythaushaltes kann es durch Störungen im Kaliumstoffwechsel zu massiven Herzrhythmusstörungen kommen.^[98]

3.1.4.3 Glyceroltrinitrat

Glyceroltrinitrat (Abb. 72) ist der pharmakotherapeutischen Gruppe der Vasodilatoren zugeordnet und ist zugelassen zur Behandlung schwerer Angina pectoris, Myokardinfarkt und akuter Linksherzinsuffizienz. Nitrathaltige Verbindungen werden im Körper in Stickstoffmonoxid überführt. Stickstoffmonoxid wirkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und somit vasodilatierend. Durch die Einnahme von Glyceroltrinitrat wird die Blutaufnahme im venösen Teil des Gefäßes erhöht, der venöse Rückstrom zum Herzen vermindert und die diastolische Wandspannung erniedrigt (Vorlastsenkung). Durch Dilatation der Arterienstämme folgt eine Senkung des Aortendrucks, welches die systolische Wandspannung erniedrigt (Nachlastsenkung). Der Sauerstoffbedarf des Herzen sinkt. Zusätzlich werden die Koronararterien dilatiert und das Sauerstoffangebot am Herzen verbessert. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Hautrötung, die durch die gefäßerweiternde Wirkung hervorgerufen werden. Außerdem kann es zu einem starken Blutdruckabfall mit reflektorischer Tachykardie kommen. Glyceroltrinitrat hat eine kurze Halbwertszeit von zwei bis vier Minuten.^[83, 99] Es ist in Deutschland als Spray (0,4 mg/Sprühstoß), als Weichkapsel zum Zerbeißen (0,4 mg oder 0,8 mg), als transdermales Pflaster (5 oder 10 mg/24 h), als Rektalsalbe (4 mg/g) und als Infusionslösung in der Konzentration 1 mg/ml im Handel.

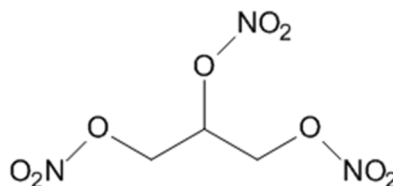


Abbildung 72: Strukturformel von Glyceroltrinitrat.

In dieser Studie wurde NITRO Carino Infus 50 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carinopharm GmbH, Elze) verwendet, in dem als sonstige Bestandteile Glucose-Monohydrat, Salzsäure und WFI enthalten sind. Das Konzentrat kann unverdünnt infundiert werden, dies entspricht dem Perfusorstandard der Intensivstationen des UKSH, oder nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, Glucose 5 % oder Glucose 10 %. Die Maximaldosis beträgt 10 mg pro Stunde.^[99]

3.1.4.4 Heparin-Natrium

Heparin ist ein körpereigenes Antikoagulans. Strukturell ist es ein polyanionisches Polysaccharid mit einer Molekularmasse von 5.000 - 30.000 Dalton. Das Polymer bildet sich abwechselnd aus einem Molekül Glucuronsäure und einem Molekül Glucosamin, die partiell sulfatiert sind (Abb. 73). Unfraktioniertes Heparin wird aus Schweinedarmmukosa und Rinderlunge gewonnen. Der Sulfatierungsgrad und das Molekularmassenspektrum variiert, weshalb die Dosierung meist in Internationalen Einheiten (I.E.) und nicht in Milligramm vorgenommen wird. Die gerinnungshemmende Wirkung wird hauptsächlich durch die Aktivierung von Antithrombin hervorgerufen. Übersteigt die Kettenlänge des Heparins 18 Monomere, so kann Thrombin durch die Bildung eines Heparin-Antithrombin-Thrombin-Komplexes gehemmt werden. Niedermolekulare Heparine führen durch Bindung an Antithrombin nur zu einer Hemmung der Gerinnungsfaktoren Xa und IXa. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts und der Vielzahl negativer Ladungen, kann Heparin bei oraler Gabe nicht resorbiert werden und muss somit bei systemischer Anwendung parenteral verabreicht werden. Eingesetzt wird es zur Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen, zur Behandlung venöser oder arterieller thromboembolischer Erkrankungen oder zur Antikoagulation bei Behandlungen mit extrakorporalem Kreislauf, wie z.B. die Hämodialyse. Die Dosierung erfolgt individuell nach Art und Verlauf der Erkrankung sowie dem Ansprechen, Gewicht und Alter des Patienten. Die thromboembolische Prophylaxe wird häufig durch subkutane Injektionen alle 8 - 12 Stunden durchgeführt, während die Therapie venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen nach einer Bolusinjektion von 5000 I.E. Heparin als fortlaufende Infusion von 1 000 I.E. Heparin pro Stunde durchgeführt werden kann.^[82, 83, 100] Im UKSH wird dazu eine Ampulle entsprechend 25.000 I.E. Heparin mit isotonischer Kochsalzlösung 0,9 % in einer 50 ml Perfusorspritze aufgezogen. Für die Kompatibilitätsanalytik wurde Heparin-Natrium-25.000-ratiopharm® Injektionslösung (Ratiopharm GmbH, Ulm) verwendet. Sonstige enthaltene Bestandteile sind Benzylalkohol (50 mg/5 ml), Natriumchlorid, Schwefelsäure 96 % und Wasser für Injektionszwecke.^[100]

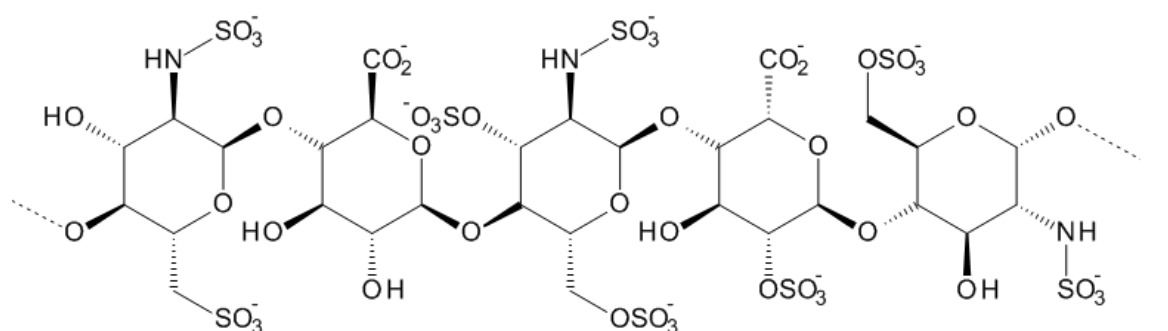


Abbildung 73: Ausschnitt aus der Struktur von Heparin.^[83]

3.1.4.5 Paracetamol

Paracetamol (Abb. 74) ist ein nicht-saures antipyretisches Analgetikum. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. Paracetamol ist zugelassen zur Kurzzeitbehandlung mäßig starker Schmerzen und Fieber. Die Dosis pro Verabreichung für Erwachsene beträgt 1000 mg Paracetamol. Die maximale Tagesdosis entspricht 3 - 4 g. Die schmerzlindernde Wirkung hält in der Regel 4 - 6 Stunden an, die antipyretische Wirkung mindestens 6 Stunden. Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber durch Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure abgebaut. Ein kleiner Teil wird durch Cytochrom P450-Enzyme zu toxischem N-Acetyl-benzochinonimin abgebaut.^[83, 101]

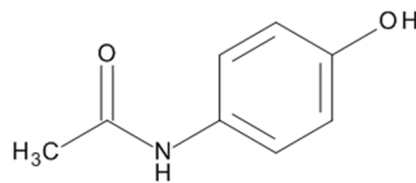


Abbildung 74: Strukturformel von Paracetamol.

Für die Kompatibilitätsanalytik wurde Paracetamol B. Braun 10 mg/ml Infusionslösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) verwendet. Als weitere Bestandteile sind Mannitol, Hydroxyethylstärke (Ph.Eur.), Natriumacetat-Trihydrat, Natriumcitrat (Ph.Eur.) Essigsäure 99% (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke enthalten.^[101]

3.1.4.6 Parenterale Ernährung

Ist aufgrund einer Funktionsstörung des Gastrointestinaltraktes eine bedarfsdeckende orale oder enterale Ernährung des Patienten nicht möglich, so kann die Versorgung mit Nahrung auch unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts, also parenteral, erfolgen. 20 - 50 % der hospitalisierten Patienten weisen eine Mangel- oder Fehlernährung auf. Daraus resultierend können die Immunabwehr geschwächt und Organaktivitäten gestört sein, was zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten führt.^[56] Eine individualisierte und leitliniengerechte Ernährungstherapie kann Infektionen während des Krankenhausaufenthalts vermindern und die Beatmungszeit, Gerinnungsstörungen und therapiebedürftige Hypertonien signifikant reduzieren.^[102] Die parenterale Ernährung setzt sich zusammen aus Makronährstoffen (Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen) sowie Elektrolyten und Mikronährstoffen (Vitamine und Spurenelemente). Glucose ist das häufigste verabreichte Kohlenhydrat. Nach einer Faustregel müssen 3 bis 4 g/kg Körpergewicht zugeführt werden, um den Grundbedarf zu decken. Aminosäuren sind wichtig zur Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Stickstoffhomöostase und um vor allem im Postaggressionsstoffwechsel Proteinabbau vorzubeugen. Ist die Stoffwechsellage ausgeglichen sollte der Patient 0,8 bis 1,0 g Protein/kg Körpergewicht am Tag erhalten, bei veränderter Stoffwechsellage kann der Bedarf erhöht sein. Um Hyperglykämien durch zu große Glucosegaben

vorzubeugen und den Patienten mit essentiellen Fettsäuren zu versorgen, dienen Lipidemulsionen als Energielieferanten. Sie werden vor allem bei längerfristiger parenteraler Ernährung empfohlen. Vitamine und Spurenelemente sind für den Menschen essentiell. Beträgt die absehbare Dauer der parenteralen Ernährung länger als eine Woche, so sollten Vitamine und Spurenelemente ab dem ersten Tag verabreicht werden.^[56, 103]

Die Ernährungsbestandteile können als einzelne Komponenten oder als Mischungen verabreicht werden. Zweikammerbeutel enthalten Kohlenhydrat-Elektrolyt-Mischungen und Zink in der einen Kammer und eine Aminosäurelösung in der anderen Kammer. Dreikammerbeutel enthalten zusätzlich eine Kammer mit Fetten. Durch Öffnen der kammertrennenden Nähte können die Komponenten vor der Applikation gemischt werden. Vitamine und Spurenelemente können den Ernährungsbeuteln zugesetzt werden.

Aminomix® 1 Novum Infusionslösung

Aminomix® 1 Novum (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) enthält eine Aminosäurelösung und eine Kohlenhydratlösung im Doppelkammerbeutel, der vor der Anwendung durch Aufbrechen der Mittelnaht gemischt werden muss und zur zentralvenösen Anwendung geeignet ist. Die chemisch-physikalische Stabilität nach dem Mischen der beiden Lösungen ist bei 25° C über einen Zeitraum von 24 Stunden belegt.^[104] Die Zusammensetzung ist in Tabelle 19 gezeigt

Durch Zugabe eines speziellen Puffers werden Aminosäurelösungen auf einen optimalen pH-Wert eingestellt. Die Zugabe des Puffers ist die Voraussetzung für die Stabilität von Aminosäurelösungen. Kohlenhydratlösungen, wie auch viele andere Arzneimittellösungen, haben eine geringe Pufferkapazität. In der Regel ist der pH-Wert der Arzneistofflösungen durch den Arzneistoff definiert. Werden Aminosäurelösungen mit anderen Arzneistofflösungen gemischt, so befindet sich der Arzneistoff in einer Mischlösung, deren pH-Wert in erster Linie durch die Pufferkapazität der Aminosäurelösung bestimmt wird. Handelt es sich bei dem Arzneistoff um eine schwache Säure oder Base, so kann er nach Zugabe der gepufferten Lösung je nach pH und pK_s ein Gleichgewicht zwischen dem dissoziierten und dem nicht dissoziierten Arzneistoff einstellen. Dadurch können Arzneistoffe als feste Partikel ausfallen.^[52, 70]

Tabelle 19: Zusammensetzung der Aminomix® 1 Novum Infusionslösung, sonstige Bestandteile sind Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.^[104]

| Aminosäurelösung, Wirkstoffe in 500 ml: | |
|--|----------|
| Isoleucin | 2,50 g |
| Leucin | 3,70 g |
| Lysinhydrochlorid | 4,125 g |
| Entsprechendes Lysin | 3,30 g |
| Methionin | 2,15 g |
| Phenylalanin | 2,55 g |
| Threonin | 2,20 g |
| Tryptophan | 1,00 g |
| Valin | 3,10 g |
| Arginin | 6,00 g |
| Histidin | 1,50 g |
| Glycin | 5,50 g |
| Serin | 3,25 g |
| Tyrosin | 0,20 g |
| Taurin | 0,50 g |
| Alanin | 7,00 g |
| Prolin | 5,60 g |
| Natriumglycerophosphat, hydratisiert | 4,59 g |
| Essigsäure 99% | 4,50 g |
| Kaliumhydroxid-Lösung 85% | 1,981 g |
| Salzsäure 25% | 1,47 ml |
| Kohlenhydratlösung, Wirkstoffe in 500 ml: | |
| Glucose-Monohydrat | 220,00 g |
| Entsprechende wasserfreie Glucose | 200,00 g |
| Natriumchlorid | 1,169 g |
| Calciumchlorid-Dihydrat | 0,294 g |
| Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 0,61 g |
| Zinkchlorid | 5,45 mg |

Addaven®

Addaven® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) ist ein spurenelementhaltiges Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Zusammensetzung ist in Tabelle 20 dargestellt. Die empfohlene tägliche Dosierung bei erwachsenen Patienten beträgt eine Ampulle pro Tag. Das Konzentrat wird nach Verdünnung in einer parenteralen Ernährungslösung oder -emulsion infundiert.

Tabelle 20: Wirkstoffzusammensetzung in 1 ml Addaven® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Eine Ampulle Addaven® enthält 10 ml Konzentrat. Sonstige enthaltene Bestandteile sind Xylitol, Salzsäure 35,0 % bis 39,0 % und Wasser für Injektionszwecke. [105]

| Wirkstoffe in 1 ml: | |
|---|---------|
| Chrom(III)-chlorid * 6 H ₂ O | 5,33 µg |
| Kupfer(II)-chlorid * 2 H ₂ O | 0,10 mg |
| Eisen(III)-chlorid * 6 H ₂ O | 0,54 mg |
| Mangan(II)-chlorid * 4 H ₂ O | 19,8 µg |
| Kaliumiodid | 16,6 µg |
| Natriumfluorid | 0,21 mg |
| Natriummolybdat-Dihydrat | 4,85 µg |
| Natriumselenit | 17,3 µg |
| Zinkchlorid | 1,05 mg |

Cernevit®

Cernevit® (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) ist ein Multivitaminpräparat. Die Tabelle 21 zeigt die Wirkstoffzusammensetzung von Cernevit®. Das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung muss zunächst mit 5 ml einer geeigneten Trägerlösung gelöst werden. Laut der Fachinformation ist dazu Wasser für Injektionszwecke geeignet. Dieses wird auch im UKSH zur Rekonstitution genutzt. Anschließend muss die Vitaminlösung einer geeigneten Infusionslösung zugemischt werden. Geeignet sind hierfür z.B. isotonische Natriumchlorid- oder Glucose-Lösungen, oder Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung, die Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren und Elektrolyte enthalten, nach Sicherstellung der Kompatibilität und Stabilität.

Tabelle 21: Wirkstoffzusammensetzung von Cernevit®. In dem Fertigarzneimittel sind außerdem enthalten Glycin, Glycocholsäure, Phospholipide aus Sojabohnen und Natriumhydroxid bzw. Salzsäure zur pH-Einstellung.^[106]

| Wirkstoffe in 750 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: | |
|---|----------|
| Retinolpalmitat | 1,925 mg |
| Cholecalciferol | 5,5 µg |
| α- Tocopherol | 10,20 mg |
| Ascorbinsäure | 125 mg |
| Cocarboxylase 4 H ₂ O (Thiaminpyrophosphat) | 5,80 mg |
| Riboflavin-5´- phosphat, Mononatriumsalz 2 H ₂ O | 5,67 mg |
| Pyridoxinhydrochlorid | 5,50 mg |
| Cyanocobalamin | 0,006 mg |
| Folsäure | 0,414 mg |
| Dexpanthenol | 16,15 mg |
| Biotin | 0,069 mg |
| Nicotinamid | 46 mg |

3.1.4.7 Piperacillin-Natrium/Tazobactam-Natrium

Piperacillin ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Penicilline. Beta-Lactam-Antibiotika hemmen die an der bakteriellen Zellwandsynthese beteiligte Transpeptidase. Tazobactam ist ein Beta-Lactamase-Inhibitor. Beide Arzneistoffe sind in Abbildung 75 dargestellt. Beta-Lactamasen stellen einen Resistenzmechanismus der Bakterien gegen Penicilline dar. Sie öffnen den β-Lactam-Ring und führen somit zu einem Wirkverlust des Antibiotikums. Durch die Kombination von Piperacillin mit Tazobactam ist das Wirkspektrum von Piperacillin um Beta-Lactamase-bildende Bakterien erweitert. Piperacillin/Tazobactam ist zugelassen zur Behandlung von Pneumonien, komplizierten Harnwegsinfekten, komplizierten intraabdominalen Infektionen und komplizierten Infektionen der Haut- und des Weichteilgewebes. Die Dosis ist abhängig von der Schwere der Infektion, der Lokalisation und den Krankheitserregern. Die übliche Dosierung bei Erwachsenen beträgt 4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam alle acht Stunden in Form einer intravenösen Infusion über 30 Minuten.^[83, 107]

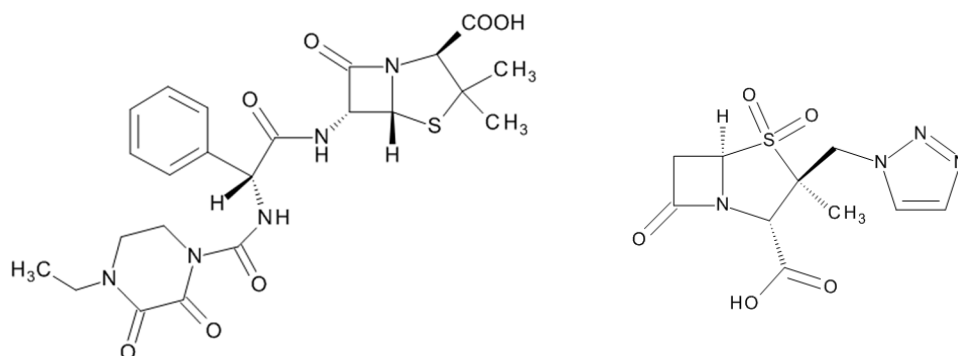


Abbildung 75: Strukturformeln von Piperacillin (links) und Tazobactam (rechts).

In dieser Studie wurde PIPeracillin/TAZobactam Kabi 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) verwendet, in dem keine sonstigen Bestandteile enthalten sind. Das Pulver muss zunächst durch Zuspritzen von 20 ml Lösungsmittel in die Durchstechflasche rekonstituiert werden. Als Lösungsmittel sind laut Fachinformation Natriumchlorid-Lösung 0,9 % und Wasser für Injektionszwecke geeignet. Anschließend kann die Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogen werden und mit NaCl-Lösung 0,9 %, WFI oder Glucose-Lösung 5 % auf das gewünschte Volumen weiter verdünnt werden.^[107] Laut dem Perfusorstandard des UKSH wird zunächst mit WFI rekonstituiert und anschließend mit WFI auf 50 ml verdünnt.

3.1.4.8 Ranitidinhydrochlorid

Ranitidin (Abb. 76) ist ein Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist. Durch kompetitive Hemmung der H₂-Rezeptoren an den Belegzellen der Magenschleimhaut hemmen sie die Magensäuresekretion. Eingesetzt wird Ranitidin Injektionslösung in der Narkosevorbereitung zur Vermeidung der Säureaspiration oder zur Prophylaxe stressbedingter Blutungen im Magen und Zwölffingerdarm bei schwerkranken Patienten. Bei Kindern ist Ranitidin zusätzlich zur Behandlung peptischer Ulcera und gastroösophagealen Refluxerkrankungen zugelassen. In der Intensivmedizin werden H₂-Rezeptor-Antagonisten den Protonenpumpeninhibitoren vorgezogen, da sie nicht zu einer kompletten Säureblockade führen und somit der Säureschutz im Magen vor bakterieller Besiedlung intakt bleibt. Die Standarddosierung zur Prophylaxe stressbedingter Magen- und Zwölffingerdarmlutungen bei Erwachsenen beträgt 150 - 200 mg Ranitidin/Tag, die entweder auf drei bis vier Injektionen oder Kurzinfusionen pro Tag aufgeteilt werden oder als Dauerinfusion verabreicht werden können.^[83, 108] Auf den Intensivstationen im UKSH werden entsprechend dem Infusionsstandard drei Ampullen Ranitidin Injektionslösung mit jeweils 50 mg Ranitidinhydrochlorid pro Ampulle in eine Sterofundin-Infusionsflasche beigemischt und als Dauerinfusion infundiert. Zur Kompatibilitätsanalytik

verwendet wurde Ranitidin-ratiopharm® 50 mg/5 ml Injektionslösung (Ratiopharm GmbH, Ulm). Neben den wirksamen Bestandteilen ist nur Wasser für Injektionszwecke enthalten.^[108]

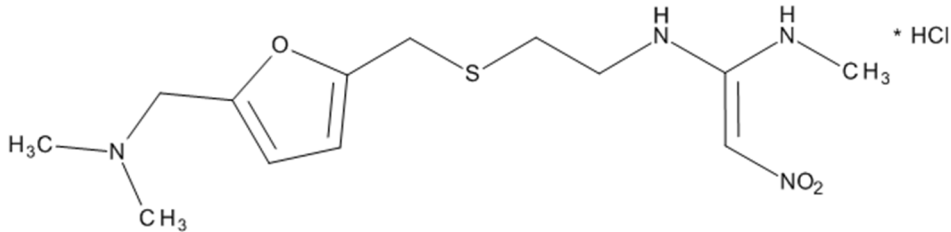


Abbildung 76: Strukturformel von Ranitidinhydrochlorid.

3.1.4.9 Sterofundin ISO Infusionslösung

Bei Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts wird unterschieden in den Basisbedarf, der auf normalen Wasser- und Elektrolytverlusten über den Urin, den Fäzes, durch Schwitzen oder transepidermal zurückzuführen ist, sowie den Korrekturbedarf, der sich aus pathologischen Verlusten ergibt. Eine genaue Bilanzierung und Überprüfung der Serumwerte sind erforderlich. Es stehen unterschiedliche Arten von Infusionslösungen zur Verfügung. Grundlösungen sind elektrolytfreie Kohlenhydratlösungen. Basislösungen decken den täglichen Normbedarf an Wasser (2-3 Liter) und Elektrolyten (54 mmol Na⁺, 24 mmol K⁺, 2,5 mmol Mg²⁺, 51 mmol Cl⁻ und 25 mmol Lactat). Der osmotische Druck isotoner Elektrolytlösungen ist an den Druck des Plasmas angeglichen. Elektrolytkonzentrate enthalten die benötigten Elektrolyte in konzentrierter Form. Vollelektrolytlösungen enthalten Elektrolyte in plasmaähnlicher Konzentration, während Halbelektrolytlösungen nur den halben Elektrolytgehalt des Plasmas beinhalten und durch Zusatz von Kohlenhydraten plasmaisoton gemacht werden können. Ersatzlösungen dienen zum Ersatz des Magensaftes oder des Dünndarmsekrets. Korrekturlösungen besitzen alkalisierende oder azidifizierende Eigenschaften zur Regulierung von pH-Verschiebungen.^[83]

Die Zusammensetzung von Sterofundin ISO Infusionslösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) ist in Tabelle 22 angegeben. Sterofundin ISO entspricht in seiner Zusammensetzung einer Vollelektrolytlösung. Sonstige Bestandteile der Sterofundin ISO Infusionslösung sind Natriumhydroxid zur pH-Einstellung und WFI. Angewendet wird Sterofundin bei Störungen des Wasser-, Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalts zur Substitution extrazellulärer Flüssigkeit bei isotoner Dehydratation und bei bestehender oder drohender Azidose. Die Dosierung sowie die Infusionsgeschwindigkeit sind abhängig vom individuellen klinischen und biologischen Zustand des Patienten. Die Dosierungsempfehlung für Erwachsene lautet 500 ml - 3 l pro 24 Stunden.^[109]

Tabelle 22: Wirkstoffzusammensetzung in 1000 ml Sterofundin ISO Infusionslösung und die daraus resultierenden Elektrolytkonzentrationen.

| Wirkstoffzusammensetzung in 1000 ml: | |
|--|------------|
| Natriumchlorid | 6,8 g |
| Kaliumchlorid | 0,3 g |
| Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 0,2 g |
| Calciumchlorid-Dihydrat | 0,37 g |
| Natriumacetat-Trihydrat | 3,27 g |
| Apfelsäure | 0,67 g |
| Resultierende Elektrolytkonzentrationen in 1000 ml: | |
| Na ⁺ | 145 mmol/l |
| K ⁺ | 4 mmol/l |
| Mg ²⁺ | 1 mmol/l |
| Ca ²⁺ | 2,5 mmol/l |
| Cl ⁻ | 127 mmol/l |
| Acetat ⁻ | 24 mmol/l |
| Malat ²⁻ | 5 mmol/l |

3.2 Zielsetzung

Die parenterale Gabe von Arzneimitteln stellt in der Intensivtherapie eine unverzichtbare Applikationsform dar.^[52] Die Applikation von Parenteralia ist ein Hochrisikoprozess und das Auftreten von Medikationsfehlern häufig. Besonders bei kritisch kranken Patienten sind auftretende unerwünschte Arzneimittelereignisse häufig als potentiell lebensbedrohlich anzusehen.^[110] In einer Studie von Valentin *et al.* (2009) nahmen 0,9 % der Patientenpopulation einen bleibenden Schaden oder starben durch Medikationsfehler, die während der Applikation von Parenteralia auf Intensivstationen auftraten.^[111]

Bei der Verabreichung von Parenteralia steht eine große Anzahl verordneter Arzneimittel einer geringen Anzahl venöser Zugänge gegenüber. Durch eine strenge Indikationsstellung einzelner Arzneimittel und die Nutzung mehrlumiger zentralvenöser Katheter kann die Anzahl zu kombinierender Arzneimittel und somit die Gefahr des Auftretens von Inkompatibilitäten reduziert werden.^[52, 59] Die simultane Applikation mehrerer Arzneimittel ist trotz allem häufig unvermeidbar.^[51, 54] Eine sinnvolle Aufteilung der Infusionslösungen auf die Lumen des Katheters ist deshalb notwendig.^[52, 70] Diese sollte basierend auf Kompatibilitätsdaten erfolgen. Die Datenlage zu Kompatibilitäten von Injektions- und Infusionslösungen ist jedoch unzureichend. Zu vielen Arzneimittelkombinationen gibt es keine Daten, bei anderen beruhen die Daten nur auf optische Prüfungen, mit denen larvierte Inkompatibilitäten nicht zu erfassen sind.^[54, 74, 76]

Das Ziel dieser Arbeit war Daten zur Kompatibilität von Insulin human mit weiteren auf Intensivstationen häufig in Kombination verabreichten Arzneimitteln, Ernährungs-, Infusions- und Trägerlösungen zu generieren. Insulin wird auf Intensivstationen häufig intravenös eingesetzt und hat basierend auf seiner Proteinstruktur ein hohes Potenzial für Inkompatibilitäten. Häufige Arzneimittelkombinationen mit Insulin sollten identifiziert werden und anschließend eine Auswahl für die Analytik relevanter Arzneimittel getroffen werden. Bereits existierende Daten zu den ausgewählten Arzneimittelkombinationen sollten recherchiert werden. Anschließend sollten Methoden entwickelt werden, um die Mischproben auf Kompatibilität zu untersuchen. Dabei waren die Testbedingungen hinsichtlich Konzentration der Infusionslösungen, Lagerung, Lichteinfluss und Temperatur bestmöglich an die Verhältnisse auf den Intensivstationen anzupassen.

Mit Hilfe der gewonnenen Daten aus dieser und früheren Arbeiten aus dem Arbeitskreis Kunze^[112, 113], soll ein Infusionsregime für die simultane Applikation mehrerer Infusionslösungen über ein gemeinsames Lumen eines ZVKs erstellt werden. Dieses soll dem ärztlichen und pflegerischen Personal in der Intensivmedizin helfen, trotz der unvermeidbaren simultanen Applikation von Infusionslösungen in einem Infusionssystem Inkompatibilitäten zu vermeiden und dadurch die Sicherheit des Patienten zu erhöhen.

3.3 Methoden

3.3.1 Auswahl klinisch relevanter Arzneimittelkombinationen mit Insulin

Zur Auswahl relevanter Arzneimittelkombinationen wurde über einen Zeitraum von vier Wochen eine tägliche Hospitation der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation (A1) und der internistischen Intensivstation (Station 1) im UKSH, Campus Kiel durchgeführt. Durch direkte Beobachtung am Patientenbett wurde erfasst welche Infusionslösungen simultan mit Insulin über ein gemeinsames Lumen des ZVKs verabreicht wurden. Dabei wurden das genaue Leitsystem der Infusionsleitungen und die Infusionsgeschwindigkeiten dokumentiert. Erfasst wurden neben Arzneistofflösungen auch die zugehörigen Trägerlösungen, Lösungen zur Erhaltung des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts und Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung. Medikation, die nicht über einen gemeinsamen ZVK-Schenkel mit Insulin verabreicht wurde, wurde nicht dokumentiert. Zusätzlich wurden weitere Daten aus vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis Kunze in die Entscheidung einbezogen, welche zwischen Januar und September 2010 auf der A1 gewonnen wurden.^[37]

Aus den gewonnenen Daten wurde eine Übersicht aus Arzneimittelkombinationen mit Insulin erstellt. Die Auswahl für die Analytik relevanter Kombinationen erfolgte nach Häufigkeit der aufgetretenen Zweierkombinationen mit Insulin im Hospitationszeitraum und dem Inkompatibilitätspotenzial, welches an den Faktoren pH-Wert der Infusionslösung und dem Vorhandensein reduzierender Gruppen im Arzneistoffmolekül bemessen wurde.

Insuman® rapid hat nach Herstellerangaben einen pH-Wert von 7,4.^[114] Laut Fachinformation „ist zu berücksichtigen, dass neutrale Normalinsuline bei pH-Werten von etwa 4,5 bis 6,5 ausfallen“.^[94] Somit wurden Arzneimittel mit einem niedrigen pH-Wert, die in Kombination mit Insulin einen pH-Wert im kritischen Bereich erreichen könnten, als Arzneimittel mit hohem Inkompatibilitätspotenzial gewertet.

3.3.2 Kompatibilitätsdaten-Recherche

Vor Beginn der eigenen Kompatibilitätsanalytik wurde eine Literaturrecherche zu bereits vorhandenen Kompatibilitätsdaten der ausgewählten Arzneimittel (Kapitel 3.4.1) mit Insulin durchgeführt. Zunächst wurden hierzu die Fachinformationen (s. Kapitel 2.3.1.1) der ausgewählten Arzneimittel studiert, insbesondere der Punkt 6 „Pharmazeutische Angaben“ mit dem Unterpunkt 6.2 „Inkompatibilitäten“.

Zusätzlich wurde das *Handbook on Injectable Drugs* in der 14. Auflage zur Recherche genutzt. Das von Lawrence A. Trissel zusammengestellte Nachschlagewerk enthält die gesammelten Informationen aus 2623 Referenzen zu pharmazeutisch relevanten Angaben zur parenteralen Applikation von Arzneimitteln. Als Referenzen dienen hauptsächlich Primärstudien, ergänzt durch Angaben der Hersteller. Die Wiedergabe der Information erfolgt in Form von Arzneistoffmonographien. In der 14. Auflage sind 372 Arzneistoffe monografiert. Der Aufbau beinhaltet zugelassene Produkte, die den

Arzneistoff enthalten, Applikationshinweise, wie Laufraten und mögliche Applikationswege, Stabilitätsangaben und Lagerungshinweise. Die Monographie enthält zusätzlich Kompatibilitätsdaten unterteilt nach Kompatibilität mit Trägerlösungen, additiver Kompatibilität zweier Arzneistoff in einer Infusionslösung, und Kompatibilität beim Mischen in einer Spritze oder über ein Infusionsleitsystem.^[65] Die in Kapitel 3.4.2 dargestellten Informationen stammen aus der Monografie „Insulin“.

Drei Kompatibilitätsdatenbanken wurden zur Recherche genutzt, darunter die Kompa-Datenbank, Stabilis und Clinical Pharmacology.

Die Kompa-Datenbank ist eine von der Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Bad Homburg) entwickelte Datenbank. Sie enthält die Ergebnisse der Kompatibilitätsprüfung der Produkte der Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Geprüft wurden die Produkte in den Laboren von Fresenius Kabi auf physikalische Kompatibilität.^[115]

Stabilis wird von der französischen Organisation INFOSTAB zur Verfügung gestellt. Über die Wirkstoffsuche lassen sich Informationen zur Stabilität in bestimmten Behältnissen, Lösungsmitteln, Konzentrationen und bei bestimmten Temperaturen finden. Über die Inkompatibilitätensuche kann zu einer Kombination von zwei oder mehr Arzneistoffen nach bekannten Inkompatibilitäten gesucht werden. Angaben zu nachgewiesener Kompatibilität werden nicht dargestellt. Als Referenz ist die Primärliteraturstelle angegeben.^[116]

Clinical Pharmacology ist eine zugangspflichtige, kostenpflichtige Datenbank, die von mehr als 1500 Kliniken in den USA genutzt wird (Stand 2018). Dieser Datenbank können Informationen zu Arzneimittelkompatibilitäten und -inkompatibilitäten von Arzneistoffzweierkombinationen in einer Infusionslösung, in einer Spritze oder über ein Infusionsleitsystem entnommen werden. Die Informationen basieren auf „Trissel’s 2TM Clinical Pharmaceutics Database“. Auch hier wird die Primärquelle zu jeder Information angegeben.^[117]

Zu allen gefundenen Angaben wurden die Primärstudien hinsichtlich der angewandten Methodik zur Kompatibilitätsanalytik und somit der Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Angaben ausgewertet.

Anschließend wurden die Angaben durch eine Literaturrecherche in der Meta-Datenbank PubMed der *United States National Library of Medicine* ergänzt. PubMed erlaubt den Zugriff auf über 28 Millionen Literaturstellen (Stand 2018) aus dem biomedizinischen Bereich aus MEDLINE, einer Datenbank des *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), aus Fachzeitschriften des Bereich Life-Science und E-Books.^[118] Gesucht wurde nach allen publizierten Studien, die Informationen zur physikalischen und/oder chemischen Stabilität und Kompatibilität von Insulin mit mindestens einem der ausgewählten Arzneistoffe enthalten. Dazu wurden die Suchbegriffe „insulin“ in Kombination mit „drug compatibility“,

„drug incompatibility“, „drug stability“, „physical compatibility“, „chemical compatibility“ und „physicochemical compatibility“ verwendet.

3.3.3 Probenvorbereitung

3.3.3.1 Arzneistofflösungen

Im Rahmen dieser Arbeit werden zur besseren Übersichtlichkeit die INN-Bezeichnungen für die entsprechenden Arzneistoffe verwendet. Die Arzneistofflösungen wurden, sofern notwendig, zunächst einzeln entsprechend dem Infusionsstandard der herz- und gefäßchirurgischen Station und der internistischen Intensivstation verdünnt. Die Verdünnungsschritte sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Cernevit® und PIPeracillin/TAZobactam Kabi 4 g/0,5 g liegen als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung vor und mussten zunächst durch Zugabe einer Rekonstitutionsflüssigkeit in die Durchstechflasche rekonstituiert werden. In der stationären Praxis wird dazu Wasser für Injektionszwecke genutzt. WFI wird durch Destillation von gereinigtem oder dem von der zuständigen Behörde festgelegten Anforderungen an Trinkwasser entsprechenden Wasser gewonnen. Wasser für Injektionszwecke (*Aqua ad iniectabilia*) muss entsprechend seiner Monographie im Europäischen Arzneibuch bestimmte Grenzwerte für die mikrobielle Belastung einhalten, als angemessener Wert gelten 10 KBE/100 ml.^[79] *Aqua bidestillata* ist nicht im Europäischen Arzneibuch monografiert. Es wird aus Trinkwasser durch zweifache Destillation gewonnen. Dadurch ist es wie WFI ionenarm. Dies ist wichtig für die Kompatibilitätsanalytik. Es muss allerdings nicht den gleichen mikrobiologischen Anforderungen wie WFI entsprechen. Da die hier hergestellten Proben nur zur Kompatibilitätsanalytik, nicht aber zur parenteralen Anwendung am Menschen bestimmt sind, kann dies vernachlässigt werden. Es wird in der gesamten Analytik *Aqua bidest.* anstelle von Wasser für Injektionszwecke verwendet.

Aminomix®, Glucosteril® 5 %, NITRO Carino Infus und Paracetamol B. Braun Infusionslösung konnten unverdünnt aus ihrem Originalbehältnis für die spätere Kombination mit Insulin entnommen werden.

Cordarex® Injektionslösung und Heparin-Natrium-25.000-ratiopharm® mussten zunächst in Perfusorspritzen gemäß dem Perfusorstandard der A1 verdünnt werden. Der Perfusorstandard ist eine Liste, derer die zuzugebende Menge Arzneistofflösung auf 50 ml und die möglichen Trägerlösungen zu entnehmen sind. Zur Verdünnung in der Perfusorspritze wurde zunächst die benötigte Menge Wirkstofflösung in der Spritze vorgelegt und anschließend mit der Trägerlösung auf 50 ml aufgefüllt. 9 ml Cordarex® Injektionslösung entsprechen dem Inhalt von drei Ampullen, 5 ml Heparin-Natrium-25.000 -ratiopharm® entsprechen einer Ampulle und die benötigte Menge Insuman® rapid 40 I.E./ml Lösung musste zunächst mit einer 3 ml Spritze aus der 10 ml Durchstechflasche entnommen und mittels eines weiblich/weiblich Adapters in die Perfusorspritze überführt werden.

Die Verdünnung von Addaven® und Cernevit® fand zunächst im Messkolben statt. Die Dreifachkombination entsteht durch Zuspritzen von 10 ml Addaven® und 5 ml Cernevit® (nach Rekonstitution) in den 1000 ml Beutel Aminomix®. Die Ranitidin-Injektionslösung wurde direkt in die 500 ml Flasche Sterofundin eingespritzt.

Tabelle 23: Verdünnung der Arzneimittellösungen und resultierende Wirkstoffkonzentration (fehlende Angaben sind Kapitel 3.1.4 zu entnehmen).

| Arzneimittel | wirksame Inhaltsstoffe | Verdünnung | Konzentration |
|--|-------------------------------|--|---------------------------|
| Addaven® | Spurenelemente | 10 ml in 1 l <i>Aqua bidest.</i> | |
| Aminomix® 1 Novum | Aminosäuren | unverdünnt | |
| Cernevit® | Vitamine | Rekonstitution mit 5 ml <i>Aqua bidest.</i> , 5 ml in 1 l <i>Aqua bidest.</i> | |
| Cordarex® Injektionslösung | Amiodaron | 9 ml ad 50 ml mit G 5 % | 9 mg/ml |
| Glucosteril® 5 % | Glucose | unverdünnt | 50 mg/ml |
| Heparin-Natrium-25.000 - ratiopharm® | Heparin | 5 ml ad 50 ml mit NaCl-Lösung 0,9 % | 500 I.E./ml |
| Insuman® rapid 40 I.E./ml | Insulin human | 2,5 ml ad 50 ml mit NaCl-Lösung 0,9 % | 0,07 mg/ml |
| NITRO Carino Infus | Glyceroltrinitrat | unverdünnt | 1 mg/ml |
| Paracetamol B. Braun Infusionslösung | Paracetamol | unverdünnt | 10 mg/ml |
| PIPeracillin/TAZobactam Kabi 4 g/0,5 g | Piperacillin/Tazobactam | Rekonstitution mit 50 ml <i>Aqua bidest.</i> , unverdünnt | 80 mg/ml bzw. 10 mg/ml |
| Ranitidin-ratiopharm® 50 mg/5 ml Injektionslösung | Ranitidin | 5 ml in 500 ml Sterofundin | 0,1 mg/ml |
| Sterofundin ISO Infusionslösung | Sterofundin | unverdünnt | |

3.3.3.2 Arzneimittelkombinationen

Nach der Herstellung der Arzneistofflösungen entsprechend dem Infusionsstandard der Stationen, wurden die Lösungen, wie in Tabelle 24 gezeigt, in drei verschiedenen Konzentrationen mit der Insulinlösung gemischt. Die entsprechende Menge Insulinlösung wurde in einer 50 ml Spritze vorgelegt und mit der zweiten Arzneistofflösung auf das entsprechende Volumen der Spritze aufgefüllt. Nur für die mikroskopischen Untersuchungen wurden die Lösungen, aufgrund der geringen benötigten Probenmenge, in 30 ml Spritzen aufgezogen. Die Arzneimittellösungen, die nicht im ersten Schritt verdünnt werden mussten, wurden direkt aus dem Originalbehältnis entnommen. Arzneistofflösungen, die zunächst in einer Perfusorspritze verdünnt werden mussten, wurden über einen weiblich/weiblich Adapter mit der Insulinlösung-haltigen Perfusorspritze verbunden und in diese überführt. Mischungs- und Verdünnungsverhältnisse in dieser Arbeit sind soweit nicht anders angegeben immer Volumenverhältnisse (v/v).

