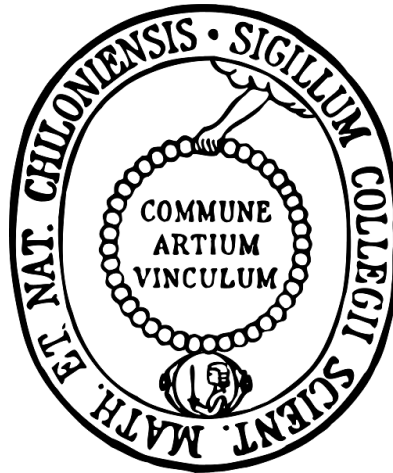


Optimierung der Arzneimitteltherapie intensivmedizinisch behandelter Patienten unter Berücksichtigung der parenteralen Kombinationstherapie, des Medikationsmanagements und pharmakoökonomischer Aspekte



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von

Lena Knudsen

Kiel 2014

Referent:

Prof. Dr. Thomas Kunze

Korreferent:

Prof. Dr. Bernd Clement

Tag der mündlichen Prüfung:

08. Juli 2014

Zum Druck genehmigt:

08. Juli 2014

Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl
(Dekan)

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht in:

Originalbeiträge

Knudsen L, Eisend S, Haake N, Kunze T

“Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine”

Eur J Hosp Pharm (2014), 21:161-166

Tagungsbeiträge

Knudsen L, Eisend S, Haake N, Kunze T

„Kompatibilitätsanalytik für die Entwicklung eines Infusionsregimes für Intensivpatienten“

38. Wissenschaftlicher ADKA-Kongress, Dresden (2013)

Knudsen L, Eisend S, Kunze T

„Kompatibilitätsanalytik für die Entwicklung eines Infusionsregimes für Intensivpatienten“

37. Wissenschaftlicher ADKA-Kongress, Mainz (2012)

Knudsen L, Schmidt-Lassen K, Eisend S, Kunze T

„Pharmazeutische Interventionen auf einer neurologischen Intensivstation“

2. Kongress für Arzneimittelinformation, Köln (2011)

Folgende Veröffentlichungen sind in Arbeit:

“Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine – part II”

“Medication Management in a neurological intensive care unit”

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.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | IX |
| Abbildungsverzeichnis | XI |
| Tabellenverzeichnis | XIV |
| 1 Kompatibilitätsstudien | 1 |
| 1.1 Einleitung Kompatibilitätsstudien | 1 |
| 1.1.1 Arzneimittelapplikation auf Intensivstationen | 1 |
| 1.1.2 Arzneimittelbezogene Probleme auf Intensivstationen | 3 |
| 1.1.2.1 Kombinationsmöglichkeiten parenteraler Arzneimittel | 3 |
| 1.1.2.2 Arzneimittelinkompatibilitäten | 5 |
| 1.1.2.2.1 Larvierte und manifeste Inkompatibilitäten | 6 |
| 1.1.2.2.2 Ursachen und Erscheinungsbilder von Inkompatibilitäten | 6 |
| 1.1.2.2.3 Folgen von Inkompatibilitäten | 9 |
| 1.1.2.3 Kombinationsmöglichkeiten parenteraler Arzneimittel mit unterschiedlichen Trägerlösungen am Beispiel von Amiodaron | 11 |
| 1.2 Zielsetzung Kompatibilitätsstudien | 14 |
| 1.2.1 Inkompatibilitäten | 14 |
| 1.2.2 Amiodaron | 14 |
| 1.3 Material und Methoden Kompatibilitätsstudien | 16 |
| 1.3.1 Materialien | 16 |
| 1.3.1.1 Geräte | 16 |
| 1.3.1.2 Verbrauchsmaterialien | 16 |
| 1.3.1.3 Chemikalien und Reagenzien | 17 |
| 1.3.1.4 Fertigarzneimittel | 17 |
| 1.3.2 Methoden | 18 |
| 1.3.2.1 Datensammlung | 18 |

| | | |
|-------------|---|----|
| 1.3.2.1.1 | Dokumentation der intravenös verabreichten Arzneimittel auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation (A1) | 18 |
| 1.3.2.1.2 | Ordnung der Arzneimittel in indikationsbezogene Gruppen und Festlegung relevanter Kombinationen | 19 |
| 1.3.2.1.3 | Recherche zu vorhandenen Kompatibilitätsdaten | 19 |
| 1.3.2.1.3.1 | Literatur (Pubmed, Fachinformationen, Herstellerangaben) | 19 |
| 1.3.2.1.3.2 | Trissel's Handbook on Injectable Drugs, 14th Edition (2007) .. | 19 |
| 1.3.2.1.3.3 | KiK 4.0, B. Braun Melsungen | 20 |
| 1.3.2.2 | Kompatibilitätsanalytik | 20 |
| 1.3.2.2.1 | Probenvorbereitung | 20 |
| 1.3.2.2.1.1 | Lösungen mit einem Arzneimittel | 20 |
| 1.3.2.2.1.2 | Lösungen mit Arzneimittelkombinationen | 21 |
| 1.3.2.2.2 | Probenentnahme | 27 |
| 1.3.2.2.2.1 | Validierung der Schockgefrierung..... | 27 |
| 1.3.2.2.3 | Untersuchungen zur physikalischen Kompatibilität und Bestimmung des pH-Wertes | 28 |
| 1.3.2.2.3.1 | Visuelle Analytik | 28 |
| 1.3.2.2.3.2 | UV/VIS-spektralphotometrische Analytik..... | 28 |
| 1.3.2.2.3.3 | Mikroskopische Analytik | 28 |
| 1.3.2.2.3.4 | Bestimmung des pH-Wertes | 29 |
| 1.3.2.2.4 | Untersuchungen zur chemischen Stabilität und Kompatibilität..... | 29 |
| 1.3.2.2.4.1 | HPLC-Methode..... | 29 |
| 1.3.2.2.4.2 | Kalibrierung und Validierung..... | 31 |
| 1.3.2.2.5 | Zusätzliche Untersuchungen | 31 |
| 1.3.2.2.5.1 | HPLC-Analytik der physikalisch inkompatiblen Kombinationen | 31 |
| 1.3.2.2.5.2 | Untersuchung der pH-Stabilität ausgewählter Arzneistofflösungen | 32 |
| 1.3.2.3 | Identifizierung einer unbekanntes Verunreinigung | 32 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1.3.2.3.1 | Schritt 1: Vermessung von Blindproben..... | 32 |
| 1.3.2.3.2 | Schritt 2: Vergleich mit Spritzen eines anderen Herstellers | 33 |
| 1.3.2.3.3 | Schritt 3: Anreicherung der unbekanntenen Verunreinigung..... | 33 |
| 1.3.2.3.4 | Schritt 4: LC-MS | 33 |
| 1.3.2.4 | Untersuchungen zur Stabilität von Amiodaron in Glucose- Lösung 5% und NaCl-Lösung 0,9%..... | 34 |
| 1.3.2.4.1 | Vorbereitung und Entnahme der Proben..... | 34 |
| 1.3.2.4.2 | Untersuchung des pH-Wertes | 35 |
| 1.3.2.4.3 | HPLC-Methode..... | 35 |
| 1.4 | Ergebnisse Kompatibilitätsstudien | 37 |
| 1.4.1 | Datensammlung | 37 |
| 1.4.1.1 | Wirkstoffe | 37 |
| 1.4.1.1.1 | Clonidin..... | 38 |
| 1.4.1.1.2 | Dexmedetomidin..... | 39 |
| 1.4.1.1.3 | γ -Hydroxybuttersäure..... | 40 |
| 1.4.1.1.4 | (S)-Ketamin..... | 40 |
| 1.4.1.1.5 | Lormetazepam..... | 41 |
| 1.4.1.1.6 | Midazolam..... | 42 |
| 1.4.1.1.7 | Piritramid | 43 |
| 1.4.1.1.8 | Remifentanil | 44 |
| 1.4.1.1.9 | Sufentanil..... | 45 |
| 1.4.1.2 | Wirkstoffkombinationen | 45 |
| 1.4.2 | Recherche nach vorhandenen Kompatibilitätsdaten..... | 46 |
| 1.4.3 | Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik | 50 |
| 1.4.3.1 | Untersuchungen zur physikalischen Kompatibilität und Bestim- mung des pH-Wertes | 50 |
| 1.4.3.1.1 | Visuelle Analytik..... | 50 |
| 1.4.3.1.2 | UV/VIS-spektralphotometrische Analytik..... | 51 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1.4.3.1.3 | Mikroskopische Analytik | 52 |
| 1.4.3.1.3.1 | Kombination 10: Dexmedetomidin und (S)-Ketamin | 53 |
| 1.4.3.1.3.2 | Kombination 16: γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin | 53 |
| 1.4.3.1.3.3 | Kombination 18: γ -Hydroxybuttersäure und Midazolam | 54 |
| 1.4.3.1.3.4 | Kombination 19: γ -Hydroxybuttersäure und Piritramid..... | 55 |
| 1.4.3.1.4 | Bestimmung des pH-Wertes | 55 |
| 1.4.3.1.5 | Ergebniszusammenfassung..... | 58 |
| 1.4.3.2 | Untersuchungen zur chemischen Stabilität und Kompatibilität..... | 61 |
| 1.4.3.2.1 | Ergebnisse der Validierung und Kalibrierung | 61 |
| 1.4.3.2.2 | Stabilität der Arzneistofflösungen..... | 62 |
| 1.4.3.2.2.1 | Zweierkombinationen..... | 66 |
| 1.4.3.2.2.2 | Mehrfachkombinationen | 69 |
| 1.4.3.2.3 | Zusätzliche Untersuchungen | 73 |
| 1.4.3.2.3.1 | HPLC-Analytik der physikalisch inkompatiblen Kombinationen | 73 |
| 1.4.3.2.3.2 | Untersuchung der pH-Stabilität..... | 75 |
| 1.4.3.2.4 | Ergebniszusammenfassung..... | 76 |
| 1.4.3.3 | Identifizierung der unbekanntem Verunreinigung..... | 76 |
| 1.4.3.3.1 | Schritt 1: Vermessung von „Blindproben“ | 76 |
| 1.4.3.3.2 | Schritt 2: Vergleich mit Spritzen eines anderen Herstellers | 77 |
| 1.4.3.3.3 | Schritt 3: Anreicherung der unbekanntem Verunreinigung..... | 78 |
| 1.4.3.3.4 | Schritt 4: LC-MS | 78 |
| 1.4.3.4 | Stabilität von Amiodaron | 81 |
| 1.4.3.4.1 | Stabilität in Glucose-Lösung 5% und in NaCl-Lösung 0,9%..... | 81 |
| 1.4.3.4.2 | Zusammenfassung..... | 84 |
| 1.5 | Diskussion Kompatibilitätsstudien | 85 |
| 1.5.1 | Kontaktzeit der Arzneimittel im Infusionssystem | 85 |
| 1.5.2 | Festlegung der pH-Grenze..... | 86 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 1.5.3 | Inkompatible Kombinationen | 88 |
| 1.5.3.1 | Kombinationen mit γ -Hydroxybuttersäure | 88 |
| 1.5.3.1.1 | γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin | 88 |
| 1.5.3.1.2 | γ -Hydroxybuttersäure und Midazolam..... | 89 |
| 1.5.3.1.3 | γ -Hydroxybuttersäure und Piritramid | 90 |
| 1.5.3.2 | Weitere inkompatible Kombinationen | 90 |
| 1.5.3.2.1 | Dexmedetomidin und (S)-Ketamin | 90 |
| 1.5.3.2.2 | Clonidin und Sufentanil | 91 |
| 1.5.3.2.3 | Lormetazepam..... | 92 |
| 1.5.4 | Stabilität Amiodaron | 93 |
| 1.6 | Zusammenfassung Kompatibilitätsstudien | 94 |
| 2 | Pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik | 96 |
| 2.1 | Einleitung pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik..... | 96 |
| 2.1.1 | Pharmazeutische Betreuung und Medikationsmanagement in der Klinik | 96 |
| 2.1.2 | Arzneimittelbezogene Probleme | 98 |
| 2.1.2.1 | Medikationsfehler..... | 98 |
| 2.1.2.1.1 | Definitionen..... | 98 |
| 2.1.2.1.2 | Auftreten von Medikationsfehlern..... | 99 |
| 2.1.2.1.3 | Ursachen für Medikationsfehler..... | 100 |
| 2.1.2.1.4 | Folgen von Medikationsfehlern..... | 101 |
| 2.1.2.2 | Pharmazeutische Interventionen..... | 102 |
| 2.1.2.3 | Klassifikationssysteme für arzneimittelbezogene Probleme und pharmazeutische Interventionen..... | 102 |
| 2.1.3 | Medikationsmanagement auf einer neurologischen Intensivstation..... | 105 |
| 2.2 | Zielsetzung pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik..... | 106 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 2.2.1 | Entwicklung eines Klassifikationssystems für pharmazeutische Interventionen..... | 106 |
| 2.2.2 | Arzneimitteltherapiesicherheit..... | 106 |
| 2.2.3 | Pharmakoökonomische Aspekte..... | 107 |
| 2.3 | Material und Methoden pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik | 108 |
| 2.3.1 | Konzept der pharmazeutischen Visite und Datensammlung | 108 |
| 2.3.1.1 | Vorgehensweise des Apothekers bei der Kurvenvisite..... | 108 |
| 2.3.1.2 | Pharmazeutische Interventionen..... | 109 |
| 2.3.1.2.1 | Arzneimittelinteraktionen..... | 109 |
| 2.3.1.2.2 | Doppelverordnung | 111 |
| 2.3.1.2.3 | Dosierung/Dosisanpassung..... | 112 |
| 2.3.1.2.4 | Fehlende Therapie trotz Indikation..... | 112 |
| 2.3.1.2.4.1 | Ulkusprophylaxe | 112 |
| 2.3.1.2.4.2 | Thromboseprophylaxe..... | 113 |
| 2.3.1.2.5 | Arzneimittelapplikation über Magensonde..... | 113 |
| 2.3.1.2.6 | Anpassung der Medikamente an die Arzneimittelliste..... | 114 |
| 2.3.1.2.7 | Existenz und Korrektheit der Angaben..... | 114 |
| 2.3.1.2.8 | Sonstige Interventionen | 115 |
| 2.3.1.3 | Informationsmedien | 116 |
| 2.3.1.3.1 | Ataxx® | 116 |
| 2.3.1.3.2 | „pharmazie.com“ und CAVE-Modul..... | 117 |
| 2.3.2 | Klassifikation pharmazeutischer Interventionen..... | 119 |
| 2.3.2.1 | Entwicklung eines Klassifikationssystems..... | 119 |
| 2.3.2.1.1 | Anforderungen | 119 |
| 2.3.2.1.2 | Aufbau | 120 |
| 2.3.2.1.2.1 | Problem (A)..... | 120 |
| 2.3.2.1.2.2 | Art der Intervention (B) | 123 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 2.3.2.1.2.3 | Ergebnis (C) | 123 |
| 2.3.2.1.2.4 | Pharmakoökonomische Bewertung (D)..... | 124 |
| 2.3.2.1.3 | Entwicklung und Anwendung eines EDV-Formats..... | 124 |
| 2.3.2.1.4 | Validierung des EDV-Formats..... | 127 |
| 2.3.2.1.5 | Validierung des Klassifikationssystems | 127 |
| 2.3.3 | Auswertung pharmazeutischer Interventionen | 127 |
| 2.3.3.1 | Arzneimittelbezogene Probleme | 128 |
| 2.3.3.2 | Art der Interventionen und Umsetzung..... | 128 |
| 2.3.3.3 | Pharmakoökonomische Aspekte..... | 129 |
| 2.3.3.3.1 | Berechnung direkter Arzneimitteltherapiekosten ohne vs. mit pharmazeutischen Interventionen | 129 |
| 2.3.3.3.2 | Berechnung indirekter Arzneimitteltherapiekosten..... | 132 |
| 2.3.3.3.3 | Sensitivitätsanalyse..... | 134 |
| 2.4 | Ergebnisse pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik | 135 |
| 2.4.1 | Validierung des Klassifikationssystems | 135 |
| 2.4.2 | Arzneimitteltherapiesicherheit..... | 135 |
| 2.4.2.1 | Arzneimittelbezogene Probleme | 135 |
| 2.4.2.2 | Art, Umsetzung und Bewertung der Interventionen..... | 148 |
| 2.4.2.3 | Zusammenfassung..... | 154 |
| 2.4.3 | Pharmakoökonomische Aspekte..... | 155 |
| 2.4.3.1 | Berechnung direkter Arzneimitteltherapiekosten ohne vs. mit pharmazeutischen Interventionen | 155 |
| 2.4.3.2 | Berechnung indirekter Kosten..... | 156 |
| 2.4.3.2.1 | Potentiell vermiedene Kosten (cost avoidance) | 156 |
| 2.4.3.2.2 | Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers | 161 |
| 2.4.3.2.3 | Netto-Kostensparnis (net cost savings)..... | 162 |
| 2.4.3.3 | Zusammenfassung..... | 164 |

| | | |
|---|--|------------|
| 2.5 | Diskussion pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik | 165 |
| 2.5.1 | Klassifikationssystem | 165 |
| 2.5.2 | Arzneimitteltherapiesicherheit und arzneimittelbezogene Probleme | 166 |
| 2.5.2.1 | Anteil an Patienten mit arzneimittelbezogenen Problemen | 166 |
| 2.5.2.2 | Arzneimittelbezogene Probleme | 167 |
| 2.5.3 | Umsetzungsrate | 169 |
| 2.5.4 | Berechnung der potentiellen Kostenersparnisse | 170 |
| 2.5.4.1 | Zeitaufwand für die pharmazeutische Visite | 170 |
| 2.5.4.2 | Direkte Kosten | 171 |
| 2.5.4.3 | Potentiell vermiedene Kosten (cost avoidance) | 171 |
| 2.6 | Zusammenfassung | 173 |
| 3 | Literaturverzeichnis | 175 |
| Anhang | | 190 |
| Erklärung zu § 8 der Promotionsordnung | | 190 |
| Danksagung | | 191 |
| Lebenslauf | | 193 |
| Kurzfassung | | 195 |
| Abstract | | 197 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| A1 | Herz- und gefäßchirurgische Intensivstation des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| Abb. | Abbildung |
| ABDA | Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände |
| APCI | atmospheric pressure chemical ionization |
| APS-Doc | Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme im stationären Bereich |
| ASHP | American Society of Health-System Pharmacists |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| ATC | anatomisch-therapeutisch-chemisch |
| Ch.Bez. | Chargenbezeichnung |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CYP | Cytochrom P450 |
| d | Tage (days) |
| DPhG | Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft |
| DRG | diagnosis related group |
| EDV | elektronische Datenverarbeitung |
| ESI | Elektronensprayionisierung |
| GABA | γ -Aminobuttersäure |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| h | Stunden (hours) |
| HCl | Hydrochlorid |
| HMG-CoA | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A |
| HPLC | high performance liquid chromatography |
| Kap. | Kapitel |
| KDOQI | Kidney Disease Outcome Quality Initiative |
| LC | liquid chromatography |
| MABP | 2-Methylamino-2',5-dichlorbenzophenon |
| mg | Milligramm |
| min | Minuten |
| ml | Milliliter |
| MS | Massenspektrometrie |
| MW | Mittelwerte |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|---|
| m/z | Masse / Ladungsverhältnis |
| N1 | Neurologische Intensivstation des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NaOH | Natriumhydroxid |
| NCC MERP | National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NSAR | nichtsteroidale Antirheumatika |
| ORCA | Operational Classification of Drug Interactions |
| O/W | Öl-in-Wasser |
| PCA | patient controlled analgesia |
| PCNE | Pharmaceutical Care Network Europe |
| PDMS | Patienten-Daten-Management-System |
| Ph. Eur. | Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea) |
| PI-Doc | Pharmaceutical Interventions Documentation |
| PIE | Problem, Intervention, Ergebnis |
| PPI | Protonenpumpeninhibitor |
| SD | Standardabweichung (standard deviation) |
| Tab. | Tabelle |
| TEA | Triethylamin |
| TIVA | totalintravenöse Anästhesie |
| UAE | unerwünschtes Arzneimittelereignis |
| UAW | unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| UKSH | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein |
| UV | ultraviolett |
| VIS | visible |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | zentrales Nervensystem |
| ZVK | zentraler Venenkatheter |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Abb. 1.1: | Schematische Darstellung des Endstücks eines Dreilumenkatheters in Seiten- (links) und Querschnittsansicht (rechts)..... | 2 |
| Abb. 1.2: | Mehrlumiger zentralvenöser Katheter mit distalem, medialem und proximalem Zugang | 3 |
| Abb. 1.3: | Amiodaron | 12 |
| Abb. 1.4: | Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus für Methode A | 22 |
| Abb. 1.5: | Clonidin | 38 |
| Abb. 1.6: | Dexmedetomidin | 39 |
| Abb. 1.7: | γ -Hydroxybuttersäure..... | 40 |
| Abb. 1.8: | (S)-Ketamin..... | 40 |
| Abb. 1.9: | Lormetazepam | 41 |
| Abb. 1.10: | Midazolam..... | 42 |
| Abb. 1.11: | Piritramid | 43 |
| Abb. 1.12: | Remifentanil..... | 44 |
| Abb. 1.13: | Sufentanil..... | 45 |
| Abb. 1.14: | Präzipitatbildung aufgrund einer Inkompatibilitätsreaktion von γ -Hydroxybuttersäure mit Midazolam (Kombination 18)..... | 51 |
| Abb. 1.15: | Mikroskopische Darstellung des Fällungsproduktes in einer Mischung aus Dexmedetomidin und (S)-Ketamin (Kombination 10) | 53 |
| Abb. 1.16: | Mikroskopische Darstellung des kristallinen Fällungsproduktes in der Mischung aus γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin (Kombination 16).... | 54 |
| Abb. 1.17: | Mikroskopische Darstellung kristalliner Fällungsprodukte in der Mischung aus γ -Hydroxybuttersäure und Midazolam (Kombination 18)..... | 54 |
| Abb. 1.18: | Mikroskopische Darstellung kristalliner Fällungsprodukte in einer Mischung aus γ -Hydroxybuttersäure und Piritramid (Kombination 19) | 55 |
| Abb. 1.19: | Übersicht über vorhandene Kompatibilitätsdaten aus der Literatur | 59 |
| Abb. 1.20: | Physikalische Kompatibilität der untersuchten Zweierkombinationen | 60 |
| Abb. 1.21: | Chemische Stabilität von Clonidin über einen Zeitraum von 7 Tagen | 63 |
| Abb. 1.22: | Chemische Stabilität von Dexmedetomidin über einen Zeitraum von 7 Tagen | 63 |
| Abb. 1.23: | Chemische Stabilität von (S)-Ketamin über einen Zeitraum von 7 Tagen ... | 64 |
| Abb. 1.24: | Chemische Stabilität von Lormetazepam über einen Zeitraum von 7 Tagen | 64 |