Tabelle 24: Mischungsverhältnisse und Probenbezeichnungen der Arzneimittelkombinationen.

| Arzneimittel 1 | Arzneimittel 2 | Mischungsverhältnis | | |
|----------------|-----------------------------------|---------------------|------|------|
| | | 1:1 | 1:10 | 10:1 |
| Insulin human | Addaven® | 1a | 1b | 1c |
| | Aminomix® 1 Novum | 2a | 2b | 2c |
| | Cernevit® | 3a | 3b | 3c |
| | Addaven® + Cernevit® in Aminomix® | 4a | 4b | 4c |
| | Amiodaron | 5a | 5b | 5c |
| | Glucose | 6a | 6b | 6c |
| | Heparin | 7a | 7b | 7c |
| | Glyceroltrinitrat | 8a | 8b | 8c |
| | Paracetamol | 9a | 9b | 9c |
| | Piperacillin/Tazobactam | 10a | 10b | 10c |
| | Ranitidin + Sterofundin | 11a | 11b | 11c |
| | Sterofundin | 12a | 12b | 12c |

Die Proben wurden anschließend mit einem Kombi-Stopfen luftdicht verschlossen und bei Raumtemperatur und unter permanentem Lichteinfluss über den Messzeitraum von sieben Tagen gelagert. Dadurch sollen die Lagerungsbedingungen auf der Intensivstation möglichst genau entsprochen werden. Für jede Methode wurde ein separater Satz von Arzneistoffkombinationen hergestellt. Zusätzlich zu den Arzneimittelkombinationen wurden jeweils die reinen Lösungen auf visuelle Veränderungen und pH-Wert Änderungen getestet, um eine Inkompatibilität mit Insulin von einer Instabilität des einzelnen Arzneimittels unterscheiden zu können.

3.3.3.3 Probenentnahme

Da nur sehr geringe Probenmengen entnommen wurden, erfolgte dies nach kurzem Vortexen der Proben in der Perfusorspritze, um sicher zu stellen, dass an dem vorderen Entnahmebereich der Spritze die gleichen Konzentrationsverhältnisse herrschen wie in der restlichen Spritze. Bei der visuellen Analytik und der Bestimmung des pH-Wertes wurden die entnommenen Proben direkt untersucht. Die entnommenen Probenmengen werden in der jeweiligen Methodenbeschreibung genannt. Zur Vermessung mittels HPLC-Analytik und die Versuche in der gelelektrophoretischen Analytik wurden zu jedem Probenzeitpunkt jeweils drei Reaktionsgefäße pro aufgezogener Spritze mit je 500 µl abgefüllt und die Proben zunächst mit flüssigem Stickstoff schockgefroren. Anschließend wurden sie in der -80 °C Kühltruhe gelagert. Die Probenentnahme erfolgte zu den folgenden Zeitpunkten nach dem Zusammenmischen:

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| [t ₀] | direkt nach dem Zusammenmischen |
| [t ₁] | 15 min |
| [t ₂] | 30 min |
| [t ₃] | 1 h |
| [t ₄] | 2 h |
| [t ₅] | 8 h |
| [t ₆] | 24 h |
| [t ₇] | 4 d |
| [t ₈] | 7 d |

3.3.4 Visuelle Analytik

3.3.4.1 Makroskopische visuelle Analytik

Zu den genannten Zeitpunkten wurden die Proben in den Perfusorspritzen und nach Überführung von 1 ml der Lösung in Polystyrolküvetten mit bloßem Auge vor einem schwarzen und einem weißen Hintergrund bei Laborlicht betrachtet. Es wurde auf Gasentwicklung, Verfärbung, Präzipitatbildung und Trübung geprüft.^[50, 119] Konnte keine dieser Veränderungen detektiert werden, so galten die Mischungen nach der Methode der makroskopischen visuellen Analytik als kompatibel. Zusätzlich wurden jeweils 5 ml der Lösung durch einen braunen Polycarbonat-Membranfilter mit einer Porengröße von 0,2 µm filtriert, um Präzipitate auf dunklem Hintergrund besser sichtbar zu machen.

3.3.4.2 Mikroskopische visuelle Analytik

Partikel sind erst ab einer Größe von 100 µm optisch als Trübung wahrnehmbar sofern sie in großer Zahl vorliegen.^[62] Deswegen wurde zusätzlich eine mikroskopische Analyse durchgeführt. Jeweils ein Tropfen der zu untersuchenden Lösung wurde auf einen Objektträger gegeben und mit einem Deckglas bedeckt. Die Proben wurden bei 250 facher Vergrößerung polarisationsmikroskopisch mit dem Leitz Orthoplan Durchlichtmikroskop (Ernst Leitz GmbH, Wetzlar) auf Präzipitatbildung bzw. Kristallwachstum untersucht. Auffällige Proben wurden mit einer aufgesetzten Nikon D80 SLR-Digitalkamera (Nikon Corporation, Japan) dokumentiert. Zur Identifizierung kristalliner Strukturen wurde ein Polarisationsfilter genutzt. Als Positivkontrolle wurde Huminsulin® Basal (NPH) verwendet. Das darin enthaltene NPH-Insulin (Neutrales Protamin-Insulin Hagedorn) entsteht durch Zugabe der Menge des basischen Protamins, die benötigt wird um das saure Insulin (2 Zn²⁺ pro Hexamer, Phosphatpuffer pH 7,3) zu neutralisieren. Es bilden sich einheitliche Insulinkristalle.^[82]

3.3.4.3 UV/VIS-spektroskopische Analytik

Zusätzlich zur makroskopischen und mikroskopischen visuellen Analytik, wurden die Proben mit einem UV/Vis-Spektralphotometer vermessen. Dazu wurde jeweils 1 ml der Probe in eine Polystyrolhalbmikroküvette gegeben und bei zwei unterschiedlichen Wellenlängen mit dem UV-1800-Spektralphotometer (Shimadzu Deutschland GmbH, Duisburg) vermessen. Bei einer Wellenlänge von $\lambda = 420$ nm wurde auf gelbliche Verfärbung der Lösung und bei $\lambda = 550$ nm wurde die Messlösung auf Trübung getestet. Es wurde eine Dreifachbestimmung der Proben durchgeführt, indem die Proben in drei Ansätzen hergestellt wurden und jeder Probenansatz jeweils einfach vermessen wurde. Die erhaltenen Werte wurden gemittelt.

Als kompatibel wurden Arzneimittelkombinationen gewertet, bei denen die Änderungen der Absorption bei $\lambda = 420$ nm nicht mehr als 0,04 Einheiten bzw. bei $\lambda = 550$ nm nicht mehr als 0,01 Einheiten betragen.^[50]

3.3.5 Bestimmung des pH-Wertes

Die Bestimmung des pH-Wertes erfolgte mit Hilfe der HI-1053B pH-Elektrode (HANNA Instruments, USA). Diese pH-Elektrode ist für wässrige Lösungen, aber auch für Systeme mit schlechter Leitfähigkeit, wie halb feste Zubereitungen geeignet. Für die Messung wurden je 3 ml Probe in ein 15 ml Polypropylen-Zentrifugengefäß gegeben und die pH-Elektrode in die Messlösung eingetaucht. Nach einer Äquilibrierzeit von 30 Sekunden wurde der pH-Wert abgelesen und dokumentiert. Auch die zugehörige Umgebungstemperatur wurde dokumentiert, um auszuschließen, dass beobachtete pH-Wert-Änderungen, durch große Temperaturschwankungen bedingt sind und nicht auf Inkompatibilitäten hindeuten. Auch bei der Bestimmung des pH-Wertes wurden drei Probenansätze gemacht und die gemessenen Werte gemittelt. Das pH-Meter wurde vor jeder Messreihe mit Standardpufferlösungen (pH 4,0 und pH 7,0) kalibriert.

Die Arzneistoffkombinationen wurden als kompatibel angesehen, wenn die Änderung des pH-Wertes im Messzeitraum bezogen auf den pH-Wert zum Zeitpunkt t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen) nicht größer als eine pH-Wert-Einheit war.^[37, 60]

3.3.6 HPLC-Analytik

3.3.6.1 Entwicklung und Validierung einer HPLC-Methode

Um die chemische Stabilität von Insulin innerhalb der reinen Insulinlösung und in den Arzneimittelkombinationen zu vermessen, wurde an der Entwicklung einer HPLC-Methode gearbeitet. Dabei wurde die im Europäischen Arzneibuch angegebene Prüfmethode für Insulin human zur Prüfung auf Reinheit, genauer auf Verunreinigung mit einer größeren Molekülmasse als von Insulin, wie folgt modifiziert^[79]:

| | | | |
|-------------------|--|------------|-------------|
| Stationäre Phase | Agilent Poroshell 300SB-C18 2,1 × 75 mm (5 µm) Vorsäule Phenomenex SecurityGuard cartridges C8 4 × 3,0 mm | | |
| Mobile Phase | Eluent A: 16,88 % Essigsäure 99 %, 73,12 % Argininlösung (1 g/l), 10 % Acetonitril (v/v) Eluent B: 13,12 % Essigsäure 99 %, 56,88 % Argininlösung (1 g/l), 30 % Acetonitril (v/v) | | |
| Gradientenprofil | Zeit (min) | | A (%) B (%) |
| | 0,0 | | 95 5 |
| | 0,1 - 10,0 | linear auf | 5 95 |
| | 10,0 - 15,0 | | 5 95 |
| | 15,1 - 16,0 | linear auf | 95 5 |
| | 16,1 - 20,0 | | 95 5 |
| Flussrate | 0,5 ml/min | | |
| Injektionsvolumen | 30 µl | | |
| Detektion | 276 nm | | |

Die Proben der Validierung des Einfrier- und Auftauprozesses sowie die Proben der reinen Insulinlösung über sieben Tagen, der Kombinationen mit Aminomix® 1 Novum im Mischungsverhältnis 1:1 (1a) und 10:1 (1c), mit Glyceroltrinitrat im Mischungsverhältnis 1:1 (6a), mit Glucose im Mischungsverhältnis 1:1 (7a) und 10:1 (7c), mit Paracetamol im Mischungsverhältnis 1:1 (a) und 10:1 (9c), mit Sterofundin im Mischungsverhältnis 1:1 (11a) und mit Ranitidin in Sterofundin im Mischungsverhältnis 1:1 (12a) und 10:1 (12c) wurden mit der HPLC-Anlage 1 „Microbore“ vermessen:

| | |
|-------------|------------------|
| HPLC-Pumpe | Waters 616 |
| Entgaser | Postnova PN 7505 |
| Autosampler | Waters W717plus |
| UV Detektor | Waters W2487 |

Die restlichen Proben wurden mit der HPLC Anlage 2 „Breeze“ vermessen:

| | |
|-------------|-----------------|
| HPLC-Pumpe | Waters 1525 |
| Entgaser | DEGASI® Classic |
| Autosampler | Waters W717plus |
| UV Detektor | Waters W2487 |

Die in flüssigem Stickstoff eingefrorenen und bei - 80 °C gelagerten Proben wurden vor der Injektion einzeln aufgetaut, gevortext und direkt vermessen. Zunächst wurde eine Probe der Ausgangslösung von Insuman® rapid in isotonischer Kochsalzlösung vermessen, um die Stabilität der Ausgangslösung zu bewerten. Anschließend wurden pro Arzneimittelkombination jeweils drei Konzentrationsverhältnisse zu jeweils neun Zeitpunkten vermessen. Pro Konzentrationsverhältnis wurden drei Probenansätze aufgezogen. Jede eingespritzte Probe wurde drei Mal vermessen. Somit wurden insgesamt für jede Arzneimittelkombination 243 Messungen durchgeführt. Lag die gemessene Konzentration des Insulins in der Probe über den Messzeitraum in einem Konzentrationsbereich zwischen 90 und 110 % von der Ausgangskonzentration zum Zeitpunkt t_0 , so wurde Insulin als kompatibel mit dem zweiten eingesetzten Arzneistoff bewertet.^[65, 76, 120]

Die Mischproben mit Amiodaron (5a-c), Heparin (7a-c) und Piperacillin/Tazobactam (10a-c) konnten mit dieser Methode nicht vermessen werden, da die Proben nicht mit der Säule kompatibel waren oder eine Wiederfindung von Insulin in der Mischlösung nicht möglich war

Da die Konzentrationen der Proben der Verdünnung 1:10 mit 7 µg/ml Insulin genau der Bestimmungsgrenze entsprachen bzw. unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen und somit eine Abnahme der Konzentration durch chemische Inkompatibilitätsreaktionen nicht quantifizierbar wäre,

wurden die Proben der 1:10 Verdünnung vor der Vermessung mit Hilfe von Amicon® Ultra Zentrifugalfiltern mit einem Cut-Off von 3000 Da aufkonzentriert. 400 µl Probenlösung wurden dazu bei 14.000 x g für 10 Minuten zentrifugiert und somit das Probenvolumen auf etwa 100 µl reduziert.

3.3.6.2 Validierung der Methode, des Einfrier- und Auftauprozesses sowie der Aufkonzentrierung

Vor Beginn der Messungen wurde eine Validierung der entwickelten HPLC-Methode durchgeführt. Die Präzision und Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Insulingehalts wurde durch 6-fach Vermessung einer Probe der maximalen Konzentration von 70 µg/ml (entsprechend der reinen Insulin-Lösung in 0,9 %iger isotonischer Kochsalzlösung) und der niedrigsten Konzentration von 7 µg/ml (entsprechend der 1:10 Arzneimittelkombinationen) bestimmt. Eine 8-Punkt-Kalibrierung über einen Konzentrationsbereich von 7 - 140 µg/ml wurde durchgeführt. Um nachzuweisen, dass mögliche Reaktionsprodukte mit größerer Molekülmasse als Insulin detektiert werden können, wurde Insulinpulver entsprechend der Angaben im Arzneibuch durch Stehen lassen bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von acht Wochen behandelt.^[79] Eine Lösung (50 µg/ml) des unbehandelten und des behandelten Insulinpulvers in Essigsäure 5 % wurde mittels der entwickelten HPLC-Methode vermessen.

Zur Validierung des Einfrier- und Auftauprozesses wurde eine Lösung von 2,5 ml Insuman® rapid in 47,5 ml NaCl-Lösung 0,9 % zunächst unbehandelt vermessen und anschließend mit Proben mit unterschiedlichen Einfriertechniken, Anzahl an Einfrier- und Auftauzyklen sowie Lagerzeiten verglichen. Proben von unterschiedlichem Volumen wurden ohne Zusatz in flüssigem Stickstoff oder langsam bei -20°C eingefroren. Einem weiteren Probensatz wurde 10 %ige Glycerin-Lösung als Kryoprotektor zugesetzt. Pro Einfriermethode wurden 15 Proben abgefüllt. Jeweils drei davon wurden nach einmaligem, zweimaligem, dreimaligem, fünfmaligem und zehnmaligem Einfrieren und Auftauen vermessen. Zusätzlich wurde die Gefrierstabilität geprüft, indem jeweils fünf Proben jeder Einfriertechnik über vier Wochen gelagert wurden und anschließend mittels HPLC vermessen wurden. Die Methode, die sowohl bei der Stabilität beim wiederholten Einfrierprozess als auch über die Lagerzeit von vier Wochen die geringste Abweichung im Insulingehalt bezogen auf die unbehandelten Proben zeigte, wurde als Einfriermethode zur Vermessung der Arzneimittelkombinationen ausgewählt.

Die Validierung der Aufkonzentrierung mittels Amicon® Ultra Zentrifugalfiltern erfolgte durch Bestimmung des Insulingehalts nach der Zentrifugation von sieben Proben (7 µg/ml) bei gleicher

Einstellung der Zentrifuge (400 µl Probe, 10 min, 14.000 x g). Die Proben wurden jeweils dreifach vermessen und die Standardabweichung der gemittelten Werte verglichen.

3.3.7 Methodenentwicklung zur Detektion gespaltener Disulfidbrückenbindungen

Insulin besteht aus zwei Polypeptidketten (A- und B-Kette), die durch zwei intermolekulare Disulfidbrücken in den Positionen A7-B7 und A20-B19 kovalent miteinander verknüpft sind (s. Kapitel 3.1.3). Laut der Fachinformation von Insuman® rapid darf Insulin nicht mit reduzierenden Substanzen, wie Thiolen und Sulfiten, kombiniert werden.^[94] Diese könnten die Disulfidbrücken unter Bildung der SH-A-Kette und der SH-B-Kette reduktiv spalten. Die Disulfidbrücken sind essentiell für die Aktivität des Insulins.^[121] Deshalb sollte eine Methode entwickelt werden, um eine Spaltung der Disulfidbrücken detektieren zu können.

3.3.7.1 Gelelektrophoretische Analytik

Die Native-PAGE ist eine geeignete Methode um Insulin sowie die Abbauprodukte SH-A- und SH-B-Kette zu analysieren.^[122] Es handelt sich dabei um eine Polyacrylamid Gel-Elektrophorese, deren Trennung auf Größe und Form der Moleküle und der im Molekül vorhandenen Ladungen beruht. Proteine mit einem isoelektrischen Punkt (pI) < 7 wandern zur Anode, Proteine mit einem pI > 7 wandern in den Kathodenpuffer und gehen verloren. Der pI von Insulin wurde mit Hilfe des ExpASY Bioinformatics Resources Portal auf 5,39 berechnet. Die A-Kette hat einen pI von 3,79 und der pI der B-Kette beträgt 6,90.^[93] Die Trennleistung der Native-PAGE ist aufgrund komplexer und sich teils aufhebender Einflüsse, die Ladung, Größe und Form des Moleküls auf das Wanderungsverhalten haben, nicht sehr hoch. Die meist verbreitete Technik ist deshalb die PAGE nach Zusatz von Natriumdodecylsulfat (SDS). SDS ist ein anionisches Detergenz, das an Proteine bindet und die geringe Eigenladung der Proteine überdeckt. Die Trennung im Gel erfolgt nach der Molekülmasse des Proteins.^[123–125] Der Vorteil der Native-PAGE ist, dass das Protein nicht denaturiert wird und dadurch seine physiologische Proteinfaltung intakt bleibt.^[122, 124] In der Detektion des Insulins, seiner Analoga und der reduktiven Spaltprodukte zeigte es eine bessere Auftrennung als eine SDS-PAGE.^[122]

Die Methode und die Zusammensetzung der Lösungen wurde von Fricke (2011) übernommen und nach Chi und Huang (2007) modifiziert.^[122, 126]

Jeweils 20 µl Probe wurden mit 80 µl Probenpuffer gemischt und 30 Minuten bei 37 °C inkubiert.

Zusammensetzung des Probenpuffers:

- 60 mmol/l Tris-Base, pH 6,8
- 10 % (m/v) Glycerol
- 0,01 % Bromphenolblau

Die quantitative Auswertung der Gele erfolgte mit der Software LumiAnalyst 3.1 (Hoffmann-La Roche AG, Basel) über die Farbintensität der Banden.

3.3.7.2 LC/MS/MS-Analytik

Eine Möglichkeit der Detektion intakter bzw. gespaltener Disulfidbrückenbindungen besteht in der Analytik mittels Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit einer Massenspektrometrie (LC/MS/MS). Dazu wurde eine Methode von Thomas (2008)^[131] wie folgt modifiziert:

Massenspektrometer ABSciex QTRAP® 5500-Tripelquadropol mit Elektrosprayionisation

HPLC Shimadzu Nexera XR System

Stationäre Phase Agilent Poroshell 120 EC-C18 2,7 µm (3,0 x 50 mm)

Vorsäule: Phenomenex Security Guard C18-Vorsäule 3 x 4 mm

Mobile Phase A: 0,2 % Essigsäure (v/v)

B: Acetonitril

Flussrate 0,3 ml/min

Injektionsvolumen 5 - 10 µl

Split zum Abfall 0,0 - 3,0 min

13 - 20 min

| Gradientenprofil | Zeit (min) | | A (%) | B (%) |
|------------------|-------------|------------|-------|-------|
| | 0 - 3,0 | | 90 | 10 |
| | 3,1 - 8,0 | linear auf | 35 | 65 |
| | 8,1 - 13,0 | | 35 | 65 |
| | 13,1 - 14,0 | linear auf | 5 | 95 |
| | 14,0 - 17,0 | | 5 | 95 |
| | 17,1 - 18,0 | linear auf | 90 | 10 |
| | 18,0 - 20,0 | | 90 | 10 |

Zur Validierung der Methode wurde Insulinpulver in Essigsäure 5 % gelöst und auf eine Konzentration von 10 µg/ml verdünnt. Die Insulinlösung wurde zusätzlich mit einem Überschuss DTT versetzt und für 5 min bei 95 °C im Wasserbad erhitzt.

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Auswahl klinisch relevanter Arzneimittelkombinationen mit Insulin

Auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation (A1) wurde während der vierwöchigen Hospitationszeit 44 Patienten intravenös Insulin verabreicht. Auf der internistischen Intensivstation (1) erhielten 7 Patienten Insulin über den ZVK. Auf dieser Station wurde Insulin häufiger subkutan appliziert. Bei insgesamt 8 Patienten wurden keine weiteren Arzneimittel über den gleichen Schenkel des ZVKs appliziert. Die maximale Anzahl kombinierter Arzneimittel im Hospitationszeitraum betrug 11 Arzneimittel durch ein gemeinsames ZVK-Lumen. Dies trat bei 2 Patienten auf.

Zusätzliche Daten aus bereits im Arbeitskreis Kunze durchgeführten Inkompatibilitätsstudien von 62 weiteren Patienten wurden hinzugefügt. Die Gesamtzahl der betrachteten Arzneimittelkombinationen betrug 478. Dabei waren neben Insulin 46 weitere Arzneimittel beteiligt. Die Auswahl relevanter Arzneimittel erfolgte im ersten Schritt nach Häufigkeit. Die am häufigsten mit Insulin kombinierten Arzneimittel sind in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 26: Häufigste Arzneimittelkombinationen mit Insulin mit Angabe der Häufigkeit des Auftretens der Kombination, dem pH-Wert des Fertigarzneimittels bzw. der aus den Pulvern nach Herstellerangabe rekonstituierten Lösungen und der Art der Verabreichung. Hervorgehoben sind die Arzneimittel, die in die Kompatibilitätsanalytik einbezogen wurden.

| Kombinationsarzneimittel | Häufigkeit der Kombination | pH-Wert | Verabreicht in/über |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------|
| Kaliumchlorid 7,45 % | 77 | 4,5 - 7,5 ^[132] | Perfusor |
| Sterofundin ISO Infusionslösung | 76 | 5,1 - 5,9 ^[109] | Infusionsbeutel |
| Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm® | 47 | 5,5 - 7,5 ^[133] | Perfusor |
| Aminomix® | 27 | 5,5 - 6,0 ^[104] | Infusionsbeutel |
| Nitrolingual® infus | 19 | 3,0 - 5,5 ^[134] | Perfusor |
| Ranitidin-ratiopharm® Injektionslösung | 19 | 4,5 - 7,0 ^[133] | Sterofundin |
| Addaven® | 19 | 2,5 ^[105] | Aminomix® |
| Cernevit® | 18 | 5,9 ^[106] | Aminomix® |
| Sufenta® | 15 | 4,5 - 7,0 ^[135] | Perfusor |
| HYDROCORTISON 100 mg | 13 | 7,0 - 8,0 ^[136] | Perfusor |

Kaliumchlorid-Lösung wurde aufgrund des niedrig eingestuften Interaktionspotenzials nicht untersucht. Zusätzlich untersucht wurden: Glucosteril® 5%, als häufig vorkommende Trägerlösung mit einem niedrigen pH-Wert von 3,5-6,5^[98] (Häufigkeit der Applikation in Kombination mit Insulin: 11); Cordarex® Injektionslösung mit einem pH-Wert von 3,4-4,5^[137] (Häufigkeit: 2); Paracetamol B. Braun Infusionslösung, da Paracetamol zu 4-Aminophenol hydrolysiert werden kann, welches zu p-Chinonimin oxidiert werden kann und somit ein Potenzial für Redoxreaktionen birgt^[138] (Häufigkeit: 5), sowie Piperacillin/Tazobactam mit einem pH-Wert von 5-7^[139], aufgrund der besonderen Häufigkeit der gemeinsamen Applikation auf Station 1 (insgesamt 8 Mal mit Insulin appliziert, auf der Station 1 bei 2 von 7 Patienten).

Ranitidin wird nur als Kombination mit Sterofundin verabreicht, so dass hier eine Arzneimitteldreierkombination untersucht wird. Addaven® und Cernevit® werden in der klinischen Praxis gemeinsam mit Aminomix® als Trägerlösung verabreicht. Beide Arzneimittel wurden jeweils als Zweierkombination mit Insulin analysiert, wobei als Trägerlösung WFI verwendet wurde und als Arzneimittelviererkombination mit Aminomix® als Trägerlösung.

Somit ergibt sich eine Gesamtanzahl für die Analytik ausgewählter Arzneimittelkombination von 10 Zweierkombinationen, einer Dreierkombination und einer Viererkombination.

3.4.2 Kompatibilitätsdatenreche

Die Ergebnisse der Kompatibilitätsrecherche sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse der Literaturrecherche zu bereits vorhandenen Kompatibilitätsdaten von Insulin mit ausgewählten Arzneistoffen (n. d. = no data: keine Angabe zur Kompatibilität mit Insulin; U = uncertain, Angaben unsicher, widersprüchlich oder dosisabhängig; p = physikalisch; c = chemisch).^[65, 94, 97–101, 104–109, 115–117]

| Kombinations- arzneimittel | Fach- information | Handbook on injectable drugs | Kompa- Datenbank | Stabilis | Clinical Pharmacology |
|------------------------------------|----------------------|--|------------------------------------|--|---|
| Aminosäurehaltige Lösungen | n. d. | kompatibel (p) ^[140] | n. d. | n. d. | n. d. |
| Amiodaron | n. d. | kompatibel (p) ^[119] | n. d. | n. d. | U (p + c) ^[119, 141, 142] |
| Elektrolythaltige Lösungen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Glucose | n. d. | n. d. | kompatibel (p) ^[115] | n. d. | n. d. |
| Glyceroltrinitrat | n. d. | kompatibel (p) ^[119] | n. d. | n. d. | kompatibel (p) ^[119] |
| Heparin | n. d. | kompatibel (p) ^[143] | n. d. | n. d. | U (p) ^[142–144] |
| Paracetamol | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Piperacillin/ Tazobactam | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | inkompatibel (p) ^[145] |
| Ranitidin | n. d. | inkompatibel (p + c) ^[146] | n. d. | kompatibel (p + c) ^[146] | U (p + c) ^[146, 147] |
| Spurenelement- haltige Lösungen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Vitaminhaltige Lösungen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | U (p) ^[147] |

Die Herstellerangaben in den Fachinformationen beziehen sich meist nur auf bekannte Inkompatibilitäten, geben aber keine Informationen darüber ob und auf welche Arzneimittelkombinationen getestet wurde. Somit können nahezu keine Informationen zu kompatiblen Mischungen aus der Fachinformation gewonnen werden. Die Fachinformation von Cernevit® z.B. gibt an, dass keine Inkompatibilitäten bekannt sind, Mischinfusionen aber in der Verantwortung des Arztes liegen.^[106] Viele schließen die Kombination aufgrund fehlender Testung vollständig aus. Die Fachinformation von Aminomix® 1 Novum Infusionslösung gibt z.B. an, dass dem Infusionssystem ohne

vorherige Prüfung auf Kompatibilität keine Substanzen zugesetzt werden dürfen.^[104] Die Fachinformation von Insuman® rapid gibt an, dass Insuman® rapid nur mit Humaninsulinzubereitungen gemischt werden darf. Lösungen, die reduzierende Substanzen wie Thiole oder Sulfite enthalten, dürfen nicht mit Insuman® rapid gemischt werden.^[94] Der völlige Ausschluss von Arzneimittelkombinationen, aufgrund fehlender Daten und die Angabe, dass bisher keine Inkompatibilitäten bekannt sind ohne Angabe zu durchgeführten Testungen, wurde als fehlende Angabe zur Kompatibilität des jeweiligen Arzneimittels mit Insulin gewertet.

Eine 4,25 % Aminosäurelösung wurde durch Athanikar *et al.* (1979) mit Insulin (0,1 I.E./ml) als physikalisch kompatibel getestet, da innerhalb von 24 Stunden bei 5 °C kein Partikelwachstum auftrat.^[140]

Nach Yamashita *et al.* (1996) ist eine 1:1 Mischung aus Amiodaron (4,8 mg/ml) und Insulin (1 I.E./ml) über 24 Stunden anhand von visueller Analytik und pH-Wert-Messungen physikalisch kompatibel. Allerdings wird die Aussage auf in der Studie getesteten Fertigarzneimittel und auf die während der Studie herrschenden Bedingungen beschränkt.^[119] Auch Maqueda-Palau *et al.* (2011) kamen zu dem Ergebnis, dass Amiodaron mit Insulin physikalisch kompatibel ist.^[142] Marcoz *et al.* führten zusätzlich Gehaltsbestimmungen des Amiodarons von 1:1 Mischungen mit Insulin mittels HPLC über 24 Stunden durch und fanden eine konzentrationsabhängige Kompatibilität. Eine Mischung einer Insulinlösung (1 I.E./ml) mit Amiodaron (25 mg/ml) wurde als inkompatibel gewertet, aufgrund einer Abnahme des Amiodarongehalts von über 10 %.^[141]

In der gleichen Studie testen Yamashita *et al.* auch auf die Kompatibilität mit Glyceroltrinitrat (0,2 mg/ml) und kamen unter gleichen Bedingungen zu dem Schluss, dass diese Kombination physikalisch kompatibel ist.^[119]

1977 testen Allen *et al.* eine 1:1 Mischung Heparin (1 I.E./ml) und Insulin (40 I.E./ml) auf physikalische Kompatibilität und bewerten sie als kompatibel.^[144] Auch Smythe *et al.* (1991) untersuchten 1:1 Mischungen von Heparin (60 I.E./ml) mit Insulin (0,2 I.E./ml), die über zwei Stunden keine optische Veränderung und keine Änderung im pH-Wert zeigten und somit als physikalisch kompatibel eingestuft wurden.^[143] Laut Maqueda-Palau *et al.* (2011) bildeten sich in einer Dreierkombination mit Amiodaron Präzipitate.^[142]

Insulin (1 I.E./ml) und Piperacillin/Tazobactam (5 mg/ml; 40 mg/ml) wurden, aufgrund von starkem Partikelwachstum direkt nach dem Mischen, das über vier Stunden Lagerzeit zunahm, als physikalisch inkompatibel gewertet.^[145]

Die physikalische Kompatibilität von Insulin (50 I.E./ml) mit Cernevit® (0,08 ml/ml) ist abhängig von der Zusammensetzung der Stammlösung. Eine Mischung von Insulin (verdünnt in Dextrose 5 %) und

Cernevit® (verdünnt in Dextrose 5 %) wurde durch das Auftreten einer Trübung und Farbveränderungen als physikalisch inkompatibel bewertet.^[147]

Die Angaben der Kompa-Datenbank beziehen sich nur auf die physikalische Kompatibilität. Untersucht wurde eine Mischung aus 500 ml 50 %iger Glucose-Lösung und 1 ml Insulin Lösung 50 I.E./ml.^[115]

In der Studie von Nolan *et al.* (1997) zur Bestimmung der Kompatibilität von Insulin mit Ranitidin wurde eine Abnahme der Insulinkonzentration von über 10 % innerhalb von acht Stunden nach dem Zusammenmischen festgestellt. Diese wurde auf eine Adsorption des Insulins an die aus PVC bestehende Infusionsflasche zurückgeführt, da die Insulinkontrolllösung ohne Zumischung eine noch größere Konzentrationsabnahme zeigte. Die eingesetzte Konzentration betrug 1 I.E./ml Insulin und 0,6-1 mg/ml Ranitidin.^[146] Die Ergebnisse der gleichen Studie wurden von Trissel anders bewertet und aufgrund des Insulinverlust von 9 % in einer Stunde als inkompatibel eingestuft.^[65]

Die Suche auf PubMed ergab folgende Trefferzahlen (Stand 11.06.2015): „insulin“ kombiniert mit „drug compatibility“ 58 Treffer, „drug incompatibility“ 24 Treffer, „drug stability“ 1499 Treffer, „physical compatibility“ 20 Treffer, „chemical compatibility“ 16 Treffer und „physicochemical compatibility“ 4 Treffer. Nach Durchsicht aller Publikationen konnten keine ergänzenden Informationen zur Kompatibilität von Insulin mit den ausgewählten Arzneistoffen zu den in Tabelle 27 dargestellten Ergebnissen gefunden werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nur sehr wenige Daten zur Kompatibilität von Insulin mit anderen Arzneistoffen publiziert wurden. Die Ergebnisse unterschiedlicher Studien sind zum Teil widersprüchlich. Der Aufbau der Studien variiert in den getesteten Fertigarzneimitteln, in denen unterschiedliche Puffer und Hilfsstoffe enthalten sind sowie abweichende pH-Werte vorliegen, den Konzentrationen der Ausgangslösungen, den Mischungsverhältnissen, den Messzeiträumen, den Lagerbedingungen, z.B. in Bezug auf die Temperatur, und den angewendeten analytischen Methoden. Das führt zu abweichenden Angaben zur Kompatibilität bei der Nutzung verschiedener Datenbanken. Überwiegend wurden die Angaben zur Kompatibilität der Arzneistoffzweierkombinationen nur aufgrund physikalischer Prüfungen wie der visuellen Analytik und pH-Wert-Messungen gemacht. Die Ergebnisse der publizierten Studien beziehen sich häufig auf einzelne getestete Konzentrationen, die von den Infusionsstandards der Intensivstationen des UKSHs abweichen und sind somit nicht direkt übertragbar. Dies verdeutlicht den Bedarf weiterer Forschung im Bereich der Kompatibilitätsanalytik.

3.4.3 Visuelle Analytik

3.4.3.1 Makroskopische visuelle Analytik

Die reinen Arzneistofflösungen und die Arzneistoffkombinationen wurden auf Gasentwicklung, Verfärbung, Präzipitatbildung und Trübung geprüft. Betrachtet wurden sowohl die Arzneistofflösungen ohne Zugabe von Insulin sowie die Zweier- und Mehrfachkombinationen mit Insulin. Auffällige Lösungen sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Auffällige Arzneimittellösungen und Kombinationslösungen von Insulin mit anderen Arzneimittellösungen in der makroskopischen visuellen Analytik (h= hours, d = days, - = reine Infusionslösung ohne Zugabe von Insulin).

| Arzneimittel | Mischungsverhältnis | Probenbezeichnung | Veränderung | Zeitpunkt |
|--|---------------------|-------------------|--|-----------|
| Aminomix® 1 Novum | - | 2 | Gelbfärbung | nach 24 h |
| Aminomix® 1 Novum | 1:1 | 2a | Gelbfärbung | nach 24 h |
| Aminomix® 1 Novum | 1:10 | 2b | Gelbfärbung | nach 24 h |
| Aminomix® 1 Novum | 10:1 | 2c | leichte Gelbfärbung | nach 24 h |
| Addaven® + Cernevit® in Aminomix® 1 Novum | - | 4 | Gelbfärbung | nach 24 h |
| Addaven® + Cernevit® in Aminomix® 1 Novum | 1:1 | 4a | Gelbfärbung | nach 24 h |
| Addaven® + Cernevit® in Aminomix® 1 Novum | 1:10 | 4b | Gelbfärbung | nach 24 h |
| Addaven® + Cernevit® in Aminomix® 1 Novum | 10:1 | 4c | Gelbfärbung | nach 24 h |
| Cernevit® | - | 3 | Entfärbung | nach 24 h |
| Cernevit® | 1:1 | 3a | Gelbfärbung | nach 4 d |
| Cernevit® | 1:10 | 3b | Gelbfärbung | nach 4 d |
| Cernevit® | 10:1 | 3c | schwache Gelbfärbung | nach 4 d |
| Amiodaron | - | 5 | leichte Gelbfärbung | nach 4 d |
| Amiodaron | 1:1 | 5a | Gasentwicklung, Trübung und Gelbfärbung | nach 8 h |
| Amiodaron | 1:10 | 5b | leichte Gelbfärbung | nach 4 d |
| Amiodaron | 10:1 | 5c | leichte Gelbfärbung | nach 4 d |
| Piperacillin/Tazobactam | - | 10 | starke Präzipitatbildung | nach 4 d |
| Piperacillin/Tazobactam | 1:10 | 10b | schwache Präzipitatbildung | nach 4 d |

Aminomix® 1 Novum zeigte bei einer Lagerzeit von über 24 Stunden eine gelbe Verfärbung. Nach sieben Tagen ist diese sehr deutlich zu sehen (Abb. 77). Auch die Mischungen mit Insulin (Kombinationen 2a, 2b und 2c) sowie die Dreierkombination aus Addaven® und Cernevit® in Aminomix® 1 Novum und deren Mischungen mit Insulin (Kombinationen 4a, 4b und 4c) verfärben sich bei einer Lagerzeit über 24 Stunden gelblich.



Abbildung 77: Aminomix® 1 Novum Infusionsbeutel, links: zum Zeitpunkt t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen des Doppelkammerbeutels) und rechts: nach sieben Tagen Lagerung bei Raumtemperatur und Laborlicht.

Die reine Cernevit® Lösung in *Aqua bidest.* zeigt zum Zeitpunkt t_0 direkt nach der Herstellung eine starke Gelbfärbung, die sich bei einer Lagerzeit über 24 Stunden entfärbt. Bei den Arzneimittelkombinationslösungen mit Insulin (3a, 3b, und 3c) ist die Gelbfärbung zu Beginn durch das Mischen mit der farblosen Insulinlösung geringer und nimmt ab einer Lagerzeit über 24 Stunden zu.

Die reine Amiodaron-Lösung zeigte bereits zu Beginn eine leichte Gelbfärbung und schien sich nach vier Tagen stärker gelblich gefärbt zu haben, genauso wie die Arzneimittelkombinationen mit Insulin im Verhältnis 1:10 und 10:1 (Probe 5b und 5c). Besonders auffällig war die Mischung mit Insulin im Verhältnis 1:1 (Probe 5a), die bereits nach acht Stunden eine starke Gelbfärbung, eine Gasentwicklung und eine Trübung zeigte, welche nach einer Lagerung von 24 Stunden wieder abnahmen.

Die reine Lösung von Piperacillin/Tazobactam in *Aqua bidest.* zeigte bei einer Lagerung die über vier Tage hinaus ging, eine deutliche nadelförmige Präzipitatbildung, die auch in der 1:10 Kombination von Insulin mit Piperacillin/Tazobactam (10b) zu beobachten war, allerdings schwächer ausgebildet (Abb. 78).

Die Lösungen wurden mikroskopisch näher untersucht, um eventuelle Präzipitatbildungen bei einer Lagerzeit unter vier Tagen zu detektieren, die mit bloßem Auge nicht zu erfassen sind und um Präzipitate in den anderen Mischungsverhältnissen mit Insulin detektieren zu können.

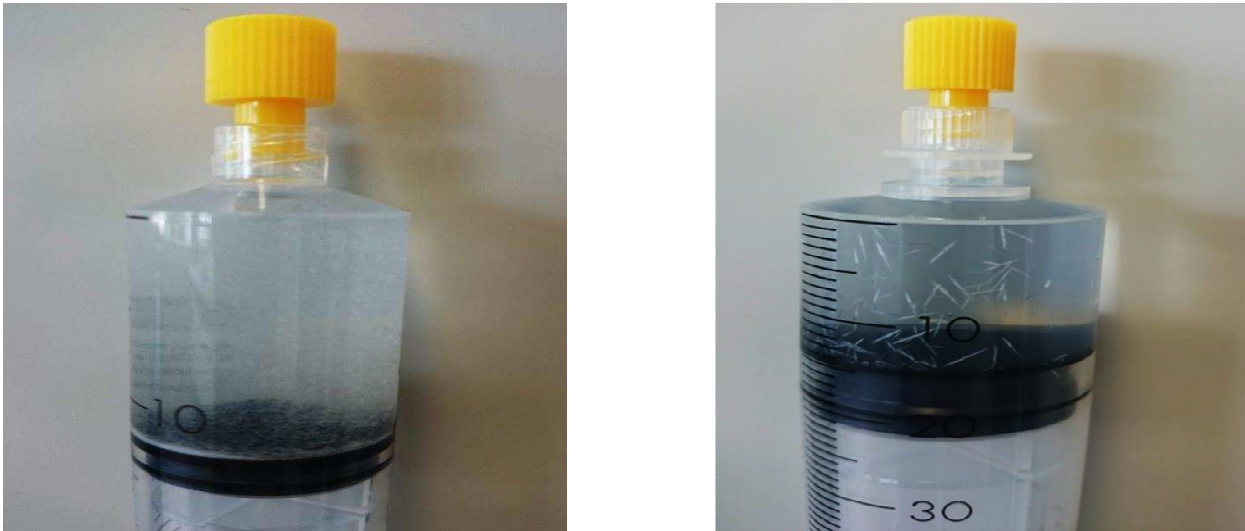


Abbildung 78: Piperacillin/Tazobactam in *Aqua bidest.* nach vier Tagen Lagerzeit bei Raumtemperatur und Laborlicht, links: reines Arzneimittel mit deutlicher Trübung durch große Anzahl gebildeter Präzipitate und rechts: Mischung von Insulin mit Piperacillin/Tazobactam im Mischungsverhältnis 1:10 mit einzelnen nadelförmigen Präzipitaten.

3.4.3.2 Mikroskopische visuelle Analytik

Die mikroskopische Analytik konnte keine weiteren auffälligen Mischungen identifizieren. In Abbildung 79 ist das zur Positivkontrolle verwendete NPH-Insulin gezeigt. Es zeigen sich viele kleine Insulinkristalle mit einer Größe bis zu 10 μm .

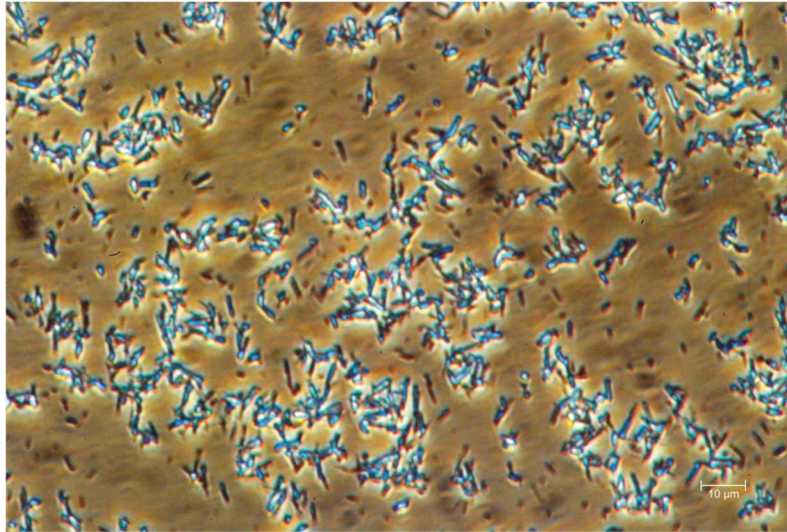


Abbildung 79: Mikroskopische Darstellung von Huminsulin® Basal (NPH) für Pen 3 ml Injektionssuspension der Firma Lilly Deutschland GmbH (Bad Homburg) in 250 facher Vergrößerung.

Abbildung 80 zeigt die nadelförmigen, kristallinen Strukturen, die sich bei einer Lagerung von über 24 Stunden bei Raumtemperatur und Laborlicht bilden. Die Nadeln können eine Länge von 300 μm überschreiten. Auch in der 1:10 Mischung mit Insulin 10b zeigten sich einzelne Nadeln. Die Mischungen 10a und 10c zeigten allerdings auch unter dem Mikroskop kein Kristallwachstum.



Abbildung 80: Mikroskopische Darstellung der Piperacillin/Tazobactam Lösung in *Aqua bidest.* zum Zeitpunkt t_8 bei 100-facher Vergrößerung unter Verwendung von Polarisationsfiltern.

3.4.3.3 UV/Vis-spektroskopische Analytik

Die gemessenen Absorptionen bei einer Wellenlänge von $\lambda = 420$ nm zur Prüfung auf Verfärbung der reinen Arzneimittellösungen ohne Insulinzugabe und der Kombinationen mit Insulin in den drei verschiedenen Mischungsverhältnissen sind in den Tabellen 45 und 46 im Anhang dargestellt. Zur Erhöhung der Übersichtlichkeit sind in der Tabelle 29 nur die Mittelwerte der bestimmten Absorptionen zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 , die Standardabweichung, sowie die größte Abweichung vom Zeitpunkt t_0 Δ_{\max} und der Zeitpunkt des Auftretens von Δ_{\max} abgebildet. Auffällige Proben mit einer Änderung der Absorption von $> 0,04$ Einheiten bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt t_0 wurden hervorgehoben.

Tabelle 29: Mittelwerte der bestimmten Absorptionen gemessen bei einer Wellenlänge von 420 nm zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 , die Standardabweichung der Absorptionen zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 sowie die größte Abweichung vom Zeitpunkt t_0 und der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der größten Abweichung.

| Probenbezeichnung | Absorption bei 420 nm | | |
|--|--------------------------|---|---------------------------|
| | Mittelwert (\bar{X}) | maximale Abweichung von t_0 (Δ_{\max}) | Zeitpunkt Δ_{\max} |
| Insulin | 0,059 ± 0,001 | 0,001 | t_8 |
| Addaven® (1) | 0,063 ± 0,002 | -0,003 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2) | 0,089 ± 0,041 | 0,125 | t_8 |
| Cernevit® (3) | 0,140 ± 0,029 | -0,071 | t_8 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4) | 0,241 ± 0,138 | 0,381 | t_8 |
| Amiodaron (5) | 0,089 ± 0,013 | 0,031 | t_8 |
| Glucose (6) | 0,060 ± 0,000 | 0,001 | t_6 |
| Heparin (7) | 0,060 ± 0,001 | 0,002 | t_5 |
| Glyceroltrinitrat (8) | 0,060 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Paracetamol (9) | 0,103 ± 0,002 | 0,004 | t_6 |
| Piperacillin/Tazobactam (10) | 0,071 ± 0,003 | -0,008 | t_7 |
| Ranitidin in Sterofundin (11) | 0,060 ± 0,001 | -0,002 | t_2 |
| Sterofundin (12) | 0,059 ± 0,001 | -0,002 | t_2 |
| 1:1 Mischung | | | |
| Addaven® (1a) | 0,071 ± 0,007 | 0,019 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2a) | 0,070 ± 0,012 | 0,036 | t_8 |
| Cernevit® (3a) | 0,148 ± 0,081 | 0,213 | t_8 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4a) | 0,151 ± 0,065 | 0,185 | t_8 |
| Amiodaron (5a) | 0,112 ± 0,054 | 0,163 | t_5 |
| Glucose (6a) | 0,060 ± 0,001 | 0,002 | t_8 |
| Heparin (7a) | 0,060 ± 0,001 | 0,002 | t_8 |
| Glyceroltrinitrat (8a) | 0,060 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Paracetamol (9a) | 0,083 ± 0,001 | -0,004 | t_3 |
| Piperacillin/Tazobactam (10a) | 0,071 ± 0,002 | -0,009 | t_7 |
| Ranitidin in Sterofundin (11a) | 0,060 ± 0,001 | -0,002 | t_4 |
| Sterofundin (12a) | 0,059 ± 0,000 | 0,002 | t_8 |

| Probenbezeichnung | Mittelwert (\bar{X}) | maximale Abweichung von t_0 (Δ_{\max}) | Zeitpunkt Δ_{\max} |
|--|--------------------------|---|---------------------------|
| 1:10 Mischung | | | |
| Addaven® (1b) | 0,076 ± 0,007 | 0,022 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2b) | 0,085 ± 0,037 | 0,110 | t_8 |
| Cernevit® (3b) | 0,215 ± 0,157 | 0,430 | t_7 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4b) | 0,204 ± 0,097 | 0,271 | t_8 |
| Amiodaron (5b) | 0,094 ± 0,019 | 0,048 | t_8 |
| Glucose (6b) | 0,060 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |
| Heparin (7b) | 0,059 ± 0,000 | 0,001 | t_3 |
| Glyceroltrinitrat (8b) | 0,059 ± 0,000 | ±0,001 | t_1 |
| Paracetamol (9b) | 0,097 ± 0,001 | ±0,002 | t_4 |
| Piperacillin/Tazobactam (10b) | 0,077 ± 0,005 | -0,017 | t_7 |
| Ranitidin in Sterofundin (11b) | 0,060 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |
| Sterofundin (12b) | 0,059 ± 0,001 | 0,003 | t_7 |
| 10:1 Mischung | | | |
| Addaven® (1c) | 0,060 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |
| Aminomix® 1 Novum (2c) | 0,061 ± 0,002 | 0,007 | t_8 |
| Cernevit® (3c) | 0,080 ± 0,019 | 0,059 | t_8 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4c) | 0,092 ± 0,031 | 0,084 | t_8 |
| Amiodaron (5c) | 0,070 ± 0,010 | 0,024 | t_8 |
| Glucose (6c) | 0,059 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Heparin (7c) | 0,060 ± 0,002 | 0,005 | t_8 |
| Glyceroltrinitrat (8c) | 0,060 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Paracetamol (9c) | 0,065 ± 0,002 | 0,005 | t_8 |
| Piperacillin/Tazobactam (10c) | 0,063 ± 0,001 | 0,004 | t_8 |
| Ranitidin in Sterofundin (11c) | 0,061 ± 0,002 | 0,002 | t_5 |
| Sterofundin (12c) | 0,059 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |

Die UV/Vis-spektroskopische Analytik bestätigt die bereits makroskopisch detektierten farblichen Veränderungen der Lösungen. Eine Abweichung der Absorption > 0,04 Einheiten von der gemessenen Absorption zum Zeitpunkt t_0 zeigen die Proben 2 und 2b Aminomix® 1 Novum und die Insulin-Aminomix® 1 Novum-Kombination im Verhältnis 1:10. Da die Änderung der Absorption der reinen Lösung mit 0,125 Einheiten aber deutlich größer ist als bei der Kombination mit Insulin (0,110 Einheiten), ist die Farbänderung hier eher auf eine Instabilität der Aminomix® 1 Novum-Lösung als auf eine Inkompatibilität mit Insulin zurück zu führen. Die Instabilität der Aminomix® 1 Novum Lösung zeigt sich auch bei der Absorption bei $\lambda = 550$ nm (Tabelle 30), die mit einer maximalen Abweichung von t_0 von 0,012 Einheiten über dem Grenzwert von 0,01 Einheiten liegt.

Auch die Dreifachkombination aus Addaven® und Cernevit® in Aminomix® 1 Novum (4) sowie die Vierfachkombinationen mit Insulin (4a, 4b und 4c) zeigen Absorptionsänderungen > 0,04 Einheiten bei

$\lambda = 420$ nm. Die Proben 4, 4b und 4c zeigen zusätzlich auch eine Absorptionsänderung $> 0,01$ Einheiten bei $\lambda = 550$ nm. Allerdings ist die Absorptionsänderung bezogen auf den Zeitpunkt t_0 sowohl bei 420 nm als auch bei 550 nm (Tabelle 30) in der reinen Dreifachkombination ohne Insulinzumischung am größten, so dass auch hier nicht von einer Inkompatibilität, sondern von einer Instabilität der Dreifachkombination auszugehen ist.

In den Proben der reinen Cernevit®-Lösung (3) in *Aqua bidest.* nahm die Gelbfärbung ab. In den Mischproben mit Insulin (3a, 3b und 3c) ließ sich nach einer leichten Abnahme der Färbung nach 24 Stunden Lagerzeit eine deutliche Zunahme der Absorption bei $\lambda = 420$ nm detektieren. Die Proben 3a, 3b und 3c zeigen zusätzlich eine Absorptionsänderung $> 0,01$ Einheiten bei $\lambda = 550$ nm (Tabelle 30). Die in den Zweierkombinationen mit Insulin auftretenden Veränderungen, die sich in der reinen Cernevit®-Lösung nicht zeigen, lassen auf das Vorliegen einer Inkompatibilität zwischen Insulin und Cernevit® schließen.

Die Proben 5a und 5b (Amiodaron in Kombination mit Insulin), zeigten eine Zunahme der Absorption bei $\lambda = 420$ nm $> 0,04$ Einheiten und bei $\lambda = 550$ nm $> 0,01$ Einheiten (Tabelle 30) und sind damit als inkompatibel zu werten.

Die gemessenen Absorptionen bei einer Wellenlänge von $\lambda = 550$ nm zur Prüfung auf Trübung der reinen Arzneimittellösungen ohne Insulinzugabe und der Kombinationen mit Insulin in den drei verschiedenen Mischungsverhältnissen sind in den Tabellen 47 und 48 im Anhang dargestellt. Zur Erhöhung der Übersichtlichkeit sind in der Tabelle 30 auch nur die Mittelwerte der bestimmten Absorptionen zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 , die Standardabweichung, sowie die größte Abweichung vom Zeitpunkt t_0 Δ_{\max} und der Zeitpunkt des Auftretens von Δ_{\max} abgebildet. Auffällige Proben mit einer Änderung der Absorption von $> 0,01$ Einheiten auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt t_0 wurden hervorgehoben.

Tabelle 30: Mittelwerte der bestimmten Absorptionen bei 550 nm zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 , die Standardabweichungen der Absorptionen zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 sowie die größte Abweichung vom Zeitpunkt t_0 und der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der größten Abweichung.

| Probenbezeichnung | Absorption bei 550 nm | | |
|---|--------------------------|---|---------------------------|
| | Mittelwert (\bar{X}) | maximale Abweichung von t_0 (Δ_{\max}) | Zeitpunkt Δ_{\max} |
| Insulin | 0,433 ± 0,000 | -0,001 | t_2 |
| Addaven® (1) | 0,433 ± 0,001 | 0,002 | t_2 |
| Aminomix® 1 Novum (2) | 0,434 ± 0,004 | 0,012 | t_8 |
| Cernevit® (3) | 0,432 ± 0,000 | 0,001 | t_6 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4) | 0,453 ± 0,030 | 0,072 | t_8 |
| Amiodaron (5) | 0,435 ± 0,004 | 0,009 | t_8 |
| Glucose (6) | 0,432 ± 0,000 | 0,001 | t_6 |
| Heparin (7) | 0,433 ± 0,001 | ±0,001 | t_3 |
| Glyceroltrinitrat (8) | 0,432 ± 0,001 | 0,002 | t_8 |
| Paracetamol (9) | 0,453 ± 0,001 | 0,003 | t_6 |
| Piperacillin/Tazobactam (10) | 0,439 ± 0,003 | -0,008 | t_7 |
| Ranitidin in Sterofundin (11) | 0,432 ± 0,001 | -0,002 | t_2 |
| Sterofundin (12) | 0,433 ± 0,001 | -0,002 | t_2 |
| 1:1 Mischung | | | |
| Addaven® (1a) | 0,438 ± 0,004 | 0,011 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2a) | 0,433 ± 0,001 | 0,004 | t_8 |
| Cernevit® (3a) | 0,461 ± 0,059 | 0,162 | t_8 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4a) | 0,433 ± 0,001 | 0,002 | t_4 |
| Amiodaron (5a) | 0,459 ± 0,034 | 0,103 | t_5 |
| Glucose (6a) | 0,433 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |
| Heparin (7a) | 0,433 ± 0,001 | 0,002 | t_6 |
| Glyceroltrinitrat (8a) | 0,433 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Paracetamol (9a) | 0,444 ± 0,001 | -0,004 | t_2 |
| Piperacillin/Tazobactam (10a) | 0,438 ± 0,002 | -0,006 | t_7 |
| Ranitidin in Sterofundin (11a) | 0,432 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |
| Sterofundin (12a) | 0,432 ± 0,001 | 0,002 | t_8 |
| 1:10 Mischung | | | |
| Addaven® (1b) | 0,440 ± 0,004 | 0,012 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2b) | 0,433 ± 0,003 | 0,009 | t_8 |
| Cernevit® (3b) | 0,491 ± 0,113 | 0,300 | t_7 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4b) | 0,442 ± 0,016 | 0,045 | t_8 |
| Amiodaron (5b) | 0,437 ± 0,004 | 0,010 | t_8 |
| Glucose (6b) | 0,432 ± 0,000 | 0,001 | t_7 |
| Heparin (7b) | 0,432 ± 0,000 | 0,000 | t_1 |
| Glyceroltrinitrat (8b) | 0,432 ± 0,000 | ±0,001 | t_8 |
| Paracetamol (9b) | 0,450 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |
| Piperacillin/Tazobactam (10b) | 0,440 ± 0,004 | -0,015 | t_8 |
| Ranitidin in Sterofundin (11b) | 0,432 ± 0,001 | ±0,001 | t_1 |
| Sterofundin (12b) | 0,433 ± 0,001 | 0,002 | t_7 |

| Probenbezeichnung | Mittelwert (\bar{X}) | maximale Abweichung von t_0 (Δ_{\max}) | Zeitpunkt Δ_{\max} |
|---|--------------------------|---|---------------------------|
| 10:1 Mischung | | | |
| Addaven® (1c) | 0,433 ± 0,000 | ±0,001 | t_1 |
| Aminomix® 1 Novum (2c) | 0,433 ± 0,002 | 0,003 | t_8 |
| Cernevit® (3c) | 0,439 ± 0,015 | 0,040 | t_8 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix®(4c) | 0,441 ± 0,016 | 0,047 | t_8 |
| Amiodaron (5c) | 0,434 ± 0,002 | 0,005 | t_8 |
| Glucose (6c) | 0,433 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Heparin (7c) | 0,433 ± 0,001 | -0,002 | t_8 |
| Glyceroltrinitrat (8c) | 0,433 ± 0,000 | -0,001 | t_2 |
| Paracetamol (9c) | 0,436 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Piperacillin/Tazobactam (10c) | 0,434 ± 0,001 | 0,003 | t_8 |
| Ranitidin in Sterofundin (11c) | 0,433 ± 0,001 | 0,003 | t_6 |
| Sterofundin (12c) | 0,433 ± 0,001 | -0,002 | t_6 |

Die Proben 1a und 1b (Kombinationen von Insulin mit Addaven® in *Aqua bidest.*) wiesen eine Zunahme der Absorption bei $\lambda = 550 \text{ nm} > 0,01$ Einheit auf und galten somit als inkompatibel.

In der Probe 10b (Insulin mit Piperacillin/Tazobactam im Verhältnis 1:10) nahm die Absorption bei $\lambda = 550 \text{ nm}$ um 0,015 Einheiten zu. Die Probe wäre somit als inkompatibel anzusehen. Allerdings wurde bereits bei der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der reinen Piperacillin/Tazobactam-Lösung und der Probe 10b eine Bildung von nadelförmigen Kristallen detektiert, die zu einer Erhöhung der Absorption bei $\lambda = 550 \text{ nm}$ geführt haben könnten. In den vorhergehenden visuellen Untersuchungen trat eine deutlich ausgeprägtere Präzipitatbildung in der reinen Piperacillin/Tazobactam-Lösung auf, als in der Mischlösung mit Insulin, wodurch auf eine Instabilität der Piperacillin/Tazobactam-Lösung statt eine Inkompatibilität mit Insulin geschlossen wurde.

3.4.4 Bestimmung des pH-Wertes

In Tabelle 31 sind die Mittelwerte der gemessenen pH-Werte zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 und die Standardabweichungen sowie die größte Abweichung vom Zeitpunkt t_0 Δ_{\max} und der Zeitpunkt des Auftretens von Δ_{\max} abgebildet. Auffällige Proben mit einer Änderung des pH-Wertes um mehr als eine pH-Wert-Einheit bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt t_0 wurden hervorgehoben. Die vollständigen gemessenen pH-Werte sind im Anhang in den Tabellen 49 und 50 dargestellt.

Tabelle 31: Mittelwerte der bestimmten pH-Werte zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 , die Standardabweichungen der pH-Werte zu den Zeitpunkten t_0 bis t_8 sowie die größte Abweichung vom Zeitpunkt t_0 und der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der größten Abweichung.

| Probenbezeichnung | pH-Wert | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---|---------------------------|
| | Mittelwert (\bar{X}) | maximale Abweichung von t_0 (Δ_{\max}) | Zeitpunkt Δ_{\max} |
| Insulin | 7,01 ± 0,03 | -0,08 | t_8 |
| Addaven® (1) | 4,33 ± 0,16 | 0,34 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2) | 5,63 ± 0,01 | ± 0,01 | t_1 |
| Cernevit® (3) | 5,98 ± 1,16 | -2,44 | t_8 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4) | 5,61 ± 0,02 | -0,05 | t_8 |
| Amiodaron (5) | 3,69 ± 0,11 | -0,26 | t_8 |
| Glucose (6) | 4,08 ± 0,06 | -0,11 | t_7 |
| Heparin (7) | 5,75 ± 0,08 | 0,24 | t_8 |
| Glyceroltrinitrat (8) | 3,57 ± 0,05 | -0,11 | t_2 |
| Paracetamol (9) | 5,29 ± 0,01 | -0,03 | t_2 |
| Piperacillin/Tazobactam (10) | 5,38 ± 0,06 | -0,17 | t_6 |
| Ranitidin in Sterofundin (11) | 5,30 ± 0,01 | 0,03 | t_8 |
| Sterofundin (12) | 5,30 ± 0,01 | 0,02 | t_8 |
| 1:1 Mischung | | | |
| Addaven® (1a) | 6,73 ± 0,12 | 0,30 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2a) | 5,71 ± 0,01 | 0,02 | t_2 |
| Cernevit® (3a) | 6,56 ± 0,44 | -1,06 | t_8 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix®(4a) | 5,69 ± 0,03 | -0,05 | t_8 |
| Amiodaron (5a) | 4,88 ± 0,29 | -0,74 | t_8 |
| Glucose (6a) | 6,58 ± 0,06 | -0,16 | t_8 |
| Heparin (7a) | 6,85 ± 0,09 | 0,23 | t_5 |
| Glyceroltrinitrat (8a) | 6,10 ± 0,07 | 0,15 | t_5 |
| Paracetamol (9a) | 5,23 ± 0,01 | ± 0,01 | t_2 |
| Piperacillin/Tazobactam (10a) | 5,42 ± 0,39 | -0,95 | t_8 |
| Ranitidin in Sterofundin (11a) | 5,35 ± 0,02 | 0,07 | t_8 |
| Sterofundin (12a) | 5,35 ± 0,01 | 0,03 | t_8 |

| Probenbezeichnung | Mittelwert (\bar{X}) | maximale Abweichung von t_0 (Δ_{\max}) | Zeitpunkt Δ_{\max} |
|--|--------------------------|---|---------------------------|
| 1:10 Mischung | | | |
| Addaven® (1b) | 5,47 ± 0,23 | 0,67 | t_8 |
| Aminomix® 1 Novum (2b) | 5,65 ± 0,01 | -0,02 | t_8 |
| Cernevit® (3b) | 5,85 ± 1,10 | -2,98 | t_7 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix® (4b) | 5,63 ± 0,03 | -0,05 | t_8 |
| Amiodaron (5b) | 3,97 ± 0,12 | -0,32 | t_8 |
| Glucose (6b) | 5,15 ± 0,19 | -0,56 | t_1 |
| Heparin (7b) | 6,35 ± 0,14 | 0,33 | t_2 |
| Glyceroltrinitrat (8b) | 3,81 ± 0,03 | -0,07 | t_1 |
| Paracetamol (9b) | 5,26 ± 0,02 | -0,04 | t_3 |
| Piperacillin/Tazobactam (10b) | 5,39 ± 0,25 | -0,62 | t_7 |
| Ranitidin in Sterofundin (11b) | 5,31 ± 0,01 | 0,04 | t_8 |
| Sterofundin (12b) | 5,31 ± 0,01 | 0,03 | t_8 |
| 10:1 Mischung | | | |
| Addaven® (1c) | 6,96 ± 0,03 | -0,07 | t_3 |
| Aminomix® 1 Novum (2c) | 5,87 ± 0,01 | 0,03 | t_6 |
| Cernevit® (3c) | 6,93 ± 0,10 | -0,22 | t_7 |
| Addaven®, Cernevit®, Aminomix®(4c) | 5,85 ± 0,03 | 0,05 | t_1 |
| Amiodaron (5c) | 5,55 ± 0,40 | -1,01 | t_8 |
| Glucose (6c) | 6,95 ± 0,04 | -0,11 | t_8 |
| Heparin (7c) | 6,94 ± 0,06 | -0,10 | t_2 |
| Glyceroltrinitrat (8c) | 6,89 ± 0,03 | -0,08 | t_8 |
| Paracetamol (9c) | 5,84 ± 0,03 | 0,09 | t_6 |
| Piperacillin/Tazobactam (10c) | 6,18 ± 0,62 | -1,50 | t_8 |
| Ranitidin in Sterofundin (11c) | 5,76 ± 0,13 | 0,39 | t_8 |
| Sterofundin (12c) | 5,67 ± 0,03 | 0,08 | t_8 |

In der Probe der reinen Cernevit® in *Aqua bidest.*-Lösung (Probe 3) sowie in den Mischlösungen mit Insulin im Verhältnis 1:1 und 1:10 (Proben 3a und 3b) wurde eine pH-Wert Abweichungen > 1 pH-Einheit vom Ausgangswert gemessen. Dies deckt sich mit den in der UV/Vis-spektroskopischen Analytik bestimmten Werten. Die Mischungen von Cernevit® mit Insulin sind basierend auf dem festgelegten Grenzwert inkompatibel.

Auch die Mischprobe 5c aus Insulin mit Amiodaron im Verhältnis 10:1 zeigt eine pH-Wert Änderung > 1 pH-Einheit und gilt somit als inkompatibel. Die Zweierkombinationen von Insulin mit Amiodaron waren auch bereits bei der UV/Vis-spektroskopischen Analytik auffällig.

In der Probe im Verhältnis 10:1 von Insulin mit Piperacillin/Tazobactam (10c) wurde eine pH-Wert-Änderung > 1 Einheit detektiert. Auch die Proben 10a und 10b zeigten pH-Wert-Änderungen von > 0,5 Einheiten bezogen auf den Ausgangs-pH-Wert zum Zeitpunkt t_0 , während die reine

Piperacillin/Tazobactam-Lösung nur eine Änderung von nur 0,17 Einheiten zeigt. Beruhend auf den Ergebnissen der pH-Wert-Messungen werden die Mischungen von Piperacillin/Tazobactam mit Insulin als inkompatibel eingestuft.

3.4.5 HPLC-Analytik

3.4.5.1 Ergebnisse der Validierung und Kalibrierung

In Tabelle 32 sind die Ergebnisse der Kalibrierung mit Insulin unter Nutzung der zwei unterschiedlichen HPLC-Anlagen „Microbore“ und „Breeze“ dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse der Kalibrierung der Bestimmung des Gehalts von Insulin mittels zwei HPLC-Anlagen: Anlage 1 „Microbore“ und Anlage 2 „Breeze“.

| | Retentionszeit | Kalibrierbereich | Korrelationskoeffizient | Bestimmungsgrenze |
|-----------|--------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| Microbore | 10,9 min ± 0,2 min | 7 - 140 µg/ml | 0,9962 | 7 µg/ml |
| Breeze | 14,0 min ± 0,2 min | 7 - 140 µg/ml | 0,9957 | 14 µg/ml |

Bei der Bestimmung der Präzision der 70 µg/ml Lösung ergab sich ein Variationskoeffizient von 1,3 % unter Nutzung der Anlage „Microbore“ und 0,36 % unter Nutzung der Anlage „Breeze“. Die Bestimmung der Präzision der 7 µg/ml Lösung ergab einen Variationskoeffizienten von 23,7 % unter Nutzung der Anlage „Microbore“. Unter Nutzung der Anlage „Breeze“ wurde die Präzision der 7 µg/ml nicht bestimmt, da die Probenlösungen mit der entsprechenden Konzentration (1:10 Kombinationen) vor der Vermessung aufkonzentriert wurden.

In Abbildung 81 ist das Ergebnis der Vermessung des Insulinpulvers gezeigt, das für acht Wochen bei Raumtemperatur gelagert und anschließend in Essigsäure 2 % gelöst wurde. Entsprechend der Angaben im Europäischen Arzneibuch wird erwartet, dass die Lagerung bei Raumtemperatur zu einer Bildung von Verunreinigungen mit Molekülmassen, die größer sind als die von Insulin human, führte.^[79] Diese konnten getrennt von Insulin im Chromatogramm nachgewiesen werden.

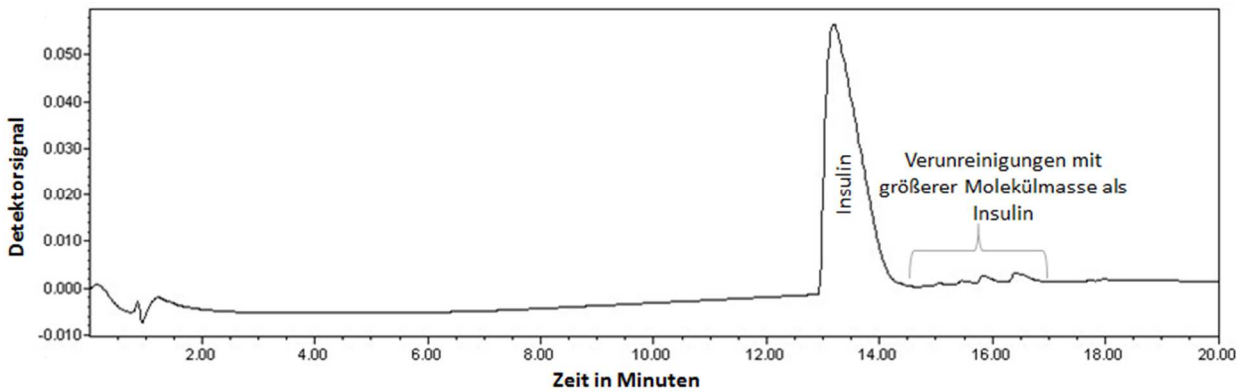


Abbildung 81: Chromatogramm der Vermessung von Insulinpulver (acht Wochen gelagert bei Raumtemperatur) gelöst in Essigsäure 2 % (0,5 mg/ml) mittels HPLC.

3.4.5.2 Validierung der Methode, des Einfrier- und Auftauprozesses sowie der Aufkonzentrierung

Zum Einfrieren der Proben wurde die Methode des Einfrierens in flüssigem Stickstoff ohne Zusatz eines Kryoprotektors und die anschließende Lagerung bei -80 °C gewählt. Das Ergebnis der Validierung des Einfrier- und Auftauprozesses ist in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: Ergebnisse der Validierung des Einfrier- und Auftauprozesses einer Lösung von 2,5 ml Insuman® rapid in 47,5 ml NaCl-Lösung 0,9 %. Angabe des prozentualen Insulingehalts nach 1, 2, 3, 5 und 10 Einfrierzyklen und 4 Wochen Lagerzeit bei -80 °C bezogen auf den Insulingehalt der unbehandelten Probe. Die Werte wurden aus einer Dreifachbestimmung gemittelt.

| | 1 Zyklus | 2 Zyklen | 3 Zyklen | 5 Zyklen | 10 Zyklen | 4 Wochen |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Insulingehalt in % | 104,75 | 105,03 | 102,76 | 101,93 | 95,40 | 100,21 |

Die Bestimmung des Insulingehalts nach der Aufkonzentrierung mit Hilfe von Amicon® Ultra-0.5 Ultrazentrifugalfiltern unter gleichbleibenden Bedingungen von sechs Proben mit einem Ausgangsgehalt von 7 µg/ml ergab einen Variationskoeffizienten von 11,23 %. Der hohe Variationskoeffizient muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

3.4.5.3 Ergebnisse der bestimmten Insulinkonzentrationen in Arzneistoffmischungen

In Abbildung 82 ist der Insulingehalt einer Probe von 2,5 ml Insuman® rapid in 47,5 ml Natriumchlorid-Lösung 0,9 % über einen Zeitraum von sieben Tagen dargestellt. Die Werte sind Mittelwerte der Dreifachbestimmung von drei separat aufgezogenen Proben. Die Konzentration an Insulin bleibt über den Messzeitraum zwischen 90 und 110 %. Insulin in Natriumchlorid-Lösung 0,9 % gilt somit bei Lagerung in einer Perfusorspritze bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss als stabil.

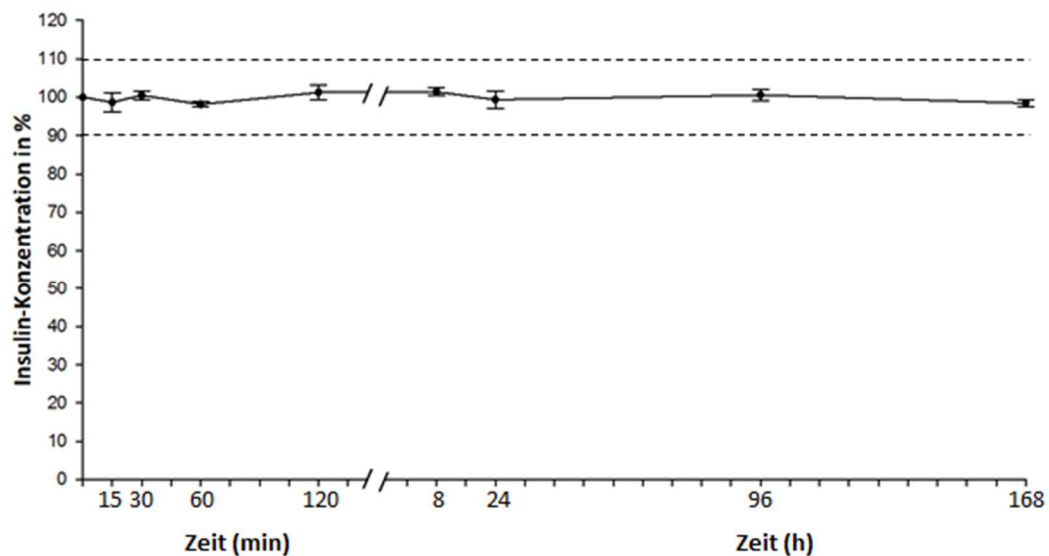


Abbildung 82: Stabilität von Insulin über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Der Insulingehalt der vermessenen Arzneimittelkombinationen zu den Zeitpunkten t_1 bis t_8 ist in Tabelle 34 dargestellt. Die Anfangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (t_0) entspricht 100 %. Der Insulingehalt der anderen Zeitpunkte bezieht sich auf den Gehalt zum Zeitpunkt t_0 . Inkompatible Mischungen wurden hervorgehoben.

Tabelle 34: Ergebnisse der Bestimmung des prozentualen Insulingehalts in ausgewählten Arzneimittelkombinationen bezogen auf den zum Zeitpunkt t_0 bestimmten Insulingehalt. Angegeben sind die Mittelwerte aus drei Messungen und die zugehörigen Standardabweichungen in %.

| Kombination | Insulingehalt in % bezogen auf den Gehalt zum Zeitpunkt t_0 | | | | | | | | |
|-------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | t_0 | t_1 | t_2 | t_3 | t_4 | t_5 | t_6 | t_7 | t_8 |
| 1:1 | | | | | | | | | |
| 1a | 100,0 ± 0,0 | 96,1 ± 4,8 | 98,4 ± 0,1 | 105,2 ± 0,7 | 98,2 ± 0,6 | 108,7 ± 2,8 | 98,3 ± 2,5 | 95,5 ± 6,2 | 83,8 ± 4,0 |
| 2a | 100,0 ± 0,0 | 98,0 ± 2,3 | 94,7 ± 9,1 | 93,9 ± 7,1 | 95,8 ± 4,8 | 91,4 ± 4,1 | 91,8 ± 3,6 | 88,6 ± 6,2 | 83,7 ± 7,6 |
| 3a | 100,0 ± 0,0 | 94,3 ± 9,0 | 93,6 ± 6,1 | 93,0 ± 3,5 | 90,5 ± 3,3 | 91,3 ± 7,3 | 70,5 ± 6,1 | 47,2 ± 4,5 | 18,2 ± 1,8 |
| 4a | 100,0 ± 0,0 | 98,2 ± 3,0 | 96,7 ± 2,8 | 96,5 ± 2,0 | 96,3 ± 0,4 | 94,4 ± 0,4 | 91,6 ± 2,3 | 88,9 ± 3,7 | 85,0 ± 4,5 |
| 6a | 100,0 ± 0,0 | 99,6 ± 2,4 | 96,8 ± 1,5 | 97,4 ± 1,4 | 93,5 ± 4,8 | 91,5 ± 2,4 | 88,1 ± 2,6 | 82,9 ± 3,7 | 80,7 ± 3,2 |
| 8a | 100,0 ± 0,0 | 94,6 ± 3,9 | 92,7 ± 4,3 | 94,6 ± 5,7 | 92,5 ± 3,5 | 92,2 ± 4,5 | 94,3 ± 6,2 | 89,3 ± 10,7 | 85,5 ± 8,1 |
| 9a | 100,0 ± 0,0 | 98,8 ± 2,1 | 99,8 ± 3,2 | 99,6 ± 2,7 | 98,6 ± 2,3 | 97,7 ± 1,0 | 97,8 ± 5,9 | 96,0 ± 6,0 | 95,1 ± 4,2 |
| 11a | 100,0 ± 0,0 | 95,4 ± 5,7 | 96,4 ± 6,9 | 92,9 ± 4,8 | 94,6 ± 3,0 | 96,7 ± 1,3 | 93,4 ± 0,8 | 93,2 ± 3,8 | 95,3 ± 1,6 |
| 12a | 100,0 ± 0,0 | 99,4 ± 1,5 | 97,7 ± 3,6 | 99,6 ± 2,5 | 99,0 ± 1,0 | 97,0 ± 1,6 | 100,3 ± 1,1 | 98,8 ± 1,5 | 95,6 ± 1,2 |
| 1:10 | | | | | | | | | |
| 1b | 100,0 ± 0,0 | 90,1 ± 20,9 | 84,8 ± 35,3 | 70,0 ± 16,5 | 66,0 ± 20,5 | 76,2 ± 26,2 | 70,1 ± 9,8 | 68,7 ± 7,6 | 51,9 ± 10,0 |
| 2b | 100,0 ± 0,0 | 84,1 ± 11,2 | 82,1 ± 12,2 | 85,7 ± 22,8 | 90,0 ± 19,5 | 89,9 ± 21,7 | 78,9 ± 10,7 | 79,5 ± 12,8 | 49,7 ± 7,3 |
| 3b | 100,0 ± 0,0 | 90,4 ± 10,9 | 89,5 ± 8,6 | 83,2 ± 3,3 | 78,0 ± 15,7 | 62,4 ± 12,7 | 44,2 ± 14,0 | 48,2 ± 19,7 | 6,8 ± 4,3 |
| 4b | 100,0 ± 0,0 | 96,2 ± 3,9 | 91,9 ± 14,9 | 97,3 ± 23,5 | 87,4 ± 20,1 | 86,0 ± 14,6 | 86,1 ± 25,2 | 82,3 ± 19,3 | 60,3 ± 22,9 |

KOMPATIBILITÄTSANALYTIK VON INSULIN HUMAN MIT ANDEREN PARENTERALIA
ERGEBNISSE

| | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ | t ₆ | t ₇ | t ₈ |
|-------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 6b | 100,0 ± 0,0 | 107,0 ± 22,3 | 115,2 ± 10,3 | 104,8 ± 35,0 | 117,6 ± 30,5 | 90,5 ± 23,6 | 122,3 ± 5,8 | 93,1 ± 20,6 | 101,4 ± 13,9 |
| 8b | 100,0 ± 0,0 | 91,9 ± 5,3 | 95,7 ± 4,6 | 86,9 ± 15,4 | 99,2 ± 7,5 | 96,1 ± 10,1 | 97,5 ± 6,4 | 98,8 ± 2,2 | 84,6 ± 6,0 |
| 9b | 100,0 ± 0,0 | 98,6 ± 3,3 | 94,5 ± 1,0 | 85,7 ± 10,8 | 89,0 ± 13,9 | 90,4 ± 10,2 | 84,1 ± 6,7 | 74,5 ± 2,3 | 62,5 ± 8,3 |
| 11b | 100,0 ± 0,0 | 95,0 ± 3,7 | 93,4 ± 8,0 | 91,0 ± 1,6 | 92,5 ± 3,4 | 95,7 ± 7,5 | 87,5 ± 4,3 | 82,1 ± 7,5 | 68,5 ± 10,9 |
| 12b | 100,0 ± 0,0 | 94,5 ± 5,9 | 87,6 ± 5,4 | 86,9 ± 6,9 | 88,1 ± 5,0 | 82,3 ± 3,2 | 79,1 ± 3,7 | 73,1 ± 4,7 | 67,7 ± 1,8 |
| 10:1 | | | | | | | | | |
| 1c | 100,0 ± 0,0 | 94,5 ± 3,5 | 101,2 ± 2,5 | 98,5 ± 4,9 | 91,8 ± 3,4 | 97,7 ± 0,7 | 95,2 ± 3,9 | 96,0 ± 5,1 | 94,0 ± 6,6 |
| 2c | 100,0 ± 0,0 | 101,5 ± 2,5 | 99,7 ± 0,7 | 98,4 ± 2,1 | 94,4 ± 6,7 | 97,2 ± 1,8 | 98,0 ± 0,6 | 96,3 ± 1,3 | 94,4 ± 0,8 |
| 3c | 100,0 ± 0,0 | 98,9 ± 1,8 | 97,4 ± 2,2 | 97,1 ± 1,2 | 96,8 ± 2,2 | 95,7 ± 2,3 | 92,2 ± 3,1 | 82,6 ± 1,9 | 71,3 ± 4,9 |
| 4c | 100,0 ± 0,0 | 99,7 ± 2,8 | 99,5 ± 1,5 | 98,6 ± 0,6 | 98,9 ± 1,7 | 99,0 ± 1,1 | 97,9 ± 3,7 | 81,9 ± 2,5 | 54,4 ± 10,7 |
| 6c | 100,0 ± 0,0 | 100,1 ± 1,4 | 99,4 ± 1,6 | 99,0 ± 2,2 | 100,7 ± 2,3 | 99,8 ± 2,5 | 96,1 ± 5,9 | 95,0 ± 0,6 | 91,4 ± 0,9 |
| 8c | 100,0 ± 0,0 | 100,5 ± 0,7 | 99,9 ± 0,9 | 99,7 ± 0,5 | 98,6 ± 1,0 | 97,3 ± 0,5 | 95,8 ± 1,2 | 94,4 ± 0,4 | 93,2 ± 1,1 |
| 9c | 100,0 ± 0,0 | 99,1 ± 1,3 | 101,3 ± 3,2 | 102,5 ± 2,3 | 100,9 ± 1,1 | 101,1 ± 2,7 | 101,6 ± 2,4 | 101,1 ± 1,5 | 102,9 ± 5,9 |
| 11c | 100,0 ± 0,0 | 100,5 ± 1,2 | 100,5 ± 1,1 | 100,6 ± 1,4 | 101,8 ± 2,9 | 102,0 ± 1,9 | 100,8 ± 1,3 | 99,4 ± 0,6 | 97,5 ± 1,6 |
| 12c | 100,0 ± 0,0 | 99,5 ± 0,5 | 99,6 ± 0,8 | 99,1 ± 1,3 | 98,7 ± 0,5 | 98,8 ± 1,3 | 97,6 ± 1,3 | 96,0 ± 1,0 | 95,2 ± 0,7 |

Als kompatibel wurden Arzneimittelkombinationen betrachtet, deren Insulingehalt über den Messzeitraum innerhalb des Grenzbereichs von 90 -110 % lag.^[65, 76, 120, 120] Die 1:10 Verdünnungen wurden vor der Vermessung unter Nutzung von Ultrazentrifugalfiltern aufkonzentriert. Bei der Validierung der Aufkonzentrierung wurde ein Variationskoeffizient von 11,23 % bestimmt. Aufgrund der erhöhten Unsicherheit der Richtigkeit der bestimmten Werte, wurde der tolerierte Grenzbereich bei der Vermessung der 1:10 Konzentrationen auf 80-120 % des Ausgangsgehalts ausgeweitet.