| | |
|--|-----|
| Abb. 1.25: Chemische Stabilität von Midazolam über einen Zeitraum von 7 Tagen | 65 |
| Abb. 1.26: Chemische Stabilität von Piritramid über einen Zeitraum von 7 Tagen..... | 65 |
| Abb. 1.27: Chemische Stabilität von Remifentanil über einen Zeitraum von 7 Tagen .. | 66 |
| Abb. 1.28: Chemische Stabilität von Sufentanil über einen Zeitraum von 7 Tagen.. | 66 |
| Abb. 1.29: Chemische Stabilität der Kombination aus Clonidin und Sufentanil über einen Zeitraum von 7 Tagen..... | 69 |
| Abb. 1.30: Repräsentatives Chromatogramm für die Arzneimittelkombination 48 bei einer Detektionswellenlänge von $\lambda = 210$ nm | 70 |
| Abb. 1.31: Konzentration der Arzneistoff in Kombination 48 über einen Zeitraum von 7 Tagen..... | 73 |
| Abb. 1.32: Chemische Stabilität der Arzneistoffe in Kombination 49 über einen Zeitraum von 7 Tagen..... | 73 |
| Abb. 1.33: Repräsentatives Chromatogramm mit dem Signal der unbekanntem Verbindung | 77 |
| Abb. 1.34: Anstieg der Peakfläche der unbekanntem Verunreinigung mit steigender Verweildauer | 78 |
| Abb. 1.35: Massenspektrum der bisher unbekanntem Verbindung..... | 79 |
| Abb. 1.36: Isotopenmuster der beobachteten Signale für die unbekanntem Verunreinigung (links) und der theoretisch berechneten Signale für Summenformeln, die kein Schwefelatom (rechts), ein (2. von rechts) oder zwei (2. von links) Schwefelatome enthalten. | 80 |
| Abb. 1.37: <i>N,N</i> -Dimethyl-2-(methylsulfinyl)-ethanthioamid | 80 |
| Abb. 1.38: Repräsentatives Chromatogramm für Amiodaron in NaCl-Lösung 0,9%..... | 81 |
| Abb. 1.39: Kalibrierung von Amiodaron in Glucose-Lösung 5% und NaCl-Lösung 0,9%..... | 83 |
| Abb. 1.40: Konzentrationen von Amiodaron in unterschiedlichen Lösungsmitteln | 83 |
| Abb. 2.1: Darstellung des Zusammenhangs zwischen arzneimittelbezogenen Problemen, Medikationsfehlern, UAE und UAW | 99 |
| Abb. 2.2: Screenshot des Interaktionschecks mit Ataxx [®] am Beispiel der gleich- zeitigen Anwendung von Esomeprazol, Levothyroxin, Metamizol, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure..... | 117 |
| Abb. 2.3: Screenshot des Interaktionschecks über „pharmazie.com“ am Beispiel der gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol, Levothyroxin, Meta- mizol, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure..... | 118 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Abb. 2.4: | Screenshot des Interaktionschecks über „pharmazie.com“ am Beispiel der gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol, Levothyroxin, Metamizol, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure unter zusätzlicher Anwendung des CAVE-Moduls. | 119 |
| Abb. 2.5: | Auszug der Excel-Tabelle zur Dokumentation und Klassifikation der pharmazeutischen Interventionen..... | 125 |
| Abb. 2.6: | Auszug der automatisch erstellten Monatsübersicht zur Auswertung der klassifizierten pharmazeutischen Interventionen | 126 |
| Abb. 2.7: | Übersicht der prozentualen Anteile an Patienten mit keiner bzw. mindestens einer pharmazeutischen Intervention in den Jahren 2009 bis 2012..... | 140 |
| Abb. 2.8: | Aufteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (Hauptkategorie A) in die einzelnen Unterkategorien in den Jahren 2009 bis 2012. | 141 |
| Abb. 2.9: | Aufteilung der Untergruppe „Interaktionen“ (A1) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012. | 142 |
| Abb. 2.10: | Aufteilung der Untergruppe „Dosierung“ (A2) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012. | 143 |
| Abb. 2.11: | Aufteilung der Untergruppe „Verordnung“ (A3) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012. | 144 |
| Abb. 2.12: | Aufteilung der Untergruppe „Applikation“ (A4) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012. | 145 |
| Abb. 2.13: | Ordnung der 10 am häufigsten aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme im gesamten Untersuchungszeitraum..... | 146 |
| Abb. 2.14: | Aufteilung der Interventionsart (Hauptkategorie B) in die einzelnen Unterkategorien in den Jahren 2009 bis 2012..... | 152 |
| Abb. 2.15: | Aufteilung der Ergebnisse (Hauptkategorie C) hinsichtlich der Umsetzung der pharmazeutischen Interventionen in den Jahren 2009 bis 2012. | 153 |
| Abb. 2.16: | Umsetzung der pharmazeutischen Interventionen, die mit B3 kategorisiert wurden, in den Jahren 2009 bis 2012. | 154 |
| Abb. 2.17: | Übersicht über die tatsächlich erzielten und die theoretisch möglichen Nettokostensparnisse unter Angabe des Kostenaufwandes. | 156 |
| Abb. 2.18: | Überblick über die Kosteneinsparungen, den Kostenaufwand und die daraus resultierenden Netto-Kosteneinsparungen bezogen auf indirekte Kosten im Gesamtzeitraum und in den einzelnen Jahren 2009–2012..... | 163 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----|
| Tab. 1.1: | Konzentrationen der verwendeten Arzneimittel..... | 21 |
| Tab. 1.2: | Auflistung der analysierten Zweierkombinationen. | 24 |
| Tab. 1.3: | Auflistung der analysierten Mehrfachkombinationen..... | 26 |
| Tab. 1.4: | Ergebnisse der Recherche nach publizierten Kompatibilitätsdaten der Zweierkombinationen..... | 48 |
| Tab. 1.5: | Kombinationen mit Präzipitatbildung | 50 |
| Tab. 1.6: | Absorptionsänderung ausgewählter Kombinationen im Zeitverlauf. Die gezeigten Werte sind MW aus 3 separaten Messungen. Die SD ist für alle Werte < 0,001 und ist daher nicht angegeben | 52 |
| Tab. 1.7: | Ausgangs-pH-Werte der Zweierkombinationen direkt nach dem Zusammenmischen | 56 |
| Tab. 1.8: | Ausgangs-pH-Werte der Mehrfachkombinationen..... | 57 |
| Tab. 1.9: | Änderungen der pH-Werte ausgewählter Kombinationen im Zeitverlauf | 58 |
| Tab. 1.10: | Ergebnisse der Kalibrierungen der einzelnen Arzneistoffe | 61 |
| Tab. 1.11: | Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe innerhalb der Zweierkom- binationen..... | 67 |
| Tab. 1.12: | Arzneistoffkonzentrationen der Dreierkombinationen | 71 |
| Tab. 1.13: | Konzentrationen der Arzneistoffe innerhalb der Mehrfachkombinationen über einen Zeitraum von 7 Tagen | 72 |
| Tab. 1.14: | Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe im Filtrat und im Rückstand.... | 75 |
| Tab. 1.15: | Ergebnisse der Untersuchung zur pH-Stabilität ausgewählter Arzneistoffe. 76 | |
| Tab. 1.16: | Amiodaron-Konzentration in den unterschiedlichen Lösungsmitteln im Zeitraum von 7 Tagen..... | 82 |
| Tab. 1.17: | pH-Werte von Amiodaron in unterschiedlichen Lösungsmitteln | 84 |
| Tab. 2.1: | Übersicht über eine Auswahl an Klassifikationssystemen zur Einteilung arzneimittelbezogener Probleme und Interventionen..... | 103 |
| Tab. 2.2: | Klassifikation der Interaktionen durch die ABDA-Datenbank mit dazugehörigen Beispielen..... | 110 |
| Tab. 2.3: | Darstellung der Hauptkategorie A „Problem“ mit den entsprechenden Unter- und Subgruppen. | 122 |
| Tab. 2.4: | Darstellung der Hauptkategorie B „Art der Intervention“ mit den entsprechenden 3 Unterkategorien. | 123 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tab. 2.5: | Darstellung der Hauptkategorie C „Ergebnis“ mit den entsprechenden 4 Unterkategorien..... | 124 |
| Tab. 2.6: | Darstellung der Hauptkategorie D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den entsprechenden Unterkategorien..... | 124 |
| Tab. 2.7: | Wichtige englische bzw. deutsche Termini zum Thema Pharmakoökonomie..... | 129 |
| Tab. 2.8: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2009 bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien | 136 |
| Tab. 2.9: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2010 (ohne die Monate Mai-August) bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien | 137 |
| Tab. 2.10: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2011 bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien | 138 |
| Tab. 2.11: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2012 bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien | 139 |
| Tab. 2.12: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2009 bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien | 148 |
| Tab. 2.13: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2010 (mit Ausnahme der Monate Mai bis August) bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien | 149 |
| Tab. 2.14: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2011 bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien..... | 150 |
| Tab. 2.15: | Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2012 bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien..... | 151 |

| | |
|--|-----|
| Tab. 2.16: Fallbeispiele, für die eine Berechnung der potentiell vermiedenen Kosten (cost avoidance) durchgeführt wurde, mit Angabe der absoluten Anzahl und des entsprechenden prozentualen Anteils. | 157 |
| Tab. 2.17: Fallbeispiele mit den dazugehörigen Angaben bezüglich UAE, Eintrittswahrscheinlichkeit mit den entsprechenden Literaturangaben, DRG und mittlerer Verweildauer..... | 158 |
| Tab. 2.18: Minimale, maximale und durchschnittliche potentielle Kostenersparnisse für die einzelnen Fallbeispiele in den Jahren 2009 bis 2012. | 160 |
| Tab. 2.19: Übersicht über den Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers bei einer Arbeitszeit von 1, 2 bzw. 4 Stunden pro Visite..... | 162 |
| Tab. 2.20: Übersicht über die Netto-Kostenersparnisse im Gesamtzeitraum und innerhalb der einzelnen Jahre 2009-2012. | 162 |

1 Kompatibilitätsstudien

1.1 Einleitung Kompatibilitätsstudien

1.1.1 Arzneimittelapplikation auf Intensivstationen

In der modernen Intensivmedizin stellt die parenterale Gabe von Arzneimitteln eine unverzichtbare Applikationsform dar¹. Insbesondere die Infusionstherapie, die neben der Medikamentengabe auch der klinischen Ernährung, einem Volumenersatz oder einer Flüssigkeitstherapie dienen kann, spielt hierbei eine wichtige Rolle und bildet einen unerlässlichen Bestandteil der intensivmedizinischen Behandlung. Zu diesem Zweck wird dem Patienten häufig ein sogenannter zentralvenöser Katheter (ZVK) gelegt. Hierbei handelt es sich um einen in die Vena cava superior oder inferior vorgeschobenen Katheter, dessen Spitze vor dem rechten Vorhof liegt, wodurch eine schnelle Verteilung infundierter Lösungen im Gefäßsystem garantiert wird. Er kann über verschiedene Körpererven eingebracht werden, wobei jeder Zugangsweg spezifische Vor- und Nachteile aufweist. Zu den am häufigsten verwendeten Punktionsorten mit einer geringen Komplikationsrate zählen die Vena jugularis interna am Hals und die Vena subclavia unter dem Schlüsselbein. Seltener werden die Vena jugularis externa, die Vena femoralis, die Vena basilica oder die Vena brachiocephalica (= V. anonyma) genutzt². Da die Anlage eines zentralen Venenkatheters aufwändiger und komplikationsträchtiger ist, als die eines peripheren Katheters, bedarf es einer klaren Indikation für diesen Eingriff. Hierzu zählt u.a. die langfristige Infusion herz- und kreislaufwirksamer Substanzen, die im Bereich der Intensivmedizin in Form von Katecholaminen häufig Anwendung finden. Auch für die rasche Zufuhr größerer Volumenmengen ist der Zugang über ein großvolumiges Blutgefäß erforderlich³. Außerdem ist die Verabreichung gewebereizender Substanzen zu nennen, die besonders im Rahmen der parenteralen Ernährung verwendet werden. Bei differenzierten parenteralen Medikations- und Ernährungsregimen ist der Einsatz von Mehrlumenkathetern sinnvoll, die mit bis zu 7 Lumen ausgestattet sein können und aus Silikon oder Polyurethan bestehen^{4, 5}. Diese ermöglichen zudem eine postoperative Überwachung des zentralvenösen Drucks als Anhalt für das intravaskuläre Volumen. Mit zunehmender Lumenanzahl und Liegedauer wächst jedoch auch die Gefahr einer potentiellen bakteriellen Kolonisation, wodurch wiederum das Risiko einer katheterassozierten Sepsis steigt⁶⁻⁸. In Deutschland liegt die Inzidenz derartiger Infektionen bei 3-5%,

wodurch jährlich bis zu 60000 zusätzliche Krankenhausbehandlungstage mit entsprechenden Kosten verursacht werden und das Letalitätsrisiko um 10-20% steigt⁹⁻¹². Daher gilt es, die Anzahl an Zugängen nach Möglichkeit gering zu halten und eine sorgfältige Katheterpflege durchzuführen¹³⁻¹⁵. Hierzu zählt u.a. der regelmäßige Wechsel von Infusionsleitungen, der bei fetthaltigen Lösungen nach 24 Stunden und bei nicht fetthaltigen Lösungen nach 48 Stunden erfolgen sollte¹⁶. Auch Multifunktionskonnektoren wie Dreiwegehähne oder Hahnbanken, die die Möglichkeit des Zuspritzens bzw. den Anschluss mehrerer Infusionen an eine zum Patienten laufende Leitung erlauben (s. Kap. 1.1.2.1), müssen ausreichend desinfiziert und bei Bedarf erneuert werden. Die Abb. 1.1 und Abb. 1.2 zeigen den Aufbau eines Trilumenkatheters, der über ein proximales, ein mediales und ein distales Lumen verfügt. Diese 3 Lumen verlaufen bis zum Eintritt in die Blutbahn räumlich getrennt voneinander. Im Gegensatz zum einlumigen Katheter ermöglichen die Abstände zwischen den einzelnen Katheteröffnungen bei einem Mehrlumenkatheter die simultane Infusion inkompatibler Substanzen, die aufgrund des weiten Gefäßvolumens der zentralen Venen im Blutstrom sofort verdünnt und dort zum Teil an Plasmaeiweiße gebunden werden. Man geht im Allgemeinen davon aus, dass das Risiko für physikochemische Inkompatibilitäten erheblich vermindert bzw. gänzlich ausgeschlossen werden kann^{2, 17-20}.

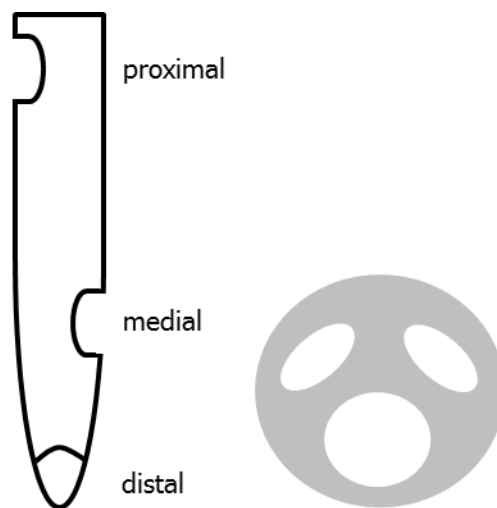


Abb. 1.1: Schematische Darstellung des Endstücks eines Dreilumenkatheters in Seiten- (links) und Querschnittsansicht (rechts).

Die Applikation von Arzneimitteln über zentralvenöse Katheter kann auf verschiedene Arten erfolgen. Im einfachsten Fall kann die Infusionstherapie schwerkraftbetrieben ablaufen. Heutzutage ist für die Gewährleistung einer sicheren und komplexen parenteralen Arzneimitteltherapie jedoch neben der Verwendung von Einmalartikeln wie

Spritzen, Dreiwegehähnen, Infusionsleitungen und Hahnbanken vor allem der Einsatz von Infusions- und Infusionsspritzenpumpen Standard.



Abb. 1.2: Mehrlumiger zentralvenöser Katheter mit distalem, medialem und proximalem Zugang (Quelle: B. Braun Melsungen).

Durch eine hohe Fördergenauigkeit, der Möglichkeit zur Änderung der Flussrate ohne Unterbrechung der Infusion, einem bedarfsgesteuerten Druckaufbau, automatisierten Alarmfunktionen etc. wird die Sicherheit in der Infusionstherapie durch den Einsatz dieser Medizinprodukte deutlich erhöht²⁰.

1.1.2 Arzneimittelbezogene Probleme auf Intensivstationen

1.1.2.1 Kombinationsmöglichkeiten parenteraler Arzneimittel

Intensivmedizinisch behandelte Patienten sind auf zahlreiche Arzneimittel angewiesen, die überwiegend intravenös verabreicht werden. Im Klinikalltag steht dabei häufig eine Vielzahl an verordneten Medikamenten einer begrenzten Anzahl an intravenösen Zugängen gegenüber. Selbst bei Verwendung eines Mehrlumenkatheters ist die simultane Applikation mehrerer Arzneimittel über dasselbe Katheterlumen somit unvermeidbar. Im Krankenhaus werden unterschiedliche Methoden angewendet, parenterale Arzneimittel miteinander zu kombinieren. Als wichtige Möglichkeiten sind Mischlösungen und Mischspritzen zu nennen, worunter eine Kombination von Infusionslösungen bzw. von Infusionen mit Injektionen in einem geeigneten Behältnis (Beutel, Flasche, Spritze) zu verstehen ist. Mischinfusionen sind Arzneimittelkombinationen, die sich entweder durch

direktes Zumischen eines Pharmakons in die Trägerlösung oder durch Zuspritzen eines solchen in das Schlauchsystem einer laufenden Infusion ergeben. Davon abzugrenzen sind Infusionsmischungen, bei denen mehrere Arzneimittellösungen mittels simultaner Applikation durch eine Zusammenschaltung von Infusionsleitungen über Dreiwegehähne oder sogenannte Y-Verbindungsstücke in einem gemeinsamen Schlauchsystem zusammenlaufen. Eine weitere Möglichkeit bietet das Zuspritzen einer Injektionslösung in den Schlauch bei abgestellter Infusion, so dass die Lösungen bei ausreichendem Vor- und Nachspülen der Leitung nicht miteinander in Kontakt treten^{17, 21}. Eine Umfrage ergab, dass auf chirurgischen Intensivstationen unter Verwendung von maximal 10 verschiedenen Trägerlösungen täglich bis zu 150 Zusatzmedikationen in Infusionsbehältnisse gemischt werden. Die Anzahl der Zusatzmedikationen, die pro Tag in den Infusionsschlauch zugespritzt wurden, belief sich sogar auf 300²². Über die Kompatibilität und Stabilität solcher Mischungen ist allerdings wenig bekannt. Es besteht die Gefahr von *in-vitro*-Arzneimittelinteraktionen, sogenannten Inkompatibilitäten (s. Kap. 1.1.2.2).

Die häufigsten Inkompatibilitätsprobleme entstehen in Hahnbänken und Dreiwegehähnen (s. Kap. 1.1.2.2.2), in denen verschiedene Pharmaka mit unterschiedlichen pH-Werten und Konzentrationen, die zuvor getrennt voneinander liefen, zusammentreffen^{18, 23}. Oftmals ist es gängige Praxis, dass sowohl Bestandteile der parenteralen Ernährung, als auch eine Vielzahl an Pharmaka über einen gemeinsamen venösen Zugang verabreicht werden¹. Mit der Anzahl simultan verabreichter Arzneistoffe nimmt die Häufigkeit der unerwünschten Interaktionen bzw. Inkompatibilitäten exponentiell zu²⁴. Dies ist für die Intensivmedizin besonders relevant, da die Anzahl an parenteral verabreichten Arzneimitteln pro Patient in diesem Bereich deutlich höher liegt als in anderen Bereichen. So gibt Schuster eine durchschnittliche Anzahl von $13,1 \pm 8,5$ Arzneimittel pro Patient an²⁵. Hinzu kommen parenterale Ernährung und möglicherweise Volumenersatzmittel. Die Anzahl an Kombinationen, die sich aus dieser Menge an Arzneimitteln ergibt, lag laut Kähny-Simonius in einer Baseler Klinik für eine chirurgische Intensivstation durchschnittlich bei über 37, auf einer Isolierstation der hämatologischen Abteilung sogar bei 70 an einem Behandlungstag¹⁷. Einer britischen Studie zufolge waren für 48% der auf einer Intensivstation angewendeten Arzneimittelmischungen keine Daten zur Kompatibilität bekannt²⁶. Tissot *et al.* belegten, dass auf einer Intensivstation einer französischen Universitätsklinik knapp 19% der untersuchten Arzneimittelkombinationen physikochemisch inkompatibel waren und stuften über ein Viertel dieser Inkompatibilitäten als potentiell lebensbedrohlich ein²⁷. Selbst durch ein geregeltes Infusionsmanagement können derartige Vorkommnisse nicht gänzlich ausgeschlossen

werden. So wurde durch eine computergestützte Analyse für Stationen der medizinischen Hochschule Hannover gezeigt, dass trotz strikter Vorgaben und trotz eines standardisierten Infusionsmanagements 20% der untersuchten Patienten mindestens einmal eine inkompatible Arzneimittelkombinationen erhielten²⁰.

Das Problem der Arzneimittelinkompatibilitäten stellt in der modernen Infusionstherapie eine große Herausforderung dar, die es bei der Planung, Zubereitung und Applikation der medikamentösen Therapie in der täglichen Praxis zu bewältigen gilt.

1.1.2.2 Arzneimittelinkompatibilitäten

Unter einer Arzneimittelinkompatibilität versteht man das Phänomen, dass nach dem Mischen eines Arzneimittels mit einem anderen Arzneimittel durch physikochemische Unverträglichkeitsreaktionen ein Gemisch entsteht, welches zur Anwendung am Patienten ungeeignet ist. Dabei sind neben den Reaktionen der im Arzneimittel enthaltenen Arzneistoffe untereinander auch Unverträglichkeiten zwischen Arzneistoffen und Hilfsstoffen wie Stabilisatoren, Puffersubstanzen u.a. möglich, die mangels Deklarationspflicht nicht immer durch den Hersteller angegeben sind. Derartige Reaktionen werden außerhalb des Körpers, also *in vitro*, ausgelöst und haben ausschließlich negative Einflüsse auf den therapeutischen Wert eines Arzneimittels. Das Ausmaß solcher Reaktionen steigt im Allgemeinen mit der Dauer der Kontaktzeit und der Konzentration der einzelnen Arzneimittel an, lässt aber nicht immer Rückschlüsse auf den Umfang einer Inkompatibilität zu¹⁷.

Arzneimittelinkompatibilitäten sind von Arzneimittelwechselwirkungen abzugrenzen, welche auf pharmakologischen bzw. pharmakodynamischen Interaktionen innerhalb des Organismus beruhen. Umgekehrt kann man sagen, dass die Kompatibilität einer Arzneimittelmischung gegeben ist, wenn keine sichtbaren Änderungen vorhanden sind und die Stabilität aller enthaltenen Komponenten für einen festgelegten Zeitraum als gesichert gilt^{28, 29}.

Im weiteren Sinne umfasst die Definition für Inkompatibilität auch Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit Verpackungs- bzw. Infusionsmaterial wie Glas, Plastik oder Gummi. Inkompatibilitäten dieser Kategorie sind jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.1.2.2.1 Larvierte und manifeste Inkompatibilitäten

Grundsätzlich unterscheidet man larvierte von manifesten Inkompatibilitäten³⁰. Von larvierten Inkompatibilitäten spricht man, wenn Unverträglichkeiten nicht unmittelbar wahrnehmbar, also visuell nicht erfassbar sind und nur mit Hilfe analytischer Methoden detektiert werden können. Mit bloßem Auge nicht sichtbar (s. Kap. 1.1.2.2.2) sind oftmals Zersetzungs-, Auflösungs-, Komplexbildungs- und Adsorptionsvorgänge¹⁷. Manifeste Inkompatibilitäten sind makroskopisch fassbare, also visuell direkt erkennbare Veränderungen, die beispielsweise in Form von Fällung, Farbänderung, Trübung oder Gasentwicklung auftreten können²³. Selbst manifeste Inkompatibilitätsreaktionen bleiben aufgrund der Intransparenz des Infusionszubehörs und der oftmals hohen Fließgeschwindigkeiten häufig unentdeckt¹⁷. Zudem werden parallel laufende Infusionslösungen möglichst patientennah über Hahnbanken bzw. Dreiwegehähne zusammenschaltet. So wird zwar die Kontaktzeit der einzelnen Infusionen untereinander verringert, aber gleichzeitig auch die Möglichkeit der Detektion sichtbarer Inkompatibilitäten erschwert.

1.1.2.2.2 Ursachen und Erscheinungsbilder von Inkompatibilitäten

Inkompatibilitätsprodukte können aufgrund unterschiedlicher physikalischer oder chemischer Vorgänge entstehen. Viele physikochemische Reaktionen sind dabei gleichzusetzen mit manifesten Inkompatibilitäten, während rein chemische Reaktionen überwiegend larviert verlaufen. Da es aber auch Beispiele gibt, bei denen eine physikalische Reaktion larviert verläuft bzw. eine chemische Reaktion visuell sichtbar ist, wäre eine feste Zuordnung nicht korrekt²⁸.

pH-Wert-Verschiebungen

In einer verschlossenen Ampulle liegt ein pH-Wert vor, der für die Stabilität des Pharmakons ein Optimum darstellt. Über 90% der organischen Arzneistoffe sind schwache organische Säuren oder Basen, die bei geeignetem pH-Wert als wasserlösliche Salze der entsprechenden Basen bzw. Säuren, also in ionischer Form, vorliegen³¹. Eine Änderung des pH-Wertes im Infusionssystem durch Verdünnen, Zumischen oder Zuspritzen kann zur Freisetzung dieser Basen bzw. Säuren aus ihren Salzen führen, was bei geringer Wasserlöslichkeit zur Ausfällung führt. Eine Präzipitatbildung kann erwartet werden, wenn durch pH-Wert-Änderung mehr als 1% der nichtionischen Arzneiform gebildet wird. Dies ist vor allem bei Kombination mit extrem basischen oder sauren Lösungen der

Fall. Der resultierende pH-Wert ist meist schwer vorauszusagen, da er nicht nur von der Menge der Säure bzw. Base abhängt, sondern auch von der jeweiligen Pufferkapazität (pK_a -Wert) der einzelnen Inhaltsstoffe^{1, 32}. Die Pufferkapazität, die auch als Titrationsazidität bezeichnet wird, ist zudem selten deklariert³³. Die Lösung mit der höheren Pufferkapazität ist für den pH-Wert der Mischung ausschlaggebend, als Folge kann die geringer oder nicht gepufferte Substanz ausfallen³². Solche durch pH-Wert-Änderung ausgelösten Säure-Base-Reaktionen laufen in der Regel sehr schnell ab und sind eine der Hauptursachen für die Präzipitation nichtionischer Arzneiformen^{17, 31, 33, 34}. Als Beispiele für Arzneistoffe, die hinsichtlich pH-Verschiebungen sehr empfindlich reagieren und leicht ausfallen, seien Midazolam und Phenytoin genannt²⁸.

Verdünnung von Lösungsvermittlern

Einige Arzneistoffe sind so schlecht wasserlöslich, dass sie nur mit Hilfe von Zusatzstoffen, beispielsweise Lösungsvermittlern wie Propylenglykol oder Ethanol, stabil in Lösung gehalten werden können. Wird das Arzneimittel verdünnt, sinkt auch die Konzentration des Lösungsvermittlers. Folglich ist der Arzneistoff ab einer bestimmten Verdünnung nicht mehr ausreichend emulgiert und fällt somit aus^{17, 31, 35-37}. Als Beispiel sei Diazepam genannt, das aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit des Arzneistoffs in der Injektionslösung 50% Propylenglykol und zusätzlich 10% Ethanol enthält und durch Verdünnung leicht ausfällt^{32, 34}.

Bildung schwerlöslicher Salze

Zu den am längsten bekannten Inkompatibilitäten gehören Ausfällungen durch das Mischen verschiedener Elektrolyte, die schwerlösliche Salze miteinander bilden. Wird das Löslichkeitsprodukt dieser Salze überschritten, kommt es zur Ausfällung. Dies ist vor allem der Fall, wenn mehrwertige Kationen wie Calcium oder Magnesium mit mehrwertigen Anionen wie Phosphat oder Carbonat kombiniert werden^{17, 33, 34}. Das klinisch wohl relevanteste Beispiel ist die Fällung von CaHPO_4 ³¹. Seltener kommt es zur Fällung divalenter organischer Anionen mit divalenten anorganischen Kationen. Die Bildung eines unlöslichen Salzes bei der Kombination von Ceftriaxon mit Calcium ist ein Beispiel für eine solche Salzbildung³⁸.

Phasentrennung

Lipidemulsionen, die Dispersionen von Fett in Wasser darstellen, sind ebenfalls anfällig für Inkompatibilitätsreaktionen. Die eingearbeiteten Emulgatoren und Stabilisatoren ermöglichen einen stabilen Zustand, indem die Fettphase in möglichst kleinen Tröpfchen

gleichmäßig verteilt vorliegt. Durch die Änderung des pH-Wertes oder Zugabe von Elektrolytlösungen kann es zum Zusammenfließen, also zur Koaleszenz der Tröpfchen kommen, was schließlich zum Brechen der Emulsion führen kann¹⁷. Besonders gefährlich ist hierbei, dass durch die Beschaffenheit der Emulsion eine Vergrößerung der dispergierten Fetttröpfchen, die ab einer bestimmten Größe für den Patienten fatale Folgen haben kann, kaum sichtbar ist^{39, 40}. Als Beispiel sei eine Kombination von Fettemulsionen mit calcium- und heparinhaltiger Lösung genannt. Dabei lagern sich die Calciumionen an die negativ geladene Oberfläche des Emulgators, wodurch das Oberflächenpotential erniedrigt wird. Das polyanionische Heparin vernetzt diese positiv geladenen Teilchen, was konzentrationsabhängig zur Tröpfchenvergrößerung und anschließend zur Phasentrennung führen kann³².

Gasbildung

Die Zugabe saurer Komponenten zu einer Lösung, die Carbonate oder Hydrogencarbonate enthält, führt zur Freisetzung von Kohlenstoffdioxid (CO₂) und somit zur Gasentwicklung. Diese sichtbare Inkompatibilitätsreaktion ist abzugrenzen von der Gasbildung bei der Rekonstitution von Arzneistoffen, wie beispielsweise bei Ceftazidim³⁴. Das Antibiotikum wird in Form von Pulver in Durchstechflaschen mit Unterdruck bereitgestellt. Bei der Auflösung des Produktes im entsprechenden Lösungsmittel kommt es zur Freisetzung von CO₂ und zu einem Druckanstieg, der in diesem Fall gewünscht ist⁴¹.

Sorption

Die Adsorption von Arzneistoffen an oder die Absorption in das Material von Infusionsbehältern, -systemen oder -spritzen aus Glas, Plastik oder Gummi zählen im weiteren Sinne ebenfalls zu den Inkompatibilitäten. So werden beispielsweise Insulin, Nitroglycerin und Diazepam in kurzer Zeit zu einem Anteil von bis zu 80% an Polyvinylchlorid adsorbiert¹⁷. Dieser Wirkstoffverlust kann durch die Nutzung von Infusionszubehör aus Polyethylen gesenkt werden⁴²⁻⁴⁴. Insulin wird dagegen an alle bekannten Materialien adsorbiert^{17, 33, 45, 46}.

Weitere Reaktionstypen

Viele chemische Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Decarboxylierung, Spaltung, Veresterung, Polymerisation, Komplexbildung, Substitutionsreaktionen u.v.m. können Inkompatibilitätsreaktionen auslösen⁴⁷. Das Auftreten solcher Reaktionen hängt von den Arzneistoffen selbst und je nach Art von Faktoren wie pH-Wert, Pufferkapazität, Kon-

zentration, Energiezufuhr in Form von Temperatur und Licht, Kontaktzeit, Art der Lösung, Anwesenheit von Sauerstoff u.v.m. ab.

Als Beispiel für eine Oxidationsreaktion sei die Bildung von Adrenochrom in Adrenalinlösungen durch Photooxidation genannt, die durch Änderung des pH-Wertes vom sauren in den schwach alkalischen Bereich deutlich beschleunigt wird³³. Zum Schutz oxidationsanfälliger Verbindungen setzen Hersteller den Arzneimitteln häufig Natriumdisulfit hinzu, welches aufgrund seines hohen Reduktionspotentials wiederum selbst zu Inkompatibilitäten führen kann.

Nitroprussidnatrium ist ein Beispiel für einen Arzneistoff, der zur Photooxidation neigt und daher unter Lichtschutz verabreicht werden sollte.

Zur Komplexbildung kommt es beispielsweise bei der Kombination von Tetracyclinen mit mehrwertigen Kationen wie Calcium oder Magnesium, wodurch Pharmakokinetik und -dynamik verändert werden können.

Hydrolyseanfällig sind im Allgemeinen solche Arzneistoffe, die Ester oder Amide enthalten, wie beispielsweise Novaminsulfon oder viele Lokalanästhetika³³.

1.1.2.2.3 Folgen von Inkompatibilitäten

Wird die Stabilität bzw. die Struktur von Arzneimitteln durch physikalische oder chemische Inkompatibilitätsreaktionen beeinflusst und verändert, so kann dies klinisch verheerende Folgen für den Patienten haben. Das Ausmaß der Schädigung hängt u.a. vom Zustand des Patienten ab, der bei einem Aufenthalt auf einer Intensivstation meist ohnehin schon kritisch ist.

Wirkungsabschwächung

Inkompatibilitätsreaktionen können eine nicht kalkulierbare Wirkungsverminderung zur Folge haben, was zu nicht mehr ausreichenden Blutspiegeln und somit zu einer Gefährdung der Effektivität der Pharmakotherapie des Patienten führen kann^{48, 49}. So wurde bereits in vielen Studien nachgewiesen, dass es beispielsweise bei der Kombination von Aminoglykosidantibiotika mit Penicillinen noch *in vitro* zu einer Inaktivierung des Aminoglykosids kommt. Es handelt sich dabei um eine chemische Reaktion, deren genauer Mechanismus bisher unbekannt ist. Das Ausmaß der Inaktivierung hängt u.a. von Faktoren wie der Temperatur, der Konzentration und der Kontaktzeit der beiden Antibiotika ab⁵⁰. Der Abbau des Aminoglykosids hat zur Folge, dass der Patient nicht mehr ausgewogen und ausreichend antibiotisch therapiert wird⁵¹.

Toxische Effekte

Reaktions- bzw. Abbauprodukte der Arzneistoffe können organ- und systemtoxische Substanzen sein, die zu toxischen Schäden beim Patienten führen^{17, 32, 49}. Als literaturbekanntes Beispiel sei die Bildung von Spaltprodukten durch Inkompatibilitäten oder falsche Lagerung von Penicillin genannt, die ein hohes allergenes Potential besitzen und den Patienten gefährden^{52, 53}.

Partikelbelastung

Ein weiteres Risiko besteht in der Belastung des Organismus mit Partikeln, wobei die Pathogenität der eingeschwemmten Teilchen von unterschiedlichen Faktoren abhängig ist. Eine wichtige Rolle spielen neben der Partikelgröße und der Partikelart auch der Applikationsort, sowie die Menge der applizierten Teilchen^{48, 54, 55}. Besonders Organe mit funktionellen Endarterien können durch eingeschwemmtes Material zugesetzt werden und Schaden nehmen. Im besten Fall werden Inkompatibilitäten dieser Form erkannt, bevor die Partikel den Patienten erreichen, indem sich die im Infusionssystem eingebauten Inline-Filter zusetzen und die entsprechenden Perfusorpumpen aufgrund des erhöhten Drucks ein Warnsignal abgeben⁵⁶. Je nach Porengröße des Filters werden Partikel unterschiedlicher Größe zurückgehalten. Für kristalloide wässrige Lösungen und Arzneistoffe werden häufig Filter mit 0,2 µm Porengröße eingesetzt²⁰. Im Falle einer Arzneistoffausfällung bedeutet dies, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Wirksubstanz zurückgehalten wird und der Patient keine adäquate Dosis erhält. So führte beispielsweise die physikalische Inkompatibilität von Furosemid und Midazolam zu einem Arzneistoffverlust von bis zu 15% bezogen auf das Diuretikum⁵⁷. Werden keine Inline-Filter verwendet, kann es zu irreversiblen Katheterblockaden und im folgeschwersten Fall zu Partikelembolien, Gefäßverschlüssen und Multiorganversagen kommen^{32, 47, 49}. Derartige Folgen können nicht nur durch Partikel in Form von Fällungsprodukten entstehen, sondern auch durch Koaleszenz und Entmischungen bei Emulsionen. Partikel oder Tröpfchen, deren Durchmesser 6 µm übersteigt, erhöhen das Risiko für Lungenembolien enorm^{39, 58}.

Gewebereizungen

Inkompatibilitätsreaktionen können Gewebereizungen und je nach Ausmaß der Reaktion sogar lokale Gewebsschäden zur Folge haben^{17, 32}.

Veränderung der Pharmakokinetik und -dynamik

Mögliche pharmakokinetische Veränderungen müssen ebenfalls in Betracht gezogen werden. So kann es durch Inkompatibilitätsreaktionen zu einer Änderung der Verteilung und Diffusion in die unterschiedlichen Kompartimente kommen. Auch Biotransformation und Ausscheidung können betroffen sein^{17, 32, 47}.

Steigerung der Kosten

Je nach Ausmaß der Inkompatibilitätsreaktionen kann ein verlängerter Krankenhausaufenthalt des Patienten von Nöten sein, was zu einer Erhöhung der Gesamtkosten für die Klinik führt⁴⁹. Abhängig vom Schweregrad der Komplikationen und der Liegedauer müssen unterschiedliche klinische Behandlungskonzepte angewendet werden. Auf Grundlage der durchschnittlich pro Tag entstehenden Kosten der zu erwartenden klinischen Therapie haben Gianino *et al.* und Bertolini *et al.* die Kostenbelastung für einen verlängerten Klinikaufenthalt berechnet. Im Falle schwerer Komplikationen wie Multiorganversagen, welches eine umfangreiche intensivmedizinische Behandlung mit mehrtägigem Klinikaufenthalt erfordert, können Kosten von rund 56000 Euro entstehen. Auch Komplikationen, die als mittelschwer eingestuft wurden, beispielsweise die Entstehung eines lokalen Embolus, können zusätzliche Kosten von bis zu knapp 8000 Euro verursachen^{59, 60}.

1.1.2.3 Kombinationsmöglichkeiten parenteraler Arzneimittel mit unterschiedlichen Trägerlösungen am Beispiel von Amiodaron

Amiodaron (s. Abb. 1.3) gehört zur Gruppe der Klasse III-Antiarrhythmika und wird zur Behandlung symptomatischer und behandlungsbedürftiger tachykarder supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen angewendet. Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, wie beispielsweise der lebensbedrohlichen Torsade-de-pointes-Arrhythmien und der durch die hohe Halbwertszeit schlechten Steuerbarkeit, kommt es nur bei Patienten zum Einsatz, die auf eine Behandlung mit anderen Antiarrhythmika nicht ansprechen oder bei denen diese nicht angezeigt sind. Amiodaron hat eine hemmende Wirkung auf den Kaliumstrom im Myokardgewebe und verlängert dadurch selektiv die Repolarisationsdauer und Refraktärperiode des Aktionspotentials, woraus letztendlich eine Verlangsamung der Herzfrequenz resultiert. Zusätzlich zeigt es dosisabhängig eine nicht kompetitive Hemmung der alpha- und betaadrenergen Aktivitäten, woraus sich eine gefäßdilatatorische Wirkung ergibt^{61, 62}. In Deutschland ist Amiodaron sowohl als Injektionslösung in Ampullen zu 3 ml in einer Konzentration von 50 mg/ml, als auch in

Tablettenform mit 100 bzw. 200 mg Wirkstärke erhältlich. Laut Hersteller hat der Arzneistoff in der Ampulle ein pH-Optimum im Bereich von 3,4 – 4,5⁶¹.

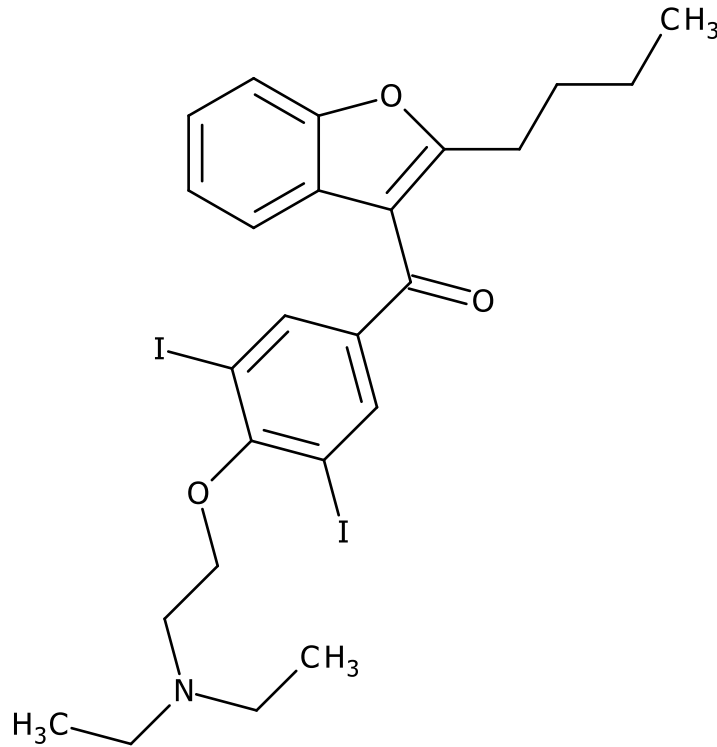


Abb. 1.3: Amiodaron

Auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Schleswig Holstein (UKSH), Campus Kiel, wird Amiodaron standardmäßig in einer Konzentration von 18 bzw. 24 mg/ml angewendet. Als Lösungsmittel wird Glucose-Lösung 5% verwendet, welches laut Fachinformation von Cordarex[®] und Generika-Herstellern das einzige Lösungsmittel ist, welches zur Verdünnung des Arzneistoffs verwendet werden darf. Glucose-Lösung bzw. das bei der Hitzesterilisation entstehende chemisch sehr aktive Abbauprodukt 5-Hydroxymethylfurfural zeigt jedoch häufig Inkompatibilitäten, wenn es mit anderen Arzneistoffen in Kontakt kommt^{22, 28, 32, 33}. Der deutsche Arzneimittelcodex lässt eine Konzentration von maximal 50 mg/l zu, aber schon ab Konzentrationen von 10 mg/l treten gehäuft Inkompatibilitäten auf⁶³. Aus diesem Grund muss Amiodaron separat von anderen Arzneimitteln, deren Applikation standardmäßig in NaCl-Lösung 0,9% erfolgt, verabreicht werden. Zudem fordert der Hersteller bei Anwendung des Arzneistoffs als Dauerinfusion einen Lichtschutz. Aufgrund der bereits in Kap. 1.1.1 und 1.1.2 beschriebenen Problematik und der häufig zu gerin-

gen Anzahl an intravenösen Zugängen stellt die separate Applikation des Arzneistoffs
Ärzte und Pflegepersonal im klinischen Alltag vor eine große Herausforderung.

1.2 Zielsetzung Kompatibilitätsstudien

1.2.1 Inkompatibilitäten

Im Rahmen dieser Arbeit soll zunächst aufgeklärt werden, welche Arzneimittelkombinationen auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, Anwendung finden. Im nächsten Schritt sollen verschiedene Arzneimittelmischungen, die klinisch relevant sind und häufig eingesetzt werden, hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Kompatibilität analysiert werden. Die Bedingungen wie Lichteinfluss, Temperatur und Zeitraum der Untersuchung sollen dabei möglichst den klinischen Umgebungsbedingungen der Station entsprechen. Das Auftreten von Arzneimittelinkompatibilitäten, deren Folgen in Kap. 1.1.2 bereits ausführlich diskutiert wurden, soll durch die Aufklärung der Möglichkeit einer simultanen Applikation verschiedener Arzneistoffkombinationen über dasselbe Lumen eines zentralvenösen Katheters, der auf der Station standardmäßig über 3, seltener auch über 5 Lumen verfügt, minimiert werden. Die Anwendung der Parenteralia und vor allem deren Anordnung im Infusionsregime soll optimiert und die Arzneimitteltherapie- und die Patientensicherheit somit gesteigert werden.

1.2.2 Amiodaron

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, eine Aussage über die physikalische und chemische Stabilität von Amiodaron in NaCl-Lösung 0,9% unter Lichteinfluss zu treffen. Bisher wird der Arzneistoff aus den in Kap. 1.1.2.3 beschriebenen Gründen ausschließlich in Glucose-Lösung 5% verdünnt. Die daraus resultierende Notwendigkeit einer separaten Verabreichung über ein getrenntes Lumen führt dazu, dass insgesamt weniger freie Zugänge für die Applikation der restlichen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Diese Situation hat zur Folge, dass eine hohe Anzahl an Arzneimitteln simultan über dasselbe Katheterlumen appliziert werden muss, wodurch das Risiko für physikochemische Inkompatibilitätsreaktionen ansteigt. Die Möglichkeit der Verabreichung von Amiodaron in NaCl-Lösung 0,9% würde die Komplexität von Infusionsregimen intensivmedizinisch behandelter Patienten senken und die Problematik bezüglich der Anordnung einzelner Arzneimittelperfusoren im Infusionssystem deutlich erleichtern. Kann die Stabilität in NaCl-Lösung 0,9% nachgewiesen werden, so wäre ein Grundstein für Kompatibilitätstestungen von Amiodaron mit anderen Arzneimitteln gelegt, die ebenfalls in Kochsalzlösung verdünnt werden und

somit möglicherweise über dasselbe Lumen eines zentralvenösen Katheters applizierbar sind.

1.3 Material und Methoden Kompatibilitätsstudien

1.3.1 Materialien

1.3.1.1 Geräte

| | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| Analysenwaage | Sartorius, Göttingen |
| Eismaschine | Ziegra, Isernhagen |
| Kühlschrank | Liebherr, Bulle (Schweiz) |
| Massenspektrometer | Bruker Daltonik, Bremen |
| Magnetrührer | IKA, Staufen |
| | Heidolph Instruments, Schwabach |
| Mikroskop Keyence VHX-500 | Keyence, Osaka (Japan) |
| Mikroskop Leitz Orthoplan | Leitz, Wetzlar |
| Perfusorpumpen | B. Braun, Melsungen |
| pH-Meter | HANNA Instruments, Italien |
| Pipetten (1-2500 µl) | Eppendorf, Hamburg |
| Tiefkühler (-80°C) | Kryotec, Leopoldsdorf (Österreich) |
| Ultraschallbad | Bandelin, Berlin |
| Schüttler | IKA, Staufen |
| UV/VIS-Spektrophotometer Cary | Varian (heute Agilent), Darmstadt |
| Vortexer | IKA, Staufen |

1.3.1.2 Verbrauchsmaterialien

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Dreiwegehähne | B. Braun, Melsungen |
| Einwegspritzen, steril (5/10/20 ml) | Becton Dickinson, Heidelberg |
| Falcon Tubes 15 ml | Sarstedt, Nümbrecht |
| Hahnbank Discofix [®] C | B. Braun, Melsungen |
| Infusionsleitungen | B. Braun, Melsungen |
| Kanülen | B. Braun, Melsungen |
| | Becton Dickinson, Heidelberg |
| Kryoröhrchen | Roth, Karlsruhe |
| Membranfilter | GE Healthcare, Buckinghamshire (GB) |
| Perfusorspritzen 50 ml | Becton Dickinson, Heidelberg |

| | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Quarzküvetten | Fresenius-Kabi, Bad Homburg |
| Reaktionsgefäße (0,2/1,5/2 ml) | Hellma, Müllheim |
| Spikes | Sarstedt, Nümbrecht |
| Standarpufferlösungen | Codan, Lensahn |
| pH-Meter | HANNA Instruments, Italien |
| Stopfen | Fresenius Kabi, Bad Homburg |

1.3.1.3 Chemikalien und Reagenzien

Alle nicht aufgelisteten Chemikalien wurden in analytischen Reinheitsgraden von den Firmen Merck (Darmstadt), Roth (Karlsruhe) oder Sigma-Aldrich (München) bezogen.

| | |
|-------------|---|
| NaCl-Lösung | Isotonische NaCl-Lösung 0,9% BC, Berlin Chemie, Berlin Ch.Bez. 113158091 |
| | Isotonische NaCl-Lösung 0,9% B. Braun, Melsungen Ch.Bez. 124738091 |
| | Isotonische NaCl-Lösung 0,9% Fresenius Kabi, Bad Homburg Ch.Bez. 14GG21 |

1.3.1.4 Fertigarzneimittel

| | |
|-----------------------|---|
| Amiodaron: | Cordarex [®] , Sanofi Aventis, Frankfurt 150 mg/3 ml Injektionslösung, 3 ml Ampullen Ch.Bez. 1F0228 |
| Clonidin: | Clonidin-ratiopharm [®] , ratiopharm GmbH, Ulm 0,15 mg/ml Injektionslösung, 1 ml Ampullen Ch.Bez. L29298, L53844, L55559, M17651 |
| Dexmedetomidin: | Dexdor [®] , Orion Pharma GmbH, Hamburg 100 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung 2 ml Ampullen Ch.Bez. 1418488, 1455797, 1515175 |
| γ-Hydroxybuttersäure: | SOMSANIT [®] , Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Bensheim 2 g/10 ml Injektionslösung, 10 ml Ampullen Ch.Bez. 1120152, 1317151 |
| (S)-Ketamin: | Ketanest [®] S, Pfizer Pharma GmbH, Berlin 25 mg/ml Injektionslösung, 10 ml Injektionsflaschen |

| | |
|---------------|--|
| | Ch.Bez. 70163A, 70316A, 70453A |
| Lormetazepam: | SEDALAM [®] , Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Bensheim 2 mg/10 ml Injektionslösung, 10 ml Ampullen Ch.Bez. 1201951, 1301651 |
| Midazolam: | Midazolam-hameln, hameln pharmaceuticals gmbh, Hameln 5 mg/ml Injektionslösung, 3 ml Ampullen Ch.Bez. 049077, 137084, 136067, 218064 |
| Piritramid: | Dipidor [®] , Janssen-Cilag GmbH, Neuss 7,5 mg/ml Injektionslösung, 2 ml Ampullen Ch.Bez. 1002, 2008, BEB 0A00 |
| Remifentanyl: | Ultiva [®] 2 mg, Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung Glaxo Smith Kline GmbH & Co KG, München Ch.Bez. N569, N393 |
| Sufentanyl: | Sufenta [®] , Janssen-Cilag GmbH, Neuss 50 µg/ml Injektionslösung, 5 ml Ampullen Ch.Bez. BCB 1501, 1002 |

1.3.2 Methoden

1.3.2.1 Datensammlung

1.3.2.1.1 Dokumentation der intravenös verabreichten Arzneimittel auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation (A1)

Im Rahmen einer zweiwöchigen Hospitation auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, wurden mit Hilfe der entsprechenden Medikationspläne alle intravenös applizierten Arzneimittel dokumentiert, die die Patienten auf dieser Station innerhalb von 24 Stunden erhalten haben. Hierunter fielen neben Arzneimitteln, die in Form von Dauerinfusion angewendet wurden, auch solche, die mittels Kurzinfusion, Bolusinjektion und Schmerzpumpen (s. Kap. 1.4.1.1.7) appliziert wurden. Um die Datenmenge zu erhöhen, wurden zusätzlich archivierte Krankenakten gesichtet. Insgesamt wurden Daten von 150 Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar

2010 und September 2010 auf der Station behandelt wurden, aufgenommen und zur Bewertung herangezogen.