Insgesamt konnte Insulin in 12 der 27 untersuchten Arzneimittelkombinationen als kompatibel mit den in der Kombination enthaltenen Arzneimitteln beurteilt werden. In den Mischungen mit Addaven® und Aminomix® 1 Novum nahm der Insulingehalt um mehr als 10 bzw. 20 % in den 1:1 (Probe 1a und 2a) und 1:10 Mischungen (1b; 2b) ab. Alle drei Mischungsverhältnisse mit Cernevit® (3a-c) sowie der Viererkombination von Insulin mit Addaven® und Cernevit® in Aminomix® 1 Novum (4a-c) wurden, aufgrund der Abnahme des Insulingehalts, als inkompatibel gewertet. In den 1:1 Mischungen mit Glucose (6a) und Glyceroltrinitrat (8a) sowie den 1:10 Mischungen mit Paracetamol (9b), Ranitidin in Sterofundin (11b) und Sterofundin (12b) wurde ebenfalls eine Reduktion des Insulingehalts detektiert, die den Grenzbereich überschritt. Die Mischungen gelten somit als chemisch inkompatibel.

Im Chromatogramm der Mischungen mit Aminomix® 1 Novum, Cernevit® sowie Addaven® und Cernevit® in Aminomix® 1 Novum zeigte sich die Entstehung von Reaktionsprodukten mit einer größeren Molekülmasse als Insulin, also von Insulin Di-, Oligo- und Polymeren. Auch bei der Mischung mit Glucose wurden diese Reaktionsprodukte detektiert, allerdings in geringerem Ausmaß. Die Reduktion des Insulingehalts in den Proben mit Addaven®, Glyceroltrinitrat, Paracetamol, Ranitidin und Sterofundin muss durch eine andere Ursache bedingt sein, da bei diesen Mischungen keine Bildung von Reaktionsprodukten mit einer größeren Molekülmasse festgestellt werden konnte.

3.4.6 Methodenentwicklung zur Detektion intakter Disulfidbrückenbindungen

3.4.6.1 Gelelektrophoretische Analytik

Jeweils 300 µl Insuman® rapid (1,4 mg Insulin/ml) wurden mit unterschiedlichen Volumina 1,4-Dithiothreit (DTT)-Lösung (0,1 mg/ml) zusammengegeben und für 15 Minuten bei 40 °C vorinkubiert. Das DTT wurde zur Reduktion der Disulfidbrücken im Insulin eingesetzt.^[122] Das Ergebnis der Native-Page ist in Abbildung 83 gezeigt. Die Zuordnung der Banden erfolgte nach Chi und Huan (2007).^[122] Die Probe ohne Zugabe von DTT zeigt eine starke Insulinbande. Mit zunehmendem Anteil des Reduktionsmittels in der Probe nimmt die Farbintensität der Insulinbande ab und die Intensität der Banden der A- und B-Kette zu.

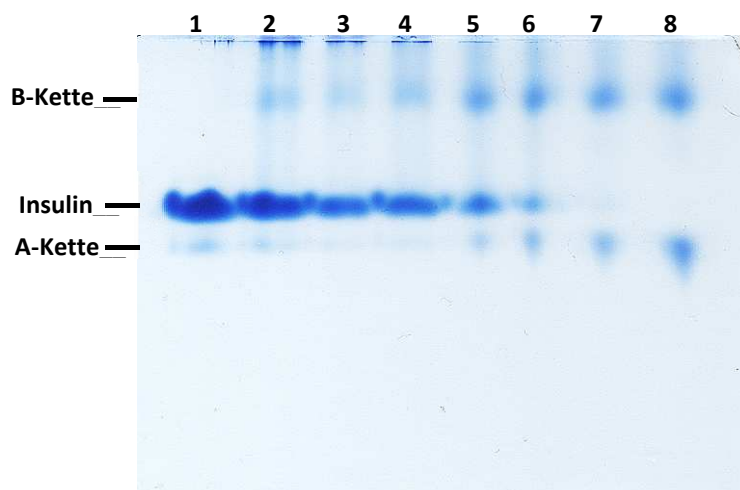


Abbildung 83: Native-PAGE: Insuman® rapid nach Vorinkubation mit unterschiedlichen Volumina DTT-Lösung; 1: kein Zusatz von DTT, 2: 4 µl, 3: 8 µl, 4: 12 µl, 5: 20 µl, 6: 25 µl, 7: 40 µl, 8: 60 µl.

Zur Validierung der Methode wurde eine Kalibrierung im Konzentrationsbereich von 11,2 - 0,28 µg Protein pro Spur durch Verdünnung von Insuman® rapid mit *Aqua bidest.* durchgeführt. Die Nachweisgrenze liegt bei ca. 0,2 µg Insulin/Bande. Die Bestimmungsgrenze beträgt 1 µg Insulin/Bande. Die Ergebnisse sind in Abbildung 84 und Abbildung 85 gezeigt. Die aufgetragene Menge Insulin/Spur würde bei der 1:1 Mischung mit einem anderen Arzneimittel 0,56 µg, bei der 1:10 Mischung 0,112 µg und bei der 10: 1 Mischung 1,008 µg betragen.

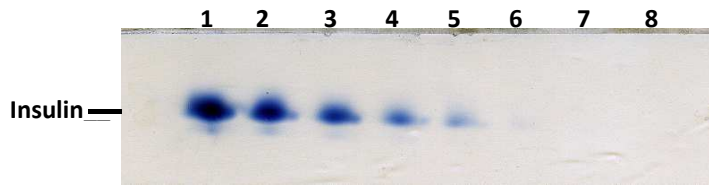


Abbildung 84: Native-PAGE: Insuman® rapid nach Verdünnung mit *Aqua bidest.* auf unterschiedliche Konzentrationen; Menge Insulin/Spur: 1: 11,2 µg, 2: 5,6 µg, 3: 2,8 µg, 4: 1,12 µg, 5: 0,56 µg, 6: 0,112 µg, 7: 0,056 µg, 8: 0,028 µg.

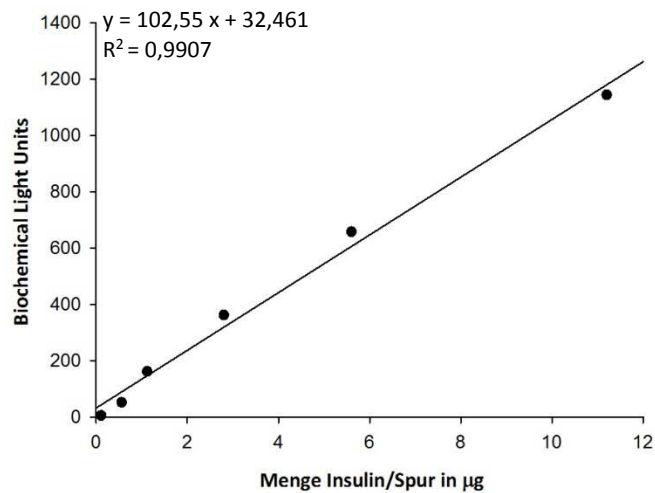


Abbildung 85: Native-PAGE: Kalibriergerade des Insulingehalts.

Zur Bestimmung der Präzision der Methode wurde Insuman® rapid auf die Konzentration der 10:1 Kombinationen (63 µg Insulin/ml) mit *Aqua bidest.* verdünnt. Daraus ergibt sich eine Auftragsmenge von 1,008 µg Protein pro Spur. Die Probe wurde acht Mal aufgetragen und mit der LumiAnalyst 3.1 Software quantifiziert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 86 und in Tabelle 35 dargestellt.

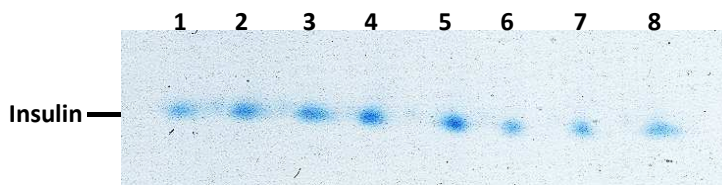


Abbildung 86: Native-PAGE: Insuman® rapid nach Verdünnung mit *Aqua bidest.* auf 63 µg Insulin/ml entsprechend einer Auftragsmenge von 1,008 µg Insulin/Bande, 8-fach aufgetragen.

Tabelle 35: Biochemical Light Units (BLU) der Banden 1 bis 8 der in der Abbildung 86 dargestellten Native-PAGE mit Angabe der Standardabweichung.

| | Bande 1 | Bande 2 | Bande 3 | Bande 4 | Bande 5 | Bande 6 | Bande 7 | Bande 8 | SD in % |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| BLU | 25,511 | 41,460 | 50,152 | 48,730 | 46,863 | 20,524 | 30,950 | 46,808 | 29,74 |

Die Standardabweichung von 29,74 % ist ein Maß für die mangelnde Präzision der Bestimmung des Insulingehalts mit dieser Methode. Die aufgetragene Menge Insulin/Spur der 1:1 Kombinationen (0,56 µg) und der 1:10 Kombinationen (0,112 µg) liegt unterhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg Insulin/Spur. Durch die lange Inkubationszeit der Probe mit dem Probenpuffer von 30 Minuten ist keine Bestimmung des Insulingehalts zum Zeitpunkt t_0 möglich. Damit sind Veränderungen am Molekül nicht detektierbar, die in den ersten 30 Minuten Kontaktzeit stattfinden. Aufgrund dieser Tatsachen wurde die Anwendung der Methode zur Probenvermessung verworfen.

3.4.6.2 LC/MS/MS-Analytik

Zur Validierung der Methode wurde Insulinpulver in Essigsäure 5 % gelöst und auf eine Konzentration von 10 µg/ml verdünnt. Im Full-Scan-Spektrum im Bereich von m/z 500 - 1500 zeigt Insulin bei einer Retentionszeit von 8,6 Minuten ein Signal bei den Masse-Ladungsverhältnissen von m/z 1162,8 und 969,2. Dabei entspricht m/z 1162,8 einem Quasimolekül im fünffach protonierten Ladungszustand $[M+5H]^{5+}$. Das Masse-Ladungsverhältnis m/z 969,2 entspricht dem sechsfach protonierten Ladungszustand $[M+6H]^{6+}$.

Die Insulinlösung wurde zusätzlich mit einem Überschuss DTT versetzt und für 5 min bei 95 °C im Wasserbad erhitzt. Aus dieser Probe konnte die B-Kette nachgewiesen werden mit einem Signal von m/z 686,9, welches dem fünffach protonierten Ladungszustand $[M+5H]^{5+}$ entspricht und 858,7, entsprechend dem vierfach protonierten Ladungszustand $[M+4H]^{4+}$ (Abb. 87).

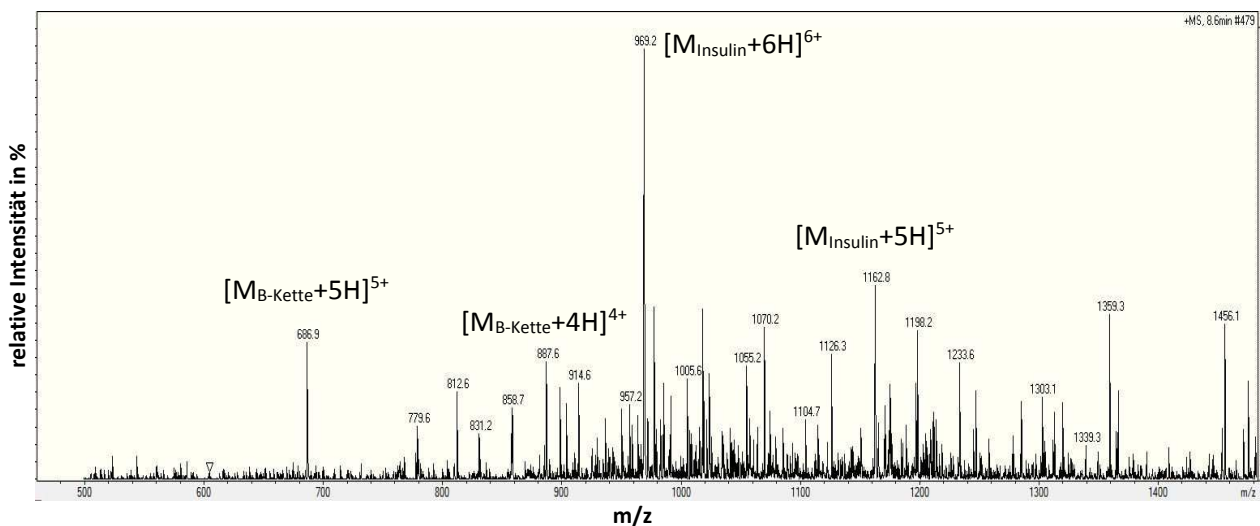


Abbildung 87: Full-Scan-Spektrum von Insulinpulver nach nicht vollständiger Reduktion der Disulfidbrückenbindungen mit DTT. Insulin zeigt Signale bei m/z 1162,8 und 969,2, die B-Kette bei m/z 686,9 und 858,7.

Die MS/MS-Methode wurde vielfältig variiert. Die Insulinpulver-Probe wurde mittels *Multiple-Reaction-Monitoring* (MRM), *Enhanced Product Ion-Scan* (EPI) und dem *Single Ion Monitoring* (SIM) vermessen. Mit keiner der drei MS-Methoden konnte eine ausreichend gute Empfindlichkeit erreicht werden, um die Methode zur Vermessung der Proben anzuwenden.

3.4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik

Die Literaturrecherche zu bereits publizierten Kompatibilitätsdaten ergab unvollständige und widersprüchliche Ergebnisse.

Bei Arzneimittelmischungen, die durch die gemeinsame Applikation über einen Infusionsschenkel entstehen, nicht aber durch das Mischen von Arzneimitteln im Infusionsbehältnis, ist in der klinischen Praxis davon auszugehen, dass die Kontaktzeit der Arzneimittel nur sehr kurz ist (siehe Kapitel 3.5.1). Deswegen sind in Tabelle 36 die Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik über den Zeitraum von acht Stunden zusammengefasst. Die gemessenen Werte zu den einzelnen Zeitpunkten sind den Tabellen 45 und 46 (Absorption bei 420 nm), Tab. 47 und 48 (Absorption bei 550 nm), Tab. 49 und 50 (Bestimmung des pH-Wertes) sowie Tabelle 34 (Gehaltsbestimmung mittels HPLC-Analytik) zu entnehmen.

Über einen Zeitraum von acht Stunden sind 10 der 12 Arzneimittelkombinationen visuell und basierend auf der pH-Wert Bestimmung als kompatibel zu bewerten. In der Mischung von Insulin mit Cernevit® im Verhältnis 1:10 (3b) wurde eine pH-Wert-Änderung von 1,91 Einheiten innerhalb der ersten acht Stunden detektiert. Auch die reine Cernevit®-Lösung zeigte eine pH-Wert Abnahme in diesem Zeitraum, jedoch nur um 1,09 Einheiten. Es ist also davon auszugehen, dass die starke Abnahme des pH-Wertes durch Wechselwirkungen mit Insulin bedingt ist. Die Mischung wird als inkompatibel angesehen. In der 1:1 Mischung von Insulin mit Amiodaron wurde bereits innerhalb der ersten acht Stunden eine Zunahme der Absorption bei $\lambda = 420 \text{ nm} > 0,04$ Einheiten und bei $\lambda = 550 \text{ nm} > 0,01$ Einheiten detektiert. Die Mischung ist deshalb als inkompatibel zu werten. In den 1:10 Mischungen von Insulin mit Addaven® sowie von Insulin mit Cernevit® wurde innerhalb der ersten acht Stunden nach Zusammenmischen eine Reduktion der Insulinkonzentration von über 80 % gemessen

Insulin darf entsprechend dieser Ergebnisse nicht mit einer wässrigen Addaven®- bzw. Cernevit®-Lösung oder mit Amiodaron über einen gemeinsamen Infusionsschenkel verabreicht werden.

Tabelle 36: Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche und der eigenen Analytik über einen Zeitraum von acht Stunden zur Kompatibilität von Insulin human mit weiteren Arzneimitteln (rot, IK = inkompatibel; orange, U = *uncertain*, widersprüchlich; gelb, IS = vermutlich keine Inkompatibilität, sondern Instabilität der Ausgangslösung; grün, K = kompatibel; n.d. = keine Daten).

| Arzneimittel 1 | Arzneimittel 2 | Literatur-recherche | visuelle Analytik und pH-Wert Bestimmung | HPLC-Analytik |
|----------------|----------------------------------|---------------------|--|---------------|
| Insulin human | Addaven® | n.d. | K | IK |
| | Aminomix® 1 Novum | K | K | K |
| | Cernevit® | U | IK | IK |
| | Addaven® + Cernevit® in Aminomix | n.d. | K | K |
| | Amiodaron | U | IK | n.d. |
| | Glucose | K | K | K |
| | Heparin | U | K | n.d. |
| | Glyceroltrinitrat | K | K | K |
| | Paracetamol | n.d. | K | K |
| | Piperacillin/Tazobactam | IK | K | n.d. |
| | Ranitidin + Sterofundin | n.d. | K | K |
| | Sterofundin | U | K | K |

Bei der visuellen Analytik über sieben Tage wurden die Kombinationen von Insulin mit Addaven®, Cernevit® sowie Amiodaron als inkompatibel bestimmt. Die Mischung mit Amiodaron wurde zusätzlich aufgrund von pH-Wert-Änderungen als inkompatibel gewertet. Die visuellen Veränderungen der Kombinationen mit Aminomix® 1 Novum, Addaven® und Cernevit® in Aminomix sowie Piperacillin/Tazobactam wurden auf eine Instabilität der Ausgangslösung, nicht aber auf eine Inkompatibilität zurückgeführt.

Da die Piperacillin/Tazobactam Mischungen mit Insulin pH-Wert-Änderungen größer einer pH-Einheit zeigten, wurden diese Kombination über sieben Tage als inkompatibel angesehen.

Alle untersuchten Arzneistoffkombinationen zeigten in mindestens einem der drei getesteten Mischungsverhältnisse eine Abnahme des Insulingehalts unter 90 % in den 1:1 und 10:1 Mischungen bzw. unter 80 % in der 1:10 Mischung und wurden somit als inkompatibel beurteilt. Die Mischungen mit Amiodaron, Heparin und Piperacillin/Tazobactam konnten mit der entwickelten HPLC-Methode durch das Auftreten von Störpeaks nicht vermessen werden. Aufgrund fehlender Daten zur Kompatibilität sollte Insulin mit diesen Arzneimitteln nicht gemischt werden. Insulin darf demnach mit keinem der untersuchten Arzneimittel im Infusionsbehältnis gemischt werden.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche und der durchgeführten Analytik über einen Zeitraum von sieben Tagen sind in Tabelle 37 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 37: Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche und der eigenen Analytik zur Kompatibilität von Insulin human mit weiteren Arzneimitteln über einen Zeitraum von sieben Tagen (rot, IK = inkompatibel; orange, U = *uncertain*, widersprüchlich; gelb, IS = vermutlich keine Inkompatibilität, sondern Instabilität der Ausgangslösung; grün, K = kompatibel; n.d. = *no data*, keine Daten).

| Arzneimittel 1 | Arzneimittel 2 | Literatur-recherche | visuelle Analytik und pH-Wert Bestimmung | HPLC-Analytik |
|----------------|----------------------------------|---------------------|--|---------------|
| Insulin human | Addaven® | n.d. | IK | IK |
| | Aminomix® 1 Novum | K | IS | IK |
| | Cernevit® | U | IK | IK |
| | Addaven® + Cernevit® in Aminomix | n.d. | IS | IK |
| | Amiodaron | U | IK | n.d. |
| | Glucose | K | K | IK |
| | Heparin | U | K | n.d. |
| | Glyceroltrinitrat | K | K | IK |
| | Paracetamol | n.d. | K | IK |
| | Piperacillin/Tazobactam | IK | IK | n.d. |
| | Ranitidin + Sterofundin | n.d. | K | IK |
| | Sterofundin | U | K | IK |

3.5 Diskussion

3.5.1 Zeitliche Gesichtspunkte der Kompatibilitätsanalytik

Die Kontaktzeit der Arzneimittel in den Mischungen ist abhängig von der Methode der Kombination der Arzneimittel.^[50, 59] In Mischinfusionen, Injektions-/Infusionsmischungen und Mischspritzen haben Arzneimittel eine deutlich längere Kontaktzeit als bei Parallelinfusionen oder beim Zuspritzen einer Injektionslösung, bei denen der Kontakt zwischen den beiden Arzneimitteln erst im Infusionsleitsystem entsteht. Die Kontaktzeit beim Mischen im Infusionssystem kann durch ein patientennahes Zuspritzen geringgehalten werden.^[70] Je kürzer der gemeinsame Infusionsweg, umso kürzer ist die Reaktionszeit der Bestandteile, wodurch das Ausmaß einer physikalisch-chemischen Reaktion geringer ist.^[59, 70] Die Kontaktzeit von Arzneimitteln im Infusionsleitsystem wird als eine Stunde oder sogar weniger angesehen.^[148] Häufig beträgt sie nur ein bis zwei Minuten, abhängig von den Flussraten der Infusionen.^[76] Die Kontaktzeit in Perfusorspritzen oder in einem Mischinfusionsbeutel kann dagegen über 24 Stunden betragen.^[70, 76] Dementsprechend muss auch die Analytik über einen Zeitraum durchgeführt werden, der die gesamte Kontaktzeit abdeckt. Bestimmte Inkompatibilitäten treten erst nach einigen Stunden auf. Eine gemeinsame Applikation über ein Infusionsleitsystem ist möglich, bei dem die Kontaktzeit geringer ist als die Zeit bis zum Eintritt der Inkompatibilität. Nach einer allgemeinen Empfehlung können Mischungen, die über vier Stunden stabil sind, über ein Y-Stück im Infusionssystem miteinander kombiniert werden. Die Kontaktzeit sollte dann nicht mehr als eine Stunde betragen. Die weiteren drei Stunden sind als zeitlicher „Sicherheitspuffer“ zu sehen. Dies ist wichtig, da es kurzzeitig oder dauerhaft dazu kommen kann, dass die Fließgeschwindigkeit von Infusionslösungen reduziert oder die Infusion ganz abgestellt wird. In einem solchen Fall werden die Lösungen nur sehr langsam aus dem Schlauchsystem gespült und die Kontaktzeit verlängert sich.^[70] Neben der Methode des Mischens und dem Faktor der Fließgeschwindigkeit haben unter anderem auch der Innendurchmesser der Infusionsleitung, die gemeinsame Strecke in der Infusionsleitung sowie die Viskosität der Arzneimittel einen Einfluss auf die Kontaktzeit. Durch den Einfluss dieser Vielzahl an Faktoren auf die Kontaktzeit, lässt sich diese nicht exakt berechnen. Deshalb gilt, dass Mischungen, die für weniger als eine Stunde kompatibel sind, nicht über einen gemeinsamen Zugang appliziert werden sollten.^[70] Um sicher zu stellen, dass auch beim Zusammenspiel aller kontaktzeitverlängernden Faktoren ein ausreichender zeitlicher Sicherheitspuffer zur Vermeidung von Inkompatibilitäten besteht und somit die Sicherheit des Patienten zu garantieren, wurde ein Zeitrahmen von acht Stunden festgelegt, in dem die Arzneimittelkombinationen sowohl visuell, in der Bestimmung des pH-Werts, als auch chemisch bei der Bestimmung des Insulingehalts kompatibel sein müssen. Erfüllen sie diese Kriterien, können die Arzneimittel über eine gemeinsame Infusionsleitung appliziert werden.

Mischungen im Infusionsbehältnis sollen für mindestens 24 Stunden kompatibel sein, um den entsprechenden Sicherheitspuffer bei einer maximalen Laufzeit einer Infusion von zwölf Stunden zu gewährleisten.^[50] In der klinischen Praxis werden jedoch Infusionen häufig über einen Zeitraum von 24 Stunden infundiert. Um auch über einen längeren Infusionszeitraum die Kompatibilität zu sichern, wurden die Messungen über einen Zeitraum von sieben Tagen durchgeführt. Lösungen, die auch nach sieben Tagen kompatibel sind, können im Infusionsbehältnis gemischt werden.

3.5.2 Inkompatible Arzneimittelkombinationen

Nach einem Zeitraum von sieben Tagen zeigen alle untersuchten Arzneimittelkombinationen Inkompatibilitätsreaktionen. Die Ergebnisse der verschiedenen Methoden sollen hier nun für die einzelnen Arzneimittelkombinationen zusammengefasst betrachtet werden.

Addaven®

Zu der Kompatibilität von Insulin mit spurenelementhaltigen Lösungen brachte die Literaturrecherche keine Ergebnisse. Inkompatibilitätsreaktionen traten in der 1:1 (1a) und 1:10 Mischung (1b) auf. In beiden Mischungsverhältnissen stieg die Absorptions-Differenz zum Ausgangswert bei 550 nm nach sieben Tagen auf > 0,01 Einheiten. Der Insulingehalt sank in der 1:1 Mischung nach sieben Tagen auf 83,8 %. In der 1:10 Mischung hatte er sich bereits nach einer Stunde auf 70,0 % reduziert. Der pH-Wert in den Lösungen zeigte keine signifikante Veränderung. Dies spricht gegen eine chemische Inkompatibilität und für die Verringerung des Insulingehalts durch die Bildung von Präzipitaten. Diese Präzipitate scheinen keine kovalent gebundenen Polymere zu sein, da deren Entstehen im Chromatogramm nicht ersichtlich war. Wahrscheinlicher ist es, dass die Erniedrigung des pH-Werts beim Zusammengeben der Arzneimittellösungen zu einer äußeren Neutralisierung des Insulins führte und sich Präzipitate aufgrund fehlender Abstoßungskräfte bildeten. Der Ausgangs-pH-Wert der 1:10 Mischung, die eine deutlichere Abnahme des Insulingehalts zeigte, liegt bei 5,47. Dies entspricht nahezu dem isoelektrischen Punkt (pI) des Insulins. Der pH-Wert der 1:1 Mischung liegt bei 6,73. Somit ist die Anzahl der Ladungen im Insulinmolekül größer, die Reduktion des Insulingehalts durch Präzipitatbildung geringer. Der pH-Wert der 10:1 Mischung (1c) ist mit 6,96 noch weiter vom pI entfernt, so dass keine Abnahme des Insulingehalts mehr messbar ist. Gegen den pH-Wert als einzigen Grund für die Präzipitatbildung spricht, dass, wie der Tabelle 50 zu entnehmen ist, auch andere Mischungen in einem pH-Bereich nahe dem pI von Insulin liegen, diese aber keine Absorptionsänderung bei $\lambda = 550$ nm zeigen (Tab. 48). Addaven® enthält als spurenelementhaltiges Konzentrat auch Zink-Ionen. Die Zugabe von Zink-Ionen führt vermutlich zu einer Zunahme der Bildung von Hexamer-Kristallen aus Insulinmonomeren. Dies könnte die zunehmende Trübung der Lösung erklären. Addaven® wird laut Fachinformation als intravenöse Infusion nach der Verdünnung in einer parenteralen Ernährungslösung/-emulsion angewendet.^[105] Addaven® wurde in dieser Studie nach Verdünnung in

Aqua bideest. auf Kompatibilität mit Insulin getestet, um im Fall des Auftretens von Inkompatibilitätsreaktionen in der Viererkombination mit Cernevit® und Aminomix® 1 Novum die verantwortliche Komponente identifizieren zu können. Dies entspricht nicht der klinischen Praxis. Klinisch relevant sind daher die Ergebnisse der Viererkombination.

Aminomix® 1 Novum sowie Addaven®, Cernevit® und Aminomix® 1 Novum

Die untersuchten Mischungen mit Aminomix® 1 Novum (2-2c) und mit der Kombination aus Addaven® sowie Cernevit® in Aminomix® 1 Novum (4-4c) zeigten bei einem Lagerzeitraum über 24 Stunden eine Gelbfärbung. Diese war bereits makroskopisch detektierbar, bestätigte sich aber auch durch deutliche Anstiege der gemessenen Absorptionswerte bei einer Wellenlänge von 420 nm. Die reine Infusionslösung ohne Zugabe von Insulin zeigte dabei jeweils eine größere Absorptionssteigerung als die einzelnen Mischungen mit Insulin. Diese Farbveränderung wird deshalb auf eine Instabilität der parenteralen Ernährungslösung zurückgeführt. Vermutlich lässt sich die Verfärbung durch eine in der parenteralen Ernährungslösung auftretende Maillard-Reaktion zwischen reduzierenden Zuckern und Aminen begründen.^[149, 150] Zusätzlich zu den visuellen Ergebnissen wurde bei den 1:1 Mischungen (2a, 4a) und den 1:10 Mischungen (2b, 4b) beider Proben sowie der 10:1 Mischung von Aminomix® mit Insulin eine Abnahme des Insulingehalts außerhalb des Grenzwertes gemessen. Die Chromatogramme aller Mischungen zeigten die Bildung kovalenter Insulinpolymere. Diese Polymerbildung könnte durch Reaktionen mit den Aminosäuren der Aminomix®-Lösung zustande kommen. Die Gehaltsabnahme überschreitet den Grenzwert erst nach über acht Stunden, so dass eine gemeinsame Applikation über eine Infusionsleitung möglich ist, nicht aber über eine Mischinfusion.

Cernevit®

Das in der rekonstituierten Cernevit®-Lösung enthaltene Riboflavin ist für gelbe Färbung der Lösung verantwortlich. Die reine Arzneimittellösung ohne Insulinzusatz (3) zeigte bereits nach 24 Stunden eine makroskopisch sichtbare Entfärbung. Unter Einfluss von Tageslicht werden Vitamine durch Zersetzungsreaktionen abgebaut. Vitamin A ist nach drei Stunden bereits zur Hälfte zersetzt.^[70] Die Mischungen mit Insulin (3a-3c) zeigten bei der spektroskopischen Vermessung bei einer Wellenlänge von 420 nm eine anfängliche Reduktion der Absorption bis vier Tage nach Zusammenmischen. Im Anschluss daran stieg die Absorption jedoch sogar deutlich an. Dies ist ein Hinweis auf mögliche Reaktionen mit dem Insulin. Der Insulingehalt in allen drei Mischungsverhältnissen sank unter den festgelegten Grenzwert. Der Gehalt der 1:1 Mischung (3a) sank innerhalb von sieben Tagen auf 18,2 %, der Gehalt der 10:1 Mischung (3c) sank im gleichen Zeitraum auf 78,0 %. Am drastischen reduzierte sich der Insulingehalt in der 1:10 Mischung (3b). In dieser Mischung sank der Insulingehalt bereits nach zwei Stunden unter von 80 % bezogen auf den Ausgangswert direkt nach dem Zusammenmischen. Nach sieben Tagen wurde ein Gehalt von 6,8 % bestimmt. Alle drei Mischungen zeigten im Chromatogramm

charakteristische Veränderungen für das Auftreten kovalenter Insulinpolymere. Die gemessene Reduktion des Insulingehalts ist so drastisch, dass sie nicht über eine Erhöhung der Insulinflussrate ausgeglichen werden kann. Insulin sollte daher nicht über einen gemeinsamen Infusionsschenkel mit einer Cernevit®-Lösung, die durch Verdünnung mit Wasser hergestellt wurde, infundiert werden. In der klinischen Praxis im UKSH werden die vitaminhaltigen Lösungen in der Regel der Aminomix® 1 Novum-Lösung zugesetzt. Laut Fachinformation ist allerdings auch eine Verdünnung isotonischer Natriumchlorid-Lösung oder Glucose-Lösung möglich.^[106] Diese Verdünnungen sollten der aufgeführten Ergebnisse nicht über einen gemeinsamen Infusionsschenkel mit Insulin verabreicht werden.

Amiodaron

Die Kompatibilität von Insulin mit Amiodaron ist konzentrationsabhängig.^[141] Die 1:1 Mischung (5a) zeigte nach acht Stunden Lagerzeit eine Gelbfärbung, Gasentwicklung und Trübung. Die Trübung konnte auch mittels UV/Vis-Spektrometrie bei $\lambda = 550 \text{ nm}$ mit einem Absorptionsunterschied von 0,103 Einheiten zum Ausgangswert gemessen werden. Bei $\lambda = 420 \text{ nm}$ wurde nach acht Stunden ein Absorptionsunterschied von 0,163 Einheiten zum Ausgangswert gemessen. Nach vier Tagen hat sich die Färbung und Trübung wieder reduziert. Laut Literatur führen die konzentrationsabhängigen Inkompatibilitätsreaktionen zu einer Abnahme des Amiodarongehalts.^[141] Genauere Aussagen zu Ursachen und Grad der auftretenden Inkompatibilitätsreaktion können nicht gemacht werden, da die Mischungen nicht mittels HPLC vermessen werden konnten. Verantwortlich ist dafür vermutlich das in der Cordarex® Injektionslösung enthaltene Polysorbat 80, eine grenzflächenaktive Substanz.

Glucose 5 %

Nach Angaben in der Literatur zeigen Mischungen aus Insulin und Glucose-Lösung 5 % keine visuellen Veränderungen oder Änderungen des pH-Wertes. Dies konnte mit dieser Studie bestätigt werden. Die 1:1 Mischung (6a) zeigte allerdings eine Abnahme des Insulingehalts, der mit 88,1 % nach 24 Stunden erstmals unter die erlaubten 10 % Abweichung fiel. Bereits in anderen Studien zeigte sich eine Reduktion der Insulinkonzentration um 25-40 % in einem Messzeitraum von sechs Stunden. Begründet wurde der Insulinverlust durch die Adsorption von Insulin an den verwendeten Infusionsmaterialien.^[151]

Heparin

Die Mischungen mit Heparin zeigten keine visuellen Veränderungen oder Änderungen im pH-Wert oberhalb des Grenzbereichs. Dies entspricht Angaben in der Literatur.^[143, 144] Allerdings konnte der Insulingehalt in den Mischungen mit Heparin nicht bestimmt werden. Aufgrund fehlender Daten kann die Kompatibilität nicht als bewiesen angesehen werden.

Glyceroltrinitrat

Der Insulinverlust in der Mischung mit Glyceroltrinitrat im Verhältnis 1:1 (8a) betrug nach vier Tagen 10,7 %. Die Mischung ist damit inkompatibel. Es wurden jedoch keine weiteren sichtbaren Veränderungen detektiert. Dieses Ergebnis wird durch die Literatur bestätigt.^[119] Auch der pH-Wert blieb stabil. Daher ist die Ursache für den Verlust des Insulingehalts möglicherweise auf Sorptionsphänomene zurück zu führen.

Paracetamol

Die 1:10 Mischung von Insulin mit Paracetamol (9b) zeigte nach vier Tagen eine Reduktion des Insulingehalts unter den festgelegten Grenzwert. Da aber auch bei dieser Kombination keine weiteren sichtbaren Veränderungen detektiert werden konnten und der pH-Wert stabil blieb, wird auch hier vermutet, dass die Reduktion des Insulingehalts auf eine Adsorption von Insulin an den Wänden der Perfusorspritze oder den verwendeten Kryogefäßen zurückzuführen ist.

Piperacillin/Tazobactam

Die 1:10 Mischung (10c) mit Piperacillin/Tazobactam zeigte nach vier Tagen eine Präzipitatbildung, die bereits mit bloßem Auge sichtbar war. Dies bestätigt auch die Literatur, die eine Mischung von Insulin mit Piperacillin aufgrund von rapidem Partikelwachstum als inkompatibel bewertet.^[145] Die Präzipitatbildung fand ebenfalls, aber deutlich ausgeprägter, in der reinen Piperacillin/Tazobactam-Lösung statt. Somit ist die Präzipitatbildung nicht auf eine Wechselwirkung mit Insulin, sondern auf eine mangelnde Stabilität der Piperacillin/Tazobactam-Lösung zurückzuführen. Die chemisch-physikalische Stabilität der rekonstituierten/verdünnten Lösung wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 – 8 °C belegt.^[107] Die Lagerung fand bei Raumtemperatur statt und überschritt die 24 Stunden. Wechselwirkungen zwischen den beiden Arzneimittellösungen werden aufgrund der pH-Wert-Änderungen der drei Mischungsverhältnisse in sieben Tagen 1:1 (10a) von 5,75 auf 4,80, 1:10 (10b) von 5,61 auf 5,06 sowie 10:1 (10c) von 6,59 auf 5,09 vermutet. Die zuletzt genannte Mischung wurde unter den festgelegten Grenzwerten als inkompatibel gewertet, doch auch die anderen Mischungsverhältnisse zeigen eine große Abnahme des pH-Werts. Der pH-Wert der reinen Piperacillin/Tazobactam-Lösung reduzierte sich nur von 5,44 auf 5,37. Die Bestimmung des Insulingehalts war mit der entwickelten HPLC-Methode nicht möglich, so dass keine endgültigen Aussagen zu dem Ausmaß und den Ursachen dieser Inkompatibilität gemacht werden können. Piperacillin/Tazobactam darf nicht mit Insulin im Infusionsbehältnis gemischt werden. Aufgrund fehlender Daten sollte auch eine gemeinsame Applikation für das Infusionsleitsystem vermieden werden.

Ranitidin und Sterofundin

In der Mischung 11b (Ranitidin in Sterofundin; 1:10) reduzierte sich der Insulingehalt nach sieben Tagen auf 68,5 %. Der Insulingehalt der Mischung 12b (Sterofundin; 1:10) sank bereits nach 24 Stunden auf 79,1 %. Die Ausgangs-pH-Werte liegen bei 5,30 bzw. 5,31, so dass bereits frühzeitig eine Präzipitatbildung von Insulin aufgrund mangelnder äußerlicher Ladungen erwartet worden wäre. Auch die Mischungen im Verhältnis 1:1 haben mit 5,34 einen pH-Wert nahe des isoelektrischen Punkts von Insulin, sind aber in Bezug auf den Insulingehalt stabil. Nolan *et al.* (1997) begründeten die Abnahme der Insulinkonzentration in einer Mischung mit Ranitidin von über 10 % innerhalb von acht Stunden nach dem Zusammenmischen durch eine Adsorption des Insulins an die aus PVC bestehende Infusionsflasche, da die Insulinkontrolllösung ohne Zumischung eine noch größere Konzentrationsabnahme zeigte.^[146] Eine Inkompatibilität basierend auf einem Aussalzes aufgrund der hohen Elektrolytkonzentration wäre schon zu einem früheren Messzeitpunkt erwartet worden. Es stellt aber eine mögliche Erklärung dar. Die Applikation von Sterofundin sowie Ranitidin in Sterofundin mit Insulin ist nicht in einer Mischinfusion, aber über ein gemeinsames Infusionsleitsystem möglich.

Die Ergebnisse vergleichbarer Studien, in denen ein Insulinverlust in Mischlösungen detektiert wurde, begründen diesen in den meisten Fällen mit der Adsorption von Insulin an Infusionsbehältnisse. Die Kontrolllösung mit Insuman® rapid in NaCl-Lösung ist in dieser Untersuchung stabil. Die Konzentration der untersuchten Kontrolllösung ist mit 0,07 mg/ml Insulin um eine Zehnerpotenz höher als die Konzentration in der untersuchten 1:10 Mischung. Insulinverluste durch Adsorption ist entgegengesetzt proportional zur Insulinkonzentration.^[65] Um Sorptionseffekte als Grund für die abnehmende Insulinkonzentration in den 1:10 Mischungen zu bestätigen, sollte die Insuman® rapid Lösung mit NaCl-Lösung auf eine Konzentration von 7 µg/ml verdünnt werden und über sieben Tage in der Perfusorspritze gelagert und zu den vorgegebenen Messzeitpunkten vermessen werden. Sind die Insulinverluste durch Sorption bedingt, können die Mischungen, die in keiner weiteren analytischen Methode Inkompatibilitäten aufweisen zusammen mit Insulin appliziert werden. Der Insulinverlust kann über eine Steuerung der Flussrate der Infusion ausgeglichen werden.^[51, 151]

Lösungen, zwischen denen Inkompatibilitäten innerhalb des Kontaktzeitraumes auftreten, sollten über getrennte Schenkel des ZVK verabreicht werden. Sie dürfen nicht gemischt werden, da die Folgen für den Patienten verheerend sein können (s. Kapitel 3.1.2). Injektionslösungen können bei abgeklemmter Infusion nach ausreichendem Vor- und Nachspülen der Infusionsleitung, z.B. mit NaCl-Lösung 0,9 %, verabreicht werden. Besteht nicht die Möglichkeit, alle nicht miteinander kompatiblen Lösungen über getrennte ZVK-Lumina zu applizieren, so sollte zunächst die Indikationsstellung der einzelnen Arzneimittel kritisch hinterfragt werden. Ist eine Indikation für alle Arzneimittel gegeben, sollte auf die Möglichkeit des Austauschs gegen ein wirkgleiches, kompatibles Arzneimittel geprüft werden. Da die

Kompatibilität von Arzneimitteln auch hilfsstoffabhängig ist, kann der Austausch gegen ein wirkstoffgleiches Präparat eines anderen Herstellers ausreichend sein (s. Kapitel 3.5.3). Die Erstellung eines Infusionsregimes sollte mit einer Anpassung der auf der Hausliste befindlichen Präparate einhergehen. Ist eine Indikation gegeben und ein Austausch nicht möglich, sollte auf die Möglichkeit der Nutzung weiterer venöser Zugänge geprüft werden.