1.3.2.1.2 Ordnung der Arzneimittel in indikationsbezogene Gruppen und Festlegung relevanter Kombinationen

Zunächst wurde eine Liste erstellt, die alle Arzneimittel enthält, die intravenös appliziert wurden. Diese Parenteralia wurden nach Anwendungshäufigkeit sortiert und in indikationsbezogene Gruppen eingeteilt. Anschließend wurden anhand dieser Daten und in Absprache mit dem Oberarzt der A1 relevante Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen festgelegt, die häufig kombiniert bzw. über denselben Schenkel eines zentralvenösen Katheters appliziert werden.

1.3.2.1.3 Recherche zu vorhandenen Kompatibilitätsdaten

Nach Festlegung der zu testenden Arzneimittelkombinationen wurde eine Recherche zu bereits veröffentlichten Kompatibilitätsdaten durchgeführt. Neben einer Literaturrecherche, die Publikationen, Fachinformationen und Herstellerangaben umfasste, wurden Trissel's Handbook on Injectable Drugs sowie ein Kompatibilitätsprogramm genutzt, welches ebenfalls auf Literaturdatenbanken basiert²⁹.

1.3.2.1.3.1 Literatur (Pubmed, Fachinformationen, Herstellerangaben)

Neben Fachinformationen und Herstellerangaben wurden alle veröffentlichten Studien in die Auswertung einbezogen, deren Kompatibilitätsanalytik mindestens 2 der festgelegten Arzneistoffe umfasste. Die in den Studien angewendete Analytik, sowie die Konzentration der Arzneistoffe und deren Hersteller spielten zunächst eine untergeordnete Rolle. Folgende Suchbegriffe wurden für die Literaturrecherche mittels pubmed mit den jeweiligen Arzneistoffnamen kombiniert: drug compatibility, drug incompatibility, drug stability, physical compatibility, chemical compatibility, physicochemical compatibility. Die Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend hinsichtlich der Methodik zur Bestimmung der Arzneimittelkompatibilität, der verwendeten Konzentrationen der einzelnen Arzneimittel sowie deren Hersteller geprüft, um später eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Ergebnisse treffen zu können.

1.3.2.1.3.2 Trissel's Handbook on Injectable Drugs, 14th Edition (2007)

Trissel's Handbook on Injectable Drugs beinhaltet eine Sammlung zusammengefasster Daten aus publizierten Studien zu pharmazeutischen Eigenschaften parenteraler Medi-

kamente, die im klinischen Alltag Verwendung finden. Das Handbuch enthält Informationen aus 2623 Referenzen, die durch Hersteller- und Fachinformationen ergänzt werden. Trissel's Handbook on Injectable Drugs gilt als Hauptreferenz bei Fragen bezüglich der Kompatibilität, Stabilität, Lagerung und Zubereitung parenteraler Arzneimittel. Für jeden der festgelegten Arzneistoffe wurde eine Recherche durchgeführt. Sofern geeignete Kompatibilitätsdaten im Handbuch verfügbar waren wurden die entsprechenden Referenzen hinsichtlich der in Kap. 1.3.2.1.3.1 genannten Parameter geprüft.

1.3.2.1.3.3 KiK 4.0, B. Braun Melsungen

KiK steht für Kompatibilität im Katheter und ist eine datenbankgestützte Software, die speziell für die intravenöse Therapie auf Intensivstationen entwickelt wurde. Die Datenbank beinhaltet über 100000 Einträge und ermöglicht dem Anwender eine Prüfung unterschiedlicher Arzneimittelkombinationen hinsichtlich bekannter Inkompatibilitätsreaktionen. Bei der Abfrage von Arzneimittelkombinationen werden potentielle Kompatibilitätsprobleme zusammen mit der dazugehörigen Informationsquelle angezeigt. Gleichzeitig schlägt das Programm eine Verteilung der einzelnen Pharmaka auf verschiedene Lumen eines zentralvenösen Katheters vor, deren Anzahl zuvor durch den Anwender festgelegt wurde.

Alle in Tab. 1.2 und Tab. 1.3 dargestellten Arzneimittelkombinationen wurden mittels der KiK 4.0 Software bezüglich bekannter Inkompatibilitätsreaktionen analysiert. Bei Angabe von Referenzen wurden diese hinsichtlich der in Kap. 1.3.2.1.3.1 genannten Parameter geprüft.

1.3.2.2 Kompatibilitätsanalytik

1.3.2.2.1 Probenvorbereitung

1.3.2.2.1.1 Lösungen mit einem Arzneimittel

Die Wirkstoffe, die wie in Tab. 1.1 angegeben zum Teil als Salze formuliert sind, werden im Folgenden der Einfachheit halber ohne die Endung -HCl bzw. -Citrat genannt. Die Arzneistoffe Clonidin, Dexmedetomidin, Lormetazepam, Midazolam, Piritramid und Sufentanil wurden auf die in Tab. 1.1 dargestellten Konzentrationen verdünnt, indem zunächst die entsprechende Menge an NaCl-Lösung 0,9% und anschließend der Inhalt aus den jeweiligen Ampullen in transparente 50 ml Perfusorspritzen aufgezogen wurde. Remifentanil, welches als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung vorlag, wurde vor dem Verdünnungsschritt mit 2 ml NaCl-Lösung 0,9% in der Durchstechflasche rekonsti-

tutiert. γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin wurden in unverdünnter Form aufgezo- gen. Anschließend wurden die Spritzen unter Ausschluss von Luft mit einem Stopfen verschlossen und für 7 Tage bei Raumtemperatur und unter dauerhaftem Lichteinfluss gelagert. Die Verdünnung der Arzneistoffe erfolgte auf die Art, wie sie auch auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation stattfindet. Nur Sufentanil und Lorme- tazepam wurden aufgrund der deutlich besseren Detektierbarkeit im HPLC- Chromatogramm weniger stark verdünnt und in einer dreifachen Konzentration verwen- det. Die Bedingungen hinsichtlich des Lichteinflusses und der Temperatur entsprachen in etwa den Umgebungsbedingungen der Station.

Tab. 1.1: Konzentrationen der verwendeten Arzneimittel.

| Arzneimittelname | Wirkstoff | Konzentration (mg/ml) |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Clonidin-ratiopharm [®] | Clonidin-HCl | 0,015 |
| Dexdor [®] | Dexmedetomidin-HCl | 0,02 |
| SOMSANIT [®] | γ -Hydroxybuttersäure | 200 |
| Ketanest [®] S | (S)-Ketamin-HCl | 25 |
| Sedalam [®] | Lormetazepam | 0,12 |
| Midazolam-hameln | Midazolam-HCl | 3,6 |
| Dipidor [®] | Piritramid | 1,0 |
| Ultiva [®] | Remifentanil-HCl | 0,05 |
| Sufenta [®] | Sufentanil-Citrat | 0,03 |

1.3.2.2.1.2 Lösungen mit Arzneimittelkombinationen

Zur Herstellung der unterschiedlichen Arzneimittelkombinationen wurde zunächst für jeden einzelnen Arzneistoff die Lösung entsprechend der Beschreibung in Kap. 1.3.2.2.1.1 hergestellt. Anschließend wurden die Arzneistofflösungen in verschiedenen Kombinationen und zu gleichen Anteilen gemischt (s. Tab. 1.2). Zu diesem Zweck wur- den zwei unterschiedliche Methoden angewendet.

Methode A

Bei der ersten Methode wurden die Arzneimittelmischungen durch eine dynamische *in-vitro*-Simulation einer Simultanapplikation erhalten. Zu diesem Zweck wurde ein Infusionssystem so nachgebaut, wie es auf Intensivstationen Anwendung findet. Dafür wurden die mit den entsprechenden Arzneimittellösungen fertig aufgezogenen Perfusorspritzen in speziell dafür vorgesehene Perfusorpumpen eingesetzt. Die Spritzen wurden über einen Luer-Lock-Verschluss mit Infusionsleitungen aus Polyethylen verknüpft, deren Ende über einen Luer-Lock-Verschluss an eine Hahnbank angeschlossen wurde. Über die Zuschaltung von Dreiwegehähnen konnte die Hahnbank je nach gewünschter Anzahl der Arzneimittel beliebig erweitert werden. Das Ende der Hahnbank wurde mit einer Infusionsleitung verknüpft, deren Ende zum Sammeln der Proben in ein Falcon-Tube geleitet wurde (s. Abb. 1.4).

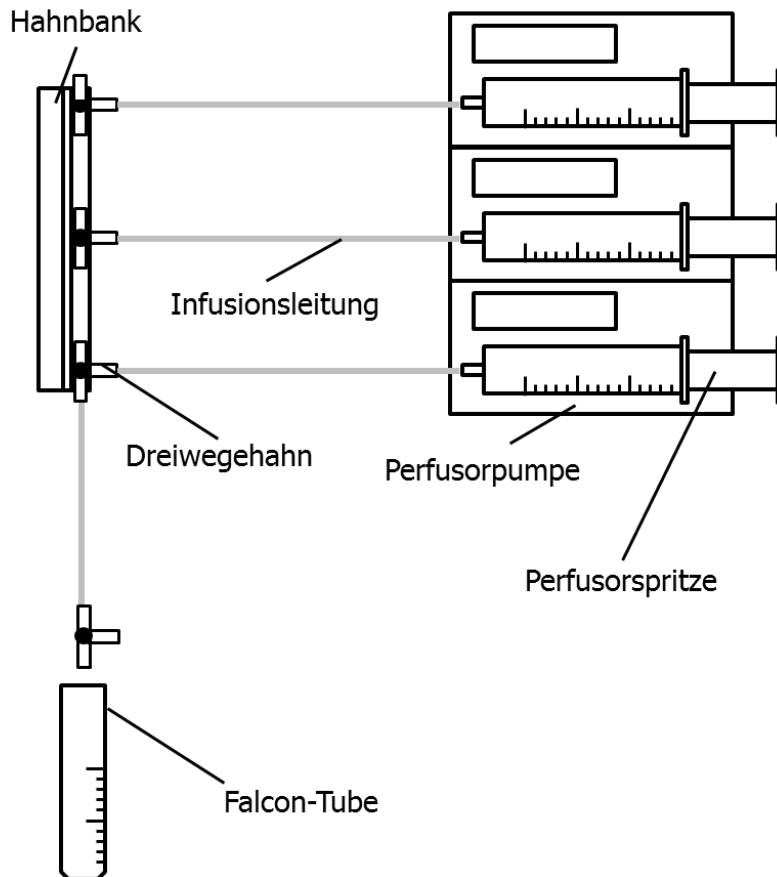


Abb. 1.4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus für Methode A.

Die Flussrate wurde für jeden Perfusor auf 0,1 ml/h eingestellt, um eine möglichst lange Kontaktzeit der Arzneistoffe untereinander zu erreichen und um Mischungen mit gleichem Mischungsverhältnis zu erhalten. Zum Zeitpunkt der Probeentnahme musste die

Flussrate aller Perfusorpumpen zeitgleich erhöht werden, um in einer kurzen Zeit ein ausreichendes Probenvolumen zu erhalten und das Mischungsverhältnis innerhalb der Lösung nicht zu verändern.

Methode B

Für die zweite Methode wurden jeweils 15 ml der Lösungen aus den Spritzen in ein sauberes Becherglas überführt, in einem Verhältnis von 1:1 gemischt und in eine neue, transparente 50 ml Perfusorspritze aufgezogen^{35, 64}. Diese wurde einige Sekunden gevortext, unter Ausschluss von Luft mit einem Stopfen verschlossen und für 7 Tage bei Raumtemperatur und unter dauerhaftem Lichteinfluss gelagert.

Kombinationen mit 2 Arzneistoffen, die sich als physikalisch kompatibel erwiesen, wurden zusätzlich in 2 weiteren Mischungsverhältnissen hergestellt, wobei jeweils 1 und 9 ml für die 1:10 bzw. 10:1 Mischungen verwendet wurden^{65, 66}. Diese zusätzlichen Mischungsverhältnisse wurden in die Analytik eingeschlossen, um eine mögliche Konzentrationsabhängigkeit von Inkompatibilitätsreaktionen ein zu beziehen und detektieren zu können. Dies spielt im klinischen Alltag dann eine wichtige Rolle, wenn eines der Arzneimittel mit einer höheren Flussrate verabreicht wird und somit in der Infusionsleitung in einer deutlich größeren Konzentration vorliegt. Alle Zweierkombinationen, die untersucht wurden, sind in Tab. 1.2 dargestellt.

Tab. 1.2: Auflistung der analysierten Zweierkombinationen.

| Arzneimittel 1 | Arzneimittel 2 | Kombination | | |
|------------------------------|------------------------------|-------------|------|------|
| | | 1:1 | 1:10 | 10:1 |
| Clonidin | Dexmedetomidin | 1 | 1a | 1b |
| | γ -Hydroxybuttersäure | 2 | 2a | 2b |
| | (S)-Ketamin | 3 | 3a | 3b |
| | Lormetazepam | 4 | 4a | 4b |
| | Midazolam | 5 | 5a | 5b |
| | Piritramid | 6 | 6a | 6b |
| | Remifentanil | 7 | 7a | 7b |
| | Sufentanil | 8 | 8a | 8b |
| Dexmedetomidin | γ -Hydroxybuttersäure | 9 | 9a | 9b |
| | (S)-Ketamin | 10 | - | - |
| | Lormetazepam | 11 | 11a | 11b |
| | Midazolam | 12 | 12a | 12b |
| | Piritramid | 13 | 13a | 13b |
| | Remifentanil | 14 | 14a | 14b |
| | Sufentanil | 15 | 15a | 15b |
| γ -Hydroxybuttersäure | (S)-Ketamin | 16 | - | - |
| | Lormetazepam | 17 | 17a | 17b |
| | Midazolam | 18 | - | - |
| | Piritramid | 19 | - | - |
| | Remifentanil | 20 | 20a | 20b |
| | Sufentanil | 21 | 21a | 21b |
| (S)-Ketamin | Lormetazepam | 22 | 22a | 22b |
| | Midazolam | 23 | 23a | 23b |
| | Piritramid | 24 | 24a | 24b |
| | Remifentanil | 25 | 25a | 25b |
| | Sufentanil | 26 | 26a | 26b |

| Arzneimittel 1 | Arzneimittel 2 | Kombination | | |
|----------------|----------------|-------------|------|------|
| | | 1:1 | 1:10 | 10:1 |
| Lormetazepam | Midazolam | 27 | 27a | 27b |
| | Piritramid | 28 | 28a | 28b |
| | Remifentanil | 29 | 29a | 29b |
| | Sufentanil | 30 | 30a | 30b |
| Midazolam | Piritramid | 31 | 31a | 31b |
| | Remifentanil | 32 | 32a | 32b |
| | Sufentanil | 33 | 33a | 33b |
| Piritramid | Remifentanil | 34 | 34a | 34b |
| | Sufentanil | 35 | 35a | 35b |
| Remifentanil | Sufentanil | 36 | 36a | 36b |

Fortsetzung von Tab. 1.2

Kombinationen mit 3 oder mehr Arzneimitteln wurden wie beschrieben zu gleichen Anteilen gemischt, wobei je nach Anzahl der Arzneimittel ein Endvolumen von 30, 40, 48 oder 50 ml resultierte. Insgesamt wurden 13 verschiedene Mehrfachkombinationen untersucht, die in Tab. 1.3 dargestellt sind.

Tab. 1.3: Auflistung der analysierten Mehrfachkombinationen.

| Arneimittelkombination | Endvolumen [ml] | Kombination |
|--|------------------------|--------------------|
| Clonidin + Midazolam + Sufentanil | 30 | 37 |
| Clonidin + (S)-Ketamin + Midazolam | 30 | 38 |
| Clonidin + Lormetazepam + Piritramid | 30 | 39 |
| Dexmedetomidin + (S)-Ketamin + Midazolam | 30 | 40 |
| Dexmedetomidin + Midazolam + Sufentanil | 30 | 41 |
| Dexmedetomidin + Lormetazepam + Piritramid | 30 | 42 |
| Clonidin + γ -Hydroxybuttersäure + Midazolam + Sufentanil | 40 | 43 |
| Clonidin + (S)-Ketamin + Midazolam + Sufentanil | 40 | 44 |
| Clonidin + Midazolam + Piritramid + Sufentanil | 40 | 45 |
| Clonidin + (S)-Ketamin + Midazolam + Piritramid + Sufentanil | 50 | 46 |
| Clonidin + (S)-Ketamin + Lormetazepam + Piritramid + Sufentanil | 50 | 47 |
| Clonidin + (S)-Ketamin + Lormetazepam + Midazolam + Piritramid + Sufentanil | 48 | 48 |

| Arzneimittelkombination | Endvolumen [ml] | Kombination |
|---|------------------------|--------------------|
| Clonidin + Dexmedetomidin + (S)-Ketamin + Lormetazepam + Midazolam + Piritramid + Remifentanil + Sufentanil | 48 | 49 |

Fortsetzung von Tabelle 1.3

1.3.2.2.2 Probenentnahme

Aus allen Arzneimittelkombination und aus den einzelnen Arzneimittellösungen wurden zu folgenden Zeitpunkten Proben für die Analytik entnommen:

- (t₀) unmittelbar nach dem Zusammenmischen
- (t₁) 0,25 h
- (t₂) 0,5 h
- (t₃) 1 h
- (t₄) 2 h
- (t₅) 4 h
- (t₆) 8 h
- (t₇) 24 h
- (t₈) 96 h
- (t₉) 168 h

Aus den Arzneimittelkombinationen mit dem zusätzlichen Mischungsverhältnis 1:10 bzw. 10:1 wurden nur 3 Proben zu den Zeitpunkten t₀, t₅ und t₇ gezogen.

Für die Untersuchungen des pH-Wertes und der physikalischen Kompatibilität wurde jeweils ein Volumen von 2 ml entnommen. Für die HPLC-analytischen Untersuchungen wurden jeweils 3 Proben à 150 µl entnommen und in 3 200 µl Reaktionsgefäße gefüllt. Diese wurden anschließend in ein 4 ml Kryoröhrchen überführt, welches verschlossen und in flüssigen Stickstoff getaucht wurde. Nach der Kryokonservierung wurden die Proben bis zur Vermessung in einem -80°C Tiefkühler aufbewahrt.

1.3.2.2.2.1 Validierung der Schockgefrierung

Um die Methoden zu validieren und einen möglicherweise durch die Schockgefrierung stattfindenden Abbau der Arzneistoffe erfassen zu können, wurde zu den Zeitpunkten t₀,

t_5 und t_7 zusätzlich eine vierte Probe entnommen, die unmittelbar nach der Entnahme mittels HPLC analysiert wurde. Die Konzentrationen dieser direkt vermessenen Proben wurden mit denen der schockgefrorenen und wieder aufgetauten Proben verglichen. Die Abweichungen waren für keinen der untersuchten Arzneistoffe größer als 2,5%, die Methode der Schockgefrierung wurde somit für geeignet befunden.

1.3.2.2.3 Untersuchungen zur physikalischen Kompatibilität und Bestimmung des pH-Wertes

Die Untersuchungen zur physikalischen Kompatibilität und die Bestimmung des pH-Wertes wurden für alle in Tab. 1.2 und Tab. 1.3 aufgezählten Arzneimittelkombinationen und für alle genannten Mischungsverhältnisse durchgeführt.

1.3.2.2.3.1 Visuelle Analytik

Zur visuellen Analytik wurde ein Teil der Probe in eine Halbmikroküvette aus Quarz überführt und vor einem schwarzen und einem weißen Hintergrund platziert. Mit bloßem Auge wurde der Inhalt auf aufsteigende Bläschen (Gasentwicklung), sichtbare Partikel, Farbänderung, Trübung und Bildung von Präzipitaten untersucht.

Die Mischungen galten hinsichtlich der visuellen Analytik als physikalisch kompatibel, wenn keine Gasentwicklung (keine sichtbaren Gasbläschen), Partikel, Farbänderung, Trübung oder Präzipitatbildung detektiert wurden^{22, 65-73}.

1.3.2.2.3.2 UV/VIS-spektralphotometrische Analytik

Zusätzlich zur visuellen Analytik wurden die Proben UV/VIS-spektralphotometrisch bei 2 unterschiedlichen Wellenlängen untersucht. Zu diesem Zweck wurde ein Probevolumen von 1 ml in der Halbmikroküvette zur Prüfung auf Gelbfärbung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 420$ nm und zur Prüfung auf Trübung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 550$ nm gegen reine NaCl-Lösung 0,9% als Referenz vermessen. Für jede Probe erfolgte zu jedem Zeitpunkt und bei beiden Wellenlängen eine Dreifachbestimmung. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Cary UV Win Software. Arzneimittelkombinationen, die Änderungen der Absorption bei $\lambda = 420$ nm $> 0,04$ bzw. bei $\lambda = 550$ nm $> 0,01$ Einheiten aufwiesen, wurden als physikalisch inkompatibel bewertet²².

1.3.2.2.3.3 Mikroskopische Analytik

Mischungen, bei denen Partikel, Präzipitatbildung oder Trübungen detektierbar waren, wurden zusätzlich mikroskopisch mit bis zu 500-facher Vergrößerung untersucht, um eine Aussage über deren Form und Größe treffen zu können. Alle Mischungen wurden

zusätzlich unter Verwendung eines Polarisators mikroskopiert, der eine Detektion kristalliner Strukturen ermöglicht, indem sich diese als hell leuchtende Objekte vom dunklen Hintergrund abheben. Die einzelnen Arzneimittellösungen wurden als Referenzlösungen mikroskopiert und mit den entsprechenden Mischungen verglichen.

1.3.2.2.3.4 Bestimmung des pH-Wertes

Für jede Probe wurde der pH-Wert bestimmt, indem 2 ml in ein Glasröhrchen überführt und mittels pH-Elektrode vermessen wurden. Aufgrund leichter Schwankungen zu Beginn einer jeden Messung wurde der pH-Wert nach einer Einstellungszeit von 30 Sekunden erfasst. Vor jeder Messreihe wurde das pH-Meter mit geeigneten Standardpufferlösungen (pH 4 und pH 7) kalibriert.

Änderungen des pH-Wertes um mehr als eine Einheit vom Ausgangs pH-Wert (t_0) der Mischung deuten auf eine physikochemische Reaktion hin und wurden daher als Hinweis auf eine Inkompatibilität gewertet^{33, 65}.