3.5.3 Allgemeingültigkeit der Kompatibilitätsdaten

Abhängig vom Erkrankungsgrad des Patienten und der daraus resultierenden benötigten Menge des Arzneimittels, kann die Infusionsgeschwindigkeit variieren. Die Durchflussmenge und -geschwindigkeit bei der Applikation der Infusion beeinflussen die Volumenverhältnisse zwischen den Arzneimitteln sowie die Kontaktzeit der Substanzen und ist damit relevant für deren Kompatibilität.^[59] Es wird angenommen, dass sich Arzneimittellösungen im Infusionssystem in einem 1:1-Verhältnis mischen.^[144] Deshalb beschränken sich viele Kompatibilitätsstudien auf die Untersuchung dieses Mischungsverhältnis. Variationen der Durchflussmengen können allerdings zu einem abweichenden Volumenverhältnis zwischen den Lösungen führen. Um diese variablen Faktoren analytisch möglichst vollständig abzudecken, wurden zusätzlich die Mischungsverhältnisse 1:10 und 10:1 untersucht. Nur Mischungen, die über einen Zeitraum von acht Stunden stabil waren, wurden bei der gemeinsamen Applikation durch ein Infusionssystem als kompatibel angesehen. Bei einer Kontaktzeit der Lösungen im Infusionssystem von wenigen Minuten wurde somit ein ausreichender zeitlicher Sicherheitspuffer eingebaut, um die abweichende Kontaktzeit durch veränderte Infusionsgeschwindigkeiten abzudecken (s. Kapitel 3.5.1). Die Ergebnisse werden somit als allgemeingültig für unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten angesehen.

Auch die Konzentrationen der Lösungen sind entscheidend für die Kompatibilität der Arzneimittel.^[59, 148] Die Infusionsstandards der Krankenhäuser werden individuell durch die Krankenhausapotheke oder die Arzneimittelkommission festgelegt und können somit variieren. Durch die Variation des Mischungsverhältnisses wurde ein großer Konzentrationsbereich vermessen. Die Kompatibilitätsdaten gelten somit als übertragbar auf alle Mischlösungen deren Konzentrationen im Bereich von $\pm 40\%$ der hier getesteten Ausgangslösungen liegen (Tab. 23).

Für die Kompatibilität zweier Infusionslösungen spielen allerdings auch noch weitere Faktoren eine Rolle. Als ein wichtiger Faktor sind die Zusammensetzung des Fertigarzneimittels und die Zusammensetzung der daraus hergestellten Infusionslösung mit der Art der Trägerlösung zu nennen. Die Kompatibilität zweier Arzneimittellösungen ist nicht nur von der Kompatibilität der Arzneistoffe abhängig, auch die Hilfsstoffe spielen eine wichtige Rolle.^[51, 59, 148] Zwischen Hilfsstoffen und Arzneistoffen kann es zu chemischen Reaktionen kommen, oder sie können zum Aussalzen eines Arzneistoffes führen. Die Einstellung des pH-Wertes der Lösung kann zwischen unterschiedlichen

Präparaten variieren.^[70] Die Verschiebung des pH-Wertes kann zum Ausfallen eines Arzneistoffes führen.^[54, 59] Ein Beispiel dafür ist die von *Kohut et al.* (1996) beobachtete abweichende Kompatibilität von Dopamin mit Furosemid in Abhängigkeit vom Hersteller des Furosemids. Furosemid des Herstellers A war mit Dopamin über mindestens drei Stunden kompatibel. Bei der Kombination von Furosemid des Herstellers B mit Dopamin bildeten sich sofort weiße Präzipitate.^[148] Einige Arzneistoffe können nur mit Hilfe von Lösungsvermittlern in Lösung gehalten werden. Somit kann jede Manipulation des Systems, z.B. das Verdünnen in einer Trägerlösung, zu einer Instabilität des Arzneimittels führen.^[59] Eine Kompatibilität ist deshalb nur für Insulin mit den getesteten Präparaten gegeben. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Präparate mit gleicher Zusammensetzung ist allerdings möglich. Die genaue Zusammensetzung eines Fertigarzneimittels muss nicht in der Fachinformation angegeben werden. Hilfsstoffe müssen nur mit ihrer Bezeichnung aufgelistet werden, nicht aber mit der enthaltenen Menge. Diese Angaben müssten zur Übertragung der Ergebnisse auf andere Präparate beim Hersteller produktindividuell erfragt werden.

Weiterhin spielt die Temperatur eine wichtige Rolle beim Auftreten von Inkompatibilitäten.^[148, 152] Sie hat sowohl einen Einfluss auf das Löslichkeitsprodukt von Salzen, als auch auf den pH-Wert von Lösungen und den zeitlichen Ablauf chemischer Reaktionen.^[60] Die Probenlösungen wurden bei Raumtemperatur gelagert und vermessen. Normale Temperaturschwankungen in geschlossenen Räumlichkeiten sind damit durch die durchgeführte Analytik abgedeckt. Bei größeren Temperaturabweichungen kann die Kompatibilität zwischen den getesteten Lösungen allerdings nicht mehr als bewiesen angesehen werden und müsste erneut unter abweichenden Bedingungen getestet werden.

3.5.4 Weitere mögliche Methoden zur Analytik der Kompatibilität von Insulin mit anderen Parenteralia

Mit den angewandten Methoden können sichtbare Veränderungen und die Abnahme des Insulingehalts sowie die Bildung von Reaktionsprodukten mit einer größeren Molekülmasse als Insulin detektiert werden. Änderungen des pH-Werts sind ein Hinweis auf ablaufende chemische Reaktionen. Um die Kompatibilität von Arzneistofflösungen abschließend bewerten zu können, müssen jedoch mit den angewandten Methoden alle potentiell auftretenden ungewollten Veränderungen der Lösungen detektiert werden können.

Teil dieser Arbeit war die Entwicklung einer Methode zur Detektion reduktiv gespaltener Disulfidbrückenbindungen. Die entwickelten Methoden konnten, aufgrund nicht ausreichender Sensitivität und Präzision, nicht zur Vermessung der Proben angewandt werden. Im Anschluss an die reduktive Spaltung der Disulfide liegen diese als freie Thiolgruppen vor. Die Detektion der Spaltung des Insulinmoleküls in die A- und die B-Kette kann somit auch über die zunehmende Anzahl Thiolgruppen in

der Lösung detektiert werden. Thiole können mit unterschiedlichen Reagenzien derivatisiert werden. Als Beispiel für Derivatisierungsreagenzien sei Monobromobimane (mBBr) genannt, das mit Thiolen intensiv fluoreszierende Verbindungen bildet.^[153] Über die Differenz der Absorption zwischen unbehandeltem Insulin und potentiell reduziertem Insulin kann die Menge freier Thiolgruppen bestimmt werden.

Eine weitere Möglichkeit der Detektion der A- und B-Kette ist die Größenausschlusschromatographie. Ein Vorteil dieser Methode ist die zeitgleiche Detektion von kovalenten Di- und Polymeren. Auch andere Abbauprodukte mit einer kleineren Molekülmasse als Insulin können so nachgewiesen werden.^[91] Die Größenausschlusschromatographie ist eine leistungsfähige Trennmethode in der HPLC-Analytik. Sie wird vor allem zur Trennung hochmolekularer Verbindungen eingesetzt. Die Trennsäule besteht aus Kieselgel- oder Polymerteilchen mit gleichmäßigen Poren, in die die gelösten Analyt-Moleküle hineindiffundieren können. Die durchschnittliche Aufenthaltszeit und somit die Retention der Teilchen hängt von der effektiven Größe der Analyt-Moleküle ab. Mit diesen Methoden könnte in weiteren Studien ein besserer Einblick in die Gründe für den Gehaltsverlust des Insulins gewonnen werden.

Die klinisch relevante Fragestellung in der Kompatibilitätsanalytik ist die nach der unveränderten Wirksamkeit des Arzneimittels. Die Wirksamkeit kann sowohl durch physikalische Reaktionen, wie die Bildung von Präzipitaten, als auch von chemischen Reaktionen, wie der reduktiven Spaltung der Disulfidbrückenbindungen, beeinträchtigt sein. Durch die Anwendung verschiedener analytischer Methoden soll ein Gesamtbild zur Beurteilung der Stabilität des Arzneimittels in Mischungen geschaffen werden, aus dem Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Arzneimittels gezogen werden sollen. Eine direkte Antwort auf die Fragestellung kann durch die Anwendung von Assays gegeben werden. Das amerikanische Arzneibuch (*United States Pharmacopeia*) schreibt zur Zulassung von insulinhaltigen Arzneimitteln einen biologischen Aktivitäts-Assay vor. Dieser wird durch Bestimmung des Blutglucosespiegels in Kaninchen durchgeführt.^[154] Auch mausbasierte Assays wurden häufig zur Bestimmung der biologischen Aktivität von Insulin genutzt. Da diese Tests eine hohe Anzahl an Versuchstieren fordern, wurden *in vivo*-Bioassays entwickelt, die eine Bestimmung der Insulinaktivität aus Diaphragmen oder Nebenhodenfettgewebe der Ratte erlaubten. Diese *in vivo*-Assays zeigten eine schlechte Präzision und Spezifität.^[155] Hack *et al.* (2016) gelang die Entwicklung und Etablierung eines zellbasierten Assays.^[156]

Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung der Bindungsfähigkeit des Insulins an den Insulin-Rezeptor. Diese Fähigkeit ist eine direkte Voraussetzung für die biologische Aktivität des Insulins. Eine Möglichkeit dazu ist die Biolayer-Interferometrie zur Messung von biomolekularen Interaktionen. An einen Biosensor werden Moleküle gebunden (in diesem Fall der Insulinrezeptor), an die ein anderes Molekül (hier das Insulin) binden kann. Weißes Licht wird eingestrahlt und anschließend reflektiert. Durch die

Änderung des Interferenzmusters des reflektierten Lichts kann die gebundene Anzahl Moleküle bestimmt werden.^[157]

Vollständigkeitshalber seien auch noch die Circular dichroismus-Spektroskopie, als eine Methode zur Bestimmung der Sekundärstruktur von Proteinen, die Differenzielle Scanning Kalorimetrie, zur Detektion der Proteinfaltung, die Kernspinresonanzspektroskopie, zur Ermittlung der 3D-Struktur, sowie die Laserdiffraktometrie, als eine mögliche Methode zur Detektion von Aggregaten, genannt.

Bei der Entwicklung weiterer analytischer Methoden für die Kompatibilitätsanalytik ist die methodenabhängige Inkubationszeit im Rahmen der Probenvorbereitung zu beachten. Da Inkompatibilitäten bereits innerhalb von wenigen Sekunden bis Minuten auftreten können und eine relative Bestimmung bezogen auf die Ausgangswerte direkt nach dem Zusammenmischen durchgeführt wird, sollten die Proben möglichst ohne Inkubationszeit vermessen werden können.

Zur vollständigen Beurteilung der Kompatibilität müssen auch Methoden zur Bestimmung der Konzentration des zweiten Arzneimittels entwickelt werden. Durch die unterschiedlichen Eigenschaften des Insulins im Vergleich zu niedermolekularen Arzneistoffen und durch die sehr komplexe Zusammensetzung der Ernährungslösungen, war die Entwicklung einer HPLC-Methode zur Bestimmung des Gehalts beider Arzneimittel nicht möglich. Es müssten weitere eigenständige HPLC-Methoden zur Gehaltsbestimmung der anderen Arzneistoffe entwickelt werden.

3.6 Zusammenfassung

Patienten auf Intensivstationen sind als schwerkranke Patienten auf zahlreiche Arzneimittel angewiesen, die überwiegend intravenös verabreicht werden müssen. Es ist keine Seltenheit, dass bis zu 20 Arzneimittel verabreicht werden müssen.^[67] Die Anzahl venöser Zugänge ist aufgrund der Venenverhältnisse der Patienten und des Infektionsrisikos allerdings begrenzt. Die simultane Applikation von Arzneimitteln über einen gemeinsamen Zugang ist häufig unvermeidbar.^[51] Arzneimittel können dabei auf verschiedene Arten miteinander kombiniert werden. Injektions- und Infusionslösungen können im Infusionsbehälter gemischt werden.^[50, 59] Dabei haben die Arzneimittel eine lange Kontaktzeit, die einen Zeitraum von 24 Stunden überschreiten kann.^[70] Eine weitere Möglichkeit ist das Mischen im Infusionsschlauch über Konnektoren wie Y-Stücke oder Dreiwegehähne.^[50, 59] Dadurch wird die Kontaktzeit deutlich reduziert.^[70] Die Kontaktzeit zwischen den Arzneimitteln ist relevant, da es beim Mischen von zwei oder mehreren Arzneimitteln zeitabhängig zu Inkompatibilitätsreaktionen kommen kann.^[70] Inkompatibilitäten sind Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, die außerhalb des Organismus des Patienten auftreten. Daraus entsteht ein Gemisch, das nicht mehr für die Anwendung am Patienten geeignet ist. Inkompatibilitäten können sichtbar, aber auch für das bloße Auge unsichtbar d.h. larviert ablaufen. Larvierte Inkompatibilitäten sind nur mit speziellen analytischen Methoden wie z.B. der HPLC-Analytik detektierbar.^[59, 60] Inkompatibilitäten können nach ihrer Ursache in physikalische und chemische Inkompatibilitäten unterschieden werden. Physikalische Inkompatibilitäten führen häufig zu sichtbaren Veränderungen, während chemische Inkompatibilitäten meist larviert verlaufen. Demnach gelten zwei Arzneimittel als physikalisch kompatibel, wenn sie in einem Mischungsverhältnis von 1:1 keine sichtbaren Veränderungen wie Gasbildung, Trübung, Präzipitatbildung oder Verfärbung zeigen. Als chemisch kompatibel gelten Mischungen, wenn der Arzneistoffgehalt nicht unter 90 % des deklarierten Gehalts sinkt.^[76]

Insulin ist ein Peptidhormon, dessen physiologische Hauptfunktion die Senkung des Blutglucosespiegels ist. Es besteht aus 51 Aminosäuren, die sich auf zwei über Disulfidbrücken verbundene Aminosäureketten verteilen (A-Kette mit 21 Aminosäuren, B-Kette mit 30).^[80] Auf der Intensivstation wird Insulin human regelmäßig zur unterstützenden Therapie des entgleisten, katabolen Stoffwechsels in der postoperativen oder -traumatischen Phase eingesetzt. Als Protein stellt Insulin ein Arzneimittel dar, das besonders anfällig für Inkompatibilitäten ist.^[86-88] Als Fertigarzneimittel wurde in der Analytik das auf den Intensivstationen des UKSH angewandte Insuman® rapid verwendet, mit einer Konzentration von 40 I.E. bzw. 1,4 mg/ml.^[94]

Die Auswahl relevanter Arzneimittelkombinationen mit Insulin erfolgte im Anschluss an eine vierwöchige Hospitation auf den Intensivstationen 1 und A1 des UKSH, Campus Kiel. Während der Hospitation wurden alle Arzneimittel dokumentiert, die als Kurz- oder Dauerinfusion gemeinsam mit

Insulin verabreicht wurden. Die Arzneimittelauswahl erfolgte nach Häufigkeit der gemeinsamen Applikation, nach pH-Werten der Lösungen und sonstigem Interaktionspotenzial der Wirkstoffe. Für die Analytik wurden die folgenden Arzneimittel ausgewählt und mit Insulin als Zweierkombinationen getestet: Amiodaron (Antiarrhythmikum der Klasse III), Heparin (Antikoagulans), Glyceroltrinitrat (Vasodilatator), Paracetamol (nicht-saures antipyretisches Analgetikum) sowie Piperacillin/Tazobactam (Beta-Lactam-Antibiotikum).^[83] Zusätzlich wurden die Elektrolytlösung Sterofundin ISO Infusionslösung und Glucose 5 % als häufig eingesetzte Trägerlösung ausgewählt. Ranitidin (Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist) wurde zunächst mit Sterofundin gemischt und anschließend als Dreierkombination mit Insulin vermessen. Die parenterale Ernährungslösung Aminomix® 1 Novum, das Vitaminpräparat Cernevit® und das spurenelementhaltige Präparat Addaven® wurden jeweils einzeln mit Insulin kombiniert sowie in einer Viererkombination getestet. Eine Literaturrecherche zu existierenden Kompatibilitätsdaten ergab unvollständige und teilweise widersprüchliche Ergebnisse (Tab. 27).

Die Arzneimittel wurden dem Infusions- und Perfusorstandard des UKSHs entsprechend unverdünnt eingesetzt, oder mit Trägerlösungen verdünnt (Tab 22.). Insuman® rapid 2,5 ml wurden zunächst zusammen mit 47,5 ml NaCl-Lösung 0,9 % aufgezogen. Im Anschluss wurden die applikationsfertigen Infusionslösungen in den Mischungsverhältnissen 1:10, 1:1 und 10:1 in Perfusorspritzen mit Insulin gemischt. Die Bedingungen auf den Stationen wurden simuliert, indem die Proben in den Perfusorspritzen bei Raumtemperatur und ohne Lichtschutz gelagert wurden. Zu acht Zeitpunkten wurde eine definierte Probenmenge entnommen und mittels visueller Analytik, UV/Vis-Spektroskopie, Mikroskopie sowie Potentiometrie zur Bestimmung des pH-Wertes direkt vermessen bzw. in flüssigem Stickstoff gefroren und bei -80 °C gelagert, um anschließend mittels HPLC vermessen zu werden. Die entnommene Probenmenge wurde nach der Messung verworfen. Alle Arzneistoffkombinationen bzw. Mischungsverhältnisse wurden drei Mal aufgezogen, um auch bei einfacher Vermessung der Probe eine Dreifachbestimmung zu ermöglichen. Die Zeiträume der Probenentnahme erstreckten sich über einen Gesamt-Zeitraum von sieben Tagen.

Die HPLC-Methode wurde zunächst in Anlehnung an die Prüfmethode des Arzneibuchs auf Verunreinigungen mit einer größeren Molekülmasse als Insulin^[79] entwickelt. Mit dieser Methode konnte der Insulingehalt in der 1:1 und 10:1 Mischung bestimmt werden und Reaktionsprodukte der Inkompatibilitätsreaktionen mit einer Molekülmasse größer als Insulin mit ausreichender Trennschärfe detektiert werden. Zur Bestimmung des Insulingehalts in der 1:10 Mischung wurden die Proben zunächst mit Ultrazentrifugalfiltern aufkonzentriert. Der Insulingehalt der Mischproben mit Amiodaron, Heparin sowie Piperacillin/Tazobactam konnte mit der entwickelten Methode nicht bestimmt werden.

Die untersuchten Proben galten als kompatibel, wenn sich innerhalb des festgelegten Zeitraums keine Gasbildung, Trübung, Verfärbung oder Präzipitatbildung zeigte.^[50, 119] Mittels UV/Vis-Spektroskopie wurde bei einer Wellenlänge von 420 nm auf Verfärbung geprüft. Eine kompatible Mischung durfte keine Absorptionsänderung > 0,04 Einheiten vom Ausgangswert der Probe direkt nach dem Zusammenmischen zeigen. Bei einer Wellenlänge von 550 nm wurde auf Trübung geprüft. Die tolerierte Abweichung betrug 0,01 Einheiten.^[50] Eine Veränderung des pH-Werts ist ein Anzeichen für das Auftreten einer chemischen Reaktion. Mischungen galten als kompatibel bei einer pH-Wert-Änderung < 1 Einheit.^[37, 60] Der bestimmte Insulingehalt musste bei einer kompatiblen 1:1 bzw. 10:1 Mischung innerhalb von 90 %-110 % liegen^[65, 76, 120], bezogen auf den gemessenen Wert direkt nach dem Zusammenmischen. Bei den 1:10 Mischungen wurden Grenzwerte von 80 bis 120 % toleriert.

Eine elektrophoretische und eine LC/MS/MS-Methode zur Detektion von Insulin und den Reaktionsprodukten der A- und B-Kette des Insulins wurden basierend auf Literaturangaben modifiziert.^[122, 126, 131] Die A- und B-Kette entstehen durch reduktive Spaltung der intramolekularen Disulfidbrückenbindungen des Insulinmoleküls. Es gelang das intakte Insulinmolekül sowie die A- und die B-Kette zu detektieren. Die entwickelten Methoden wurden nicht zur Vermessung der Proben angewandt, da das Insulin und seine Abbauprodukte nicht mit ausreichender Sensibilität detektiert bzw. ausreichender Präzision quantifiziert werden konnten.

Der Prozess, der zu einer Arzneimittelmischung führt (z.B. Herstellung einer Mischung im Infusionsbehältnis, oder Zumischen im Infusionsleitsystem), hat einen Einfluss auf die Kontaktzeit der Arzneimittel.^[50, 59] Mischungen gelten als kompatibel, wenn sie über den gesamten erwarteten Kontaktzeitraum keine Inkompatibilitätsreaktionen zeigen. Zusätzlich sollte ein zeitlicher Sicherheitspuffer einberechnet werden.^[70] Somit sollten Arzneimittelmischungen, die durch Zusammenmischen von Injektions- bzw. Infusionslösungen im Infusionsbehältnis entstehen, über den gesamten Messzeitraum von sieben Tagen kompatibel sein. Alle vermessenen Mischungen zeigten in mindestens einem Mischungsverhältnis mit Insulin eine Abnahme des Insulingehalts außerhalb des tolerierten Bereichs. Amiodaron und Piperacillin/Tazobactam konnten nicht mittels HPLC untersucht werden, zeigten allerdings visuelle Veränderungen bzw. Veränderungen des pH-Werts außerhalb des Grenzbereichs. Heparin zeigte keine visuellen oder pH-Wert-Änderungen. Der Insulingehalt der Mischungen konnte nicht bestimmt und somit die Kompatibilität nicht belegt werden. Keine der untersuchten Arzneistoffkombinationen sollte daher im Infusionsbehältnis mit Insulin gemischt werden.

Die Kontaktzeiten sind bei Mischungen, die erst im Infusionsleitsystem entstehen, geringer. Deshalb ist eine belegte Kompatibilität über acht Stunden ausreichend für eine sichere simultane Arzneimittelapplikation. Die Mischungen mit Addaven®, Cernevit® und Amiodaron wurden als

inkompatibel gewertet und dürfen somit nicht im Infusionsleitsystem mit Insulin gemischt werden. Für Heparin und Piperacillin/Tazobactam konnte die Kompatibilität nicht ausreichend untersucht werden.

Die Ergebnisse sind übertragbar auf Infusionen mit unterschiedlicher Fließgeschwindigkeit und begrenzten von dem Perfusorstandard des UKSH abweichenden Konzentrationen der Infusionslösungen. Die Präparate anderer Herstellerfirmen können eine abweichende Hilfsmittelzusammensetzung haben. Hilfsmittel haben einen entscheidenden Einfluss auf die Kompatibilität, so dass die Ergebnisse nur auf Präparate mit gleicher Hilfsmittelzusammensetzung übertragbar sind.^[51, 59, 148] Inkompatible Mischungen dürfen nicht gemeinsam verabreicht werden. Um die Kompatibilität der anderen Lösungen abschließend beurteilen zu können und somit die Sicherheit der gemeinsamen Applikation für den Patienten zu gewährleisten, müssen neben weiteren Untersuchungen zur Stabilität von Insulin auch die Konzentrationen der anderen Arzneistoffe bestimmt werden.

4 MATERIALIEN UND GERÄTE

4.1 Verbrauchsmaterialien

| Material | Hersteller |
|----------------------------------|---|
| Adapter (weiblich/weiblich) | Combifix® Adapter, B. Braun Melsungen AG, Melsungen |
| Cryo-Röhrchen | Cryo-Röhrchen, 4 ml, steril, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe |
| Deckgläser | Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig |
| Einwegspritzen | BD 3 ml Spritze Luer-Lok Tip, Becton, Dickinson and Company, USA BD 20 ml/30 ml Plastipak Spritze, Becton, Dickinson and Company, USA |
| Entnahmespikes | CODAN Spike, CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG, Lensahn CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG, Lensahn |
| HPLC-Säule | HPLC-Analytik: Poroshell 300SB-C18 2,1 × 75 mm (5 µm), Agilent Technologies, Inc., USA LC/MS-Analytik: Poroshell 120 EC-C18 3,0 × 50 mm (2,7 µm) Agilent Technologies, Inc., USA |
| HPLC-Vorsäule | Phenomenex SecurityGuard C8 4 × 3,0 mm, Phenomenex Inc., USA |
| Kanülen | BD Blunt Fill Needle (1,2 x 40 mm), Becton, Dickinson and Company, USA |
| Kombi-Stopfen | Combination Cap, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg LL Kombi-Kappe gelb, ICU Medical, Inc., USA |
| Küvetten, PS | Halb-Mikro-Küvette 1,6 ml, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht |
| Membranfilter | Isopore Membrane Filters, Polycarbonat, Merck KGaA, Darmstadt |
| Objektträger 76 x 26 mm | Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig |
| Perfusorspritzen 50 ml | BD Perfusion 50 ml Syringe, Becton, Dickinson and Company, USA LOT: 1511264P, 1511209P, 1610209P, 1801206, 1702210P |
| Pipettenspitzen | Sarstedt AG & Co., Nümbrecht |
| Reagiergefäße 0,5/1,5/2,0 ml, PP | SafeSeal Reaktionsgefäße, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht |
| Ultrazentrifugalfilter | Amicon® Ultra-0.5 Centrifugal Filter Devise, 3 K/10 K, Merck KGaA, Darmstadt |
| Zentrifugiergefäße 15 ml, PP | CELLSTAR® Tubes, Greiner Bio-One International GmbH, Österreich |

4.2 Reagenzien und Chemikalien

| Reagenz/Chemikalie | Hersteller |
|---|--|
| 1,4-Dithiothreit | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| 2-Mercapthoethanol | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| Acetonitril HPLC grade | Honeywell International Inc., USA |
| Aluminiumsulfat Hydrat krist. | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| Ammoniumperoxidsulfat | Sigma Aldrich (gehört zu Merck KGaA, Darmstadt) |
| <i>Aqua bidest.</i> | Eigenherstellung |
| Bromphenolblau | Merck KgaA, Darmstadt |
| Coomassie® Brillant blue G-250 | AppliChem GmbH, Darmstadt |
| Essigsäure glacial | Avantor Performance Materials bezogen über VWR International GmbH, Darmstadt |
| Ethanol 99% | Walter-CMP GmbH & Co. KG, Kiel |
| Glycerin 86% | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| Glycin | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| L-(+)-Arginin | Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Japan |
| <i>ortho</i> -Phosphorsäure 85% | Merck KgaA, Darmstadt |
| pH-Elektroden Aufbewahrungslösung HI 70300 Storage Solution | HANNA Instruments, USA |
| pH-Meter Kalibrierlösung Roth Pufferlösungen pH 4/ pH 7 | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| Rotiphorese® Gel 30 | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| TEMED | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |
| TRIS | Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe |

4.3 Geräte

| Gerät | Hersteller |
|-----------------------------|---|
| Dewargefäß | KGW-Isotherm Karlsruher Glastechnisches Werk Schieder GmbH, Karlsruhe |
| Eismaschine | ZIEGRA Eismaschinen GmbH, Isernhagen |
| Elektrophorese Apparatur | Bio Rad Laboratories, Inc., USA |
| HPLC | <p>Anlage 1: Microbore Waters 616 HPLC Pump Waters 717plus Autosampler Waters 600S Controller Waters 2487 Dual Wavelength Absorbance Detektor, Waters Corporation, USA</p> <p>Postnova PN 7505 Vacuum Degaser, Postnova Analytics GmbH, Landsberg</p> <hr/> <p>Anlage 2: Waters Breeze Waters 1525 Binary HPLC Pump Waters 717plus Autosampler Waters 2487 Dual Wavelength Absorbance Detektor, Waters Corporation, USA</p> <p>DEGASI® Classic, Biotech AB, Schweden</p> <p>Säulenofen Jetstream 2 Plus, Techlab GmbH, Braunschweig</p> |
| Kühlschrank (2-8 °C) | Liebherr International S.A., Schweiz |
| Magnetrührer | Heidolph MR-Mini Magnetic Stirrer, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach |
| Massenspektrometer | <p>Triple-Quadrupol-Massenspektrometer QTRAP® 5500 mit Ionenquelle Turbo V Analyst 1.6.2 HOTFIX FEB2015 und Multiquant 3.0.1 Software, AB SCIEX, USA</p> <p>Shimadzu Nexera XR HPLC System Systemcontroller CBM-20A DGU20A3R/DGU20A5R Entgaser LC-20ADXR (mit LPGEKIT) Pumpen SIL20ACXR Autosampler, Shimadzu Corp., Japan</p> |
| Mikroskop | Leitz Orthoplan Durchlichtmikroskop, Ernst Leitz GmbH, Wetzlar |
| Nikon D80 SLR-Digitalkamera | Nikon Corporation, Japan |
| Notebook | HP Pavilion 11-n002ng, HP Deutschland GmbH, Böblingen |

MATERIALIEN UND GERÄTE
GERÄTE

| | |
|-------------------------------|--|
| pH-Elektrode | HI 1053B, Hanna Instruments, USA |
| pH-Meter | HI 2211 pH/ORP Meter , Hanna Instruments, USA |
| Pipetten (1-2500 µl) | Eppendorf AG, Hamburg |
| Schüttelwasserbad | GFL 1083, GFL Gesellschaft für Labortechnik mbH, Burgwedel |
| Taumelschüttler | Heidolph REAX 3 Schüttler, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach |
| Tiefkälte-Lagertruhe (-80 °C) | Kryotec-Kryosafe GmbH, Hamburg |
| Tischzentrifuge | Mikro 200, Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen |
| Ultraschallbad | Bandelin Sonorex Super RK 106, BANDELIN electronic GmbH & Co. KG, Berlin |
| UV-VIS-Spectrophotometer | UV-1800, Shimadzu Deutschland GmbH, Duisburg |
| Vortexer | MS 3 basic, IKA-Werke GmbH & CO. KG, Staufen Vortex-Genie 2, Scientific Industries, Inc., USA Vortex-Schüttler VF2, IKA-Werke GmbH & CO. KG, Staufen |
| Waagen | CP225D, Sartorius AG, Göttingen Typ ABS 80-4, Kern & Sohn GmbH, Balingen-Frommern NewClassic MF MS205DU, Mettler-Toledo AG, Schweiz |
| Web-Kamera | Microsoft® LifeCam Studio, Microsoft Corporation, USA |

4.4 Fertigarzneimittel

| Verwendetes Produkt | Pharmazeutischer Unternehmer |
|--|--|
| Addaven [®] , Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg Ch. Bez.: 12IIB10 |
| Aminomix [®] 1 Novum Infusionslösung | Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg Ch. Bez.:14LA2202 |
| Cernevit [®] , Injektionsflaschen mit 750 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung | Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim Ch. Bez.: LE15C036, LE17c002 |
| Cordarex [®] Injektionslösung 150 mg/3 ml | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main Ch. Bez.: AY005, AY017, CY023, D3057 |
| Glucosteril [®] 5%, Infusionslösung, 250 ml | Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg Ch. Bez.: 15ID630M2 |
| Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm [®] , Injektionslösung, 5ml | Ratiopharm GmbH, Ulm Ch. Bez.: R18335, S41428 |
| Huminsulin [®] Basal (NPH) für Pen 3 ml | Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg Ch. Bez.:C775435K |
| Insuman [®] rapid 40 I.E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, 10 ml | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main Ch. Bez.: 5F015A, 6F020B, 7F022A, |
| Isotone Natriumchlorid-Lösung 0,9% BC, 100 ml | Berlin Chemie AG, Berlin Ch.Bez.: 133028, 1630039, 1730029 |
| NITRO Carino Infus 50 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, | Carinopharm GmbH, Elze Ch. Bez.: 51104G, 60830B |
| Paracetamol B. Braun 10 mg/ml, Infusionslösung, 100 ml | B. Braun Melsungen AG, Melsungen Ch. Bez.: 15217451, 17063453 |
| PIPeracillin/TAZobactam Kabi 4 g/0,5 g, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung | Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg Ch. Bez.: 5FL5052DE, 5FL17024DE |
| Ranitidin-ratiopharm [®] 50 mg/5 ml Injektionslösung | Ratiopharm GmbH, Ulm Ch. Bez.: P49859, S42929 |
| Sterofundin ISO Infusionslösung, 500 ml | B. Braun Melsungen AG, Melsungen Ch. Bez.: 152278161 |

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. (Institute of Medicine). To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington (DC): National Academies Press (US) 2000.
2. Goldschmidt A.J.W., Hilbert J., editors. Krankenhausmanagement mit Zukunft: Orientierungswissen und Anregungen von Experten. 2011st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
3. Von Eiff W., editor. Patientenorientierte Arzneimittelversorgung: Sicherheit und Wirtschaftlichkeit des Arzneimittelmanagements. 2011st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
4. Jaehde U., Radziwill R., Kloft C., editor. Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017.
5. Schlosser S. für den ADKA-Ausschuss Uni-Dose. Unit-Dose-Versorgung in deutschen Krankenhäusern - 2016. 42. Wissenschaftlicher ADKA-Kongress, Würzburg; 2017.
6. Schersch S. Entlassrezepte: Zusatzvertrag mit allen Kassen. *Pharmazeutische Zeitung online* 2018; 162(21).
7. Kunkel M. Einfluss einer klinisch-pharmazeutischen Betreuung auf klinische, soziale und ökonomische Ergebnisse bei elektiven herzchirurgischen Patienten. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz 2011.
8. Aly A.F. Terminologie: Definitionen zu Pharmakovigilanz und AMTS. *Pharmazeutische Zeitung* 2014; 159(44): 44–7.
9. van den Bemt P.M., Egberts T.C., de Jong-van den Berg L.T., Brouwers J.R. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Safety* 2000; 22(4): 321–33.
10. Bates D.W., Boyle D.L., Vander Vliet M.B., Schneide J., Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *Journal of General Internal Medicine* 1995; 10(4): 199–205.
11. Morimoto T., Gandhi T.K., Seger A.C., Hsieh T.C., Bates D.W. Adverse drug events and medication errors: Detection and classification methods. *Quality and Safety in Health Care* 2004; 13(4): 306–14.
12. Kongkaew C., Noyce P.R., Ashcroft D.M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: A systematic review of prospective observational studies. *The Annals of Pharmacotherapy* 2008; 42(7): 1017–25.

13. Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A.K., Walley T.J., Farrar K., Park B.K., Breckenridge A.M. Adverse Drug Reactions As Cause Of Admission To Hospital: Prospective Analysis Of 18 820 Patients. *The BMJ* 2004; 329(7456): 15–9.
14. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., editor. Statistikbroschüre "Die Apotheke: Zahlen, Daten, Fakten 2017"; 2018.
15. Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., Petersen L.A., Small S.D., Servi D., Laffel G., Sweitzer B.J., Shea B.F., Hallisey R., Vander Vliet M., Nemeskal R., Leape L.L. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention. *The journal of the American Medical Association* 1995; 274(1): 29–34.
16. Dean B., Schachter M., Vincent C., Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: Their incidence and clinical significance. *Quality and Safety in Health Care* 2002; 11(4): 340–4.
17. van Doormaal J.E., van den Bemt P.M.L.A., Mol P.G.M., Zaal R.J., Egberts A.C.G., Haaijer-Ruskamp F.M., Kosterink J. G.W. Medication errors: The impact of prescribing and transcribing errors on preventable harm in hospitalised patients. *Quality & Safety in Health Care* 2009; 18(1): 22–7.
18. Taxis K., Dean B., Barber N. Hospital drug distribution systems in the UK and Germany-a study of medication errors. *Pharmacy World & Science* 1999; 21(1): 25–31.
19. Wiegand A. P.U. Erhebung in Krankenhäusern: Wie steht es um die Qualität des Medikationsprozesses? *Pharmazeutische Zeitung online* 2015; 159(39): 48.
20. Taxis K. B.N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 59(11): 815–7.
21. Bertsche T., Kaltschmidt J., Haefeli W.E. Patientensicherheit durch computerbasierte Arzneimittelinformationen: Der Patient im elektronischen Check-up. *Der Internist* 2009; 50(6): 748–56.
22. Panning J. D.F. Strategien zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. *Krankenhauspharmazie* 2018; 39(3): 81–8.
23. Borsch J. Vfa-Bilanz 2017: 31 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eingeführt. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2017; (52): Beilage.
24. Zagermann-Muncke P. Neue Interaktionsklassifikation: ABDA-Datenbank als Wegweiser im Wechselwirkungsdschungel. *Pharmazeutische Zeitung* 2009; 154(1-2): 26–7.

25. Schubert S., Neining M.P., Smers S., Winter A., Frontini R., Bertsche A., Bertsche T. Elektronische Arzneimittelverordnung - Autopilot in der Arzneimitteltherapie?: Eine Literatur- und Datenanalyse. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 2015; 38(6): 224–9.
26. Stürzlinger H., Hiebinger C., Pertl D., Traurig P. Computerized Physician Order Entry - Wirksamkeit und Effizienz elektronischer Arzneimittelverordnung mit Entscheidungsunterstützungssystemen. Bezogen über: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta228_bericht_de.pdf.
27. Wille H., Püntmann I., Burmester G., Handschuh D., Seidenschwanz I.B. HTA-Gutachten im Auftrag des AOK Bundesverbandes: Beurteilung der Wirksamkeit von CPOE-Verfahren zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Institut für Pharmakologie, Bremen, 2009.
28. Meona GmbH (Freiburg) [zuletzt geprüft am 01.08.2018] Bezogen über: www.meona.de.
29. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Meona Endanwenderschulung: Überarbeitete Fassung vom 05.02.2016.
30. Meona GmbH (Freiburg). Broschüre: Meona Datenbanken; Stand Oktober 2012.
31. Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel [zuletzt geprüft am 02.08.2018] Bezogen über: <http://www.uksh.de/neurologie-kiel/>.
32. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel [zuletzt geprüft am 07.08.2018] Bezogen über: <http://www.dermatology.uni-kiel.de/>.
33. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: The case of PI-Doc. *Pharmacy World & Science* 2002; 24(4): 120–7.
34. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Aktionsplan 2013–2015 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. *Bonn* 2013.
35. DACON Datenbank Consulting GmbH. www.Pharmazie.com [zuletzt geprüft am 21.07.2018]
36. Interaktionen in der ABDA-Datenbank: Zum 1. Juli neue Klassifikationsstufen. *Pharmazeutische Zeitung* 2013; 158(25): 26–8.
37. Knudsen L. Optimierung der Arzneimitteltherapie intensivmedizinisch behandelter Patienten unter Berücksichtigung der parenteralen Kombinationstherapie, des Medikationsmanagements und pharmakoökonomischer Aspekte. Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel 2014.
38. Allan E.L., Barker K.N. Fundamentals of medication error research. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1990; 47(3): 555–71.

39. Holt S., Schmiedl S., Thürmann P.A. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Deutsches Ärzteblatt international* 2010; 107(31-32): 543–51.
40. Borchard-Tuch C. Chronopharmakologie - Therapie im Takt der inneren Uhr. *Pharmazeutische Zeitung* 2013; 158(13): 34–41.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; (3): 19–62.
42. Barker K.N., McConell W.E. How to detect medication errors. *Modern hospital* 1962; 99: 95–106.
43. Dean B., Barber N. Validity and reliability of observational methods for studying medication administration errors. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2001; 58(1): 54–9.
44. Dean B.S., Barber N.D. A validated, reliable method of scoring the severity of medication errors. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1999; 56(1): 57–62.
45. Taxis K., Dean B., Barber N. The validation of an existing method of scoring the severity of medication administration errors for use in Germany. *Pharmacy World & Science* 2002; 24(6): 236–9.
46. Zagermann-Muncke P. ABDA-Datenbank - Interaktionsalarm — na und? *Pharmazeutische Zeitung* 2009; 154(35): 30–1.
47. Rolfes-Bußmann A., Völkel M., Schwickert S., Frölich S., Frölich J.C. Elektronische Verordnungssysteme: Was sie leisten können und sollten. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106(17): 815.
48. Scheepers-Hoeks A.-M.J., Grouls R.J., Neef C., Ackerman E.W., Korsten E.H. Physicians' responses to clinical decision support on an intensive care unit—Comparison of four different alerting methods. *Artificial Intelligence in Medicine* 2013; 59(1): 33–8.
49. Zenziper Y., Kurnik D., Markovits N., Ziv A., Shamiss A., Halkin H., Loebstein R. Implementation of a clinical decision support system for computerized drug prescription entries in a large tertiary care hospital. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2014; 16(5): 289–94.
50. Illgen B. K.D. Zusatz von Injektionslösungen zu Infusionsmischungen: Leitfaden zur Überprüfung von Kompatibilität und therapeutischer Zweckmäßigkeit. *Krankenhauspharmazie* 1988; 9(5): 187–205.
51. Klettke A. Aufbau eines Infusions- und Medikamenten-Applikationsregimes bei kritisch Kranken auf der Intensivstation. *intensiv* 2009; 17(04): 192–203.