1.3.2.2.4 Untersuchungen zur chemischen Stabilität und Kompatibilität

1.3.2.2.4.1 HPLC-Methode

Zur Überprüfung der chemischen Stabilität der Arzneistoffe innerhalb der einzelnen Lösungen (ausgenommen γ -Hydroxybuttersäure) und der Arzneimittelkombinationen wurde eine HPLC-Methode entwickelt mit der es möglich war, die Konzentrationen aller untersuchten Arzneistoffe gleichzeitig zu vermessen. Zu diesem Zweck wurde eine HPLC-Methode aus dem Bereich der Forensik wie folgt modifiziert⁷⁴:

| | |
|------------------|---|
| HPLC-Pumpen | Waters W1525 |
| Entgaser | Postnova PN 7505 |
| UV Detektor | Waters W2487 |
| Autosampler | Waters W717plus |
| Software | Waters Breeze Version 3.30 |
| Säulenofen | Techlab GmbH |
| Stationäre Phase | Merck LiChroCART LiChrospher 100 RP-8-Säule 5 μ m (250 x 4 mm) Vorsäule: Merck LiChrospher 60 RP-select B (5 μ m) LiChroCART |
| Mobile Phase | Eluent A: 100% TEA-Puffer, pH 3,2 Eluent B: 40% TEA-Puffer, 60% Acetonitril, pH 3,2 |

| Gradientenprofil | Zeit (min) | A (%) | B (%) |
|-------------------|--|-------|-------|
| | 0 | 80 | 20 |
| | 10 | 80 | 20 |
| | 27 | 50 | 50 |
| | 30 | 50 | 50 |
| | 35 | 40 | 60 |
| | 45 | 40 | 60 |
| | 50 | 80 | 20 |
| | 60 | 80 | 20 |
| Detektion | UV-Detektion bei $\lambda=210$ nm und $\lambda=260$ nm | | |
| Flussrate | 1 ml/min | | |
| Temperatur | 25°C | | |
| Injektionsvolumen | 5 - 20 μ l | | |

Clonidin, Dexmedetomidin, Lormetazepam, Piritramid, Remifentanil und Sufentanil wurden bei $\lambda = 210$ nm detektiert, während (S)-Ketamin und Midazolam aufgrund der hohen Konzentration und der daraus resultierenden großen Signale bei 260 nm vermessen wurden.

15 der in Tab. 1.2 genannten Zweierkombinationen (3-6, 8, 10-13, 15, 22, 23, 28, 30, 33) und 8 der in Tab. 1.3 dargestellten Mehrfachkombinationen (37-42, 48, 49) wurden HPLC-analytisch untersucht. Zu diesem Zweck wurden die zuvor schockgefrorenen Proben einzeln aufgetaut, gevortext und direkt vermessen. Für jede Probe erfolgte pro Zeitpunkt eine Dreifachbestimmung, so dass pro Kombination insgesamt 30 Proben vermessen wurden. Die Arzneimittelmischungen wurden als chemisch kompatibel bewertet, sofern die Konzentrationen jedes in der Mischung enthaltenen Arzneistoffs innerhalb des klinisch relevanten Zeitraums von 8 Stunden zwischen 90% und 110% der Ausgangskonzentration (= Konzentration an t_0) lagen^{28, 29, 31, 32, 47, 73, 75, 76}.

Außerdem wurde jede Arzneistofflösung in der in Tab. 1.1 dargestellten Verdünnung zu den genannten Zeitpunkten in gleicher Weise dreifach vermessen, um eine Aussage über die Stabilität der Arzneistoffe in der Perfusorspritze, ohne Kontakt zu anderen Arzneistoffen, treffen zu können.

1.3.2.2.4.2 Kalibrierung und Validierung

Theoretisch könnten die Arzneistoffe in den Kombinationen bereits während des Mischungsvorgangs einen Konzentrationsabbau erleiden, der nicht detektierbar wäre, wenn die Konzentration zum Zeitpunkt t_0 als 100% angesehen wird. Daher wurde für jeden Arzneistoff eine 5-Punkt-Kalibrierung mit der oben genannten HPLC-Methode durchgeführt, wobei jede Probe doppelt vermessen wurde. Außerdem wurden Präzision und Reproduzierbarkeit anhand von je 10 Messungen pro Arzneistoff durchgeführt, um die Methode zu validieren. Um einen Konzentrationsabbau durch das Zusammenmischen sicher ausschließen zu können, wurden die Ausgangskonzentrationen jedes Arzneistoffs zum Zeitpunkt t_0 mit den entsprechenden Werten der Kalibrierung abgeglichen.

1.3.2.2.5 Zusätzliche Untersuchungen

1.3.2.2.5.1 HPLC-Analytik der physikalisch inkompatiblen Kombinationen

Kombinationen, die im Rahmen der physikalischen Untersuchungen Trübungen bzw. Präzipitatbildung aufwiesen, wurden zusätzlich HPLC-analytisch untersucht, um genauere Aussagen über die Art bzw. den Ablauf der möglichen Inkompatibilitätsreaktionen sowie über den Inhalt der jeweiligen Fällungsprodukte treffen zu können. Zu diesem Zweck wurden jeweils 6 ml der entsprechenden Arzneimittellösungen mit den in Tab. 1.1 genannten Konzentrationen in eine 20 ml Plastikspritze aufgezogen, gemischt und nach 15 Minuten über einen Membranfilter mit einer Porengröße von $0,45 \mu\text{m}$ filtriert. Der Rückstand wurde vollständig gelöst, indem der Membranfilter von der Filtrieranlage entfernt, mit 2 ml MeOH und anschließend mit 10 ml NaCl-Lösung 0,9% gespült wurde. Um den Rückstand zu lösen, wurde das gleiche Volumen (insg. 12 ml) verwendet, welches sich zuvor als Gesamtvolumen in der Arzneimittelkombination befand. Auf diese Weise konnten später die Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe vor und nach dem Mischen direkt miteinander verglichen werden. Um eine Aussage über den verbliebenen Anteil der Arzneistoffe treffen zu können, wurden sowohl der Rückstand als auch das Filtrat mit der in Kap. 1.3.2.2.4.1 beschriebenen HPLC-Methode untersucht. Für jede Probe erfolgte eine Doppelbestimmung. Die Arzneistoffkonzentrationen im Filtrat bzw. im Rückstand wurden mit den Ausgangskonzentrationen verglichen, die sich vor dem Zusammenmischen in den entsprechenden einzelnen Arzneimittellösungen befanden. Diesen wurde eine Konzentration von 100% zugeordnet.

1.3.2.2.5.2 Untersuchung der pH-Stabilität ausgewählter Arzneistofflösungen

Arzneimittel, deren Kombinationen im Rahmen der physikalischen Untersuchungen Trübungen bzw. Präzipitatbildung aufwiesen, wurden zusätzlich hinsichtlich ihrer pH-Stabilität untersucht. Um eine Aussage darüber treffen zu können, ab welchem pH-Wert die gelösten Arzneistoffe als solche instabil werden und eine Fällungsreaktion zeigen, wurden diese mit 0,1%-iger NaOH-Lösung bzw. 37%-iger Salzsäure behandelt. Zu diesem Zweck wurden die Arzneimittel wie in Tab. 1.1 dargestellt verdünnt. Nachdem ein Volumen von jeweils 2 ml in ein Glasröhrchen überführt wurde, wurde der AusgangspH-Wert bestimmt. Anschließend wurden die Lösungen der jeweiligen Arzneistoffe alkalisiert bzw. angesäuert, wobei die resultierenden pH-Werte weit außerhalb der vom Hersteller angegebenen Optima lagen. Die pH-Werte, bei denen erste Trübungserscheinungen bzw. Fällungen eintraten, wurden jeweils dreifach bestimmt.

1.3.2.3 Identifizierung einer unbekanntem Verunreinigung

Im Rahmen der HPLC-Analytik zur Untersuchung der chemischen Stabilität der einzelnen Arzneistofflösungen bzw. der Kompatibilität von Arzneimittelkombinationen fiel bei der Auswertung der Chromatogramme ein Signal auf, das in nahezu allen vermessenen Lösungen bei 260 nm und einer Retentionszeit von etwa 18 Minuten detektiert wurde. Die Fläche des Peaks nahm für alle vermessenen Proben mit der Verweildauer der Arzneimittellösungen in den Spritzen zu.

1.3.2.3.1 Schritt 1: Vermessung von Blindproben

Da der Peak keinem der Arzneistoffe zuzuordnen war, kam der Verdacht auf, dass sich eine Substanz aus dem Spritzenmaterial löst und in die Lösung wandert. Um diesen Verdacht zu bestätigen, wurden 2 Blindproben angefertigt. Hierfür wurden 2 50 ml Perfusorspritzen der Firma BD mit der Charge 1302290, die für sämtliche vorangegangene Stabilitäts- und Kompatibilitätsmessungen genutzt wurde, mit 50 ml reiner NaCl-Lösung 0,9% aufgezo-gen. Um die NaCl-Lösung als Quelle für die unbekanntem Verbindung ausschließen zu können, wurden Lösungen von 2 unterschiedlichen Herstellern verwendet: Fresenius Kabi und B. Braun Melsungen. Die Spritzen wurden mit einem Stopfen luftdicht verschlossen und bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss für 7 Tage gelagert. Die Entnahme der Proben erfolgte sofort nach dem Aufziehen der NaCl-Lösung 0,9%, nach 2, 4, 8 und 24 Stunden und nach einem und 7 Tagen. Da eine direkte Vermessung der Proben ohne Schockgefrieren erfolgte, wurde pro Zeitpunkt nur eine Einfachbe-

stimmung durchgeführt. Die Blindproben wurden mit der in Kap. 1.3.2.2.4.1 beschriebenen HPLC-Methode bei einer Wellenlänge von $\lambda = 260$ nm vermessen.

1.3.2.3.2 Schritt 2: Vergleich mit Spritzen eines anderen Herstellers

Um das Spritzenmaterial als Quelle für die unbekannte Verbindung bestätigen zu können, wurden die in Kap. 1.3.2.3.1 verwendeten Perfusorspritzen außerdem mit jeweils 3 Injektomat®-Spritzen 50 ml von Fresenius Kabi mit bzw. ohne Lichtschutz verglichen. Zu diesem Zweck wurden alle 9 Perfusorspritzen mit 50 ml NaCl-Lösung 0,9% von Fresenius Kabi aufgezogen, luftdicht verschlossen und bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss für 7 Tage gelagert. Die Entnahme und Vermessung der Proben erfolgte analog zu der in Kap. 1.3.2.3.1 beschriebenen Vorgehensweise.

1.3.2.3.3 Schritt 3: Anreicherung der unbekanntes Verunreinigung

Um die unbekannte Verbindung im weiteren Verlauf massenspektrometrisch analysieren zu können, musste diese in ausreichend hoher Konzentration vorliegen. Zu diesem Zweck wurde eine der in Kap. 1.3.2.3.1 beschriebenen Perfusorspritzen auseinandergebaut, so dass der Spritzenkolben getrennt vom Spritzenzylinder vorlag. Der Gummistopper, der sich auf dem Kolben befand, wurde ebenfalls abgetrennt. Anschließend wurden der Gummistopper und der Spritzenzylinder mit einem Skalpell zerkleinert, in 2 getrennte Gefäße mit MeOH überführt und für 7 Tage unter permanenter Rotation auf einer Schüttelapparatur gelagert. Nach Ablauf der 7 Tage wurden aus beiden Gefäßen jeweils 3 Proben gezogen, die mit der in Kap. 1.3.2.2.4.1 beschriebenen HPLC-Methode bei einer Wellenlänge von $\lambda = 260$ nm vermessen wurden.

1.3.2.3.4 Schritt 4: LC-MS

Durch die in Kap. 1.3.2.3.3 beschriebene Methode wurde eine Probe mit erhöhter Konzentration an unbekannter Substanz erhalten. Für diese wurden niedrig auflösende Massenspektren mit dem Ionenfallenmassenspektrometer Amazon SL (Nr. 00066) unter Verwendung der folgenden Methoden aufgenommen:

| | |
|------------------|---|
| Stationäre Phase | Macherey-Nagel C18 gravity 3 μ m (125 x 4,6 mm) Nucleodur mit Phenomenex SecurityGuard C18 Vorsäule |
| Entgaser | Agilent 1260 μ -Degasser G1379B |
| UV Detektor | Agilent 1260 Infinity DAD 64212B |

| | |
|--------------------------|---|
| Autosampler | Agilent 1260 Infinity: 12602 HiP ALS G1367E |
| Software HPLC | Hystar 3.2 SR 2 |
| Software MS | Bruker Trap Control 7.0 |
| Software Datenauswertung | Bruker Data Analysis 4.0 |
| Säulenofen | Agilent 1260 Infinity TCC G1316A |
| Mobile Phase | Eluent A: 0,1%ige Essigsäure Eluent B: Acetonitril |
| Detektion | UV-Detektion bei unterschiedlichen Wellenlängen |
| Temperatur | 20°C |
| Injektionsvolumen | 5 µl |

Methode A: Gradient: 0-3 min (70% A), 3-13 min (linear auf 30% A), 13-14 min (30% A), anschließend zurückfahren auf 70% A; Flussrate: 0,7 ml/min mit Split; Art der Ionisierung: atmospheric pressure chemical ionization (APCI)

Methode B: Gradient: siehe Methode A; Flussrate: 0,5 ml/min mit Split; Art der Ionisierung: Elektronensprayionisierung (ESI)

1.3.2.4 Untersuchungen zur Stabilität von Amiodaron in Glucose-Lösung 5% und NaCl-Lösung 0,9%

1.3.2.4.1 Vorbereitung und Entnahme der Proben

Um die Stabilität von Amiodaron in Glucose-Lösung 5% und in NaCl-Lösung 0,9% vergleichen zu können, wurden insgesamt 10 Ansätze vorbereitet. Für die ersten 5 Ansätze wurden jeweils 13 ml NaCl-Lösung 0,9% und anschließend der Inhalt aus jeweils 4 Cordarex[®] Ampullen in transparente 50 ml Perfusorspritzen aufgezogen. Für die restlichen 5 Ansätze wurde in gleicher Weise verfahren, allerdings unter Verwendung von Glucose-Lösung 5% als Lösungsmittel. Für alle 10 Ansätze ergab sich ein Endvolumen von 25 ml mit einer stationsüblichen Amiodaron-Konzentration von 24 mg/ml. Anschließend wurden die Spritzen unter Ausschluss von Luft mit einem Stopfen verschlossen und für 7 Tage bei Raumtemperatur und unter dauerhaftem Lichteinfluss gelagert. Aus jeder Spritze wurden zu den folgenden Zeitpunkten jeweils 2 Proben entnommen:

- (t₀) unmittelbar nach dem Aufziehen der Amiodaron-Lösung
- (t₁) 1 h
- (t₂) 8 h
- (t₃) 24 h
- (t₄) 7 d

Für die Untersuchungen des pH-Wertes wurde jeweils ein Volumen von 2 ml und für die HPLC-Analytik ein Volumen von 0,5 ml entnommen und direkt vermessen.

1.3.2.4.2 Untersuchung des pH-Wertes

Für jede Probe wurde der pH-Wert bestimmt, indem 2 ml in ein Glasröhrchen gegeben und mittels pH-Elektrode vermessen wurden. Aufgrund leichter Schwankungen zu Beginn einer jeden Messung wurde der pH-Wert nach einer Einstellungszeit von 30 Sekunden erfasst. Das pH-Meter wurde zuvor mit geeigneten Standardpufferlösungen (pH 4 und pH 7) kalibriert. Änderungen des pH-Wertes von mehr als einer Einheit vom Ausgangs pH-Wert (t₀) der Lösung deuten auf physikochemische Reaktionen hin und wurden daher als Hinweis auf eine Arzneimittelinstabilität gewertet.

1.3.2.4.3 HPLC-Methode

Zur Überprüfung der chemischen Stabilität von Amiodaron in den unterschiedlichen Lösungsmitteln wurde die folgende HPLC-Methode verwendet. Um die optimale Wellenlänge für die UV-Detektion festlegen zu können, wurde diese zuvor mittels UV/VIS-Spektrometrie bestimmt.

| | |
|-------------------|---|
| HPLC-Pumpen | Waters 600E |
| UV Detektor | Waters 486 Tunable Absorbance Detector |
| Autosampler | Waters 717plus |
| Software | EZ Chrom Elite |
| Stationäre Phase | Ultra Carb 5 ID Luna Phenomenex RP-18-Säule 5 µm |
| Mobile Phase | 35% Ammoniumacetat (10 mM), pH 3,5 65% Acetonitril |
| Detektion | UV-Detektion bei λ=242 nm |
| Flussrate | 1 ml/min, isokratisch |
| Injektionsvolumen | 20 µl |

Vor der Messung wurden die Proben 1:1000 verdünnt, so dass eine Messkonzentration von 24 µg/ml gegeben war. Für beide Lösungsmittel wurde eine 5-Punkt-Kalibrierung im Konzentrationsbereich von 5 - 50 µg/ml erstellt, wobei jede Verdünnung doppelt vermessen wurde. Außerdem wurden Präzision und Reproduzierbarkeit anhand von je 10 Messungen pro Arzneistoff durchgeführt, um die Methode zu validieren. Die Amiodaron-Lösungen wurden für den Zeitraum als chemisch stabil bewertet, in dem die Konzentrationen des Arzneistoffs innerhalb der Grenzen von 90% bzw. 110% der Ausgangskonzentration lagen.

1.4 Ergebnisse Kompatibilitätsstudien

1.4.1 Datensammlung

1.4.1.1 Wirkstoffe

Die Dokumentation der Arzneimittel ergab, dass auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, insgesamt über 70 verschiedene Arzneistoffe intravenöse Anwendung fanden, wobei die Patienten durchschnittlich > 17 (Minimum: 2, Maximum: 31) Parenteralia innerhalb von 24 Stunden erhielten. Die Ordnung nach Anwendungshäufigkeit sowie die Einteilung in indikationsbezogene Gruppen ergab, dass die folgenden Arzneistoffe aus der Gruppe Analgetika und Sedativa eine zentrale Rolle spielen und häufig Anwendung finden: Clonidin, γ -Hydroxybuttersäure, (S)-Ketamin, Midazolam, Piritramid, Remifentanyl und Sufentanyl.

Auch Propofol findet standardmäßig Anwendung, sowohl während chirurgischer Eingriffe, als auch zur weiteren Versorgung der Patienten auf der Intensivstation. Die Injektionslösung ist aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit des Arzneistoffs als O/W-Emulsion formuliert. Um Aussagen zur physikochemischen Kompatibilität in Kombination mit weiteren Arzneimitteln treffen zu können, sind zusätzlich zu den in Kap. 1.3.2.2 beschriebenen Methoden spezielle Analyseverfahren notwendig, mit Hilfe derer die Stabilität der Emulsion untersucht werden kann. Aus diesem Grund wurde Propofol hinsichtlich der Kompatibilitätsanalytik ausgeschlossen.

Der Arzneistoff Lormetazepam wurde im Klinikalltag nur selten verwendet, Dexmedetomidin fand im Untersuchungszeitraum gar keine Anwendung. Da diese Pharmaka aufgrund von Vorteilen, wie beispielsweise einer geringeren Dosierung und einer besseren Steuerbarkeit, denkbare Alternativen zu Midazolam bzw. Clonidin darstellen, wurden sie ebenfalls in die Kompatibilitätsanalytik einbezogen.

1.4.1.1.1 Clonidin

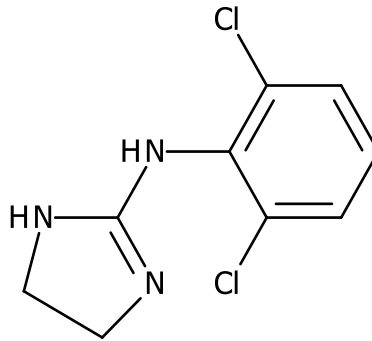


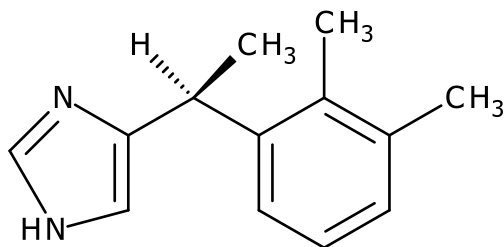
Abb. 1.5: Clonidin

Clonidin (s. Abb. 1.5) hat eine Zulassung als Antihypertonikum und wird lokal bei Glaukomen angewendet. In der Anästhesie und Intensivmedizin dient es außerdem zur Behandlung opioidbedingter Entzugerscheinungen. Als Komponente für die Langzeitsedierung wird es unterstützend zur Narkoseeinleitung eingesetzt, wodurch die Möglichkeit der Dosisreduktion von Propofol und Opioiden ermöglicht wird.

Durch die starke Lipophilie dringt das Imidazolidinderivat schnell ins zentrale Nervensystem (ZNS) ein, wo es postsynaptische α_2 -Adrenorezeptoren stimuliert und die Sympathikusaktivität vermindert. Zudem wird durch die Wirkung an peripheren präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren die Noradrenalinausschüttung herabgesetzt. Die periphere Wirkung ist allerdings sehr viel schwächer ausgeprägt als die zentrale^{62, 77}.

Auf dem deutschen Markt ist Clonidin als Tablette bzw. Kapsel in den Stärken 75, 150, 250 und 300 μg und als Ampulle mit einer Konzentration von 0,15 mg/ml erhältlich. Auf der A1 erfolgt vor der Anwendung am Patienten eine im Perfusorstandard festgelegte Verdünnung mit NaCl-Lösung 0,9% auf 0,015 mg/ml. Laut Hersteller hat die wässrige Lösung des Arzneimittels ein pH-Optimum im Bereich zwischen 5,0 bis 7,0⁷⁸. Angaben aus der Literatur zufolge liegt dieser Bereich zwischen 4,0 - 6,0^{79, 80}.

1.4.1.1.2 Dexmedetomidin

**Abb. 1.6:** Dexmedetomidin

Dexmedetomidin (s. Abb. 1.6) ist ein selektiver α_2 -Rezeptor-Agonist und besitzt durch Verminderung der Noradrenalinfreisetzung und der daraus folgenden sympatholytischen Wirkung ein breites Spektrum an pharmakologischen Eigenschaften. Es ist für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten zugelassen und besitzt außerdem analgetische Effekte. Im Vergleich zu Benzodiazepinen hat es den Vorteil der besseren Steuerbarkeit der Sedierungstiefe und -dauer. Patienten können durch verbale Stimulation geweckt werden und sind kommunikationsfähig. Außerdem ist die Gefahr einer möglichen Abhängigkeitsentwicklung geringer. Gegenüber Propofol ist der Vorteil der Langzeitanwendung über mehrere Wochen zu nennen. Da Dexmedetomidin über die zentrale Sympatholyse die Herzfrequenz und den Blutdruck senkt bzw. in höheren Konzentrationen eine periphere Vasokonstriktion mit einer daraus folgenden Hypertonie bewirkt, sollte bei allen Patienten während der Infusion eine kontinuierliche kardiale Überwachung erfolgen⁸¹.

In Deutschland ist Dexmedetomidin als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Ampullen bzw. Durchstechflaschen mit einer Konzentration von 100 $\mu\text{g/ml}$ erhältlich. Es wird als verdünnte intravenöse Infusion unter Verwendung einer kontrollierten Infusionspumpe verabreicht. Die Konzentration der gebrauchsfertigen Zubereitung nach der Verdünnung mit NaCl-Lösung 0,9% beträgt 4 $\mu\text{g/ml}$. Laut Hersteller liegt der pH-Wert der konzentrierten Lösung zwischen 4,5 und 7,0. Auf der A1 wird der Arzneistoff derzeit noch nicht angewendet. Aufgrund der genannten Vorteile wird es aber als mögliche Alternative für den Wirkstoff Clonidin diskutiert und findet möglicherweise in naher Zukunft Einsatz auf der Station.

1.4.1.1.3 γ -Hydroxybuttersäure

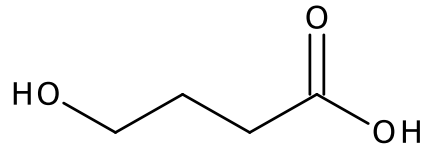


Abb. 1.7: γ -Hydroxybuttersäure

γ -Hydroxybuttersäure (s. Abb. 1.7) ist eine körpereigene Substanz, die als eigenständiger hemmender Neurotransmitter angesehen wird. Sie wird im Körper nicht zu γ -Aminobuttersäure (GABA) umgewandelt, sondern verstärkt nur dessen dämpfende Wirkung und erhöht außerdem die Dopaminausschüttung. γ -Hydroxybuttersäure wird zur Erzeugung eines Schlafzustandes während und nach Operationen, bei diagnostischen Eingriffen und bei bildgebenden Verfahren verwendet, sofern andere Therapiemöglichkeiten nicht anwendbar sind oder nicht erfolgreich waren. In Abhängigkeit von der applizierten Dosis besitzt der Arzneistoff eine narkotische und sedierende Wirkung, er weist jedoch keine analgetischen Eigenschaften auf. Aus diesem Grund wird er in der Regel mit Opioiden oder anderen Analgetika kombiniert⁶².

Auf dem deutschen Markt ist γ -Hydroxybuttersäure als Injektionslösung mit einer Konzentration von 250 mg/ml erhältlich. Auf der A1 erfolgt die Anwendung in unverdünnter Form als Dauerinfusion unter Verwendung einer kontrollierten Infusionspumpe. Der Hersteller gibt ein pH-Optimum im Bereich zwischen 7,5 und 8,0 an, welches relativ hoch liegt, und warnt aus diesem Grund vor Ausfällungen bei der Kombination mit anderen Arzneimitteln⁸².

1.4.1.1.4 (S)-Ketamin

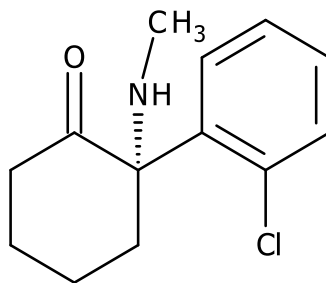


Abb. 1.8: (S)-Ketamin

(S)-Ketamin (s. Abb. 1.8), das S-Enantiomer des Ketamins, ist ein chirales Cyclohexanonderivat und wird zur Narkoseeinleitung und -durchführung, sowie zur Anästhesie und Analgesie in der Notfallmedizin angewendet. Es wirkt über eine Blockade spannungsabhängiger NMDA-Rezeptoren 3- bis 4-fach stärker als das entsprechende R-Enantiomer, wodurch eine Dosisreduktion gegenüber dem Razemat möglich ist. (S)-Ketamin hat eine starke analgetische Wirkung, es verursacht jedoch keine vollständige Narkose. Da es lediglich die unteren Regionen des Gehirns, nicht aber die Großhirnrinde anästhesiert (dissoziative Anästhesie), leiden Patienten perioperativ häufig unter Albträumen. Wird es als einziges Anästhetikum verabreicht, kommt es bei bis zu 30% der Patienten sogar zu Aufwachreaktionen. Daher wird es im Regelfall mit Hypnotika, vor allem mit Benzodiazepinen, wie beispielsweise Midazolam, kombiniert, welche die genannten Nebenwirkungen deutlich abschwächen^{62, 77}.

In Deutschland ist (S)-Ketamin als Injektionslösung in den Konzentrationen 5 und 25 mg/ml in Ampullen und Durchstechflaschen erhältlich. Auf der A1 erfolgt die Anwendung in unverdünnter Form über eine kontinuierliche Infusion mittels Perfusor. Die unverdünnte Lösung hat laut Hersteller ein pH-Optimum im Bereich von 3,0 - 4,5⁸³. In der Literatur sind Werte zwischen 3,5 - 5,5 zu finden^{23, 84}.

1.4.1.1.5 Lormetazepam

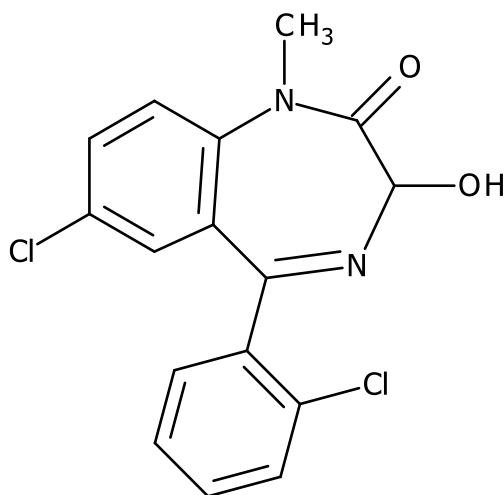


Abb. 1.9: Lormetazepam

Lormetazepam (Abb. 1.9) gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und wirkt als allosterischer Ligand am GABA_A-Rezeptor, wodurch sich die Affinität des inhibitorisch wirkenden Neurotransmitters GABA erhöht. Hieraus resultiert eine anxyolytische, sedierende, hyp-

notische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung. Lormetazepam wird zur symptomatischen Behandlung akuter Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände im Rahmen operativer und diagnostischer Eingriffe eingesetzt. In der Intensivmedizin wird es zur Narkoseeinleitung angewendet.

In Deutschland ist Lormetazepam in Form von Tabletten in den Stärken 0,5, 1 und 2 mg erhältlich sowie als Injektionslösung in Ampullen mit einer Konzentration von 0,2 mg/ml. Auf der A1 erfolgt die Anwendung von Lormetazepam nach vorheriger Verdünnung mit NaCl-Lösung 0,9% auf 0,04 mg/ml gewichtsadaptiert als Dauerinfusion unter Verwendung einer kontrollierten Infusionspumpe. Laut Hersteller liegt das pH-Optimum der wässrigen Lösung im Bereich zwischen 5,0 bis 6,5⁸⁵.

1.4.1.1.6 Midazolam

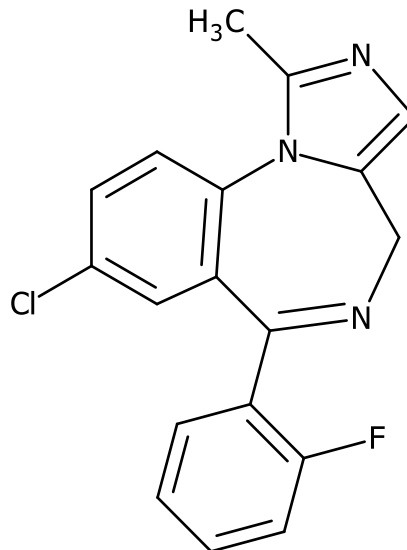


Abb. 1.10: Midazolam

Midazolam (s. Abb. 1.10) wirkt als Benzodiazepin ebenfalls am GABA-Rezeptor und besitzt die in Kap. 1.4.1.1.5 genannten für diese Arzneimittelklasse typischen Wirkungen. Es ist ein Arzneistoff mit hoher sedierender und schlafinduzierender Intensität und einer geringen Wirkungsdauer. Eingesetzt wird es zur Sedierung vor oder während diagnostischer bzw. therapeutischer Eingriffe und als Prämedikation vor der Narkoseeinleitung bzw. als sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose. Seit der Markteinführung von Propofol wird Midazolam aufgrund der schlechteren Steuerbarkeit seltener zur Narkoseeinleitung eingesetzt. Bei Kontraindikationen ist es jedoch Mittel der Wahl und wird

in Kombination mit Opioiden, wie beispielsweise Sufentanil (s. 1.4.1.1.9), oder (S)-Ketamin (s. 1.4.1.1.4) eingesetzt^{77, 86}.

Midazolam ist in Deutschland als Injektionslösung in Konzentrationen von 1 bzw. 5 mg/ml erhältlich. Außerdem steht es zur oralen Einnahme als Lösung in einer Konzentration von 2 mg/ml und als Tablette mit einer Stärke von 7,5 mg zur Verfügung. Auf der A1 wird die Injektionslösung nach vorheriger Verdünnung mit NaCl-Lösung 0,9% auf 1,8 bzw. 3,6 mg/ml überwiegend als Dauerinfusion unter Verwendung einer Perfusorpumpe eingesetzt. Das vom Hersteller angegebene pH-Optimum deckt sich mit den Angaben in der Literatur und liegt im Bereich zwischen 2,9 – 3,7^{23, 32, 84}.

1.4.1.1.7 Piritramid

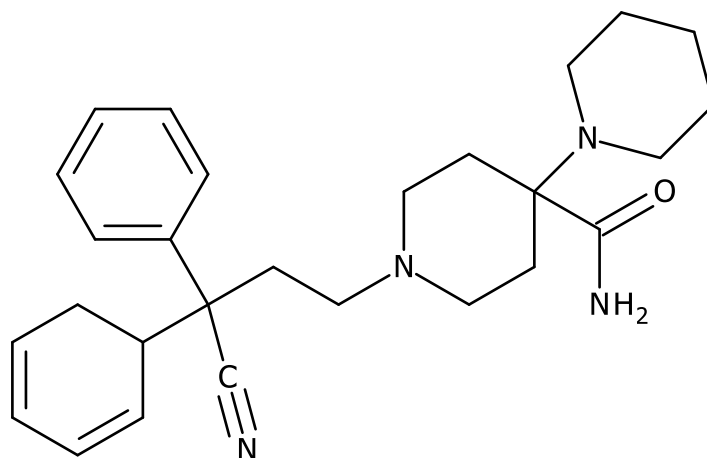


Abb. 1.11: Piritramid

Piritramid (s. Abb. 1.11) ist ein Opioidanalgetikum, das vor allem in der postoperativen und palliativen Schmerztherapie für die Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen eingesetzt wird. Es wirkt leicht euphorisierend und besitzt im Vergleich zum Morphin zwar eine geringere Wirkpotenz, aber eine längere Wirkdauer und eine kleinere Erbrechenrate. Durch Aktivierung der μ -Opioid-Rezeptoren in der Wirbelsäule und in höheren Schmerzzentren wird die Schmerzschwelle erhöht.

Während Piritramid als Injektionslösung mit einer Konzentration von 7,5 mg/ml in Deutschland das am häufigsten verwendete Opioid in der postoperativen Phase ist, hat das Medikament in anderen Ländern keine Zulassung erlangt. Auf der A1 erfolgt die Anwendung des Opioids als langsame Bolusinjektion der unverdünnten Ampulle bzw. in mit NaCl-Lösung 0,9% verdünnter Form mittels Schmerzpumpe in einer Konzentration

von 1 mg/ml als sogenannte patientenkontrollierte Analgesie (PCA). Dabei erhält der Patient eine Basisdosis seines Analgetikums über einen Perfusor kontinuierlich intravenös verabreicht und hat die Möglichkeit sich bei Bedarf per Knopfdruck selbst einen Bolus zu applizieren. Über eine Mikroprozesssteuerung können Dosen und Limits patientenindividuell angepasst und einprogrammiert werden⁷⁷.

Die wässrige Lösung des Arzneimittels hat ein pH-Optimum im sauren Bereich zwischen 2,8 bis 4,8. Bei pH-Werten > 4,8 besteht laut Hersteller die Gefahr von Ausfällungen. In der Literatur wird ein pH-Wert von 4 genannt, der nicht überschritten werden sollte^{23, 84, 87}.

1.4.1.1.8 Remifentanyl

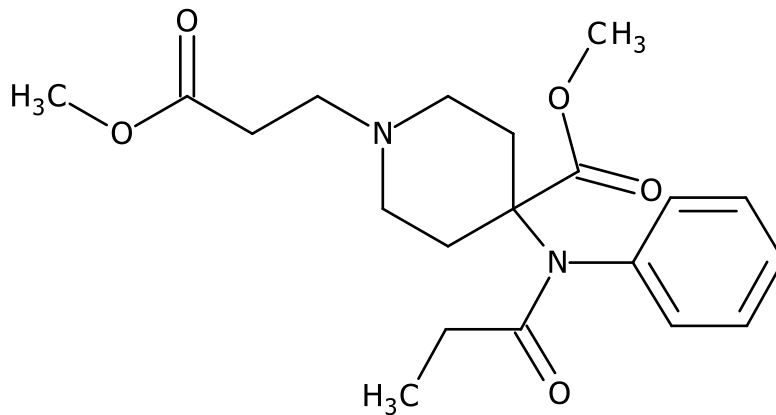


Abb. 1.12: Remifentanyl

Remifentanyl (s. Abb. 1.12) ist ein Opioid-Rezeptor-Agonist mit selektiver Wirkung am μ -Rezeptor. Im Vergleich zum Morphin besitzt es eine 200-fach stärkere Wirkpotenz, jedoch nur eine sehr geringe Halbwertszeit von wenigen Minuten. Dadurch ist es einerseits gut steuerbar und wird in der Intensivmedizin innerhalb der totalintravenösen Anästhesie (TIVA) angewendet, bei der auf die Anwendung von Lachgas verzichtet wird. Andererseits führt die kurze Halbwertszeit zu einer postoperativ ungenügenden Analgesie, da das Schmerzmittel nach der Narkose nicht nachwirkt, so dass bereits intraoperativ ein langwirksames Opioid injiziert werden sollte. Als Begleitmedikation in Kombination mit anderen Medikamenten ermöglicht Remifentanyl eine Reduktion der notwendigen Dosen an Hypnotika und Benzodiazepinen und wird häufig auch mit anderen kurzwirksamen Substanzen, wie beispielsweise Propofol, kombiniert^{62, 77}.

In Deutschland ist Remifentanyl in Durchstechflaschen als Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung in den Stärken 1, 2 und

5 mg erhältlich. Auf der A1 erfolgt die Anwendung des Opioids nach vorheriger Verdünnung mit NaCl-Lösung 0,9% auf eine Konzentration von 0,05 mg/ml als Dauerinfusion unter Verwendung einer kontrollierten Infusionspumpe zur Einleitung bzw. Aufrechterhaltung der Anästhesie. Für wässrige Lösungen des Arzneimittels wurden pH-Werte im sauren Bereich zwischen 3,3 und 4,4 gemessen⁸⁸.

1.4.1.1.9 Sufentanil

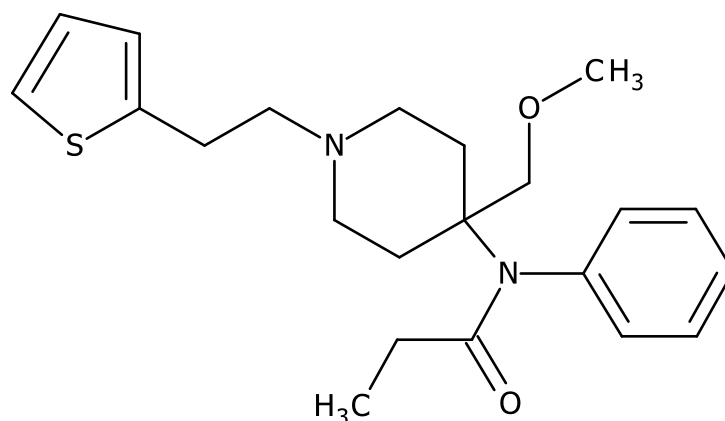


Abb. 1.13: Sufentanil

Sufentanil (s. Abb. 1.13), ein hochpotentes Opioidanalgetikum mit spezifischer Wirkung am μ -Rezeptor, wirkt etwa 700-fach stärker als Morphin. Neben der analgetischen Komponente besitzt Sufentanil außerdem eine hypnotische Wirkung. Im intensivmedizinischen Bereich wird es vor allem zur kontinuierlichen Analgosedierung eingesetzt. Als analgetische Begleitmedikation für die Langzeitsedierung wird es häufig mit einem zusätzlichen Sedativum oder Hypnotikum wie beispielsweise Propofol oder Midazolam kombiniert^{62, 77, 89}.

In Deutschland ist Sufentanil als Injektionslösung in Ampullen in den Stärken 0,05 und 0,005 mg/ml erhältlich. Auf der A1 erfolgt die Anwendung des Opioids nach vorheriger Verdünnung mit NaCl-Lösung 0,9% auf 0,005 bzw. 0,01 mg/ml als kontinuierliche Infusion mittels Perfusor. Für die in NaCl 0,9% verdünnte Lösung des Arzneimittels wird ein pH-Optimum im Bereich zwischen 4,5 bis 7,0 angegeben^{23, 80}.

1.4.1.2 Wirkstoffkombinationen

Während man früher für sogenannte Mononarkosen häufig den heutzutage obsoleten Äther einsetzte, werden in der modernen Allgemeinanästhesie überwiegend Kombina-

tionsnarkosen durchgeführt. Neben Anforderungen wie der Erzeugung von Narkose und Analgesie sollen moderne Allgemeinanästhesieverfahren die vegetativen Funktionen des Patienten möglichst wenig beeinflussen. Zu diesem Zweck werden in der Regel verschiedene Anästhetika kombiniert, wodurch sich die Wirkungen teilweise potenzieren, ohne dass dabei die Nebenwirkungen zunehmen. Eine TIVA (s. Kap. 1.4.1.1.8) wird heutzutage primär durch Kombinationen von Propofol mit Opioiden, vor allem mit Remifentanyl, durchgeführt. Auch Benzodiazepine werden zu diesem Zwecks oftmals mit Opioiden oder S-(Ketamin) kombiniert⁷⁷.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle denkbaren Zweierkombinationen getestet, die sich aus den in Kap. 1.4.1.1 beschriebenen Arzneimitteln ergeben (s. Tab. 1.2). Zusätzlich wurde anhand der gesammelten Daten und in Zusammenarbeit mit dem Oberarzt der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation eine Liste mit klinisch relevanten Mehrfachkombinationen erstellt. Dabei wurden zwischen 3 und 8 Arzneimittel aus den Bereichen Analgetika und Sedativa, die auf der Station häufig über den sogenannten Sedierungsschenkel appliziert werden, miteinander kombiniert (s. Tab. 1.3). Als Sedierungsschenkel wird häufig das mediale Lumen des ZVK genutzt, über welches neben den kontinuierlich verabreichten Katecholaminen auch Analgetika, Sedativa und gegebenenfalls weitere Arzneimittel mit einem pH-Optimum im sauren Bereich appliziert werden können¹.

1.4.2 Recherche nach vorhandenen Kompatibilitätsdaten

Die Recherche nach publizierten Kompatibilitätsdaten ergab, dass zuvor nur eine geringe Anzahl der in dieser Arbeit untersuchten Arzneimittelkombinationen analysiert wurde. Zur Kompatibilität einiger weniger Mischungen, die sich größtenteils auf Kombinationen aus lediglich 2 Arzneimitteln beschränken, existieren Daten. Diese beziehen sich jedoch überwiegend auf Methoden zur Testung der physikalischen Kompatibilität und des pH-Wertes, die potentielle larvierte Inkompatibilitäten eventuell unentdeckt lassen⁴⁷. Hinzu kommt, dass ein Großteil der verwertbaren Informationen zu Kompatibilitätsfragen aus den Vereinigten Staaten stammt. Allerdings sind dort längst nicht alle Arzneistoffe, die auf dem europäischen Markt verfügbar sind, gängig bzw. in parenteraler Form erhältlich (z.B. γ -Hydroxybuttersäure)^{32, 48}.

Tab. 1.4 zeigt die Ergebnisse der Recherche nach publizierten Kompatibilitätsdaten der untersuchten Zweierkombinationen. Das Resultat verdeutlicht, dass für viele Arzneimittelkombinationen keine Daten bezüglich der physikochemischen Kompatibilität existieren und bestätigt damit Angaben in der Literatur^{23, 26, 49, 90, 91}. Zudem wird deutlich, dass die

Ergebnisse der Kompatibilitätstestungen nicht immer übereinstimmen. Handbücher, wie der Trissel, leiten die Beurteilung der Kompatibilität bzw. Inkompatibilität aus Daten sehr unterschiedlicher Qualität ab. Für viele Studien wurden Arzneistoffe anderer Hersteller verwendet, die zwar denselben Arzneistoff enthalten, sich aber hinsichtlich der Pufferkapazität, der Salzform, der Hilfsstoffe etc. unterscheiden und somit entsprechend unterschiedliche pH-Werte aufweisen können⁴⁷. Auch die für die Untersuchungen verwendeten Arzneimittelkonzentrationen stimmen nicht mit den in dieser Arbeit verwendeten Konzentrationen überein. Um Informationen aus der Literatur hinsichtlich der Kompatibilität von Arzneimittelmischungen korrekt bewerten zu können, müssen alle in einer Studie beschriebenen Angaben betrachtet werden. Hierzu gehören neben der genauen Beschreibung der Testmethode auch die verwendeten Arzneimittel und Trägerlösungen unter Angabe des Herstellers, der verwendeten Konzentrationen und somit auch des pH-Wertes⁹². Schon kleinste Änderungen innerhalb dieser Parameter können zu entscheidenden Unterschieden in den Ergebnissen bezüglich der Kompatibilität führen. So führte beispielsweise die Untersuchung von Dopamin mit Furosemid bzw. von Ciprofloxacin in unterschiedlichen Trägerlösungen unter variablen Testbedingungen zu komplett unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Kompatibilität^{92, 93}.

Die Hersteller selbst prüfen ihre Produkte auf Kompatibilität mit anderen Arzneistoffen nur in den seltensten Fällen und empfehlen stattdessen pauschal, die Arzneimittel nur separat zu applizieren.

Tab. 1.4: Ergebnisse der Recherche nach publizierten Kompatibilitätsdaten der Zweierkombinationen.

| Arzneimittel- kombination | Ergebnisse der Recherche | | | |
|------------------------------|--------------------------|----------|--------------|---|
| | Trissel | KiK 4.0 | FI / HA | Literatur |
| CLO + DEX | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| CLO + GHB | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| CLO + KET | kompatibel | k. A. | k. A. | Christie <i>et al.</i> ⁹⁴ Nemec <i>et al.</i> ⁴⁸ Gottschalk <i>et al.</i> ⁹⁵ |
| CLO + LOR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| CLO + MID | variabel | variabel | inkompatibel | van Swart <i>et al.</i> ⁷⁰ Veggeland <i>et al.</i> ⁶⁸ Nemec <i>et al.</i> ⁴⁸ |
| CLO + PIR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| CLO + REM | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| CLO + SUF | kompatibel | k. A. | k. A. | Nemec <i>et al.</i> ⁴⁸ Gottschalk <i>et al.</i> ⁹⁵ |
| DEX + GHB | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| DEX + KET | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| DEX + LOR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| DEX + MID | k. A. | k. A. | kompatibel | / |
| DEX + PIR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| DEX + REM | kompatibel | k. A. | k. A. | Trissel <i>et al.</i> ⁹⁶ |
| DEX + SUF | kompatibel | k. A. | k. A. | Trissel <i>et al.</i> ⁹⁶ |
| GHB + KET | k. A. | k. A. | inkompatibel | / |
| GHB + LOR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| GHB + MID | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| GHB + PIR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| GHB + REM | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| GHB + SUF | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| KET + LOR | k. A. | k. A. | k. A. | / |

Fortsetzung der Tabelle auf der folgenden Seite

| Arzneimittel- kombination | Ergebnisse der Recherche | | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------|---------|---|
| | Trissel | KiK 4.0 | FI / HA | Literatur |
| KET + MID | kompatibel | k. A. | k. A. | Nemec <i>et al.</i> ⁴⁸ Pelletier <i>et al.</i> ⁹⁷ Lechner <i>et al.</i> ⁹⁸ |
| KET + PIR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| KET + REM | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| KET + SUF | kompatibel | k. A. | k. A. | Gottschalk <i>et al.</i> ⁹⁵ |
| LOR + MID | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| LOR + PIR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| LOR + REM | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| LOR + SUF | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| MID + PIR | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| MID + REM | kompatibel | inkompatibel | k. A. | v. Hintzenstern ⁹⁹ Trissel <i>et al.</i> ¹⁰⁰ |
| MID + SUF | kompatibel | inkompatibel | k. A. | Nemec <i>et al.</i> ⁴⁸ |
| PIR + REM | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| PIR + SUF | k. A. | k. A. | k. A. | / |
| REM + SUF | kompatibel | k. A. | k. A. | Trissel <i>et al.</i> ¹⁰⁰ |

Fortsetzung von Tab. 1.4

| | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| CLO: Clonidin | DEX: Dexmedetomidin | GHB: γ -Hydroxybuttersäure | KET: (S)-Ketamin |
| LOR: Lormetazepam | MID: Midazolam | PIR: Piritramid | REM: Remifentanyl |
| SUF: Sufentanyl | FI: Fachinformationen | HA: Herstellerangaben | k. A.: keine Angaben |

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die aktuelle Datenlage zum Thema Kompatibilität intravenös applizierter Analgetika und Sedativa äußerst lückenhaft ist. Die Übertragbarkeit von Studienresultaten hinsichtlich der Kompatibilität bereits analysierter Arzneimittelkombinationen auf die in dieser Arbeit untersuchten Arzneimittelmischungen ist nur bedingt möglich. Die Erhebung eigener Kompatibilitätsdaten zu den auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation häufig verwendeten Arzneimittelkombinationen mit identischen Präparaten und Konzentrationen unter möglichst stationsähnlichen Bedingungen in Bezug auf Lichteinfluss, Temperatur und Kontaktzeit ist daher sinnvoll.

1.4.3 Ergebnisse der Kompatibilitätsanalytik

Die Kombination von Arzneimitteln mittels der in Kap. 1.3.2.2.1.2 beschriebenen dynamischen *in-vitro*-Simulation einer Simultanapplikation führte zu enormen Abweichungen in der Zusammensetzung. Die Mischungsverhältnisse der einzelnen Kombinationen konnten aufgrund der notwendigen Änderungen der Flussrate zum Zeitpunkt der Probeentnahme nicht konstant aufrechterhalten werden. Daraus resultierte, dass die Arzneistoffkonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nicht mehr miteinander vergleichbar waren und eine Aussage zur Stabilität der Arzneistoffe in den unterschiedlichen Kombinationen nicht mehr möglich war. Da dieses Problem nicht gelöst werden konnte, wurde Methode B als Alternative gewählt. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich allesamt auf diese Methode.