52. Schröder F. Compatibility problems in intensive care medicine. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 1994; 21(1): 52–8.
53. Abizanda C.R., Valle H.F.X., Jorda M.R., Guiscafre A.J., Claramonte P.R., Ibañez L.P. Drug use in an intensive care unit and its relation to survival. *Intensive Care Medicine* 1980; 6(3): 163–8.
54. Höpner J.-H., Schulte A., Thiessen J., Knuf M., Huth R. G. Erstellung einer Kompatibilitätstabelle für die intravenöse Pharmakotherapie auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen. *Klinische Pädiatrie* 2007; 219(01): 37–43.
55. Lang H. Zentralvenöse Zugänge: So bringen Sie den Katheter zum Herzen. *Lege artis* 2012; (2): 182–7.
56. Vetter K. Parenterale Ernährung: Versorgung via Vene. *Pharmazeutische Zeitung* 2010; 155(4): 16–26.
57. Sasse M., Jack T. Strategien zur Vermeidung von Infusionstherapie-assoziierten Komplikationen. *Healthcare Journal* 2009; (3): 13–9.
58. Polderman K.H. G.A.R.J. Central venous catheter use: Part 2: infectious complications. *Intensive Care Medicine* 2002; 28(1): 18–28.
59. Kähny-Simonius J. Arzneimittel-Inkompatibilitäten: Probleme bei der gleichzeitigen Verabreichung mehrerer Medikamente in Infusionslösungen. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* 1993; 82(46): 1320–7.
60. Dirks B., Schmitz J.E., Kilian J. In vitro drug interactions and their importance in anesthesiologic practice. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 1991; 26(6): 315–20.
61. Gersonde F. Physikochemische Kompatibilität und Emulsionsstabilität von Propofol in Kombination mit häufig applizierten Analgetika und Sedativa. Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel 2016.
62. Panknin H.-T. Infusionsfilter: gibt es neue wissenschaftliche Hinweise zu ihrem Nutzen? *Krankenhauspharmazie* 2008; 29(3): 97–105.
63. Tissot E., Cornette C., Demloy P., Jacquet M., Barale F., Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 1999; (25): 353–9.
64. Wirtz V., Taxis K., Barber N.D. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharmacy World & Science* 2003; 25(3): 104–11.
65. Trissel L.A. Handbook on injectable drugs. 14. Auflage. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists. 2006.

66. D'Arcy P.F. Drug interactions with medical plastics. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1983; 17(10): 726–31.
67. Hoppe-Tichy T., Simon K., Hentze B.W. Inkompatibilitäten in der Praxis. *Therapeutische Umschau* 2000; 57(9): 563–7.
68. Newton D.W. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1978; 35(10): 1213–22.
69. Newton D.W. Drug incompatibility chemistry. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009; 66(4): 348–57.
70. Pecar A., Dirks B. Mischbarkeit von Infusionslösungen und Arzneimitteln: Kompatibilität und Inkompatibilität. *Der Anaesthetist* 1995; 44(11): 793–803.
71. Vigneron J. Compatibilites of mixtures of medicines administered by the parenteral route: How can we tackle the problem? *European Journal of Hospital Pharmacy* 2005; (2): 52–4.
72. Murney P. To mix or not to mix - compatibilities of parenteral drug solutions. *Australian Prescriber* 2008; 31(4): 98–101.
73. Vogel Kahmann I., Bürki R., Denzler U., Höfler A., Schmid B., Splisgardt H. Inkompatibilitätsreaktionen auf der Intensivstation: Fünf Jahre nach Einführung einer einfachen Farbkodierung. *Der Anaesthetist* 2003; 52(5): 409–12.
74. Litterst S., Trittler R., Strehl E. Inkompatibilitäten parenteral verabreichter Arzneimittel: Erfassung und analytische Bewertung. *Krankenhauspharmazie* 2011; 32(6): 345–52.
75. Smith W.D., Karpinski J.P., Timpe E.M., Hatton R.C. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by usind requests from a drug information center. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009; (66): 1369–75.
76. Kanji S., Lam J., Johanson C., Singh A., Goddard R., Fairbairn J., Lloyd T., Monsour D., Kakal J. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Critical Care Medicine* 2010; 38(9): 1890–8.
77. Klostermeyer H., Humbel R.E. The Chemistry and Biochemistry of Insulin. *Angewandte Chemie International Edition* 1966; 5(9): 807–22.
78. Institute for Safe Medication Practices. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings; 2018 [zuletzt geprüft am 06.09.2018] Bezogen über: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>.

79. Europäisches Arzneibuch: 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 einschließlich 1. bis 8. Nachtrag. Deutscher Apotheker Verlag; 2014.
80. Nicol D.S., Smith L.F. Amino-acid sequence of human insulin. *Nature* 1960; 187: 483–5.
81. Yang S.Z., Huang Y.D., Jie X.F., Feng Y.M., Niu J.Y. Relationship between insulin A chain regions and insulin biological activities. *World journal of gastroenterology* 2000; 6(3): 371–3.
82. Aktories K., Förstermann U., Hofmann F.B., Starke K., editor. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 11. Auflage. München: Urban & Fischer; 2013.
83. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Menzel S., Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2013.
84. Schultis K. 83. Der entgleiste Stoffwechsel in der postoperativen und posttraumatischen Phase. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1978; 347(1): 491–8.
85. Breuer J.P., von Heymann C., Spies C. Perioperative Ernährung - Metabolische Konditionierung. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2009; 34(3): 107–13.
86. Manning M.C., Patel K., Borchardt R.T. Stability of protein pharmaceuticals. *Pharmaceutical Research* 1989; 6(11): 903–18.
87. Köpf E., Frieß W. Proteinformulierung: Vom Molekül zum Medikament. *Pharmakon* 2016; 4(2): 125–33.
88. Ruberg E.-M., Frieß W. Proteinarzneistoffe: Sensibel und stressanfällig. *Pharmazeutische Zeitung* 2011; 156(50): 18–26.
89. Brange J., Langkjaer L., Havelund S., Vølund A. Chemical Stability of Insulin. 1. Hydrolytic Degradation During Storage of Pharmaceutical Preparations. *Pharmaceutical Research* 1992; 9(6): 715–26.
90. Brange J., Havelund S., Hougaard P. Chemical Stability of Insulin. 2. Formation of Higher Molecular Weight Transformation Products During Storage of Pharmaceutical Preparations. *Pharmaceutical Research* 1992; 9(6): 727–34.
91. Brange J., Langkjaer L. Chemical Stability of Insulin. 3. Influence of Excipients, Formulation, and pH. *Acta Pharmaceutica Nordica* 1992; 4(3): 149–58.
92. Jackson R.L., Storvick W.O., Hollinden C.S., Stroeh L.E., Stolz J.G. Neutral Regular Insulin. *Diabetes* 1972; 21(4): 235–45.

93. Swiss Institute of Bioinformatics. ExpASY Bioinformatics Resources Portal [zuletzt geprüft am 06.07.2016] Bezogen über: <https://www.expasy.org/about>.
94. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman® Rapid 40 I. E./ml Durchstechflasche; 2013.
95. Graham D.T., Pomeroy A.R. The Effects of Freezing on Commercial Insulin Suspension. *International Journal of Pharmaceutics* 1978; (1): 315–22.
96. Voigt R., Fahr A. Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf. 11. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 2010.
97. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Cordarex® Injektionslösung; 2014.
98. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Glucosteril® 5 %, Infusionslösung; 2013.
99. CARINOPHARM GmbH. Fachinformation NITRO Carino Infus 50 mg/50 ml; 2014.
100. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Heparin-Natrium-25000-ratiopharm®; 2014.
101. B. Braun Melsungen AG. Fachinformation Paracetamol B. Braun 10 mg/ml; 2014.
102. Mayer K. Enterale und Parenterale Ernährung: Supplementierende parenterale Ernährung bei nicht ausreichender enteraler Ernährung. Frühe parenterale Ernährung bei Kontraindikation für eine enterale Ernährung. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2014; 109(1): 4–5.
103. Arends J., Hug M.J. Parenterale Ernährung: Indikationen und Applikationsformen. *best practice onkologie* 2015; 10(3): 37–45.
104. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Aminomix® 1 Novum; 2010.
105. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Addaven®; 2015.
106. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Cernevit®; 2014.
107. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g; 2013.
108. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Ranitidin-ratiopharm® 50 mg/5 ml; 2013.
109. B. Braun Melsungen AG. Fachinformation Sterofundin ISO Infusionslösung; 2013.
110. Rotschild J.M., Landrigan C.P., Cronin J.W., Kaushal R., Lockley S.W., Burdicks E., Stone P.H., Lilly C.M., Katz J.T., Czeisler C.A., Bates D.W. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Critical Care Medicine* 2005; 33(8): 1694–700.

111. Valentin A., Capuzzo M., Guidet B., Moreno R., Metnitz B., Bauer P., Metnitz P. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: Multinational prospective study. *The BMJ* 2009; 338: b814.
112. Gersonde F., Eisend S., Haake N., Kunze T. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2017; 24(5): 293–303.
113. Knudsen L., Eisend S., Haake N., Kunze T. Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2014; (21): 161–6.
114. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. pH-Wert-Anfrage für Insuman® Rapid 40 I.E./ml Injektionslösung; Email 18.11.2014.
115. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Kompatibilitätsdatenbank Kompa-Datenbank [zuletzt geprüft am 29.05.2015] Bezogen über: www.fresenius-kabi.de/kompatibilitaeten.htm.
116. INFOSTAB. Stabilis.org [zuletzt geprüft am 29.05.2015] Bezogen über: <http://www.stabilis.org/>.
117. Elsevier/Gold Standard. Clinical Pharmacology [zuletzt geprüft am 20.11.2014] Bezogen über: <https://www.clinicalpharmacology.com/>.
118. US National Library of Medicine, National Institutes of Health. PubMed.gov [zuletzt geprüft am 11.06.2015] Bezogen über: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
119. Yamashita S.K., Walker S.E., Choudhury T., Iazzetta J. Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1996; (53): 1048–51.
120. Humert-Delaloye V., Berger-Gryllaki M., Voirol P., Gattlen L., Pannatier A. In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2013; (20): 110–6.
121. Horner L., Lindel H. Potentialgesteuerte S—S-Bindungsspaltung und Fluoreszenzmarkierungsstudien am Beispiel des Rinderinsulins. *Liebigs Annalen* 1985; 1985: 40–50.
122. Chi Q., Huang K. Polyacrylamide Gel Electrophoresis of Insulin. *Analytical Letters* 2007; 40(1-3): 95–102.
123. Ehlers E. Analytik II: Kurzlehrbuch Quantitative und instrumentelle pharmazeutische Analytik. 11. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 2008.

124. Müller-Esterl W. Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 2010.
125. Ahmed H. Principles and reactions of protein extraction, purification, and characterization. 1. Auflage. Florida: CRC Press 2005.
126. Fricke N. Untersuchung eines möglichen Interaktionspartners von Aquaporin-2. Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel 2011.
127. Dyballa N. Tip 122: Sensitive Coomassie-Färbung [zuletzt geprüft am 07.04.2017] Bezogen über: <https://www.laborjournal.de/rubric/tricks/tricks/trick122.lasso>.
128. Kang D., Gho Y.S., Suh M., Kang C. Highly Sensitive and Fast Protein Detection with Coomassie Brilliant Blue in Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 2002; 23(11): 1511–2.
129. Rehm H. L.T. Der Experimentator: Proteinbiochemie/Proteomics. 6. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 2010.
130. Merck KGaA. Produktinformation: Brilliant Blue G - Colloidal Concentrate [zuletzt geprüft am 11.09.2018] Bezogen über: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/b2025?lang=de®ion=DE&cm_sp=Insite_-_prodRecCold_xviews_-_prodRecCold5-4.
131. Thomas A. Identifizierung und Bestimmung von Humaninsulin, synthetischen Insulinanalogen, deren Abbauprodukten und C-Peptid in Humanurin und Humanplasma zu Dopingkontrollzwecken mittels Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn 2008.
132. B. Braun Melsungen AG. Fachinformation Kaliumchlorid 7,45 %; 2014.
133. Fackler H. pH-Wert-Anfrage für Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm® und Ranitidin-ratiopharm® 50 mg/5 ml Injektionslösung. ratiopharm GmbH; Email 21.11.2014.
134. Prütz S., Neubauer J. pH-Wert-Anfrage für Nitrolingual® infus. G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG; Email 26.09.2011.
135. Käferstein T. pH-Wert-Anfrage für Sufenta® Injektionslösung. Janssen-Cilag GmbH; Email 23.09.2011.
136. Metschkarova M. pH-Wert-Anfrage für HYDROCORTISON 100 mg. Pfizer Deutschland GmbH; Email 19.11.2014.

137. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. pH-Wert-Anfrage für Cordarex® Injektionslösung; Email 04.10.2011.
138. Eberhard E. Analytik I: Kurzlehrbuch Qualitative Pharmazeutische Analytik. 10. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 2012.
139. Forstner E. pH-Wert-Anfrage für Piperacilin/Tazobactam-Teva® 4 g/0,5 g. ratiopharm GmbH; Email 02.12.2014.
140. Athanikar N., Boyer B., Deamer R., Harbison H., Henry R.S., Jurgens R., Mett C., Sturgeon R., VanLeuven M., Welco A. Visual compatibility of 30 additives with a parenteral nutrient solution. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1979; 36(4): 511–3.
141. Marcoz N., Ing H., Sautter A.M., Saadu J.F., Roulin M.J., Bonnabry P. Stabilité et compatibilité de solutions injectables d'amiodarone (Cordarone®) [zuletzt geprüft am 21.11.2014] Bezogen über: https://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa04_nm_amiodarone.pdf.
142. Maqueda-Palau M., Perez-Juan E., Arevalo-Rubert M.J., Amoros-Cerda S.M., Ribas-Nicolau B. Physical compatibility of amiodarone in continuous infusion. *Enfermeria clinica* 2011; 21(1): 25–9.
143. Smythe M., Malouf E. Visual compatibility of insulin with secondary intravenous drugs in admixtures. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1991; 48(1): 125–6.
144. Allen L.V.[JR], Levinson R.S., Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1977; 34(9): 939–43.
145. Trissel L.A., Martinez J.F. Compatibility of piperacillin sodium plus tazobactam with selected drugs during simulated Y-site injection. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1994; 51(5): 672–8.
146. Nolan P.E., Gifford L.H., LeDoux J.H., Fox J.L. Stability of ranitidine hydrochloride and human insulin in 0,9 % sodium chloride injection. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1997; (54): 1304–6.
147. Trissel L.A. Regular insulin compatibility with selected parenteral drugs. Compatibility data. TriPharma; 2007.
148. Kohut J. 3rd, Trissel L.A., Leissing N.C. Don't ignore details of drug-compatibility reports. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1996; 53(19): 2339 [PMID: 8893077]

149. Stegink L.D., Freeman J.B., Den Besten L., Filer L.J. Maillard reaction products in parenteral nutrition. *Progress in Food & Nutrition Science* 1981; 5(1-6): 265–78.
150. Fry L.K., Stegink L.D. Formation of Maillard reaction products in parenteral alimentation solutions. *The Journal of Nutrition* 1982; 112(8): 1631–7.
151. Kuert C., Stauffacher W., Bachofen M. Insulinverluste bei der Infusion von Insulin in Glucose und in Nährlösungen. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1977; 107(12): 398–401.
152. Trissel L.A. Avoiding Common Flaws in Stability and Compatibility Studies of Injectable Drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1983; 40(7): 1159–60.
153. Gey M.H. Instrumentelle Bioanalytik: Biosubstanzen, Trennmethoden, Strukturanalytik, Applikationen. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 1998.
154. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeial - USP29-NF24: <121> Insulin Assays. Rockville, Maryland, USA 2015.
155. Trethewey J. Bio-assays for the analysis of insulin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1989; 7(2): 189–97.
156. Hack R., Rueggeberg S., Schneider L., Mayert D., Tennagels N., Welte S., Niederhaus B., Arz W., Usener D., Troschau G., Meiwes J., Maas J. Progress towards the replacement of the rabbit blood sugar bioidentity assay by an in vitro test for batch release of insulins in quality control. *ALTEX* 2017; 34(4): 565–6.
157. Wünsche H., Sievers D. BioLayer-Interferometrie zur labelfreien Echtzeit-Proteinanalyse. *Die pharmazeutische Industrie* 2014; 76(2): 298–304.

ANHANG

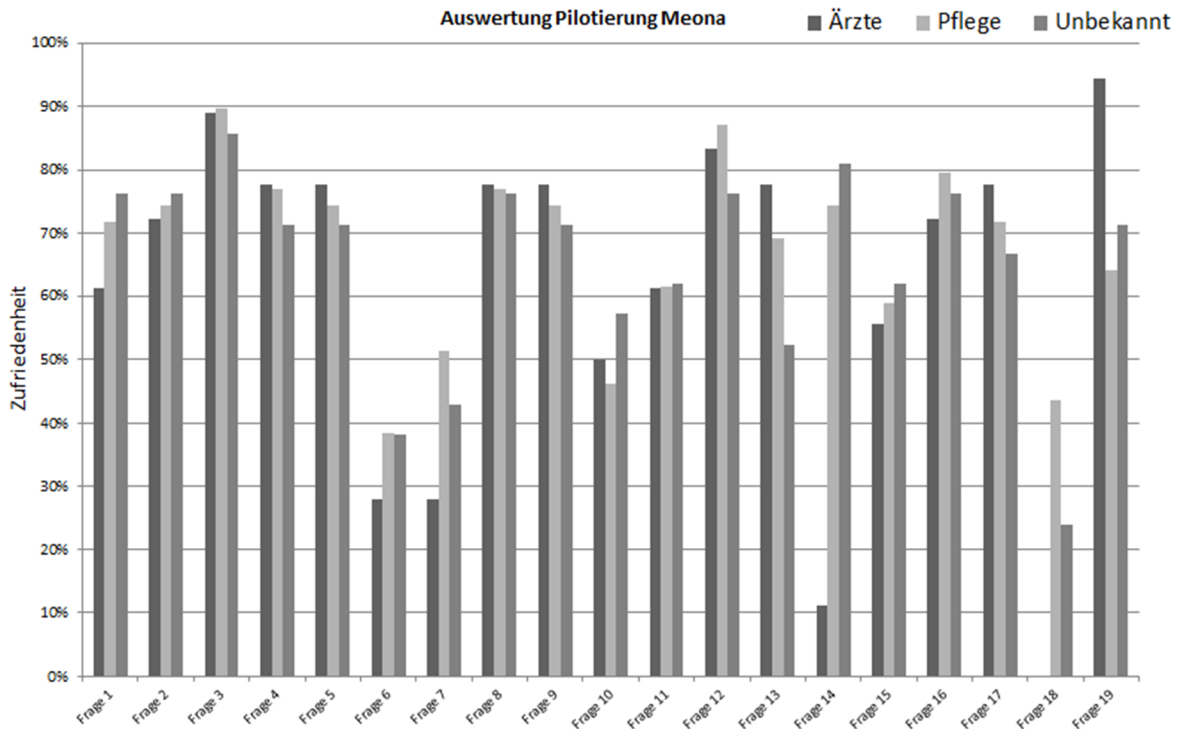


Abbildung 88: Ergebnisse einer Befragung mittels Fragebögen von ärztlichem und pflegerischem Personal auf den Pilotierungsstationen 3 und B 3, durchgeführt und ausgewertet durch die Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel.

Frage 1: Die Umsetzung von MEONA auf dem PC ist gut

Frage 2: Die MEONA Software ist gut zu handhaben

Frage 3: Die Lesbarkeit von MEONA ist gut

Frage 4: Das Design von MEONA ist angenehm

Frage 5: Die MEONA Farben sind angenehm

Frage 6: Die MEONA Geschwindigkeit ist gut

Frage 7: Die Verbindung zwischen MEONA und ORBIS funktioniert gut

Frage 8: Der logische Aufbau von MEONA ist verständlich

Frage 9: MEONA ist gut geeignet für den Einsatz im klinischen Alltag

Frage 10: Das Umstellen der Hausmedikation auf UKSH-Medikation wird von MEONA umfassend unterstützt

Frage 11: Die Verordnung von Medikamenten in MEONA ist im Stationsalltag praktikabel

Frage 12: Arzneimittelinformationen, z.B. die Fachinformation, sind in MEONA leicht zugänglich

Frage 13: Seit Einführung von MEONA geben Apotheker häufiger Empfehlungen zur Verschreibung u. Gabe von Medikamenten

Frage 14: Das Stellen von Medikamenten wird durch MEONA erleichtert

Frage 15: Die Verabreichung von Medikamenten wird durch MEONA sicherer

Frage 16: Die Medikamentenverabreichung ist in MEONA gut dokumentiert

Frage 17: MEONA kann die papiergestützte Dokumentation von Medikamenten vollständig ersetzen

Frage 18: Die Entlassmedikation aus MEONA lässt sich gut in den Arztbrief übernehmen

Frage 19: Der Support durch Apotheke und IT erleichtert das Arbeiten mit MEONA

Tabelle 38: Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektives nach Geschlecht, Alter, Nierenfunktion, Aufenthaltsdauer unter der Fallnummer im gesamten Klinikum bzw. auf der Station im Messzeitraum und nach der durchschnittlichen Anzahl aktiver Arzneimittel pro Patient.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|-----|-----|-----|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Patienten gesamt | 56 | 47 | 56 | 55 | 61 | 59 | 89 | 76 | 42 | 54 | 56 | 55 | 53 | 49 | 47 | 43 |
| Weiblich Pat. | 17 | 22 | 30 | 35 | 23 | 26 | 34 | 38 | 13 | 21 | 18 | 14 | 27 | 28 | 31 | 26 |
| Männliche Pat. | 39 | 25 | 26 | 20 | 38 | 33 | 55 | 38 | 29 | 33 | 38 | 41 | 26 | 21 | 16 | 17 |
| Pat. ≥ 65 Jahre | 33 | 26 | 40 | 34 | 38 | 32 | 51 | 47 | 28 | 37 | 42 | 39 | 18 | 28 | 22 | 17 |
| Pat. ohne Angaben zur GFR | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 3 | 2 | 2 | 8 | 6 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Pat. mit GFR < 30 mg/dl | 0 | 2 | 2 | 1 | 4 | 1 | 3 | 5 | 5 | 2 | 5 | 4 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| Pat. mit GFR 30 - 59 mg/dl | 14 | 11 | 22 | 11 | 19 | 16 | 21 | 18 | 10 | 12 | 18 | 13 | 8 | 12 | 9 | 7 |
| Pat mit GFR > 60 mg/dl | 42 | 34 | 32 | 43 | 38 | 42 | 65 | 53 | 27 | 39 | 33 | 38 | 44 | 36 | 36 | 33 |
| Durchschnittliche Aufenthaltsdauer in Tagen | 13 | 12 | 11 | 11 | 12 | 15 | 13 | 14 | 29 | 24 | 22 | 15 | 9 | 8 | 10 | 8 |
| Minimale Aufenthaltsdauer | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Maximale Aufenthaltsdauer | 93 | 44 | 44 | 54 | 37 | 246 | 55 | 92 | 317 | 317 | 317 | 63 | 28 | 26 | 133 | 30 |
| Durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Messzeitraum | 6 | 6 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Durchschnittliche Anzahl Arzneimittel pro Patient | 7 | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 9 | 9 | 10 | 8 | 9 | 10 | 7 | 7 | 7 | 8 |
| Maximale Anzahl Arzneimittel pro Patient | 16 | 21 | 19 | 24 | 17 | 19 | 23 | 29 | 22 | 18 | 19 | 31 | 18 | 19 | 24 | 0 |
| Minimale Anzahl Arzneimittel pro Patient | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 |

Tabelle 39: Ergebnisse der Auswertung der Medikationsfehlerklasse „Unverträglichkeit“: Angabe der absoluten Anzahl an Medikationsfehlern nach Fehlertyp, Bezugsgrößen zur Berechnung der Medikationsfehlerraten und berechnete Fehlerraten.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| V 1 a | 52 | 61 | 167 | 163 | 34 | 34 | 273 | 301 | 55 | 88 | 136 | 135 | 30 | 33 | 135 | 69 |
| V 1 a.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 6 | 17 | 29 | 15 |
| V 1 a.2 <i>gesamt</i> | | | n.d. | 131 | | | n.d. | 75 | | | 96 | 99 | | | 113 | 42 |
| V 1 a.2.a | | | n.d. | 104 | | | n.d. | 37 | | | 76 | 78 | | | 54 | 19 |
| V 1 a.2.b | | | n.d. | 12 | | | n.d. | 31 | | | 7 | 8 | | | 24 | 6 |
| V 1 a.2.c | | | n.d. | 15 | | | n.d. | 7 | | | 13 | 13 | | | 35 | 17 |
| V 1 a.3 | | | n.d. | 12 | | | n.d. | 0 | | | 0 | 4 | | | 0 | 10 |
| V 1 b | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patienten- aufenthaltsstage | 201 | 181 | 189 | 192 | 277 | 300 | 358 | 332 | 149 | 202 | 202 | 186 | 197 | 171 | 162 | 152 |
| Fehlerrate V 1 a | 0,26 | 0,34 | 0,88 | 0,85 | 0,12 | 0,11 | 0,76 | 0,91 | 0,37 | 0,44 | 0,67 | 0,73 | 0,15 | 0,19 | 0,83 | 0,45 |
| Fehlerrate V 1 a.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,05 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,52 | 0,21 | 0,22 |
| Fehlerrate V 1 a.2 | | | n.d. | 0,80 | | | n.d. | 0,25 | | | 0,71 | 0,73 | | | 0,84 | 0,61 |
| Anzahl Aufenthaltsstage mit Dokumentation in MEONA | | | n.d. | 25 | | | n.d. | 31 | | | 66 | 51 | | | 27 | 83 |
| Fehlerrate V 1 a.3 | | | n.d. | 0,48 | | | n.d. | 0 | | | 0 | 0,08 | | | 0 | 0,12 |
| Anzahl Aufenthaltsstage mit Arzneimittel- Unverträglichkeit | 32 | 21 | 13 | 30 | 23 | 74 | 37 | 46 | 9 | 10 | 12 | 19 | 39 | 41 | 33 | 32 |
| Fehlerrate V 1 b | 0,03 | 0 | 0 | 0 | 0,04 | 0,01 | 0,05 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamtanzahl Medikationsfehler | 53 | 61 | 167 | 306 | 35 | 35 | 275 | 376 | 58 | 88 | 232 | 238 | 36 | 50 | 277 | 136 |
| Anzahl Patienten | 103 | | 111 | | 120 | | 165 | | 96 | | 111 | | 102 | | 90 | |
| Medikations- fehlerrate | 1,11 | | 4,26 | | 0,58 | | 3,95 | | 1,52 | | 4,23 | | 0,84 | | 4,59 | |

Tabelle 40: Ergebnisse der Auswertung der Medikationsfehlerklasse „Interaktion“: Angabe der absoluten Anzahl an Medikationsfehlern nach Fehlertyp, der Anzahl in die Interaktionsprüfung einbezogener Verordnungen als Bezugsgröße zur Berechnung der Medikationsfehlerraten und berechnete Fehlerraten.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| V 2 a | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 c | 1 | 5 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 5 | 3 | 2 | 4 | 5 | 0 | 1 | 0 | 9 |
| V 2 d | 8 | 3 | 8 | 9 | 7 | 1 | 7 | 5 | 11 | 5 | 6 | 3 | 1 | 3 | 2 | 4 |
| V 2 e | 31 | 16 | 42 | 38 | 63 | 63 | 83 | 61 | 59 | 31 | 61 | 76 | 31 | 60 | 34 | 35 |
| V 2 f | 11 | 20 | 24 | 8 | 51 | 30 | 53 | 37 | 37 | 40 | 40 | 48 | 19 | 32 | 27 | 20 |
| V 2 g | 50 | 34 | 43 | 44 | 55 | 35 | 68 | 55 | 97 | 49 | 74 | 69 | 35 | 40 | 41 | 32 |
| V 2 h | 1 | 0 | 2 | 1 | 5 | 3 | 1 | 0 | 3 | 3 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Anzahl Verordnungen | 237 | 166 | 268 | 228 | 457 | 480 | 556 | 443 | 280 | 286 | 339 | 320 | 273 | 302 | 226 | 252 |
| Fehlerraten in %: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate V 2 a | 0,8 | 0,0 | 0,4 | 0,4 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Fehlerrate V 2 b | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,3 | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Fehlerrate V 2 c | 0,4 | 3,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 0,2 | 0,2 | 1,13 | 1,1 | 0,7 | 1,2 | 1,6 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 3,6 |
| Fehlerrate V 2 d | 3,4 | 1,8 | 3,0 | 3,9 | 1,5 | 0,2 | 1,3 | 1,13 | 3,9 | 1,7 | 1,8 | 0,9 | 0,4 | 1,0 | 0,9 | 1,6 |
| Fehlerrate V 2 e | 13,1 | 9,6 | 15,7 | 16,7 | 13,8 | 13,1 | 14,9 | 13,8 | 21,1 | 10,8 | 18,0 | 23,8 | 11,4 | 19,9 | 15,0 | 13,9 |
| Fehlerrate V 2 f | 4,6 | 12,1 | 9,0 | 3,5 | 11,2 | 6,3 | 9,5 | 8,4 | 13,2 | 14,0 | 11,8 | 15,0 | 7,0 | 10,6 | 11,9 | 7,9 |
| Fehlerrate V 2 g | 21,1 | 20,5 | 16,0 | 19,3 | 12,0 | 7,3 | 12,2 | 12,4 | 34,6 | 17,1 | 21,8 | 21,6 | 12,8 | 13,2 | 18,1 | 12,7 |
| Fehlerrate V 2 h | 0,4 | 0,0 | 0,7 | 0,4 | 1,1 | 0,6 | 0,2 | 0,0 | 1,1 | 1,0 | 0,6 | 1,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 |
| Gesamtanzahl Medikationsfehler | 104 | 78 | 120 | 101 | 184 | 133 | 213 | 163 | 210 | 131 | 188 | 206 | 87 | 136 | 104 | 101 |
| Anzahl Verordnungen | 403 | | 496 | | 937 | | 999 | | 566 | | 659 | | 575 | | 478 | |
| Medikationsfehlerrate | 0,45 | | 0,45 | | 0,34 | | 0,38 | | 0,60 | | 0,60 | | 0,39 | | 0,43 | |
| Summe V 2 a-d | 19 | | 19 | | 12 | | 18 | | 22 | | 20 | | 6 | | 15 | |
| Ärztliche Verordnungen | 93 | 67 | 146 | 98 | 194 | 219 | 169 | 133 | 94 | 61 | 49 | 61 | 141 | 137 | 89 | 150 |
| Pflegerische Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | 52 | 23 | 6 | 10 | 140 | 152 | 149 | 141 | 79 | 121 | 74 | 51 | 12 | 6 | 2 | 1 |
| Hausmedikation mit schriftlicher ärztlicher | 40 | 22 | 84 | 89 | 77 | 53 | 77 | 49 | 14 | 8 | 5 | 41 | 120 | 145 | 134 | 99 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | 52 | 54 | 0 | 0 | 46 | 56 | 17 | 0 | 93 | 96 | 91 | 69 | 0 | 14 | 1 | 0 | |
| Pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | 7 | 20 | | | 131 | 102 | | | 47 | 61 | | | 0 | 2 | |
| Hausmedikation pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | 25 | 11 | | | 13 | 18 | | | 73 | 37 | | | 0 | 0 | |
| Mit ärztlicher Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 2 a | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 c | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 8 | |
| V 2 d | 4 | 3 | 6 | 3 | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | |
| V 2 e | 19 | 9 | 31 | 24 | 24 | 36 | 32 | 9 | 32 | 11 | 18 | 32 | 17 | 25 | 14 | 24 | |
| V 2 f | 4 | 6 | 13 | 3 | 16 | 14 | 21 | 3 | 17 | 7 | 5 | 10 | 3 | 4 | 1 | 6 | |
| V 2 g | 27 | 21 | 21 | 27 | 27 | 23 | 24 | 16 | 43 | 16 | 21 | 35 | 10 | 17 | 14 | 20 | |
| V 2 h | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| Ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 2 a | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 c | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 d | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 e | 8 | 4 | 0 | 2 | 15 | 15 | 16 | 17 | 16 | 12 | 16 | 12 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 f | 1 | 3 | 0 | 0 | 22 | 8 | 7 | 12 | 10 | 18 | 11 | 8 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 g | 13 | 4 | 2 | 2 | 10 | 4 | 13 | 23 | 27 | 23 | 22 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| V 2 h | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hausmedikation mit schriftlicher ärztlicher Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 2 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 c | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| V 2 d | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|----|---|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| V 2 e | 3 | 1 | 7 | 7 | 17 | 6 | 13 | 18 | 0 | 2 | 1 | 2 | 14 | 32 | 19 | 11 |
| V 2 f | 2 | 0 | 7 | 4 | 6 | 3 | 9 | 11 | 0 | 0 | 0 | 2 | 14 | 26 | 26 | 14 |
| V 2 g | 5 | 1 | 8 | 11 | 7 | 2 | 9 | 9 | 2 | 0 | 0 | 1 | 25 | 23 | 25 | 11 |
| V 2 h | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 2 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 c | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 d | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 e | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 6 | 0 | 0 | 11 | 6 | 10 | 7 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| V 2 f | 4 | 2 | 0 | 0 | 7 | 5 | 1 | 0 | 10 | 15 | 14 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 2 g | 5 | 11 | 0 | 0 | 11 | 6 | 2 | 0 | 25 | 10 | 13 | 4 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| V 2 h | 1 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 2 a | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 2 b | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 2 c | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 2 d | | | 0 | 4 | | | 2 | 2 | | | 1 | 2 | | | 0 | 0 |
| V 2 e | | | 1 | 5 | | | 21 | 13 | | | 10 | 18 | | | 0 | 0 |
| V 2 f | | | 0 | 1 | | | 14 | 9 | | | 5 | 12 | | | 0 | 0 |
| V 2 g | | | 2 | 4 | | | 19 | 6 | | | 15 | 19 | | | 0 | 0 |
| V 2 h | | | 0 | 1 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| Hausmedikation pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 2 a | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 2 b | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 2 c | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 1 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 2 d | | | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 2 e | | | 3 | 0 | | | 1 | 4 | | | 6 | 5 | | | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------|--|----|---|--|---|---|--|---|---|--|---|---|
| V 2 f | | 4 | 0 | | 1 | 2 | | 5 | 7 | | 0 | 0 |
| V 2 g | | 10 | 0 | | 1 | 1 | | 3 | 5 | | 0 | 0 |
| V 2 h | | 1 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 0 | | 0 | 0 |

Tabelle 41: Ergebnisse der Auswertung der Medikationsfehlerklasse „Dosierung“: Angabe der absoluten Anzahl an Medikationsfehlern nach Fehlertyp, der Anzahl auf Dosierung geprüften Verordnungen als Bezugsgröße zur Berechnung der Medikationsfehlerraten und berechnete Fehlerraten.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--------------------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| V 3 a | 6 | 0 | 3 | 3 | 20 | 14 | 24 | 14 | 6 | 1 | 3 | 8 | 19 | 25 | 18 | 19 |
| V 3 b | 3 | 4 | 2 | 4 | 7 | 5 | 8 | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 9 | 12 | 0 | 5 |
| V 3 c | 8 | 4 | 6 | 6 | 9 | 12 | 9 | 8 | 12 | 11 | 7 | 9 | 8 | 13 | 7 | 7 |
| V 3 d | 0 | 5 | 3 | 1 | 4 | 1 | 2 | 5 | 8 | 1 | 6 | 5 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| V 3 e.1 | 10 | 1 | 8 | 5 | 17 | 7 | 6 | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 | 2 | 4 | 2 | 14 |
| V 3 e.2 | 4 | 0 | 1 | 0 | 2 | 4 | 8 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| V 3 f | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| V 3 g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anzahl Verordnungen | 267 | 183 | 285 | 248 | 450 | 479 | 576 | 459 | 291 | 274 | 354 | 334 | 249 | 291 | 237 | 264 |
| Fehlerraten in %: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate V 3 a | 2,25 | 0,00 | 1,05 | 1,21 | 4,44 | 2,92 | 4,17 | 3,05 | 2,06 | 0,36 | 0,85 | 2,40 | 7,63 | 8,59 | 7,59 | 7,20 |
| Fehlerrate V 3 b | 1,12 | 2,19 | 0,70 | 1,61 | 1,56 | 1,04 | 1,39 | 1,09 | 1,37 | 1,09 | 0,85 | 0,30 | 3,61 | 4,12 | 0,00 | 1,89 |
| Fehlerrate V 3 c | 3,00 | 2,19 | 2,11 | 2,42 | 2,00 | 2,51 | 1,56 | 1,74 | 4,12 | 4,01 | 1,98 | 2,69 | 3,21 | 4,47 | 2,95 | 2,65 |
| Fehlerrate V 3 d | 0,00 | 2,73 | 1,05 | 0,40 | 0,89 | 0,21 | 0,35 | 1,09 | 2,75 | 0,36 | 1,69 | 1,50 | 0,00 | 0,69 | 0,84 | 1,52 |
| Fehlerrate V 3 e.1 | 3,75 | 0,55 | 2,81 | 2,02 | 3,78 | 1,46 | 1,04 | 1,53 | 2,41 | 2,19 | 1,69 | 1,80 | 0,80 | 1,37 | 0,84 | 5,30 |
| Fehlerrate V 3 e.2 | 1,50 | 0,00 | 0,35 | 0,00 | 0,44 | 0,84 | 1,39 | 1,31 | 2,09 | 2,19 | 1,41 | 1,50 | 0,00 | 0,34 | 0,00 | 0,76 |
| Fehlerrate V 3 f | 0,75 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,21 | 0,00 | 0,44 | 0,69 | 0,36 | 0,28 | 0,00 | 0,00 | 0,69 | 0,00 | 0,38 |
| Fehlerrate V 3 g | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Gesamtanzahl Medikationsfehler | 33 | 14 | 23 | 19 | 59 | 44 | 57 | 47 | 45 | 29 | 31 | 34 | 38 | 59 | 29 | 52 |
| Anzahl Verordnungen | 450 | | 533 | | 929 | | 1035 | | 565 | | 688 | | 540 | | 501 | |
| Medikationsfehlerrate | 0,10 | | 0,08 | | 0,11 | | 0,10 | | 0,13 | | 0,09 | | 0,18 | | 0,16 | |
| Mit ärztlicher Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|----|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|
| V 3 a | 2 | 0 | 2 | 1 | 6 | 3 | 7 | 5 | 3 | 0 | 0 | 3 | 10 | 17 | 14 | 17 |
| V 3 b | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 | 1 | 4 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 8 | 7 | 0 | 2 |
| V 3 c | 2 | 1 | 6 | 0 | 3 | 5 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 | 4 | 0 | 3 |
| V 3 d | 0 | 5 | 2 | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| V 3 e.1 | 5 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 7 |
| V 3 e.2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| V 3 f | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 3 a | 2 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 9 | 4 | 1 | 0 | 1 | 1 | 7 | 4 | 0 | 0 |
| V 3 b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 c | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 d | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 e.1 | 3 | 0 | 0 | 2 | 9 | 4 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 e.2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 4 | 1 | 5 | 6 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 f | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hausmedikation mit schriftlicher ärztlicher Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 3 a | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 3 | 1 |
| V 3 b | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 3 |
| V 3 c | 2 | 2 | 0 | 6 | 4 | 2 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | 9 | 7 | 4 |
| V 3 d | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| V 3 e.1 | 0 | 0 | 3 | 2 | 6 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| V 3 e.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| V 3 f | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| V 3 g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 3 a | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 b | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ANHANG

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|
| V 3 c | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 3 | 0 | 9 | 9 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 d | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 e.1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 e.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 f | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 3 g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 3 a | | | 0 | 1 | | | 3 | 5 | | | 2 | 2 | | | 1 | 1 |
| V 3 b | | | 1 | 0 | | | 3 | 0 | | | 1 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 c | | | 0 | 0 | | | 1 | 1 | | | 0 | 2 | | | 0 | 0 |
| V 3 d | | | 0 | 0 | | | 0 | 3 | | | 1 | 1 | | | 0 | 0 |
| V 3 e.1 | | | 0 | 0 | | | 1 | 2 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 e.2 | | | 0 | 0 | | | 4 | 4 | | | 2 | 1 | | | 0 | 0 |
| V 3 f | | | 0 | 0 | | | 0 | 1 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 g | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| Hausmedikation pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 3 a | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 1 | | | 0 | 0 |
| V 3 b | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 c | | | 0 | 0 | | | 0 | 2 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 d | | | 1 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 e.1 | | | 1 | 0 | | | 0 | 1 | | | 1 | 1 | | | 0 | 0 |
| V 3 e.2 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 f | | | 0 | 0 | | | 0 | 1 | | | 1 | 0 | | | 0 | 0 |
| V 3 g | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| Ärztliche Verordnungen | 117 | 83 | 164 | 113 | 189 | 211 | 174 | 137 | 95 | 62 | 51 | 65 | 108 | 125 | 98 | 151 |
| Pflegerische Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | 57 | 26 | 6 | 10 | 146 | 164 | 166 | 132 | 95 | 119 | 74 | 56 | 23 | 13 | 4 | 2 |
| Hausmedikation mit schriftlicher ärztlicher Verordnung: | 42 | 22 | 83 | 91 | 73 | 52 | 77 | 53 | 14 | 0 | 5 | 41 | 118 | 153 | 133 | 109 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|----|-----|-----|----|----|-----|----|---|---|---|---|
| Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | 51 | 52 | 0 | 0 | 42 | 52 | 18 | 3 | 87 | 93 | 109 | 73 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | 7 | 23 | | | 128 | 110 | | | 48 | 71 | | | 1 | 2 |
| Hausmedikation pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | 24 | 11 | | | 13 | 24 | | | 67 | 28 | | | 0 | 0 |

Tabelle 42: Ergebnisse der Auswertung der Medikationsfehlerklasse „Formale Verordnung“: Angabe der absoluten Anzahl an Medikationsfehlern nach Fehlertyp, der Anzahl in die Prüfung auf korrekte formale Verordnung einbezogener Verordnungen als Bezugsgröße zur Berechnung der Medikationsfehllerraten und berechnete Fehlerraten.