1.4.3.1 Untersuchungen zur physikalischen Kompatibilität und Bestimmung des pH-Wertes

1.4.3.1.1 Visuelle Analytik

Insgesamt wurden 115 Mischungen visuell analysiert. Bei keiner dieser Mischungen zeigte sich eine Gasentwicklung oder Farbänderung, die mit bloßem Auge erkennbar war. Die 5 in Tab. 1.5 dargestellten Kombinationen wiesen jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlichem Ausmaße Partikel bzw. Präzipitatbildung auf.

Tab. 1.5: Kombinationen mit Präzipitatbildung.

| Kombination | Farbänderung | Gasentwicklung | Präzipitatbildung |
|-------------|--------------|----------------|-------------------|
| 10 | n.d. | n.d. | nach 15 min |
| 16 | n.d. | n.d. | nach 30 min |
| 18 | n.d. | n.d. | sofort |
| 19 | n.d. | n.d. | sofort |
| 43 | n.d. | n.d. | sofort |

n.d.: nicht detektierbar (s. Kap. 1.3.2.2.3.1)

Bei den Kombinationen 18, 19 und 43 zeigte sich direkt nach dem Zusammenmischen eine ausgeprägte Präzipitatbildung in Form lockerer Zusammenballungen (s. Abb. 1.14).

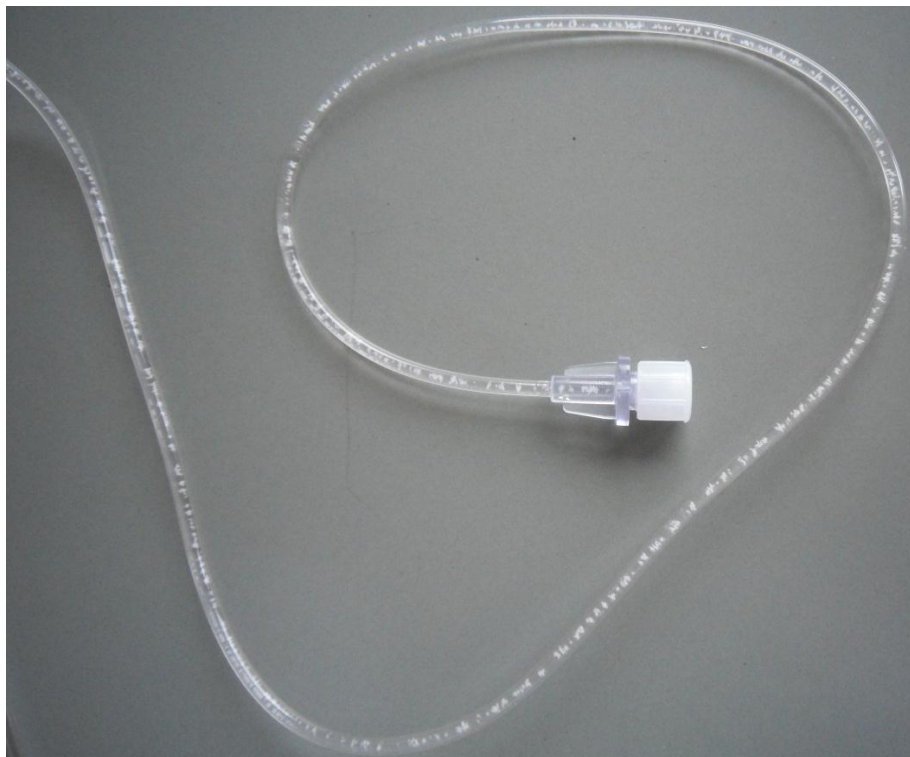


Abb. 1.14: Präzipitatbildung aufgrund einer Inkompatibilitätsreaktion von γ -Hydroxybuttersäure mit Midazolam (Kombination 18).

Die Lösungen 10 und 16 blieben optisch zunächst unverändert. Erst nach 15 Minuten war auch bei Kombination 10 die Bildung feiner, nadelförmiger Präzipitate erkennbar, deren Größe im Verlauf der Zeit zunahm. Eine mit bloßem Auge erkennbare Präzipitatbildung trat bei Kombination 16 erst nach 30 Minuten auf. Diese zeigte sich in Form kleinster Partikel, deren Größe sich über den Messzeitraum kaum änderte.

1.4.3.1.2 UV/VIS-spektralphotometrische Analytik

Die in Kap. 1.4.3.1.1 genannten Resultate werden durch die Ergebnisse der spektralphotometrischen Untersuchungen untermauert. Bei den Kombinationen 10, 16, 18, 19 und 43 zeigten sich bei einer Wellenlänge von $\lambda = 550 \text{ nm}$ Änderungen der Absorption von mehr als 0,01 Einheiten bezogen auf den Referenzwert der reinen NaCl-Lösung 0,9%. Wie in Tab. 1.6 dargestellt, korrelieren auch die Zeitpunkte des Auftretens mit den in Tab. 1.5 genannten Ergebnissen. Während die Änderung der Absorption bei den Kombinationen 18, 19 und 43 bereits zum Zeitpunkt t_0 deutlich detektierbar war, trat diese bei den Kombinationen 10 und 16 erst nach einer zeitlichen Verzögerung von 15 bzw. 30 Minuten auf. Auch das Ausmaß der Absorptionsänderung ist deutlich geringer und hängt vermutlich mit der in Kap. 1.4.3.1.1 erwähnten kleineren Partikelgröße zusammen. Alle

genannten Mischungen, die eine Änderung der Absorption bei $\lambda = 550$ nm aufwiesen, zeigten diese auch bei $\lambda = 420$ nm. Sie wiesen zwar rein optisch keine Gelbfärbung auf, zeigten aber Änderungen der Absorption um mehr als 0,04 Einheiten. Dies ist in diesem Falle jedoch nicht auf eine Verfärbung zurückzuführen, sondern auf die Bildung der Präzipitate, die auch das kurzwelligere Licht von $\lambda = 420$ nm absorbieren.

Bei keiner der anderen Mischungen zeigte sich eine Änderung der Absorption von mehr als 0,04 Einheiten bei dieser Wellenlänge. Das bedeutet, dass keine der Lösungen eine Gelbfärbung aufweist. Die Aussage seitens des Herstellers über eine mögliche Gelb- bzw. Orangefärbung bei der Mischung von Clonidin mit Midazolam, die auch in der Literatur zu finden ist, konnte für die in dieser Arbeit verwendeten Arzneimittel für keine der 3 untersuchten Konzentrationsverhältnisse bestätigt werden^{70, 86}.

Tab. 1.6: Absorptionsänderung ausgewählter Kombinationen im Zeitverlauf. Die gezeigten Werte sind MW aus 3 separaten Messungen. Die SD ist für alle Werte < 0,001 und ist daher nicht angegeben.

| Komb | WL | Änderung der Absorption* | | | | | | | | | |
|------|--------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ | t ₆ | t ₇ | t ₈ | t ₉ |
| 10 | 420 nm | 0,002 | 0,040 | 0,050 | 0,052 | 0,059 | 0,061 | 0,060 | 0,058 | 0,058 | 0,056 |
| | 550 nm | 0,002 | 0,011 | 0,013 | 0,021 | 0,022 | 0,035 | 0,036 | 0,024 | 0,025 | 0,023 |
| 16 | 420 nm | 0,003 | 0,003 | 0,077 | 0,057 | 0,127 | 0,102 | 0,111 | 0,105 | 0,084 | 0,072 |
| | 550 nm | 0,005 | 0,001 | 0,063 | 0,058 | 0,133 | 0,107 | 0,114 | 0,108 | 0,093 | 0,064 |
| 18 | 420 nm | 0,223 | 0,209 | 0,206 | 0,201 | 0,156 | 0,048 | 0,023 | 0,106 | 0,054 | 0,048 |
| | 550 nm | 0,212 | 0,204 | 0,210 | 0,204 | 0,161 | 0,051 | 0,026 | 0,105 | 0,050 | 0,045 |
| 19 | 420 nm | 0,160 | 0,142 | 0,184 | 0,167 | 0,165 | 0,149 | 0,141 | 0,168 | 0,149 | 0,181 |
| | 550 nm | 0,151 | 0,132 | 0,178 | 0,153 | 0,154 | 0,141 | 0,134 | 0,158 | 0,133 | 0,171 |
| 43 | 420 nm | 0,214 | 0,188 | 0,186 | 0,148 | 0,110 | 0,070 | 0,053 | 0,046 | 0,030 | 0,020 |
| | 550 nm | 0,202 | 0,187 | 0,191 | 0,160 | 0,111 | 0,070 | 0,050 | 0,044 | 0,027 | 0,018 |

*bezogen auf reine NaCl-Lösung 0,9% als Referenzwert WL: Wellenlänge Komb.: Kombination

1.4.3.1.3 Mikroskopische Analytik

Die Kombinationen 10, 16, 18 und 19, bei denen anhand visueller und spektralphotometrischer Analytik eine Präzipitatbildung detektiert werden konnte, wurden zusätzlich mikroskopisch untersucht, um eine Aussage über die Form und Größe der Fällungsprodukte treffen zu können. Die Verwendung eines Polarisators ermöglichte zusätzlich die Detektion kristalliner Strukturen, die auf den Bildern als hell leuchtende Objekte erkennbar sind (s. Abb. 1.16 bis Abb. 1.18), während nicht kristalline Strukturen unbeleuchtet bleiben.

1.4.3.1.3.1 Kombination 10: Dexmedetomidin und (S)-Ketamin

Das bereits mit bloßem Auge sichtbare Fällungsprodukt der Kombination 10 zeigte im Rahmen der mikroskopischen Untersuchung eine nadelförmige Ausbildung mit einer charakteristischen räumlichen Anordnung (s. Abb. 1.15). Die einzelnen Nadeln haben zum Teil eine Größe von deutlich über 50 μm . Unter Einsatz des Polarisators war erkennbar, dass es sich bei den Nadeln teilweise um kristalline Strukturen handelt, während andere Teile des Fällungsproduktes unbeleuchtet blieben und somit keine Kristallinität aufwiesen.

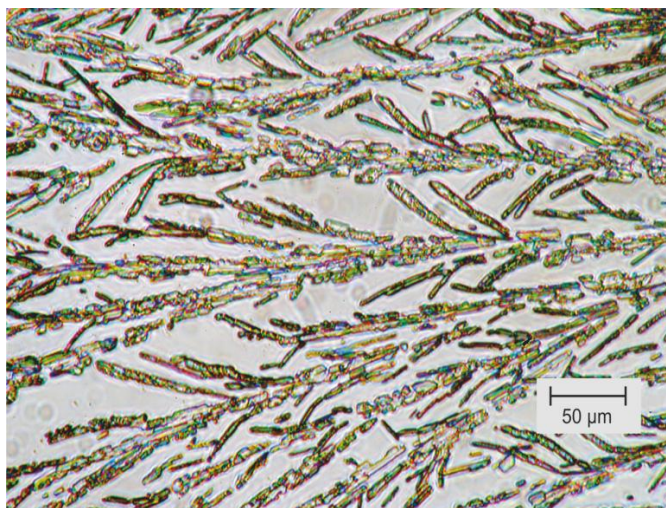


Abb. 1.15: Mikroskopische Darstellung des Fällungsproduktes in einer Mischung aus Dexmedetomidin und (S)-Ketamin (Kombination 10).

1.4.3.1.3.2 Kombination 16: γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Kombination 16 wurden nadelförmige Kristalle sichtbar, die in der Lösung gleichmäßig verteilt vorlagen. Unter Einsatz des Polarisators war erkennbar, dass es sich bei dem Fällungsprodukt um kristalline Strukturen handelt. Abb. 1.16 zeigt eine polarisationsmikroskopische Aufnahme, die zum Zeitpunkt t_2 , also 30 Minuten nach dem Mischungsvorgang, aufgenommen wurde. Die einzelnen Nadeln haben eine Größe von deutlich mehr als 100 μm .

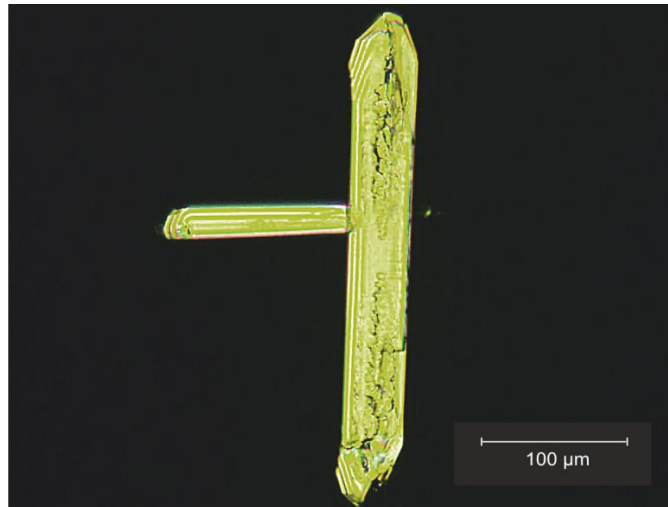


Abb. 1.16: Mikroskopische Darstellung des kristallinen Fällungsproduktes in der Mischung aus γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin (Kombination 16).

1.4.3.1.3.3 Kombination 18: γ -Hydroxybuttersäure und Midazolam

Die mikroskopische Untersuchung von Kombination 18 lieferte das in Abb. 1.17 dargestellte Ergebnis. Durch die Verwendung des Polarisators war eine Zusammenlagerung vieler kleiner Kristalle unterschiedlicher Formen erkennbar, deren Größenordnung im Bereich von ca. 10-100 μm lag. Die Gesamtgröße der Zusammenlagerungen, die bei weniger starken Vergrößerungen besser erkennbar war, lag im Bereich einiger Millimeter.

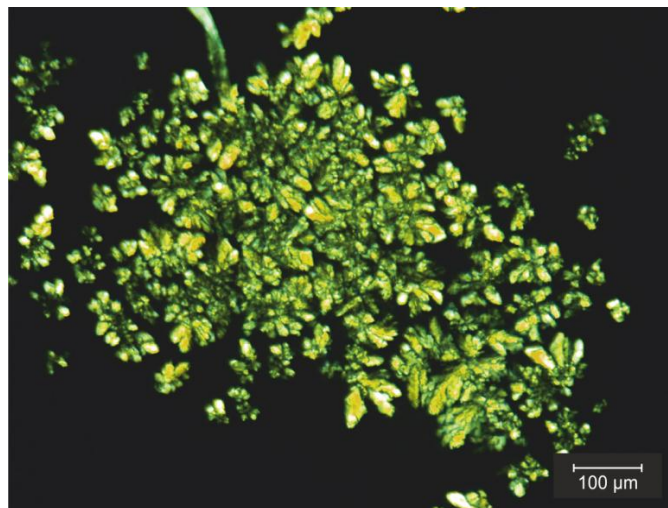


Abb. 1.17: Mikroskopische Darstellung kristalliner Fällungsprodukte in der Mischung aus γ -Hydroxybuttersäure und Midazolam (Kombination 18).

1.4.3.1.3.4 Kombination 19: γ -Hydroxybuttersäure und Piritramid

Die Fällungsprodukte in Kombination 19 waren in Bezug auf Form und Größe relativ inhomogen (s. Abb. 1.18). Es waren sowohl Teilchen mit einer Größe von wenigen Mikrometern erkennbar als auch solche, deren Durchmesser bei über 100 μm lag. Durch Einsatz des Polarisator wurden überwiegend kristalline Strukturen innerhalb des Fällungsproduktes detektiert.

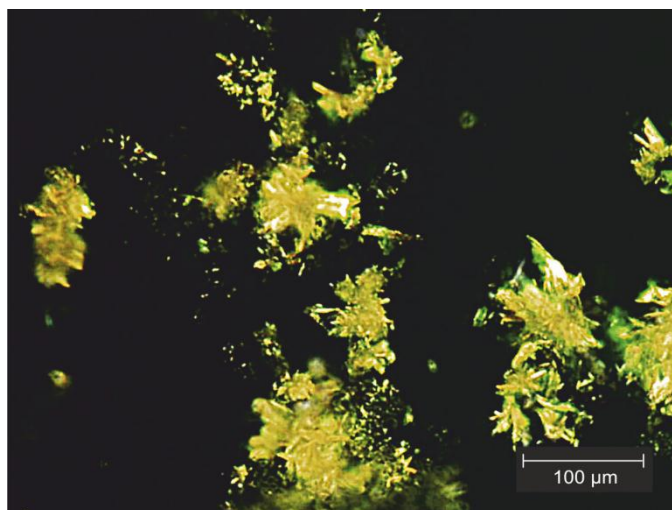


Abb. 1.18: Mikroskopische Darstellung kristalliner Fällungsprodukte in einer Mischung aus γ -Hydroxybuttersäure und Piritramid (Kombination 19).

1.4.3.1.4 Bestimmung des pH-Wertes

Die Ausgangs-pH-Werte aller untersuchten Zweier- und Mehrfachkombinationen, die direkt nach dem Zusammenmischen der einzelnen Komponenten gemessen wurden, sind in Tab. 1.7 bzw. Tab. 1.8 dargestellt.

Tab. 1.7: Ausgangs-pH-Werte der Zweierkombinationen direkt nach dem Zusammenmischen.

| Kombination | pH-Wert | Kombination | pH-Wert | Kombination | pH-Wert |
|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| (1:1) | (t₀) | (1:10) | (t₀) | (10:1) | (t₀) |
| 1 | 4,82 | 1a | 4,53 | 1b | 4,65 |
| 2 | 7,40 | 2a | 7,71 | 2b | 7,25 |
| 3 | 4,18 | 3a | 3,93 | 3b | 4,61 |
| 4 | 4,83 | 4a | 4,83 | 4b | 4,82 |
| 5 | 3,67 | 5a | 4,13 | 5b | 4,61 |
| 6 | 4,00 | 6a | 3,96 | 6b | 4,27 |
| 7 | 3,32 | 7a | 3,32 | 7b | 3,91 |
| 8 | 4,70 | 8a | 4,75 | 8b | 4,61 |
| 9 | 7,52 | 9a | 7,76 | 9b | 7,01 |
| 10 | 4,11 | - | - | - | - |
| 11 | 4,76 | 11a | 4,75 | 11b | 4,22 |
| 12 | 3,70 | 12a | 3,51 | 12b | 4,17 |
| 13 | 3,96 | 13a | 3,89 | 13b | 4,20 |
| 14 | 3,51 | 14a | 3,30 | 14b | 4,04 |
| 15 | 4,79 | 15a | 5,41 | 15b | 4,78 |
| 16 | 6,98 | - | - | - | - |
| 17 | 7,49 | 17a | 6,93 | 17b | 7,71 |
| 18 | 6,88 | - | - | - | - |
| 19 | 7,05 | - | - | - | - |
| 20 | 7,34 | 20a | 6,76 | 20b | 7,86 |
| 21 | 7,42 | 21a | 7,21 | 21b | 7,71 |
| 22 | 4,55 | 22a | 4,80 | 22b | 3,87 |
| 23 | 3,55 | 23a | 3,55 | 23b | 3,71 |
| 24 | 3,89 | 24a | 3,91 | 24b | 3,83 |
| 25 | 3,27 | 25a | 3,20 | 25b | 3,50 |
| 26 | 4,25 | 26a | 5,32 | 26b | 4,20 |
| 27 | 3,66 | 27a | 3,54 | 27b | 4,26 |
| 28 | 3,98 | 28a | 3,96 | 28b | 4,36 |
| 29 | 3,54 | 29a | 3,31 | 29b | 4,22 |
| 30 | 4,88 | 30a | 4,75 | 30b | 5,03 |
| 31 | 3,75 | 31a | 3,88 | 31b | 3,59 |

| Kombination (1:1) | pH-Wert (t₀) | Kombination (1:10) | pH-Wert (t₀) | Kombination (10:1) | pH-Wert (t₀) |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 32 | 3,43 | 32a | 3,33 | 32b | 3,46 |
| 33 | 3,69 | 33a | 4,32 | 33b | 3,54 |
| 34 | 3,95 | 34a | 3,70 | 34b | 3,97 |
| 35 | 3,96 | 35a | 4,25 | 35b | 3,95 |
| 36 | 3,43 | 36a | 4,13 | 36b | 3,30 |

Fortsetzung Tab. 1.7

Tab. 1.8: Ausgangs-pH-Werte der Mehrfachkombinationen.

| Kombination | pH-Wert (t₀) | Kombination | pH-Wert (t₀) | Kombination | pH-Wert (t₀) |
|--------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 37 | 3,77 | 38 | 3,86 | 39 | 4,02 |
| 40 | 3,84 | 41 | 3,70 | 42 | 4,08 |
| 43 | 6,74 | 44 | 3,86 | 45 | 3,85 |
| 46 | 4,18 | 47 | 4,31 | 48 | 4,23 |
| 49 | 3,95 | | | | |

Bei 9 der insgesamt 115 untersuchten Mischungen zeigten sich pH-Wert-Abweichungen von mehr als 0,5 Einheiten, die in Tab. 1.9 dargestellt sind. Diese Abweichungen traten lediglich bei Kombination 30b innerhalb des klinisch relevanten Zeitraums von 8 Stunden auf. Die 9 Mischungen beinhalten außerdem 2 Kombinationen (8 und 26b) mit pH-Wert-Abweichungen von mehr als einer Einheit nach 7 Tagen bzw. 24 Stunden.

Tab. 1.9: Änderungen der pH-Werte ausgewählter Kombinationen im Zeitverlauf.

| Kombi- nation | pH-Wert | | | | | | | | | |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ | t ₆ | t ₇ | t ₈ | t ₉ |
| 3 | 4,18 | 4,20 | 4,19 | 4,18 | 4,32 | 4,20 | 4,28 | 4,31 | 4,60 | 4,73 |
| 4a | 4,83 | - | - | - | 4,86 | - | - | 5,35 | - | - |
| 8 | 4,70 | 4,67 | 4,70 | 4,71 | 4,75 | 4,68 | 4,77 | 4,80 | 5,20 | 5,74 |
| 23a | 3,55 | - | - | - | 3,50 | - | - | 4,22 | - | - |
| 26b | 4,20 | - | - | - | 4,10 | - | - | 5,30 | - | - |
| 30 | 4,88 | 4,92 | 4,94 | 5,02 | 4,98 | 4,97 | 5,00 | 5,04 | 5,43 | 5,72 |
| 30b | 5,03 | - | - | - | 5,68 | - | - | 5,39 | - | - |
| 34a | 3,70 | - | - | - | 3,89 | - | - | 4,27 | - | - |
| 47 | 4,31 | 4,36 | 4,44 | 4,41 | 4,43 | 4,38 | 4,45 | 4,39 | 4,51 | 4,82 |

Bei keiner der 115 untersuchten Mischungen traten Abweichungen vom Ausgangs-pH-Wert von mehr als einer Einheit im klinisch relevanten Zeitraum von 8 Stunden auf. Hinsichtlich des pH-Wertes können somit alle analysierten Kombinationen als kompatibel bezeichnet werden.

1.4.3.1.5 Ergebniszusammenfassung

Vor der Durchführung der eigenen Analytik existierten zu 24 der insgesamt 36 untersuchten Zweierkombinationen weder seitens des Hersteller, noch in der Literatur, Daten bezüglich der physikochemischen Kompatibilität (s. Abb. 1.19). 8 der 12 Kombinationen, zu denen Daten verfügbar waren, wurden in der Literatur für kompatibel befunden. Die Kombination aus (S)-Ketamin und γ -Hydroxybuttersäure galt laut Herstellerfachinformation als inkompatibel. Zu den Kombinationen von Midazolam mit Clonidin, Remifentanil bzw. Sufentanil existierten hinsichtlich der Beurteilung der physikochemischen Kompatibilität widersprüchliche Angaben.

| | y-Hydroxybuttersäure | Clonidin | Dexmedetomidin | (S)-Ketamin | Lormetazepam | Midazolam | Piritramid | Remifentanyl | Sufentanil |
|----------------------|----------------------|----------|----------------|-------------|--------------|-----------|------------|--------------|------------|
| y-Hydroxybuttersäure | | ? | ? | ik | ? | ? | ? | ? | ? |
| Clonidin | ? | | ? | ko | ? | wi | ? | ? | ko |
| Dexmedetomidin | ? | ? | | ? | ? | ko | ? | ko | ko |
| (S)-Ketamin | ik | ko | ? | | ? | ko | ? | ? | ko |
| Lormetazepam | ? | ? | ? | ? | | ? | ? | ? | ? |
| Midazolam | ? | wi | ko | ko | ? | | ? | wi | wi |
| Piritramid | ? | ? | ? | ? | ? | ? | | ? | ? |
| Remifentanyl | ? | ? | ko | ? | ? | wi | ? | | ko |
| Sufentanil | ? | ko | ko | ko | ? | wi | ? | ko | |

ko: kompatibel

ik: inkompatibel

wi: widersprüchlich

Abb. 1.19: Übersicht über vorhandene Kompatibilitätsdaten aus der Literatur.