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|-----|-----|-----|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| V 4 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| V 4 b.1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| V 4 b.2 | 15 | 16 | 13 | 8 | 40 | 55 | 62 | 34 | 37 | 30 | 37 | 41 | 16 | 10 | 3 | 1 |
| V 4 b.3 | 10 | 2 | 0 | 0 | 9 | 11 | 0 | 0 | 12 | 15 | 1 | 0 | 53 | 45 | 0 | 0 |
| V 4 b.4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| V 4 b.5 | 3 | 1 | 0 | 0 | 25 | 50 | 0 | 0 | 7 | 1 | 0 | 0 | 5 | 3 | 0 | 0 |
| V 4 b.6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 13 | 13 | 3 | 1 |
| V 4 b.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.2 | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 1 |
| V 4 c.3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| V 4 c.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 d | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 9 | 8 | 5 | 1 | 3 | 14 | 6 | 3 | 0 | 0 | 1 |
| V 4 e.1 | 8 | 10 | 7 | 10 | 5 | 1 | 13 | 5 | 5 | 2 | 9 | 2 | 4 | 5 | 4 | 4 |
| V 4 e.2 | 7 | 3 | 6 | 4 | 2 | 3 | 2 | 4 | 0 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 6 |
| V 4 f | 121 | 82 | 8 | 14 | 203 | 222 | 220 | 177 | 193 | 238 | 209 | 154 | 16 | 6 | 6 | 2 |
| V 4 g | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Anzahl Verordnungen | 334 | 233 | 344 | 298 | 547 | 580 | 735 | 546 | 355 | 332 | 433 | 393 | 348 | 388 | 262 | 310 |

ANHANG

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|--|
| Fehlerraten in %: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate V 4 a | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 b.1 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 b.2 | 4,5 | 6,9 | 3,8 | 2,7 | 7,3 | 9,5 | 8,4 | 6,2 | 10,4 | 9,0 | 8,5 | 10,4 | 4,6 | 2,6 | 1,1 | 0,3 | |
| Fehlerrate V 4 b.3 | 3,0 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 1,6 | 1,9 | 0,0 | 0,0 | 3,4 | 4,5 | 0,2 | 0,0 | 15,2 | 11,6 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 b.4 | 0,0 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,6 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 b.5 | 0,9 | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 4,6 | 8,6 | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 1,4 | 0,8 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 b.6 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,7 | 0,2 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 3,7 | 3,4 | 1,1 | 0,3 | |
| Fehlerrate V 4 b.7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 c.1 | 0,3 | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 0,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 c.2 | 0,6 | 0,4 | 0,6 | 0,0 | 0,9 | 0,3 | 0,1 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,2 | 0,3 | 0,6 | 0,8 | 1,1 | 0,3 | |
| Fehlerrate V 4 c.3 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 c.4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 c.5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| Fehlerrate V 4 d | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,7 | 0,5 | 1,6 | 1,1 | 0,9 | 0,3 | 0,9 | 3,2 | 1,5 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | |
| Fehlerrate V 4 e.1 | 2,4 | 4,3 | 2,0 | 3,4 | 0,9 | 0,2 | 1,8 | 0,9 | 1,4 | 0,6 | 2,1 | 0,5 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,3 | |
| Fehlerrate V 4 e.2 | 2,1 | 1,3 | 1,7 | 1,3 | 0,4 | 0,5 | 0,3 | 0,7 | 0,0 | 1,2 | 0,5 | 0,0 | 0,6 | 0,0 | 0,4 | 1,9 | |
| Fehlerrate V 4 f | 36,2 | 35,2 | 2,3 | 4,7 | 37,1 | 38,3 | 29,9 | 32,4 | 54,4 | 71,7 | 48,3 | 39,2 | 4,6 | 1,5 | 2,3 | 0,6 | |
| Fehlerrate V 4 g | 0,0 | 2,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| Gesamtanzahl Medikationsfehler | 173 | 124 | 37 | 38 | 307 | 359 | 307 | 225 | 259 | 302 | 274 | 204 | 119 | 90 | 20 | 16 | |
| Anzahl Verordnungen | 567 | 642 | | | 1127 | 1281 | | | 687 | 826 | | | 736 | 572 | | | |
| Medikationsfehlerrate | 0,52 | 0,12 | | | 0,59 | 0,42 | | | 0,82 | 0,58 | | | 0,28 | 0,06 | | | |
| Mit ärztlicher Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 4 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| V 4 b.1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| V 4 b.2 | 6 | 7 | 8 | 2 | 18 | 31 | 0 | 1 | 17 | 11 | 1 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | |
| V 4 b.3 | 7 | 2 | 0 | 0 | 5 | 10 | 0 | 0 | 8 | 9 | 0 | 0 | 49 | 44 | 0 | 0 | |
| V 4 b.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| V 4 b.5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 23 | 40 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | |
| V 4 b.6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 12 | 3 | 1 | |
| V 4 b.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----|----|---|----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|----|---|---|---|
| V 4 c.1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| V 4 c.3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 d | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| V 4 e.1 | 0 | 4 | 7 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| V 4 e.2 | 5 | 1 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| V 4 f | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 g | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 4 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.2 | 2 | 3 | 2 | 4 | 12 | 15 | 28 | 22 | 9 | 11 | 22 | 23 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| V 4 b.3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 10 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| V 4 c.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 d | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 6 | 4 | 0 | 3 | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 e.1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 e.2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 f | 68 | 27 | 8 | 14 | 155 | 166 | 203 | 175 | 97 | 118 | 100 | 81 | 16 | 6 | 5 | 2 |
| V 4 g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ANHANG

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|
| Hausmedikation mit schriftlicher ärztlicher Verordnung: | | | | | | | | | | | | | |
| V 4 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.2 | 5 | 3 | 3 | 0 | 8 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 d | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 e.1 | 6 | 4 | 0 | 3 | 2 | 0 | 7 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| V 4 e.2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 f | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 g | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | | | | | | | | | | | | | |
| V 4 a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.2 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 6 | 0 | 0 | 10 | 8 | 1 | 1 | 0 |
| V 4 b.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 b.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----|----|---|---|----|----|----|----|----|-----|-----|----|---|---|---|---|---|
| V 4 c.2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 c.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 d | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 e.1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 e.2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V 4 f | 53 | 55 | 0 | 0 | 48 | 56 | 17 | 2 | 96 | 120 | 109 | 73 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| V 4 g | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V 4 a | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 b.1 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 b.2 | | | 0 | 1 | | | 29 | 11 | | | 13 | 12 | | | 0 | 0 | |
| V 4 b.3 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 b.4 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 b.5 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 b.6 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 b.7 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 c.1 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 c.2 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 c.3 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 c.4 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 c.5 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 d | | | 1 | 0 | | | 2 | 0 | | | 2 | 2 | | | 0 | 0 | |
| V 4 e.1 | | | 0 | 4 | | | 2 | 1 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 e.2 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 f | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| V 4 g | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | |
| Hausmedikation pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ANHANG

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| V 4 a | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 b.1 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 b.2 | | 0 | 1 | | 4 | 0 | | 0 | 1 | | 0 | 1 | | 0 | 0 | |
| V 4 b.3 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 b.4 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 b.5 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 b.6 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 b.7 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 c.1 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 c.2 | | 1 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 c.3 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 c.4 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 c.5 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 d | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 e.1 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 3 | 1 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 e.2 | | 0 | 0 | | 0 | 3 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 f | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| V 4 g | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| Ärztliche Verordnungen | 168 | 134 | 219 | 150 | 256 | 301 | 254 | 189 | 150 | 86 | 82 | 111 | 202 | 221 | 139 | 197 |
| Pflegerische Anordnungen ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | 68 | 27 | 8 | 26 | 160 | 171 | 208 | 175 | 97 | 119 | 94 | 83 | 16 | 7 | 5 | 3 |
| Hausmedikation mit schriftlicher ärztlicher Verordnung: | 45 | 17 | 79 | 95 | 84 | 45 | 83 | 66 | 12 | 8 | 5 | 26 | 130 | 160 | 116 | 108 |
| Hausmedikation ohne schriftliche ärztliche Verordnung: | 53 | 55 | 0 | 0 | 47 | 63 | 17 | 2 | 96 | 119 | 115 | 69 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | 10 | 27 | | | 160 | 98 | | | 70 | 77 | | | 1 | 2 |
| Hausmedikation pflegerische Eingabe mit ärztlicher Freigabe: | | | 28 | 0 | | | 13 | 16 | | | 67 | 27 | | | 0 | 0 |

Tabelle 43: Ergebnisse der Auswertung der Medikationsfehlerklasse „Übertragung“: Angabe der absoluten Anzahl an Medikationsfehlern nach Fehlertyp, der Anzahl in die Prüfung auf korrekte Übertragung einbezogener Übertragungen als Bezugsgröße zur Berechnung der Medikationsfehlerraten und berechnete Fehlerraten. Zusätzliche Angabe der Medikationsfehlerraten nach Medikationsfehlertypen pro Übertragungsschritt (Ü 1- Ü 6).

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--------------------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Ü 1 a | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 3 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 6 | 6 | 2 | 0 |
| Ü 1 b | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ü 1 c | 30 | 30 | 23 | 23 | 94 | 91 | 83 | 83 | 23 | 14 | 6 | 2 | 66 | 60 | 10 | 13 |
| Ü 1 d | 2 | 3 | 0 | 1 | 6 | 6 | 2 | 1 | 6 | 1 | 0 | 0 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| Ü 1 e | 4 | 3 | 10 | 15 | 12 | 14 | 18 | 9 | 2 | 0 | 0 | 0 | 16 | 8 | 5 | 4 |
| Ü 2 a | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ü 3 a | 1 | 8 | 0 | 1 | 7 | 4 | 2 | 0 | 2 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Ü 3 b | 5 | 8 | 6 | 11 | 11 | 22 | 7 | 3 | 3 | 1 | 6 | 2 | 4 | 7 | 4 | 3 |
| Ü 4 a | 2 | 2 | 0 | 5 | 3 | 4 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 28 | 17 | 28 | 25 |
| Ü 4 b | 25 | 8 | 23 | 8 | 28 | 32 | 18 | 10 | 12 | 6 | 9 | 2 | 9 | 31 | 4 | 6 |
| Ü 5 | 2 | 6 | 0 | 6 | 5 | 7 | 1 | 1 | 5 | 1 | 4 | 2 | 10 | 10 | 6 | 1 |
| Anzahl Übertragungen | 1804 | 1916 | 249 | 288 | 3206 | 2577 | 363 | 224 | 2078 | 1845 | 138 | 83 | 1870 | 1885 | 260 | 247 |
| Fehlerraten in %: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate Ü 1 a | 0,00 | 0,00 | 0,40 | 0,00 | 0,09 | 0,04 | 0,83 | 1,34 | 0,00 | 0,05 | 0,00 | 0,00 | 0,32 | 0,32 | 0,77 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 1 b | 0,00 | 0,00 | 0,40 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,05 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 1 c | 1,66 | 1,57 | 9,24 | 7,99 | 2,93 | 3,53 | 22,9 | 37,1 | 1,11 | 0,76 | 4,35 | 2,41 | 3,53 | 3,18 | 3,85 | 5,26 |
| Fehlerrate Ü 1 d | 0,11 | 0,16 | 0,00 | 0,35 | 0,19 | 0,23 | 0,55 | 0,45 | 0,29 | 0,05 | 0,00 | 0,00 | 0,21 | 0,21 | 0,38 | 0,40 |
| Fehlerrate Ü 1 e | 0,22 | 0,16 | 4,02 | 5,21 | 0,37 | 0,54 | 4,96 | 4,02 | 0,10 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,86 | 0,42 | 1,92 | 1,62 |
| Fehlerrate Ü 2 a | 0,00 | 0,10 | 0,00 | 0,00 | 0,03 | 0,08 | 0,83 | 0,89 | 0,05 | 0,00 | 0,00 | 1,20 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 3 a | 0,06 | 0,42 | 0,00 | 0,35 | 0,22 | 0,16 | 0,55 | 0,00 | 0,10 | 0,33 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,38 | 0,40 |
| Fehlerrate Ü 3 b | 0,28 | 0,42 | 2,41 | 3,82 | 0,34 | 0,85 | 1,93 | 1,34 | 0,14 | 0,05 | 4,35 | 2,41 | 0,21 | 0,37 | 1,54 | 1,21 |
| Fehlerrate Ü 4 a | 0,11 | 0,10 | 0,00 | 1,74 | 0,09 | 0,16 | 0,28 | 0,00 | 0,19 | 0,05 | 0,00 | 0,00 | 1,50 | 0,90 | 10,8 | 10,1 |
| Fehlerrate Ü 4 b | 1,39 | 0,42 | 9,24 | 2,78 | 0,87 | 1,24 | 4,96 | 4,46 | 0,58 | 0,33 | 6,52 | 2,41 | 0,48 | 1,64 | 1,54 | 2,43 |
| Fehlerrate Ü 5 | 0,11 | 0,31 | 0,00 | 2,08 | 0,16 | 0,27 | 0,28 | 0,45 | 0,24 | 0,05 | 2,90 | 2,41 | 0,53 | 0,53 | 2,31 | 0,40 |
| Gesamtanzahl Medikationsfehler | 71 | 70 | 64 | 70 | 170 | 183 | 138 | 112 | 59 | 31 | 25 | 9 | 143 | 143 | 61 | 54 |
| Anzahl Übertragungen | 3720 | | 537 | | 5783 | | 587 | | 3923 | | 221 | | 3755 | | 507 | |

ANHANG

| Medikations- fehlerrate | 0,04 | | 0,25 | | 0,06 | | 0,43 | | 0,02 | | 0,15 | | 0,08 | | 0,23 | |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Anzahl Übertragungen Übertragungs- schritt 1 | 35 | 13 | | | 0 | 0 | | | n.d. | n.d. | | | 104 | 159 | | |
| Anzahl Übertragungen Übertragungs- schritt 2 | 199 | 136 | | | 340 | 326 | | | 149 | 84 | | | 303 | 360 | | |
| Anzahl Übertragungen Übertragungs- schritt 3: | 96 | 65 | 113 | 117 | 15 | 17 | 0 | 0 | 44 | 32 | 138 | 83 | 16 | 14 | 131 | 105 |
| Anzahl Übertragungen Übertragungs- schritt 4: | 134 | 168 | | | 237 | 219 | | | 291 | 232 | | | 147 | 151 | | |
| Anzahl Übertragungen Übertragungs- schritt 5 | 1239 | 1416 | | | 2044 | 1822 | | | 1594 | 1497 | | | 1165 | 1079 | | |
| Anzahl Übertragungen Übertragungs- schritt 6 | 101 | 118 | 136 | 171 | 210 | 193 | 363 | 224 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 135 | 122 | 129 | 142 |
| Fehlerrate Übertragungs- schritt 1 in % | 20,0 | 38,5 | | | 0,0 | 0,0 | | | n.d. | n.d. | | | 4,8 | 20,8 | | |
| Fehlerrate Übertragungs- schritt 2 in % | 11,6 | 16,2 | | | 16,2 | 22,4 | | | 15,4 | 21,4 | | | 14,9 | 9,2 | | |
| Fehlerrate Übertragungs- schritt 3 in % | 6,3 | 15,4 | 22,1 | 13,7 | 13,3 | 5,9 | 0 | 0 | 31,8 | 12,5 | 18,1 | 10,8 | 100 | 92,9 | 8,4 | 5,7 |
| Fehlerrate Übertragungs- schritt 4 in % | 4,5 | 4,2 | | | 8,9 | 6,8 | | | 5,2 | 2,6 | | | 9,5 | 15,2 | | |
| Fehlerrate Übertragungs- schritt 5 in % | 0,7 | 0,6 | | | 0,4 | 0,9 | | | 0,4 | 0,2 | | | 0,9 | 0,7 | | |
| Fehlerrate Übertragungs- schritt 6 in % | 19,8 | 15,3 | 28,7 | 31,6 | 39,0 | 39,9 | 38,0 | 50,0 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 39,3 | 27,0 | 38,8 | 33,8 |
| Übertragungs- schritt 1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate Ü 1 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,00 | 0,63 | | |
| Fehlerrate Ü 1 b | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 1 c | 17,1 | 30,8 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,96 | 6,92 | | |
| Fehlerrate Ü 1 d | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,00 | 0,63 | | |
| Fehlerrate Ü 1 e | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,00 | 1,26 | | |
| Fehlerrate Ü 2 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 b | 2,86 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,00 | 1,89 | | |
| Fehlerrate Ü 4 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,96 | 0,63 | | |
| Fehlerrate Ü 4 b | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 1,92 | 6,29 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Fehlerrate Ü 5 | 0,00 | 7,69 | | | 0,00 | 0,00 | | | n.d. | n.d. | | | 0,96 | 2,52 | | |
| Übertragungsschritt 2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate Ü 1 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,29 | 0,31 | | | 0,00 | 0,00 | | | 1,32 | 0,28 | | |
| Fehlerrate Ü 1 b | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,67 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 1 c | 3,52 | 5,88 | | | 8,82 | 9,82 | | | 6,04 | 8,33 | | | 7,26 | 5,00 | | |
| Fehlerrate Ü 1 d | 0,50 | 2,21 | | | 0,29 | 1,53 | | | 2,68 | 1,19 | | | 1,32 | 0,28 | | |
| Fehlerrate Ü 1 e | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 2 a | 0,00 | 0,74 | | | 0,00 | 0,61 | | | 0,67 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 a | 0,50 | 0,74 | | | 1,18 | 0,92 | | | 0,00 | 4,76 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 b | 1,01 | 0,74 | | | 2,06 | 4,29 | | | 0,67 | 1,19 | | | 0,33 | 1,11 | | |
| Fehlerrate Ü 4 a | 1,01 | 1,47 | | | 0,88 | 0,92 | | | 2,01 | 0,00 | | | 2,31 | 0,83 | | |
| Fehlerrate Ü 4 b | 4,52 | 0,74 | | | 2,35 | 3,37 | | | 0,67 | 5,95 | | | 0,66 | 1,39 | | |
| Fehlerrate Ü 5 | 0,50 | 3,68 | | | 0,29 | 0,61 | | | 2,01 | 0,00 | | | 1,65 | 0,28 | | |
| Übertragungsschritt 3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate Ü 1 a | 0,00 | 0,00 | 0,88 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 1 b | 0,00 | 0,00 | 0,88 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 1 c | 3,13 | 4,62 | 7,96 | 6,84 | 6,67 | 5,88 | 0,00 | 0,00 | 6,82 | 3,13 | 4,35 | 2,41 | 100 | 64,3 | 3,82 | 2,86 |
| Fehlerrate Ü 1 d | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 1 e | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 2,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 21,4 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 2 a | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,20 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 3 a | 0,00 | 4,62 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 4,55 | 6,25 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 3 b | 1,04 | 4,62 | 4,42 | 4,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 2,27 | 0,00 | 4,35 | 2,41 | 0,00 | 0,00 | 0,76 | 0,95 |
| Fehlerrate Ü 4 a | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 2,27 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 4 b | 2,08 | 1,54 | 7,96 | 1,71 | 6,67 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 11,4 | 0,00 | 6,52 | 2,41 | 0,00 | 7,14 | 1,53 | 1,90 |
| Fehlerrate Ü 5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 2,27 | 3,13 | 2,90 | 2,41 | 0,00 | 0,00 | 2,29 | 0,00 |
| Übertragungsschritt 4 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate Ü 1 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,43 | | | 0,00 | 0,66 | | |
| Fehlerrate Ü 1 b | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 1 c | 2,24 | 2,98 | | | 6,75 | 4,11 | | | 2,75 | 1,72 | | | 7,48 | 9,93 | | |
| Fehlerrate Ü 1 d | 0,75 | 0,00 | | | 0,42 | 0,46 | | | 0,69 | 0,00 | | | 0,00 | 0,66 | | |

ANHANG

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Fehlerrate Ü 1 e | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 1,36 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 2 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 a | 0,00 | 1,19 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 b | 0,00 | 0,00 | | | 0,42 | 0,00 | | | 0,34 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 4 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,68 | 2,65 | | |
| Fehlerrate Ü 4 b | 1,49 | 0,00 | | | 1,27 | 2,28 | | | 1,03 | 0,43 | | | 0,00 | 0,66 | | |
| Fehlerrate Ü 5 | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,34 | 0,00 | | | 0,00 | 0,66 | | |
| Übertragungsschritt 5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate Ü 1 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 1 b | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 1 c | 0,32 | 0,35 | | | 0,08 | 0,33 | | | 0,19 | 0,13 | | | 0,34 | 0,19 | | |
| Fehlerrate Ü 1 d | 0,00 | 0,00 | | | 0,08 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,09 | | |
| Fehlerrate Ü 1 e | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,05 | | | 0,06 | 0,00 | | | 0,09 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 2 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,04 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 3 b | 0,00 | 0,00 | | | 0,04 | 0,16 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 4 a | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,07 | | | 0,00 | 0,00 | | |
| Fehlerrate Ü 4 b | 0,40 | 0,21 | | | 0,12 | 0,27 | | | 0,19 | 0,00 | | | 0,34 | 0,46 | | |
| Fehlerrate Ü 5 | 0,00 | 0,00 | | | 0,04 | 0,11 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,09 | 0,00 | | |
| Übertragungsschritt 6 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate Ü 1 a | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,95 | 0,00 | 0,83 | 1,34 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 1,48 | 2,46 | 1,55 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 1 b | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 1 c | 6,93 | 4,24 | 10,3 | 8,77 | 21,4 | 22,3 | 22,9 | 37,1 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 8,89 | 4,10 | 3,88 | 7,04 |
| Fehlerrate Ü 1 d | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,58 | 0,95 | 0,00 | 0,55 | 0,45 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 0,00 | 0,00 | 0,78 | 0,70 |
| Fehlerrate Ü 1 e | 3,96 | 2,54 | 7,35 | 8,77 | 5,71 | 6,74 | 4,96 | 4,02 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 9,63 | 2,46 | 3,88 | 2,82 |
| Fehlerrate Ü 2 a | 0,00 | 0,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,83 | 0,89 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Ü 3 a | 0,00 | 1,69 | 0,00 | 0,58 | 1,43 | 0,52 | 0,55 | 0,00 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 0,00 | 0,00 | 0,78 | 0,70 |
| Fehlerrate Ü 3 b | 0,99 | 3,39 | 0,74 | 3,51 | 0,95 | 2,59 | 1,93 | 1,34 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 2,22 | 0,00 | 2,33 | 1,41 |
| Fehlerrate Ü 4 a | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 2,92 | 0,00 | 0,52 | 0,28 | 0,00 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 14,1 | 7,38 | 21,7 | 17,6 |
| Fehlerrate Ü 4 b | 6,93 | 2,54 | 10,3 | 3,51 | 6,19 | 5,70 | 4,96 | 4,46 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 0,74 | 7,38 | 1,55 | 2,82 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Fehlerrate Ü 5 | 0,99 | 0,00 | 0,00 | 2,92 | 1,43 | 1,55 | 0,28 | 0,45 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 2,22 | 3,28 | 2,33 | 0,70 |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|

Tabelle 44: Ergebnisse der Auswertung der Medikationsfehlerklasse „Dispensierung“: Angabe der absoluten Anzahl an Stellfehlern (aufgetreten während des Stellprozesses) nach Fehlertyp, der Anzahl in die Prüfung auf korrekte Dispensierung einbezogene Arzneimittel als Bezugsgröße zur Berechnung der Medikationsfehlerraten und berechnete Fehlerraten. Zusätzliche Angabe der absoluten Anzahl Stellfehler aufgrund falscher vorheriger Übertragung sowie Angabe der prozentualen Medikationsfehlerraten der Stellfehler, die während des Stellprozesses auftraten, unter elektronischer Verordnung nach Fehlertyp und Vorlage zum Stellen (ausgedruckte Stellliste, Stellliste am PC dargestellt, Medikationskurve in MEONA oder visueller Dispenser).

| | N2 | | | | OPZ 5 | | | | A2 | | | | Haut St. 4 | | | |
|--|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------------|------|------|------|
| | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 | h 1 | h 2 | e 1 | e 2 |
| Stellfehler: während des Stellprozesses | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D 1 a | 1 | 0 | n.d. | 4 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 3 | 1 | 7 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| D 1 b.1 | 7 | 2 | n.d. | 12 | 6 | 9 | 23 | 26 | 31 | 24 | 45 | 54 | 14 | 21 | 8 | 8 |
| D 1 b.2 | 2 | 2 | n.d. | 8 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 5 | 1 | 2 | 0 |
| D 1 c | 2 | 0 | n.d. | 2 | 0 | 5 | 10 | 11 | 33 | 6 | 30 | 16 | 0 | 8 | 2 | 1 |
| D 1 d | 0 | 4 | n.d. | 4 | 1 | 4 | 2 | 8 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| D 1 e | 0 | 2 | n.d. | 4 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| D 1 f | 46 | 34 | n.d. | 4 | 39 | 49 | 67 | 39 | 54 | 73 | 115 | 83 | 0 | 5 | 2 | 0 |
| D 2 a | 2 | 0 | n.d. | 0 | 7 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 7 | 3 |
| D 2 b.1 | 23 | 31 | n.d. | 13 | 34 | 21 | 2 | 11 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 | 5 |
| D 2 b.2 | 0 | 7 | | 7 | 3 | 7 | 3 | 10 | 6 | 7 | 4 | 4 | 0 | 5 | 1 | 4 |
| D 3 | 7 | 6 | n.d. | 7 | 12 | 11 | 6 | 18 | 8 | 10 | 6 | 2 | 4 | 9 | 6 | 6 |
| D 4 | 1 | 4 | n.d. | 19 | 8 | 14 | 1 | 12 | 4 | 5 | 6 | 4 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| D 5 | 0 | 0 | n.d. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anzahl gestellte AM | 799 | 841 | n.d. | 769 | 1190 | 1056 | 1132 | 1064 | 1224 | 1116 | 921 | 918 | 318 | 584 | 578 | 513 |
| Fehlerraten in % bezogen auf gestellte AM: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fehlerrate D 1 a | 0,13 | 0,00 | n.d. | 0,52 | 0,08 | 0,28 | 0,18 | 0,09 | 0,33 | 0,27 | 0,11 | 0,76 | 0,00 | 0,34 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate D 1 b.1 | 0,88 | 0,24 | n.d. | 1,56 | 0,50 | 0,85 | 2,03 | 2,44 | 2,53 | 2,15 | 4,89 | 5,88 | 4,40 | 3,60 | 1,38 | 1,56 |
| Fehlerrate D 1 b.2 | 0,25 | 0,24 | n.d. | 1,04 | 0,17 | 0,00 | 0,18 | 0,09 | 0,16 | 0,18 | 0,22 | 0,11 | 1,57 | 0,17 | 0,35 | 0,00 |
| Fehlerrate D 1 c | 0,25 | 0,00 | n.d. | 0,26 | 0,00 | 0,47 | 0,88 | 1,03 | 2,70 | 0,54 | 3,26 | 1,74 | 0,00 | 1,37 | 0,35 | 0,19 |

ANHANG

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Fehlerrate D 1 d | 0,00 | 0,48 | n.d. | 0,52 | 0,08 | 0,38 | 0,18 | 0,75 | 0,41 | 0,45 | 0,54 | 0,54 | 0,31 | 0,51 | 0,52 | 0,19 |
| Fehlerrate D 1 e | 0,00 | 0,24 | n.d. | 0,52 | 0,17 | 0,28 | 0,00 | 0,09 | 0,00 | 0,27 | 0,33 | 0,22 | 0,63 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate D 1 f | 5,76 | 4,04 | n.d. | 0,52 | 3,28 | 4,64 | 5,92 | 3,67 | 4,41 | 6,54 | 12,5 | 9,04 | 0,00 | 0,86 | 0,35 | 0,00 |
| Fehlerrate D 2 a | 0,25 | 0,00 | n.d. | 0,00 | 0,59 | 0,00 | 0,09 | 0,09 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,68 | 1,21 | 0,58 |
| Fehlerrate D 2 b.1 | 2,88 | 3,69 | n.d. | 1,69 | 2,86 | 1,99 | 0,18 | 1,03 | 0,08 | 0,18 | 0,33 | 0,00 | 0,31 | 0,00 | 0,52 | 0,97 |
| Fehlerrate D 2 b.2 | 0,00 | 0,83 | n.d. | 0,91 | 0,25 | 0,66 | 0,27 | 0,94 | 0,49 | 0,63 | 0,43 | 0,44 | 0,00 | 0,86 | 0,17 | 0,78 |
| Fehlerrate D 3 | 0,88 | 0,71 | n.d. | 0,91 | 1,01 | 1,04 | 0,53 | 1,69 | 0,65 | 0,90 | 0,65 | 0,22 | 1,26 | 1,54 | 1,04 | 1,17 |
| Fehlerrate D 4 | 0,13 | 0,48 | n.d. | 2,47 | 0,67 | 1,33 | 0,09 | 1,13 | 0,33 | 0,45 | 0,65 | 0,44 | 0,63 | 0,68 | 0,17 | 0,39 |
| Fehlerrate D 5 | 0,00 | 0,00 | n.d. | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Anzahl gestellte AM-Dosen | 1299 | 1311 | n.d. | 1149 | 1955 | 1793 | 1847 | 1627 | 1889 | 1763 | 1417 | 1435 | 463 | 904 | 859 | 819 |
| Gesamtzahl Stellfehler während des Stellprozesses | 91 | 92 | n.d. | 84 | 115 | 126 | 119 | 139 | 148 | 140 | 220 | 178 | 29 | 62 | 35 | 30 |
| Anzahl gestellte AM | 1640 | | 769 | | 2246 | | 2196 | | 2340 | | 1839 | | 902 | | 1091 | |
| Medikations- fehlerrate | 0,11 | | 0,11 | | 0,11 | | 0,12 | | 0,12 | | 0,22 | | 0,10 | | 0,06 | |
| Stellfehler aufgrund falscher Übertragung: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D 1 a | 1 | 0 | n.d. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DF 1 a | 0 | 2 | n.d. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D 1 b | 5 | 2 | n.d. | 1 | 10 | 13 | 0 | 3 | 6 | 14 | 3 | 4 | 1 | 14 | 0 | 1 |
| DF 1 b. | 1 | 0 | n.d. | 0 | 15 | 28 | 0 | 0 | 16 | 2 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 3 |
| D 1 c | 1 | 3 | n.d. | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DF 1 c | 0 | 0 | n.d. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D 1 d | 0 | 1 | n.d. | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DF 1 d | 0 | 0 | n.d. | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D 1 e | 3 | 1 | n.d. | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| DF 1 e | 1 | 2 | n.d. | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DF 1 f | 75 | 30 | n.d. | 0 | 141 | 109 | 145 | 104 | 88 | 95 | 132 | 95 | 0 | 8 | 5 | 19 |
| D 2 a | 0 | 1 | n.d. | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| DF 2 a | 0 | 4 | n.d. | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| D 3 | 1 | 3 | n.d. | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| DF 3 | 0 | 5 | n.d. | 0 | 10 | 8 | 0 | 4 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|------|------|---|---|------|------|---|---|------|------|---|---|------|------|
| D 4 | 0 | 1 | n.d. | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| DF 4 | 0 | 1 | n.d. | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Anzahl Arzneimittel gestellt aus ausgedruckter Stellliste | | | n.d. | 0 | | | 1100 | 376 | | | 0 | 0 | | | 0 | 142 |
| Anzahl Arzneimittel gestellt aus der Stellliste am PC | | | n.d. | 0 | | | 0 | 284 | | | 216 | 0 | | | 247 | 0 |
| Anzahl Arzneimittel gestellt aus der Kurve | | | n.d. | 769 | | | 32 | 404 | | | 222 | 267 | | | 273 | 371 |
| Anzahl Arzneimittel gestellt aus dem visuellen Dispenser | | | n.d. | 0 | | | 0 | 0 | | | 483 | 646 | | | 58 | 0 |
| Fehlerrate gesamt Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus ausgedruckter Stellliste in % | | | n.d. | 0,00 | | | 10,7 | 6,91 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 7,04 |
| Fehlerrate gesamt Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus der Stellliste am PC in % | | | n.d. | 0,00 | | | 0,00 | 14,4 | | | 19,9 | 0,00 | | | 5,67 | 0,00 |
| Fehlerrate gesamt Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus der Kurve in % | | | n.d. | 0,11 | | | 3,13 | 17,8 | | | 28,4 | 22,5 | | | 7,33 | 5,39 |
| Fehlerrate gesamt Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus dem visuellen Dispenser in % | | | n.d. | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 22,2 | 21,1 | | | 1,72 | 0,00 |
| Fehlerrate Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus ausgedruckter Stellliste in %: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D 1 a | | | n.d. | 0,00 | | | 0,09 | 0,27 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 b | | | n.d. | 0,00 | | | 2,27 | 0,80 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 3,52 |
| D 1 c | | | n.d. | 0,00 | | | 0,91 | 0,80 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 d | | | n.d. | 0,00 | | | 0,18 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 e | | | n.d. | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 f | | | n.d. | 0,00 | | | 6,09 | 1,86 | | | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | 0,00 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------|------|--|------|------|--|------|------|--|------|------|
| D 2 a | | n.d. | 0,00 | | 0,09 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| D 2 b | | n.d. | 0,00 | | 0,45 | 1,60 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 1,41 |
| D 3 | | n.d. | 0,00 | | 0,55 | 1,33 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 2,11 |
| D 4 | | n.d. | 0,00 | | 0,09 | 0,27 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| D 5 | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus der Stellliste am PC in %: | | | | | | | | | | | | |
| D 1 a | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 b | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,70 | | 6,94 | 0,00 | | 2,83 | 0,00 |
| D 1 c | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 1,41 | | 1,85 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 d | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 1,06 | | 0,93 | 0,00 | | 0,40 | 0,00 |
| D 1 e | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,35 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 f | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 3,87 | | 8,33 | 0,00 | | 0,40 | 0,00 |
| D 2 a | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 1,21 | 0,00 |
| D 2 b | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 4,23 | | 0,46 | 0,00 | | 0,40 | 0,00 |
| D 3 | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 2,11 | | 0,46 | 0,00 | | 0,40 | 0,00 |
| D 4 | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,70 | | 0,93 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| D 5 | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus der Kurve in %: | | | | | | | | | | | | |
| D 1 a | | n.d. | 0,52 | | 3,13 | 0,00 | | 0,00 | 1,12 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 b | | n.d. | 2,60 | | 0,00 | 5,45 | | 2,25 | 1,87 | | 1,10 | 0,81 |
| D 1 c | | n.d. | 0,26 | | 0,00 | 0,99 | | 4,95 | 0,37 | | 0,73 | 0,27 |
| D 1 d | | n.d. | 0,52 | | 0,00 | 1,24 | | 0,90 | 1,12 | | 0,73 | 0,27 |
| D 1 e | | n.d. | 0,52 | | 0,00 | 0,00 | | 0,90 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 f | | n.d. | 0,52 | | 0,00 | 5,20 | | 15,3 | 16,5 | | 0,37 | 0,00 |
| D 2 a | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,25 | | 0,00 | 0,00 | | 1,10 | 0,81 |
| D 2 b | | n.d. | 2,60 | | 0,00 | 0,74 | | 1,35 | 0,75 | | 1,10 | 1,89 |
| D 3 | | n.d. | 0,91 | | 0,00 | 1,73 | | 0,90 | 0,37 | | 1,83 | 0,81 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------|------|-------|------|------|--|------|------|--|------|------|
| D 4 | | n.d. | 2,47 | | 0,00 | 2,23 | | 1,80 | 0,37 | | 0,37 | 0,54 |
| D 5 | | n.d. | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| Fehlerrate Stellfehler während des Stellprozesses, AM gestellt aus dem visuellen Dispenser in %: | | | | | | | | | | | | |
| D 1 a | | n.d. | 0,00 | D 1 a | 0,00 | 0,00 | | 0,21 | 0,62 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 b | | n.d. | 0,00 | D 1 b | 0,00 | 0,00 | | 5,59 | 7,74 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 c | | n.d. | 0,00 | D 1 c | 0,00 | 0,00 | | 3,11 | 2,32 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 d | | n.d. | 0,00 | D 1 d | 0,00 | 0,00 | | 0,21 | 0,31 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 e | | n.d. | 0,00 | D 1 e | 0,00 | 0,00 | | 0,21 | 0,31 | | 0,00 | 0,00 |
| D 1 f | | n.d. | 0,00 | D 1 f | 0,00 | 0,00 | | 11,6 | 8,98 | | 0,00 | 0,00 |
| D 2 a | | n.d. | 0,00 | D 2 a | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 1,72 | 0,00 |
| D 2 b | | n.d. | 0,00 | D 2 b | 0,00 | 0,00 | | 0,62 | 0,15 | | 0,00 | 0,00 |
| D 3 | | n.d. | 0,00 | D 3 | 0,00 | 0,00 | | 0,62 | 0,15 | | 0,00 | 0,00 |
| D 4 | | n.d. | 0,00 | D 4 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,46 | | 0,00 | 0,00 |
| D 5 | | n.d. | 0,00 | D 5 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |

Tabelle 45: Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik: Absorption der Arzneimittellösungen ohne Zugabe von Insulin bei 420 nm zu den Messzeitpunkten t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen) bis t_8 (nach 7 Tagen) und die Standardabweichungen der Dreifachbestimmung.

| | Absorption bei 420 nm | | | | | | | | |
|---------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | t_0 | t_1 | t_2 | t_3 | t_4 | t_5 | t_6 | t_7 | t_8 |
| Reine Lösung | | | | | | | | | |
| Insulin | 0,059 ± 0,002 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,060 ± 0,001 |
| 1 | 0,063 ± 0,003 | 0,062 ± 0,001 | 0,065 ± 0,005 | 0,062 ± 0,000 | 0,064 ± 0,001 | 0,064 ± 0,001 | 0,063 ± 0,000 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 |
| 2 | 0,068 ± 0,001 | 0,070 ± 0,003 | 0,069 ± 0,002 | 0,069 ± 0,002 | 0,070 ± 0,001 | 0,073 ± 0,000 | 0,079 ± 0,001 | 0,109 ± 0,006 | 0,193 ± 0,015 |
| 3 | 0,165 ± 0,007 | 0,159 ± 0,001 | 0,159 ± 0,000 | 0,159 ± 0,000 | 0,158 ± 0,000 | 0,153 ± 0,001 | 0,116 ± 0,003 | 0,098 ± 0,001 | 0,094 ± 0,001 |
| 4 | 0,171 ± 0,012 | 0,166 ± 0,002 | 0,166 ± 0,001 | 0,166 ± 0,002 | 0,170 ± 0,003 | 0,184 ± 0,005 | 0,202 ± 0,012 | 0,393 ± 0,015 | 0,552 ± 0,041 |
| 5 | 0,086 ± 0,002 | 0,082 ± 0,001 | 0,082 ± 0,000 | 0,082 ± 0,000 | 0,081 ± 0,001 | 0,082 ± 0,001 | 0,087 ± 0,003 | 0,106 ± 0,004 | 0,117 ± 0,012 |
| 6 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 |
| 7 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,061 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,002 | 0,061 ± 0,002 |
| 8 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,062 ± 0,003 |
| 9 | 0,102 ± 0,000 | 0,102 ± 0,001 | 0,103 ± 0,001 | 0,103 ± 0,001 | 0,103 ± 0,001 | 0,103 ± 0,001 | 0,106 ± 0,005 | 0,104 ± 0,003 | 0,106 ± 0,003 |
| 10 | 0,076 ± 0,001 | 0,071 ± 0,001 | 0,071 ± 0,002 | 0,070 ± 0,002 | 0,070 ± 0,001 | 0,070 ± 0,001 | 0,071 ± 0,000 | 0,068 ± 0,001 | 0,075 ± 0,002 |
| 11 | 0,061 ± 0,002 | 0,060 ± 0,002 | 0,059 ± 0,000 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,002 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,002 | 0,062 ± 0,001 | 0,061 ± 0,001 |
| 12 | 0,060 ± 0,002 | 0,060 ± 0,004 | 0,058 ± 0,000 | 0,058 ± 0,001 | 0,058 ± 0,001 | 0,058 ± 0,001 | 0,061 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 |

Tabelle 46: Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik: Absorption der Arzneimittelkombinationen bei 420 nm zu den Messzeitpunkten t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen) bis t_8 (nach 7 Tagen) und die Standardabweichungen der Dreifachbestimmung.

| Kombination | | Absorption bei 420 nm | | | | | | | |
|--------------------|------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1:1 | t_0 | t_1 | t_2 | t_3 | t_4 | t_5 | t_6 | t_7 | t_8 |
| 1a | 0,064 ± 0,003 | 0,064 ± 0,004 | 0,066 ± 0,005 | 0,068 ± 0,007 | 0,073 ± 0,013 | 0,073 ± 0,012 | 0,067 ± 0,002 | 0,078 ± 0,014 | 0,083 ± 0,011 |
| 2a | 0,064 ± 0,000 | 0,064 ± 0,000 | 0,064 ± 0,000 | 0,065 ± 0,001 | 0,064 ± 0,001 | 0,065 ± 0,001 | 0,067 ± 0,001 | 0,077 ± 0,001 | 0,100 ± 0,002 |
| 3a | 0,112 ± 0,003 | 0,110 ± 0,001 | 0,110 ± 0,001 | 0,110 ± 0,001 | 0,109 ± 0,001 | 0,109 ± 0,001 | 0,102 ± 0,003 | 0,247 ± 0,120 | 0,325 ± 0,331 |
| 4a | 0,112 ± 0,001 | 0,112 ± 0,000 | 0,113 ± 0,001 | 0,114 ± 0,001 | 0,117 ± 0,001 | 0,130 ± 0,003 | 0,143 ± 0,006 | 0,222 ± 0,009 | 0,297 ± 0,024 |
| 5a | 0,074 ± 0,001 | 0,073 ± 0,002 | 0,074 ± 0,001 | 0,076 ± 0,002 | 0,084 ± 0,009 | 0,237 ± 0,139 | 0,124 ± 0,057 | 0,106 ± 0,004 | 0,117 ± 0,012 |
| 6a | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,062 ± 0,002 |
| 7a | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,061 ± 0,002 | 0,062 ± 0,004 | 0,062 ± 0,003 |
| 8a | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,061 ± 0,002 | 0,062 ± 0,002 |
| 9a | 0,086 ± 0,004 | 0,083 ± 0,002 | 0,082 ± 0,001 | 0,082 ± 0,001 | 0,082 ± 0,002 | 0,082 ± 0,002 | 0,083 ± 0,002 | 0,084 ± 0,001 | 0,085 ± 0,004 |
| 10a | 0,076 ± 0,009 | 0,071 ± 0,002 | 0,071 ± 0,001 | 0,070 ± 0,002 | 0,070 ± 0,001 | 0,070 ± 0,002 | 0,071 ± 0,002 | 0,067 ± 0,002 | 0,070 ± 0,004 |
| 11a | 0,061 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,061 ± 0,003 | 0,060 ± 0,001 | 0,061 ± 0,001 |
| 12a | 0,058 ± 0,001 | 0,058 ± 0,001 | 0,058 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,058 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 |
| 1:10 | | | | | | | | | |
| 1b | 0,067 ± 0,002 | 0,075 ± 0,009 | 0,075 ± 0,012 | 0,076 ± 0,014 | 0,076 ± 0,014 | 0,071 ± 0,010 | 0,067 ± 0,005 | 0,084 ± 0,016 | 0,089 ± 0,020 |

ANHANG

| | | | | | | | | | |
|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 2b | 0,068 ± 0,001 | 0,067 ± 0,001 | 0,067 ± 0,000 | 0,067 ± 0,000 | 0,068 ± 0,001 | 0,071 ± 0,000 | 0,076 ± 0,000 | 0,107 ± 0,002 | 0,178 ± 0,004 |
| 3b | 0,140 ± 0,000 | 0,139 ± 0,001 | 0,139 ± 0,001 | 0,138 ± 0,001 | 0,137 ± 0,001 | 0,132 ± 0,001 | 0,145 ± 0,006 | 0,570 ± 0,061 | 0,391 ± 0,191 |
| 4b | 0,150 ± 0,003 | 0,148 ± 0,001 | 0,149 ± 0,001 | 0,150 ± 0,001 | 0,153 ± 0,002 | 0,166 ± 0,005 | 0,185 ± 0,002 | 0,316 ± 0,009 | 0,421 ± 0,015 |
| 5b | 0,083 ± 0,003 | 0,083 ± 0,002 | 0,082 ± 0,002 | 0,082 ± 0,001 | 0,084 ± 0,005 | 0,085 ± 0,008 | 0,090 ± 0,009 | 0,122 ± 0,013 | 0,131 ± 0,010 |
| 6b | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,061 ± 0,002 | 0,060 ± 0,001 |
| 7b | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,000 |
| 8b | 0,059 ± 0,000 | 0,058 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,000 |
| 9b | 0,096 ± 0,001 | 0,097 ± 0,000 | 0,096 ± 0,001 | 0,097 ± 0,002 | 0,095 ± 0,001 | 0,095 ± 0,001 | 0,097 ± 0,002 | 0,098 ± 0,001 | 0,097 ± 0,001 |
| 10b | 0,087 ± 0,001 | 0,078 ± 0,001 | 0,079 ± 0,001 | 0,077 ± 0,001 | 0,077 ± 0,001 | 0,077 ± 0,001 | 0,076 ± 0,001 | 0,070 ± 0,001 | 0,073 ± 0,001 |
| 11b | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,061 ± 0,001 |
| 12b | 0,058 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,058 ± 0,000 | 0,058 ± 0,001 | 0,058 ± 0,001 | 0,058 ± 0,000 | 0,059 ± 0,002 | 0,061 ± 0,004 | 0,058 ± 0,001 |
| 10:1 | | | | | | | | | |
| 1c | 0,061 ± 0,002 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,000 | 0,061 ± 0,001 | 0,062 ± 0,001 |
| 2c | 0,060 ± 0,001 | 0,061 ± 0,001 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,000 | 0,060 ± 0,000 | 0,064 ± 0,002 | 0,067 ± 0,003 |
| 3c | 0,071 ± 0,001 | 0,071 ± 0,002 | 0,072 ± 0,002 | 0,071 ± 0,002 | 0,071 ± 0,002 | 0,073 ± 0,002 | 0,076 ± 0,004 | 0,088 ± 0,005 | 0,130 ± 0,010 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 4c | 0,076 ± 0,001 | 0,075 ± 0,004 | 0,074 ± 0,001 | 0,074 ± 0,001 | 0,075 ± 0,002 | 0,082 ± 0,002 | 0,086 ± 0,003 | 0,130 ± 0,007 | 0,160 ± 0,010 |
| 5c | 0,064 ± 0,001 | 0,063 ± 0,001 | 0,063 ± 0,001 | 0,064 ± 0,001 | 0,067 ± 0,006 | 0,064 ± 0,001 | 0,068 ± 0,001 | 0,086 ± 0,001 | 0,088 ± 0,003 |
| 6c | 0,059 ± 0,000 | 0,058 ± 0,001 | 0,058 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,000 | 0,061 ± 0,001 | 0,062 ± 0,000 |
| 7c | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,060 ± 0,002 | 0,058 ± 0,001 | 0,062 ± 0,002 | 0,065 ± 0,002 |
| 8c | 0,060 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,001 | 0,061 ± 0,002 | 0,061 ± 0,002 | 0,063 ± 0,003 |
| 9c | 0,064 ± 0,001 | 0,064 ± 0,001 | 0,064 ± 0,000 | 0,064 ± 0,000 | 0,064 ± 0,001 | 0,064 ± 0,000 | 0,066 ± 0,003 | 0,067 ± 0,005 | 0,069 ± 0,007 |
| 10c | 0,062 ± 0,001 | 0,062 ± 0,001 | 0,062 ± 0,001 | 0,062 ± 0,001 | 0,062 ± 0,000 | 0,062 ± 0,002 | 0,061 ± 0,001 | 0,063 ± 0,001 | 0,066 ± 0,002 |
| 11c | 0,061 ± 0,002 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,060 ± 0,002 | 0,061 ± 0,003 | 0,063 ± 0,006 | 0,063 ± 0,006 | 0,063 ± 0,003 | 0,063 ± 0,003 |
| 12c | 0,060 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,000 | 0,059 ± 0,001 | 0,059 ± 0,001 | 0,061 ± 0,001 |

Tabelle 47: Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik: Absorption der Arzneimittellösungen ohne Zugabe von Insulin bei 550 nm zu den Messzeitpunkten t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen) bis t_8 (nach 7 Tagen) und die Standardabweichungen der Dreifachbestimmung.

| | Reine Lösung | | Absorption bei 550 nm | | | | | | |
|----------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | t_0 | t_1 | t_2 | t_3 | t_4 | t_5 | t_6 | t_7 | t_8 |
| Insulin | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 |
| 1 | 0,433 ± 0,002 | 0,432 ± 0,001 | 0,435 ± 0,005 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 |
| 2 | 0,431 ± 0,000 | 0,432 ± 0,002 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,437 ± 0,002 | 0,443 ± 0,003 |
| 3 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 |
| 4 | 0,439 ± 0,010 | 0,434 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,437 ± 0,003 | 0,441 ± 0,002 | 0,448 ± 0,004 | 0,497 ± 0,004 | 0,511 ± 0,007 |
| 5 | 0,435 ± 0,002 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,435 ± 0,003 | 0,436 ± 0,002 | 0,444 ± 0,009 |
| 6 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 |
| 7 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,002 | 0,434 ± 0,003 |
| 8 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,434 ± 0,003 |
| 9 | 0,453 ± 0,000 | 0,453 ± 0,001 | 0,453 ± 0,001 | 0,453 ± 0,001 | 0,453 ± 0,001 | 0,453 ± 0,001 | 0,456 ± 0,006 | 0,453 ± 0,003 | 0,454 ± 0,003 |
| 10 | 0,442 ± 0,002 | 0,441 ± 0,001 | 0,440 ± 0,002 | 0,440 ± 0,002 | 0,440 ± 0,001 | 0,438 ± 0,001 | 0,437 ± 0,000 | 0,434 ± 0,001 | 0,435 ± 0,002 |
| 11 | 0,433 ± 0,003 | 0,432 ± 0,001 | 0,431 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,002 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,002 | 0,433 ± 0,002 | 0,432 ± 0,001 |
| 12 | 0,434 ± 0,001 | 0,434 ± 0,004 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,434 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 |

Tabelle 48: Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik: Absorption der Arzneimittelkombinationen bei 550 nm zu den Messzeitpunkten t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen) bis t_8 (nach 7 Tagen) und die Standardabweichungen der Dreifachbestimmung.

| Kombination | Absorption bei 550 nm | | | | | | | | |
|--------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | t_0 | t_1 | t_2 | t_3 | t_4 | t_5 | t_6 | t_7 | t_8 |
| 1:1 | | | | | | | | | |
| 1a | 0,435 ± 0,003 | 0,434 ± 0,002 | 0,435 ± 0,002 | 0,436 ± 0,003 | 0,439 ± 0,007 | 0,439 ± 0,006 | 0,437 ± 0,001 | 0,442 ± 0,008 | 0,446 ± 0,006 |
| 2a | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,435 ± 0,001 | 0,436 ± 0,002 |
| 3a | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,000 | 0,437 ± 0,001 | 0,527 ± 0,074 | 0,594 ± 0,223 |
| 4a | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,434 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 |
| 5a | 0,435 ± 0,002 | 0,435 ± 0,002 | 0,435 ± 0,002 | 0,436 ± 0,003 | 0,439 ± 0,004 | 0,538 ± 0,088 | 0,473 ± 0,045 | 0,466 ± 0,024 | 0,471 ± 0,025 |
| 6a | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 |
| 7a | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,434 ± 0,002 | 0,433 ± 0,002 | 0,434 ± 0,002 |
| 8a | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,435 ± 0,001 |
| 9a | 0,447 ± 0,003 | 0,444 ± 0,001 | 0,443 ± 0,001 | 0,443 ± 0,001 | 0,444 ± 0,001 | 0,444 ± 0,001 | 0,444 ± 0,001 | 0,444 ± 0,001 | 0,445 ± 0,003 |
| 10a | 0,442 ± 0,008 | 0,437 ± 0,001 | 0,438 ± 0,001 | 0,437 ± 0,001 | 0,437 ± 0,001 | 0,437 ± 0,001 | 0,438 ± 0,002 | 0,436 ± 0,002 | 0,438 ± 0,004 |
| 11a | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,434 ± 0,003 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 |
| 12a | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,434 ± 0,001 |
| 1:10 | | | | | | | | | |
| 1b | 0,435 ± 0,001 | 0,440 ± 0,004 | 0,439 ± 0,006 | 0,440 ± 0,006 | 0,439 ± 0,007 | 0,437 ± 0,005 | 0,435 ± 0,003 | 0,444 ± 0,009 | 0,447 ± 0,011 |

| | | | | | | | | | |
|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 2b | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,431 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,435 ± 0,001 | 0,441 ± 0,000 |
| 3b | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,449 ± 0,004 | 0,733 ± 0,085 | 0,640 ± 0,125 |
| 4b | 0,434 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,434 ± 0,001 | 0,437 ± 0,001 | 0,438 ± 0,002 | 0,458 ± 0,004 | 0,479 ± 0,004 |
| 5b | 0,435 ± 0,002 | 0,435 ± 0,002 | 0,434 ± 0,002 | 0,434 ± 0,001 | 0,435 ± 0,003 | 0,437 ± 0,006 | 0,439 ± 0,007 | 0,443 ± 0,008 | 0,445 ± 0,008 |
| 6b | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,000 |
| 7b | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 |
| 8b | 0,432 ± 0,000 | 0,431 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 |
| 9b | 0,450 ± 0,001 | 0,451 ± 0,001 | 0,450 ± 0,000 | 0,450 ± 0,002 | 0,450 ± 0,001 | 0,449 ± 0,000 | 0,451 ± 0,001 | 0,451 ± 0,001 | 0,451 ± 0,001 |
| 10b | 0,449 ± 0,003 | 0,441 ± 0,001 | 0,441 ± 0,001 | 0,440 ± 0,001 | 0,440 ± 0,001 | 0,441 ± 0,001 | 0,440 ± 0,001 | 0,436 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 |
| 11b | 0,432 ± 0,001 | 0,431 ± 0,001 | 0,431 ± 0,001 | 0,431 ± 0,000 | 0,431 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 |
| 12b | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,002 | 0,435 ± 0,003 | 0,432 ± 0,001 |
| 10:1 | | | | | | | | | |
| 1c | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 |
| 2c | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,435 ± 0,002 | 0,436 ± 0,003 |
| 3c | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,438 ± 0,002 | 0,447 ± 0,004 | 0,472 ± 0,006 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 4c | 0,432 ± 0,000 | 0,431 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,437 ± 0,001 | 0,438 ± 0,002 | 0,458 ± 0,004 | 0,479 ± 0,004 |
| 5c | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,435 ± 0,005 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,436 ± 0,001 | 0,438 ± 0,002 |
| 6c | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,434 ± 0,001 | 0,435 ± 0,000 |
| 7c | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,002 | 0,432 ± 0,001 | 0,434 ± 0,002 | 0,435 ± 0,002 |
| 8c | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 | 0,433 ± 0,001 |
| 9c | 0,435 ± 0,000 | 0,435 ± 0,001 | 0,435 ± 0,000 | 0,435 ± 0,000 | 0,435 ± 0,001 | 0,435 ± 0,000 | 0,436 ± 0,002 | 0,437 ± 0,003 | 0,438 ± 0,004 |
| 10c | 0,434 ± 0,000 | 0,434 ± 0,000 | 0,434 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 | 0,434 ± 0,000 | 0,434 ± 0,002 | 0,433 ± 0,000 | 0,435 ± 0,001 | 0,437 ± 0,002 |
| 11c | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,000 | 0,432 ± 0,001 | 0,432 ± 0,001 | 0,433 ± 0,002 | 0,434 ± 0,004 | 0,435 ± 0,004 | 0,434 ± 0,002 | 0,434 ± 0,001 |
| 12c | 0,434 ± 0,001 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,000 | 0,433 ± 0,000 | 0,432 ± 0,000 | 0,433 ± 0,001 | 0,434 ± 0,001 |

Tabelle 49: Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik: pH-Werte der Arzneimittellösungen ohne Zugabe von Insulin zu den Messzeitpunkten t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen) bis t_8 (nach 7 Tagen) und die Standardabweichungen der Dreifachbestimmung.

| Reine Lösung | pH-Wert | | | | | | | | |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | t_0 | t_1 | t_2 | t_3 | t_4 | t_5 | t_6 | t_7 | t_8 |
| Insulin | 7,06 ± 0,01 | 7,01 ± 0,06 | 7,03 ± 0,03 | 7,04 ± 0,03 | 7,01 ± 0,04 | 7,00 ± 0,08 | 7,00 ± 0,09 | 6,99 ± 0,05 | 6,98 ± 0,03 |
| 1 | 4,30 ± 0,06 | 4,13 ± 0,06 | 4,24 ± 0,08 | 4,24 ± 0,04 | 4,20 ± 0,01 | 4,34 ± 0,07 | 4,37 ± 0,08 | 4,49 ± 0,05 | 4,64 ± 0,02 |
| 2 | 5,63 ± 0,01 | 5,62 ± 0,01 | 5,63 ± 0,02 | 5,62 ± 0,01 | 5,64 ± 0,01 | 5,63 ± 0,01 | 5,62 ± 0,00 | 5,63 ± 0,00 | 5,62 ± 0,001 |
| 3 | 6,76 ± 0,30 | 7,20 ± 0,08 | 7,11 ± 0,03 | 6,86 ± 0,09 | 6,53 ± 0,12 | 5,67 ± 0,33 | 5,06 ± 0,44 | 4,34 ± 0,11 | 4,32 ± 0,07 |
| 4 | 5,62 ± 0,01 | 5,62 ± 0,01 | 5,62 ± 0,01 | 5,62 ± 0,01 | 5,62 ± 0,01 | 5,61 ± 0,01 | 5,63 ± 0,01 | 5,61 ± 0,01 | 5,57 ± 0,01 |
| 5 | 3,72 ± 0,06 | 3,78 ± 0,02 | 3,78 ± 0,02 | 3,79 ± 0,01 | 3,70 ± 0,01 | 3,72 ± 0,03 | 3,69 ± 0,01 | 3,57 ± 0,02 | 3,46 ± 0,03 |
| 6 | 4,11 ± 0,05 | 4,09 ± 0,03 | 4,11 ± 0,02 | 4,15 ± 0,03 | 4,14 ± 0,06 | 4,10 ± 0,07 | 4,01 ± 0,04 | 4,00 ± 0,09 | 4,00 ± 0,06 |
| 7 | 5,69 ± 0,05 | 5,70 ± 0,06 | 5,70 ± 0,07 | 5,72 ± 0,02 | 5,69 ± 0,08 | 5,77 ± 0,01 | 5,78 ± 0,02 | 5,79 ± 0,08 | 5,93 ± 0,04 |
| 8 | 3,62 ± 0,10 | 3,53 ± 0,01 | 3,51 ± 0,02 | 3,52 ± 0,01 | 3,59 ± 0,04 | 3,53 ± 0,01 | 3,56 ± 0,02 | 3,65 ± 0,15 | 3,59 ± 0,05 |
| 9 | 5,30 ± 0,01 | 5,29 ± 0,02 | 5,27 ± 0,01 | 5,29 ± 0,01 | 5,29 ± 0,01 | 5,28 ± 0,01 | 5,31 ± 0,01 | 5,30 ± 0,01 | 5,30 ± 0,01 |
| 10 | 5,44 ± 0,01 | 5,45 ± 0,04 | 5,42 ± 0,04 | 5,41 ± 0,01 | 5,40 ± 0,01 | 5,31 ± 0,01 | 5,27 ± 0,04 | 5,32 ± 0,02 | 5,37 ± 0,04 |
| 11 | 5,29 ± 0,01 | 5,29 ± 0,01 | 5,30 ± 0,00 | 5,30 ± 0,00 | 5,30 ± 0,01 | 5,30 ± 0,00 | 5,31 ± 0,00 | 5,31 ± 0,00 | 5,32 ± 0,00 |
| 12 | 5,29 ± 0,01 | 5,29 ± 0,01 | 5,29 ± 0,02 | 5,29 ± 0,01 | 5,29 ± 0,01 | 5,30 ± 0,00 | 5,31 ± 0,00 | 5,31 ± 0,02 | 5,31 ± 0,01 |

Tabelle 50: Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik: pH-Werte der Arzneimittelkombinationen zu den Messzeitpunkten t_0 (direkt nach dem Zusammenmischen) bis t_8 (nach 7 Tagen) und die Standardabweichungen der Dreifachbestimmung.

| Kombination | pH-Wert | | | | | | | | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | t_0 | t_1 | t_2 | t_3 | t_4 | t_5 | t_6 | t_7 | t_8 |
| 1:1 | | | | | | | | | |
| 1a | 6,71 ± 0,16 | 6,71 ± 0,11 | 6,67 ± 0,18 | 6,71 ± 0,13 | 6,74 ± 0,11 | 6,71 ± 0,12 | 6,56 ± 0,28 | 6,72 ± 0,10 | 7,01 ± 0,13 |
| 2a | 5,70 ± 0,02 | 5,71 ± 0,01 | 5,72 ± 0,01 | 5,71 ± 0,01 | 5,72 ± 0,00 | 5,71 ± 0,01 | 5,70 ± 0,01 | 5,72 ± 0,02 | 5,70 ± 0,01 |
| 3a | 7,07 ± 0,04 | 7,06 ± 0,11 | 7,00 ± 0,18 | 6,77 ± 0,08 | 6,60 ± 0,06 | 6,29 ± 0,13 | 6,19 ± 0,09 | 6,03 ± 0,06 | 6,01 ± 0,06 |
| 4a | 5,69 ± 0,01 | 5,72 ± 0,01 | 5,71 ± 0,01 | 5,72 ± 0,01 | 5,71 ± 0,01 | 5,70 ± 0,01 | 5,70 ± 0,01 | 5,65 ± 0,02 | 5,64 ± 0,00 |
| 5a | 5,14 ± 0,02 | 5,12 ± 0,01 | 5,10 ± 0,01 | 5,08 ± 0,02 | 5,00 ± 0,01 | 4,86 ± 0,01 | 4,79 ± 0,06 | 4,46 ± 0,04 | 4,40 ± 0,04 |
| 6a | 6,62 ± 0,13 | 6,59 ± 0,12 | 6,61 ± 0,10 | 6,61 ± 0,10 | 6,63 ± 0,09 | 6,58 ± 0,12 | 6,60 ± 0,11 | 6,49 ± 0,09 | 6,46 ± 0,04 |
| 7a | 6,82 ± 0,07 | 6,84 ± 0,03 | 6,72 ± 0,04 | 6,86 ± 0,03 | 6,87 ± 0,02 | 7,05 ± 0,13 | 6,85 ± 0,05 | 6,81 ± 0,07 | 6,85 ± 0,04 |
| 8a | 6,01 ± 0,11 | 5,99 ± 0,17 | 6,11 ± 0,08 | 6,07 ± 0,15 | 6,14 ± 0,15 | 6,16 ± 0,07 | 6,15 ± 0,11 | 6,16 ± 0,11 | 6,16 ± 0,13 |
| 9a | 5,23 ± 0,01 | 5,23 ± 0,01 | 5,24 ± 0,01 | 5,22 ± 0,01 | 5,22 ± 0,01 | 5,22 ± 0,00 | 5,24 ± 0,01 | 5,23 ± 0,00 | 5,23 ± 0,03 |
| 10a | 5,75 ± 0,06 | 5,65 ± 0,09 | 5,89 ± 0,22 | 5,62 ± 0,09 | 5,67 ± 0,07 | 5,40 ± 0,04 | 5,15 ± 0,02 | 4,87 ± 0,00 | 4,80 ± 0,01 |
| 11a | 5,34 ± 0,01 | 5,34 ± 0,02 | 5,34 ± 0,01 | 5,34 ± 0,01 | 5,34 ± 0,02 | 5,35 ± 0,00 | 5,35 ± 0,00 | 5,35 ± 0,01 | 5,41 ± 0,06 |
| 12a | 5,34 ± 0,00 | 5,33 ± 0,01 | 5,34 ± 0,01 | 5,34 ± 0,01 | 5,35 ± 0,01 | 5,34 ± 0,01 | 5,35 ± 0,01 | 5,35 ± 0,01 | 5,37 ± 0,00 |
| 1:10 | | | | | | | | | |
| 1b | 5,27 ± 0,28 | 5,34 ± 0,25 | 5,27 ± 0,11 | 5,35 ± 0,18 | 5,49 ± 0,28 | 5,38 ± 0,18 | 5,49 ± 0,10 | 5,72 ± 0,16 | 5,94 ± 0,08 |

| | | | | | | | | | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 2b | 5,65 ± 0,00 | 5,64 ± 0,01 | 5,65 ± 0,01 | 5,64 ± 0,01 | 5,65 ± 0,01 | 5,65 ± 0,01 | 5,66 ± 0,01 | 5,66 ± 0,01 | 5,63 ± 0,01 |
| 3b | 7,35 ± 0,02 | 6,86 ± 0,24 | 6,63 ± 0,23 | 6,41 ± 0,04 | 6,28 ± 0,04 | 5,44 ± 0,03 | 4,97 ± 0,14 | 4,37 ± 0,02 | 4,37 ± 0,05 |
| 4b | 5,63 ± 0,01 | 5,65 ± 0,01 | 5,64 ± 0,01 | 5,65 ± 0,02 | 5,65 ± 0,01 | 5,63 ± 0,01 | 5,64 ± 0,01 | 5,59 ± 0,01 | 5,58 ± 0,02 |
| 5b | 4,07 ± 0,01 | 4,09 ± 0,02 | 4,08 ± 0,02 | 4,04 ± 0,01 | 3,99 ± 0,02 | 3,98 ± 0,02 | 3,92 ± 0,01 | 3,82 ± 0,02 | 3,75 ± 0,02 |
| 6b | 5,56 ± 0,29 | 5,00 ± 0,30 | 5,01 ± 0,25 | 5,01 ± 0,24 | 5,00 ± 0,25 | 5,09 ± 0,38 | 5,11 ± 0,29 | 5,20 ± 0,28 | 5,34 ± 0,22 |
| 7b | 6,26 ± 0,02 | 6,22 ± 0,06 | 6,59 ± 0,04 | 6,22 ± 0,03 | 6,19 ± 0,04 | 6,49 ± 0,03 | 6,37 ± 0,01 | 6,38 ± 0,07 | 6,43 ± 0,09 |
| 8b | 3,82 ± 0,06 | 3,75 ± 0,01 | 3,78 ± 0,02 | 3,78 ± 0,02 | 3,83 ± 0,06 | 3,81 ± 0,02 | 3,83 ± 0,02 | 3,80 ± 0,01 | 3,85 ± 0,03 |
| 9b | 5,27 ± 0,02 | 5,26 ± 0,01 | 5,28 ± 0,01 | 5,23 ± 0,01 | 5,25 ± 0,02 | 5,25 ± 0,02 | 5,26 ± 0,01 | 5,26 ± 0,02 | 5,30 ± 0,01 |
| 10b | 5,61 ± 0,01 | 5,57 ± 0,01 | 5,63 ± 0,10 | 5,56 ± 0,01 | 5,54 ± 0,01 | 5,37 ± 0,01 | 5,18 ± 0,01 | 4,99 ± 0,08 | 5,06 ± 0,12 |
| 11b | 5,30 ± 0,01 | 5,31 ± 0,02 | 5,30 ± 0,01 | 5,30 ± 0,01 | 5,31 ± 0,02 | 5,32 ± 0,02 | 5,31 ± 0,01 | 5,33 ± 0,02 | 5,34 ± 0,01 |
| 12b | 5,31 ± 0,01 | 5,31 ± 0,01 | 5,30 ± 0,01 | 5,30 ± 0,01 | 5,32 ± 0,02 | 5,32 ± 0,01 | 5,30 ± 0,01 | 5,31 ± 0,01 | 5,34 ± 0,01 |
| 10:1 | | | | | | | | | |
| 1c | 7,00 ± 0,05 | 6,98 ± 0,06 | 6,96 ± 0,08 | 6,93 ± 0,08 | 6,95 ± 0,09 | 6,95 ± 0,08 | 6,93 ± 0,09 | 6,96 ± 0,07 | 6,99 ± 0,05 |
| 2c | 5,86 ± 0,02 | 5,87 ± 0,02 | 5,88 ± 0,01 | 5,87 ± 0,01 | 5,87 ± 0,01 | 5,86 ± 0,01 | 5,89 ± 0,01 | 5,88 ± 0,01 | 5,87 ± 0,01 |
| 3c | 7,04 ± 0,04 | 7,06 ± 0,02 | 7,05 ± 0,04 | 6,97 ± 0,09 | 6,87 ± 0,21 | 6,88 ± 0,12 | 6,88 ± 0,12 | 6,82 ± 0,14 | 6,82 ± 0,13 |

| | | | | | | | | | |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 4c | 5,84 ± 0,02 | 5,89 ± 0,01 | 5,88 ± 0,01 | 5,89 ± 0,01 | 5,88 ± 0,02 | 5,84 ± 0,02 | 5,86 ± 0,01 | 5,80 ± 0,02 | 5,81 ± 0,01 |
| 5c | 5,80 ± 0,04 | 5,85 ± 0,02 | 5,82 ± 0,02 | 5,78 ± 0,04 | 5,72 ± 0,12 | 5,68 ± 0,04 | 5,58 ± 0,06 | 4,93 ± 0,06 | 4,79 ± 0,08 |
| 6c | 6,96 ± 0,05 | 6,97 ± 0,09 | 6,97 ± 0,02 | 6,97 ± 0,02 | 6,98 ± 0,02 | 6,95 ± 0,04 | 6,96 ± 0,03 | 6,90 ± 0,04 | 6,85 ± 0,02 |
| 7c | 6,91 ± 0,10 | 6,97 ± 0,05 | 6,81 ± 0,07 | 6,89 ± 0,09 | 6,99 ± 0,02 | 6,95 ± 0,05 | 6,94 ± 0,07 | 6,99 ± 0,02 | 6,97 ± 0,03 |
| 8c | 6,91 ± 0,01 | 6,90 ± 0,02 | 6,91 ± 0,02 | 6,90 ± 0,03 | 6,91 ± 0,09 | 6,89 ± 0,04 | 6,88 ± 0,05 | 6,90 ± 0,04 | 6,83 ± 0,11 |
| 9c | 5,79 ± 0,84 | 5,85 ± 0,91 | 5,84 ± 0,90 | 5,80 ± 0,86 | 5,84 ± 0,94 | 5,83 ± 0,91 | 5,88 ± 0,95 | 5,86 ± 0,89 | 5,85 ± 0,85 |
| 10c | 6,59 ± 0,06 | 6,61 ± 0,07 | 6,70 ± 0,17 | 6,57 ± 0,07 | 6,55 ± 0,07 | 6,32 ± 0,09 | 5,93 ± 0,10 | 5,24 ± 0,07 | 5,09 ± 0,05 |
| 11c | 5,68 ± 0,03 | 5,70 ± 0,02 | 5,70 ± 0,02 | 5,70 ± 0,02 | 5,70 ± 0,02 | 5,72 ± 0,02 | 5,70 ± 0,03 | 5,83 ± 0,07 | 6,07 ± 0,22 |
| 12c | 5,65 ± 0,02 | 5,65 ± 0,03 | 5,65 ± 0,01 | 5,65 ± 0,02 | 5,66 ± 0,02 | 5,67 ± 0,02 | 5,66 ± 0,03 | 5,69 ± 0,02 | 5,73 ± 0,02 |

ERKLÄRUNG ZU §7 UND §8 DER PROMOTIONSORDNUNG

Der Inhalt dieser Abhandlung wurde, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig von mir erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt. Die Arbeit hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen und ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht in:

Tagungsbeiträge:

Ebbing L, Eisend S, Kunze T

„Untersuchungen zum Einfluss der Einführung einer Verordnungssoftware auf die Arzneimitteltherapiesicherheit.“

5. LAUD Doktorandentreffen, Aachen (2015)

Ebbing L, Eisend S, Kunze T

„The impact of the implementation of an electronic prescribing software on the drug therapy safety in clinical practice.“

DPhG-Jahrestagung, München (2016)

Ebbing L, Eisend S, Kunze T

„Compatibility analysis of insulin with other intravenously administered drugs - optimization of drug therapy safety.“

Life Science Student Conference, Kiel (2016)

Ort, Datum

Laura Ebbing

DANKSAGUNG

Herzlich danken möchte ich zu allererst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Kunze für die Überlassung meines Promotionsthemas und für die vielen Freiheiten in der Bearbeitung des Themas, aber das stetige Angebot zur Diskussion.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Swantje Eisend bedanken, die an der Themenfindung maßgeblich beteiligt war und mich in allen organisatorischen Belangen rund um die Arbeit im und mit dem UKSH unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. Bernd Clement möchte ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis danken.

Ich danke außerdem Birgit Jandok, Linda Pohle, Dr. Christian Kautz und Dr. Lena Knudsen, die das MEONA-Einführungsteam der Krankenhausapotheke des UKSHs am Campus Kiel bildeten dafür, dass sie mich trotz der hohen Arbeitsbelastung, die sie durch die Einführung der Software bewältigen mussten, stets in allen organisatorischen Belangen meiner Forschungsarbeit am UKSH betreut und unterstützt haben und mich in die Einführung des Projektes als Mitglied des Teams einbezogen haben. Lena danke ich außerdem für die Überlassung ihrer Daten zu häufig kombinierten Parenteralia und allen guten Tipps und motivierenden Worte, die mir den Beginn und auch den Verlauf der Promotion erleichtert haben.

Bei allen Pflegekräften und Ärzten der besuchten Stationen (Internistische Intensivstation 1, Herz- und Gefäßchirurgische Intensivstation A1, Herz- und Gefäßchirurgische Station A2, Neurologische Allgemeinstation N2, Dermatologische Allgemeinstation, Allgemein-, Unfall- und Urologisch-Chirurgische Station OPZ 5, die kardiologischen Stationen 5 und 7, die B5 und B6 des UKSH, Campus Kiel) möchte ich mich bedanken, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben auf ihren Stationen zu hospitieren und ihren Arbeitsalltag kennen zu lernen. Besonders bedanken möchte ich mich bei allen, die mir erlaubt haben ihnen beim Stellprozess auf die Finger zu schauen und die damit einen großen Teil dieses Projektes erst möglich gemacht haben.

Dr. Ulrich Girreser und Daniel Längle danke ich für die Unterstützung bei der Entwicklung und Optimierung der LC/MS/MS-Methode.

Ich möchte mich außerdem bei Antje, Annika, Britta, Ilka, Julia, Merle und Petra für die gute Zusammenarbeit bei der Betreuung des 1. Semesters bedanken.

Meinen Studienfreundinnen Alex, Cathi, Hanna, Finja, Nele, Karo, Lena und Britt möchte ich für vier unvergessliche gemeinsame Jahre danken. Maja möchte ich außerdem für ihre Unterstützung meiner Arbeit während ihres PJs danken.

Danke Lydia, Boris, Carsten, Björn und den anderen der Mensarunde für die vielen tollen Gespräche während der Mittagspausen. Ich möchte außerdem Ahmad, Andre, Annika, Folknand, Holger, Inken, Lea, Malte, Melli, Pascal, Philipp, Sophia, Tamara und Theo danken, dass ihr die Promotionszeit so schön und unvergesslich gemacht habt.

Danke an meinen König Dorian für ein tolles Jahr gemeinsamer Regentschaft sowie für die stetige Bereitschaft mein Büro von Insekten und Spinnen zu befreien und dafür, dass du immer ein offenes Ohr für mich hattest.

Danke Anna für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die bedingungslose Unterstützung auf der Arbeit und auch außerhalb davon.

Dr. Britta danke ich für die Motivation während der Schreibphase und die Hilfestellung beim Finden der Antworten auf alle meinen kleinen Fragen zum Schreiben dieser Arbeiten und zur Planung der Zeit danach.

Besonders danken möchte ich Jennifer, für jeden Ratschlag, für das Zuhören in schwierigen Zeiten und dafür, dass du mich nimmst wie ich bin. Ich bin auch sehr dankbar für all die schönen geteilten Momente außerhalb der Arbeit.

Auch bei allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern des Arbeitskreises und des Instituts möchte ich mich für die Unterstützung und die gute Arbeitsatmosphäre bedanken.

Danke an meine Freundin Julia, fürs Korrekturlesen dieser Arbeit. Du bist großartig.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

| | |
|---------------------|--------------|
| Name | Laura Ebbing |
| Geburtsdatum | 04.09.1987 |
| Geburtstort | Münster |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

Schul Ausbildung

| | |
|-------------|--|
| 1993 - 1997 | Grundschule Brüder-Grimm-Schule Telgte |
| 1997 - 2004 | Maria-Sibylla-Merian-Gymnasium Telgte |
| 2004 - 2005 | Tomball Highschool, USA |
| 2005 - 2007 | Maria-Sibylla-Merian-Gymnasium Telgte |
| 2007 | allgemeine Hochschulreife |

Studium und Ausbildung

| | |
|-------------------|--|
| 04/2009 - 06/2013 | Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
| 07/2013 - 12/2013 | Pharmazeut im Praktikum in der Asklepios Kliniken Hamburg GmbH |
| 01/2014 - 06/2014 | Pharmazeut im Praktikum in der Alten Apotheke Volksdorf, Hamburg |
| 07/2014 | Erteilung der Approbation als Apothekerin |

Promotion und Weiterbildung

| | |
|--------------|---|
| seit 08/2014 | wissenschaftliche Mitarbeiterin am pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. T. Kunze |
| seit 09/2015 | Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik |

KURZZUSAMMENFASSUNG

In Industrieländern sterben mehr Menschen durch Medikationsfehler als durch Verkehrsunfälle. Die Erhöhung der Sicherheit der Arzneimitteltherapie ist deshalb von großer Bedeutung.

Die Einführung der Verordnungssoftware MEONA mit integriertem klinischen Entscheidungsunterstützung-System im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein wurde auf vier Stationen wissenschaftlich begleitet. Die Art und Anzahl auftretender Medikationsfehler während der Verordnung, der Übertragung und des Stellens der oralen Medikation wurden unter der Nutzung eines handschriftlichen und eines elektronischen Verordnungssystems erfasst, kategorisiert und verglichen. Anhand der Medikationsdaten von 898 Patienten konnte unter Nutzung der Verordnungssoftware eine geringe Abnahme der Gesamtfehlerrate von 14,27 Fehlern pro Patienten auf 13,59 Fehlern beobachtet werden. Die Fehlerraten in den Kategorien „formale Verordnung“ und „Übertragung“ reduzierten sich merklich. In den Kategorien „Interaktion“, „Dosierung“ sowie „Dispensierung“ hingegen zeigte sich keine deutliche Veränderung. Eine vollständige Dokumentation von Unverträglichkeiten und die Freigabe pflegerischer Anordnungen durch das ärztliche Personal sind einfache Maßnahmen zu einer weiteren erheblichen Reduktion der Fehleranzahl. Nur bei Einhaltung dieser Maßnahmen kann die Einführung der Verordnungssoftware MEONA zu einer signifikanten Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit führen.

Das Mischen inkompatibler Arzneimittel stellt einen häufigen Medikationsfehler in der Therapie mit parenteraler Medikation dar. Durch eine große Anzahl verordneter Arzneimittel und eine begrenzte Anzahl venöser Zugänge lässt sich das Mischen von Arzneimitteln häufig nicht vermeiden. Insulin wird auf Intensivstationen häufig intravenös zur unterstützenden Therapie des Postaggressionssyndroms verabreicht. Als Polypeptid besitzt es ein hohes Potenzial für Inkompatibilitäten. In drei Mischungsverhältnissen wurde Insulin auf Kompatibilität mit Addaven®, Aminomix® 1 Novum, Cernevit®, Amiodaron, Glucose 5 %, Heparin, Glyceroltrinitrat, Paracetamol, Piperacillin/Tazobactam, Ranitidin sowie Sterofundin ISO Infusionslösung getestet. Die Mischungen wurden makroskopisch, mikroskopisch, UV/Vis-spektroskopisch sowie durch Bestimmung des pH-Werts untersucht. Mittels HPLC-Messungen wurden eine Bestimmung des Insulingehalts und eine Prüfung auf die Bildung von Reaktionsprodukten mit einer größeren Molekülmasse durchgeführt. Die Mischung mit Addaven®, Cernevit® oder Amiodaron zeigten Inkompatibilitätsreaktionen innerhalb der ersten acht Stunden und dürfen somit nicht über einen gemeinsamen Infusionsschenkel mit Insulin verabreicht werden. Nach Lagerung über sieben Tage wurden alle Arzneimittelkombinationen als inkompatibel gewertet. Keine der getesteten Kombinationen darf deshalb im Infusionsbehältnis gemischt werden.

ABSTRACT

In industrialized countries more humans die because of medication errors than because of traffic accidents. Increasing the drug therapy safety is therefore of great importance.

The implementation of the drug prescribing software MEONA with integrated clinical decision support system at the Universitätsklinikum Schleswig-Holstein was scientifically accompanied on four wards. Medication errors that occurred during the prescribing, transcribing or dispensing process of oral medication were documented, classified and compared regarding their type and number of appearance using a handwritten prescribing or an electronic prescribing system. Evaluating the data of 898 inpatients, the medication error rate dropped slightly from 14,27 errors per inpatient to 13,59 errors by using the electronic prescribing system. The error rates concerning the categories "formal prescription" and "transcription" are markedly reduced. No distinct difference was detected in the categories "drug-drug-interaction", "dosing" and "dispensing". A complete documentation of intolerances and the conformation by a physician of every drug prescription made by a nurse are measures to markedly reduce the error rate even further. Only after adopting these measures the electronic prescribing software MEONA has the potential to lead to a significant improvement in drug therapy safety.

Mixing incompatible drugs is a frequent medication error in parenteral administered drug therapy. Due to a high number of prescribed drugs facing a limited number of venous accesses, mixing drugs is often unpreventable. Insulin is often administered by venous access in intensive care units as part of the treatment of postaggression syndrome. As a polypeptide it bears a high risk to be incompatible with other drugs. At three mixing ratios insulin was tested for compatibility with Addaven®, Aminomix® 1 Novum, Cernevit®, amiodarone, glucose 5 %, heparin, glycerol trinitrate, acetaminophen, piperacillin/tazobactam, ranitidine as well as Sterofundin ISO solution for infusion. The mixtures were studied macroscopically, microscopically, UV/Vis-spectroscopically and by measuring the pH-value. The concentration of insulin and the formation of higher molecular weight products were measured by using HPLC. Mixtures containing Addaven®, Cernevit® or amiodarone showed incompatibility reactions within the first eight hours and therefore may not be administered through the same infusion lane as insulin. All of the tested mixtures were found to be incompatible after a time period of seven days. Because of that none of the tested drug combinations may be mixed in the infusion container.