Abb. 1.20 zeigt die Ergebnisse aller analysierten Zweierkombinationen bezüglich der physikalischen Kompatibilität. Die Abb. 1.19 beschriebene Inkompatibilität in Form von Ausfällungen bei Kombination von (S)-Ketamin mit γ -Hydroxybuttersäure konnte bestätigt werden. Auch Midazolam und Piritramid ergaben in Kombination mit γ -Hydroxybuttersäure eine deutliche Präzipitatbildung, weshalb diese Mischungen als physikalisch inkompatibel bewertet wurden. Eine weitere inkompatible Arzneimittelkombination bildet die Mischung aus Dexmedetomidin und (S)-Ketamin. Die in der Literatur angegebene physikalische Kompatibilität von Clonidin mit (S)-Ketamin bzw. Sufentanil, von Dexmedetomidin mit Midazolam, Remifentanyl bzw. Sufentanil und von (S)-Ketamin mit Midazolam bzw. Sufentanil konnte ebenfalls bestätigt werden. Die in einer Studie

erfasste und in der Fachinformation von Midazolam-hameln beschriebene Gelb- bzw. Orangefärbung beim Mischen von Clonidin mit Midazolam wurde für die in dieser Arbeit verwendeten Produkte und Chargen nicht detektiert^{70, 86}. Die Kombination der beiden Arzneistoffe wurde somit als physikalisch kompatibel beurteilt. Dies gilt ebenfalls für die Kombinationen von Midazolam mit Remifentanyl bzw. Sufentanyl, die in der Literatur teilweise als inkompatibel beschrieben sind⁹⁹.

| | y-Hydroxybuttersäure | Clonidin | Dexmedetomidin | (S)-Ketamin | Lormetazepam | Midazolam | Piritramid | Remifentanyl | Sufentanyl |
|----------------------|----------------------|----------|----------------|-------------|--------------|-----------|------------|--------------|------------|
| y-Hydroxybuttersäure | | ko | ko | ik | ko | ik | ik | ko | ko |
| Clonidin | ko | | ko | ko | ko | ko | ko | ko | ko |
| Dexmedetomidin | ko | ko | | ik | ko | ko | ko | ko | ko |
| (S)-Ketamin | ik | ko | ik | | ko | ko | ko | ko | ko |
| Lormetazepam | ko | ko | ko | ko | | ko | ko | ko | ko |
| Midazolam | ik | ko | ko | ko | ko | | ko | ko | ko |
| Piritramid | ik | ko | ko | ko | ko | ko | | ko | ko |
| Remifentanyl | ko | ko | ko | ko | ko | ko | ko | | ko |
| Sufentanyl | ko | ko | ko | ko | ko | ko | ko | ko | |

ko: Kompatibel ik: inkompatibel

Abb. 1.20: Physikalische Kompatibilität der untersuchten Zweierkombinationen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich durch die Bestimmung des pH-Wertes und durch visuelle und physikalische Kompatibilitätstestung 4 der insgesamt 36 untersuchten Zweierkombinationen als inkompatibel erwiesen. Lediglich die Inkompatibilität von γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin war zuvor bekannt. Die restlichen 32 Kombi-

nationen zeigten weder pH-Wert-Abweichungen über die festgelegten Grenzen hinaus, noch waren Farbänderung, Gasentwicklung, Trübung oder Präzipitatbildung erkennbar. Sie wurden somit als physikalisch kompatibel bewertet. Unter den Mehrfachkombinationen erwies sich lediglich die Kombination 43 aufgrund der Präzipitatbildung als physikalisch inkompatibel. Die Mischungen 37 - 42 und 44 - 49 zeigten weder pH-Wert-Abweichungen über die festgelegten Grenzen hinaus, noch waren Farbänderung, Gasentwicklung, Trübung oder Präzipitatbildung erkennbar. Sie wurden somit als physikalisch kompatibel bewertet.

Unter insgesamt 49 analysierten Arzneimittelkombinationen wurden 5 physikalisch inkompatible Mischungen (10, 16, 18, 19 43) detektiert. Die restlichen 44 Kombinationen wurden als physikalisch kompatibel bewertet.

1.4.3.2 Untersuchungen zur chemischen Stabilität und Kompatibilität

1.4.3.2.1 Ergebnisse der Validierung und Kalibrierung

Die Ergebnisse der Kalibrierungen der 8 HPLC-analytisch vermessenen Arzneistoffe sind in Tab. 1.10 dargestellt. Bezüglich der Präzision und der Richtigkeit ergaben sich für die gewählte HPLC-Methode für alle Arzneistoffe Variationskoeffizienten mit Werten < 2%. Die Methode wird somit für geeignet befunden.

Tab. 1.10: Ergebnisse der Kalibrierungen der einzelnen Arzneistoffe (HPLC-Methode s. Kap. 1.3.2.2.4.1).

| Arzneistoff | Messkonzentration (mg/ml) | Kalibrierbereich (mg/ml) | Korrelations- koeffizient |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Clonidin | 0,015 | 0,0075 - 0,03 | > 0,99 |
| Dexmedetomidin | 0,02 | 0,005 - 0,03 | > 0,99 |
| (S)-Ketamin | 25 | 2,5 - 25,0 | 0,99 |
| Lormetazepam | 0,12 | 0,025 - 0,15 | > 0,99 |
| Midazolam | 3,6 | 1,25 - 4,0 | > 0,99 |
| Piritramid | 1,0 | 0,5 - 2,0 | > 0,99 |
| Remifentanyl | 0,05 | 0,01 - 0,1 | > 0,99 |
| Sufentanyl | 0,03 | 0,005 - 0,04 | > 0,99 |

1.4.3.2.2 Stabilität der Arzneistofflösungen

Für die Untersuchung der chemischen Stabilität der einzelnen Arzneistofflösungen über einen Zeitraum von insgesamt 7 Tagen wurde die in Kap. 1.3.2.2.4.1 beschriebene HPLC-Methode verwendet, die für die einzelnen Arzneistoffe zu folgenden Retentionszeiten führte:

| Arzneistoff | Zeit (min) |
|--------------------|-------------------|
| Clonidin | 6,6 |
| (S)-Ketamin | 12,4 |
| Remifentanyl | 23,4 |
| Dexmedetomidin | 25,5 |
| Piritramid | 27,7 |
| Midazolam | 29,8 |
| Sufentanyl | 34,6 |
| Lormetazepam | 42,3 |

Bei der Vermessung des Midazolams ergab sich zusätzlich ein zweites Signal mit einer Retentionszeit von 18,8 Minuten bzw. einer relativen Retentionszeit von 0,63 Minuten (s. Abb. 1.30) bezogen auf den Hauptpeak. Dieses Signal wird vermutlich durch eine Verunreinigung des Midazolams verursacht. Im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) sind 9 mögliche Verunreinigungen für den Arzneistoff aufgelistet, wobei 1-Des[(diethylamino)ethyl]flurazepam (Verunreinigung F) mit einer relativen Retentionszeit von 0,7 mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Signal verantwortlich ist. Eine andere Möglichkeit ist, dass der zusätzliche Peak durch die ringoffene Form des Midazolams verursacht wird, die vor allem bei niedrigen pH-Werten teilweise vorliegt. In der Literatur wird ein Wert von 0,6 für die relative Retentionszeit dieses Peaks angegeben^{101, 102}. Da der pH-Wert vor der Verwendung des Fließmittels stets exakt auf denselben Wert eingestellt wurde und somit eine reproduzierbare Integration des Hauptpeaks gewährleistet war, ist der zweite Peak unproblematisch.

Die Abb. 1.21 bis Abb. 1.28 zeigen die Konzentrations-Zeit-Verläufe der einzelnen Arzneistoffe über einen Zeitraum von 7 Tagen. Bis auf Sufentanyl (s. Abb. 1.28) sind alle Arzneistoffe in den Perfusorspritzen bei Raumtemperatur und ohne Lichtschutz über den gesamten Messzeitraum stabil. Während die Konzentration an Sufentanyl nach 24 Stunden noch bei über 99% der Ausgangskonzentration lag, sank diese auf 85,0% an Tag 4

bzw. 77,9% an Tag 7. Die chemische Stabilität für diesen Arzneistoff beträgt daher maximal 24 Stunden. Da zur Bewertung der Kompatibilität des Arzneistoffs in Kombination mit anderen Pharmaka ein klinisch relevanter Zeitraum von 8 Stunden festgelegt wurde, ist eine Stabilität von 24 Stunden ausreichend und stellt für die spätere Beurteilung kein Problem dar.

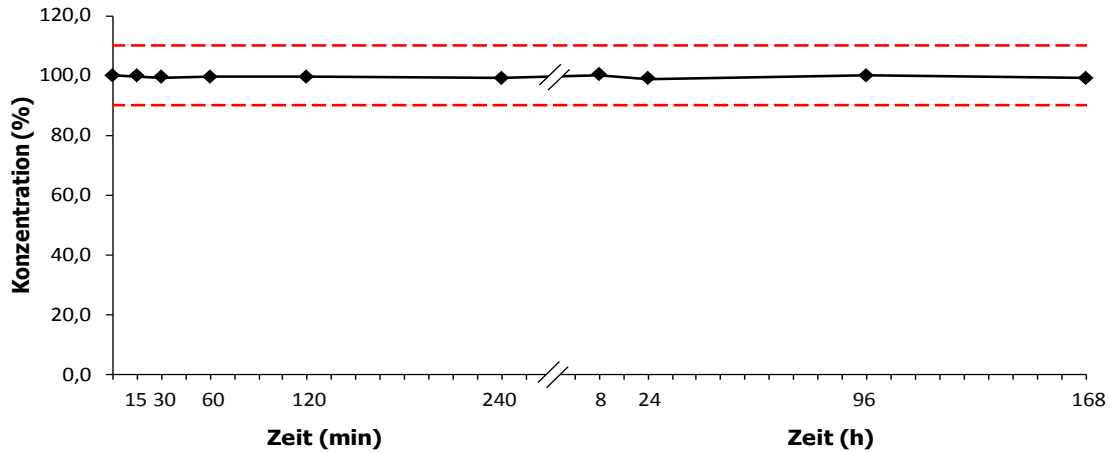


Abb. 1.21: Chemische Stabilität von Clonidin über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW aus 3 separaten Messungen. Die SD beträgt für alle Werte maximal 1% und ist daher nicht abgebildet.

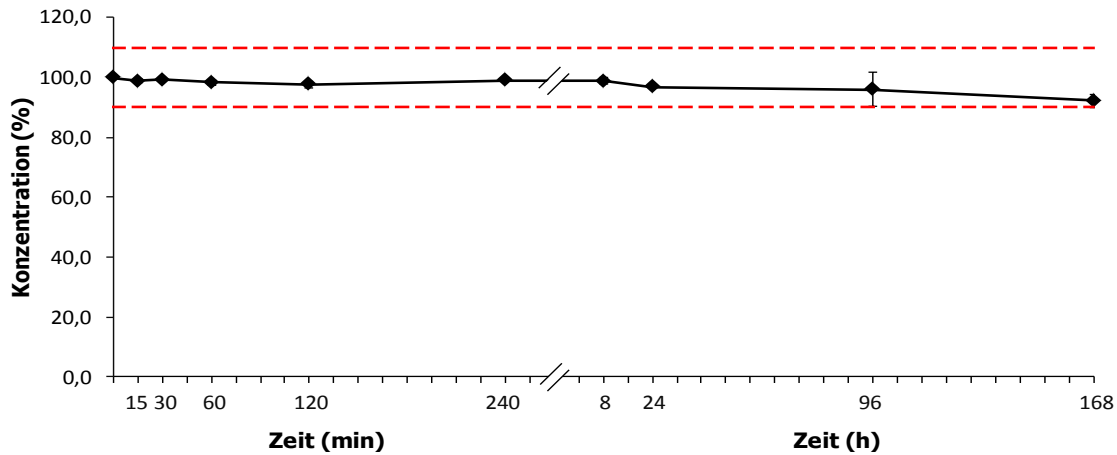


Abb. 1.22: Chemische Stabilität von Dexmedetomidin über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW ± SD aus 3 separaten Messungen.

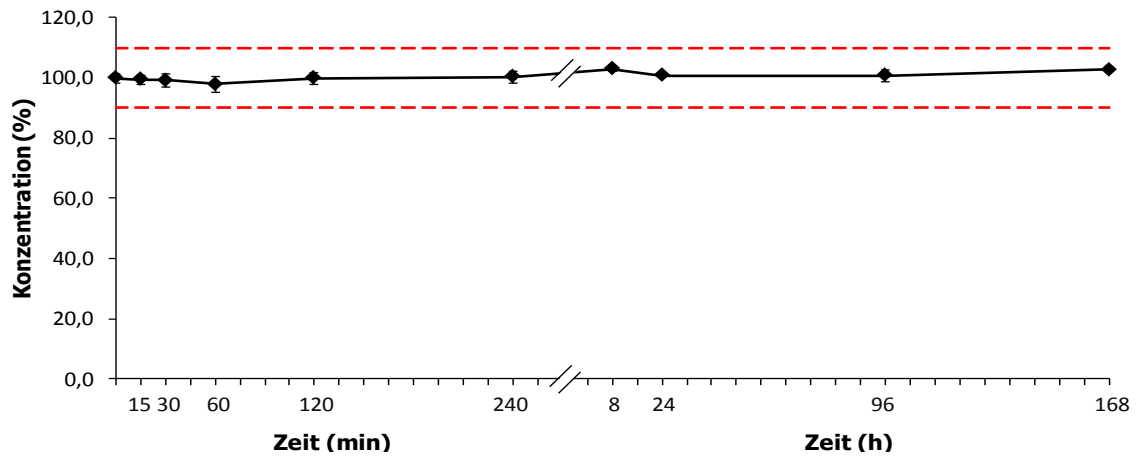


Abb. 1.23: Chemische Stabilität von (S)-Ketamin über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW \pm SD aus 3 separaten Messungen.

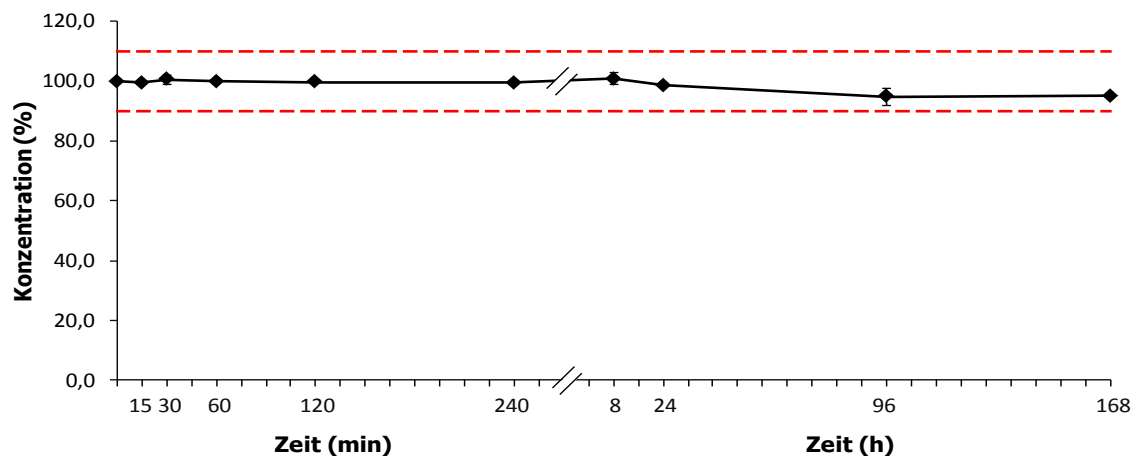


Abb. 1.24: Chemische Stabilität von Lormetazepam über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW \pm SD aus 3 separaten Messungen.

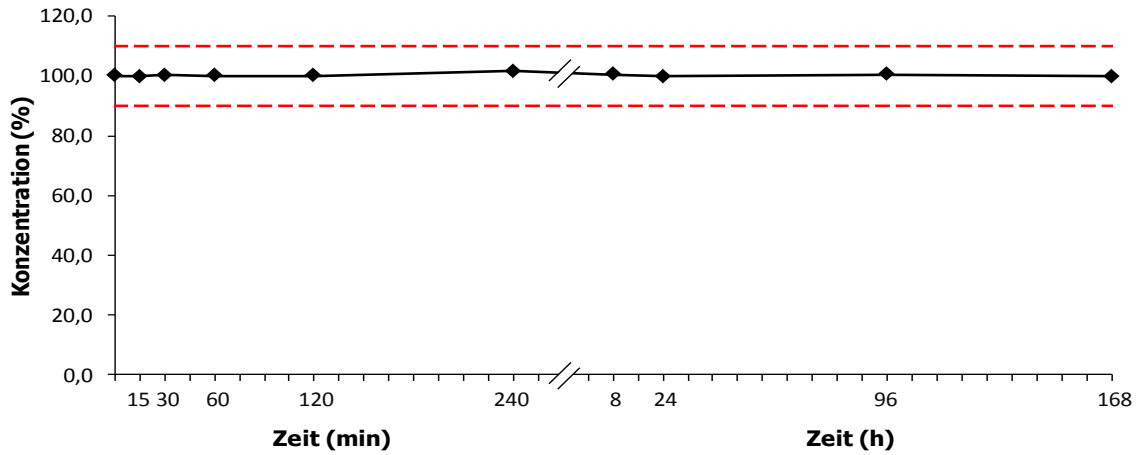


Abb. 1.25: Chemische Stabilität von Midazolam über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW aus 3 separaten Messungen. Die SD beträgt für alle Werte maximal 1% und ist daher nicht abgebildet.

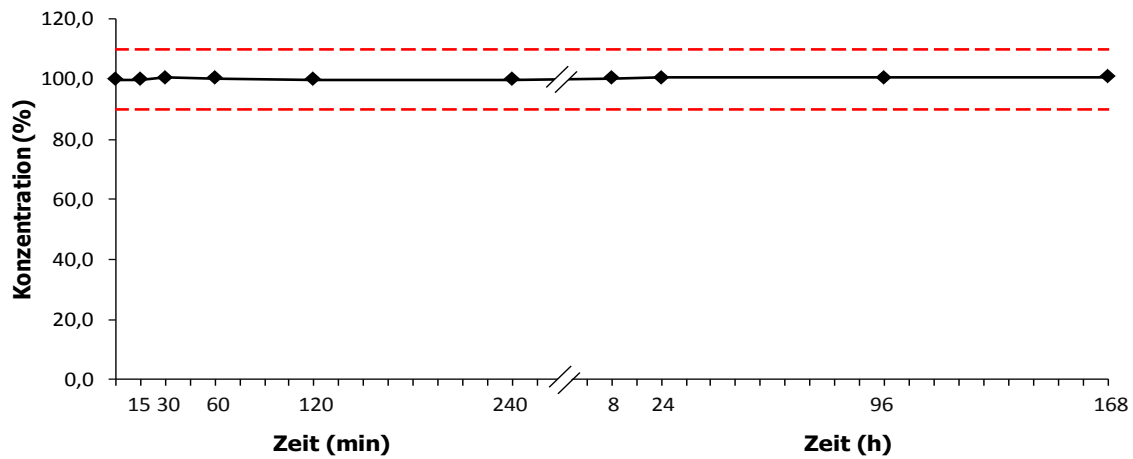


Abb. 1.26: Chemische Stabilität von Piritramid über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW aus 3 separaten Messungen. Die SD beträgt für alle Werte maximal 1% und ist daher nicht abgebildet.

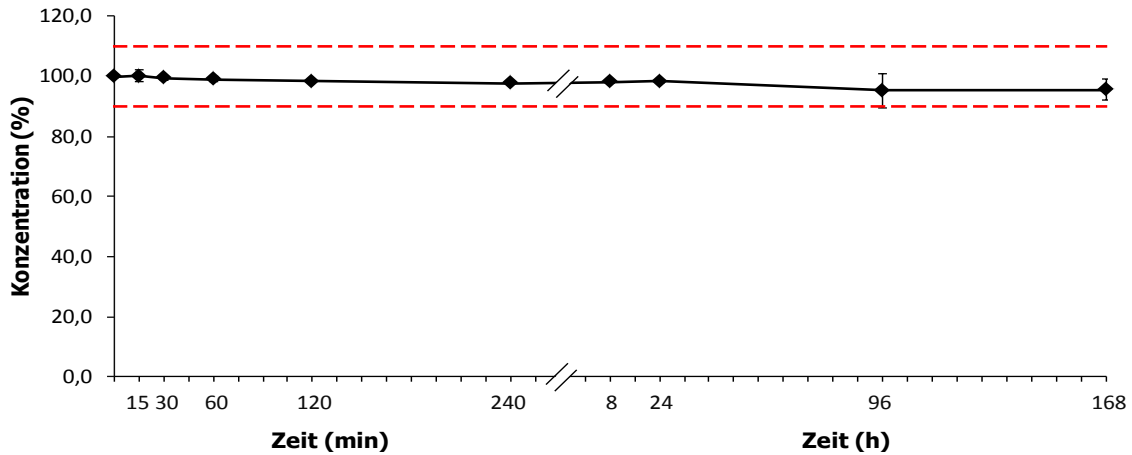


Abb. 1.27: Chemische Stabilität von Remifentanyl über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW ± SD aus 3 separaten Messungen.

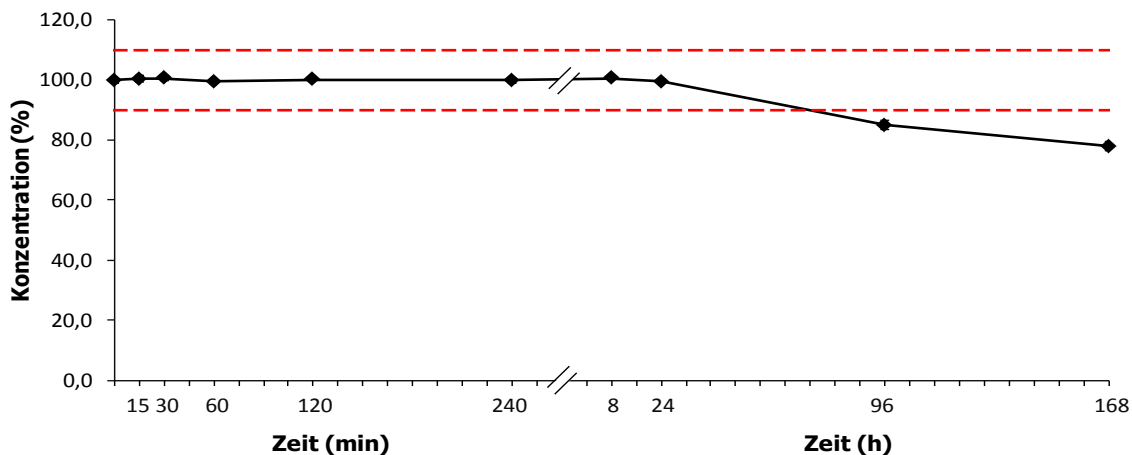


Abb. 1.28: Chemische Stabilität von Sufentanyl über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW ± SD aus 3 separaten Messungen.

1.4.3.2.2.1 Zweierkombinationen

Die Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe aller vermessenen Zweierkombinationen sind in Tab. 1.11 dargestellt. Die Anfangskonzentrationen, die zum Zeitpunkt t_0 gemessen wurden, entsprechen jeweils 100%. Alle weiteren Konzentrationen beziehen sich auf diesen Ausgangswert. Der Abgleich dieses Anfangswertes mit dem Wert für die entsprechende Konzentration aus der Kalibrierung wurde für alle Arzneistoffe in jeder Mischung durchgeführt. Die Abweichungen lagen allesamt unter 2%. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass keine Konzentrationsverluste einzelner Arzneistoffe, die möglicherweise bereits während des Mischungsvorganges auftraten, unberücksichtigt blieben.

Tab. 1.11: Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe innerhalb der Zweierkombinationen. Die gezeigten Werte sind MW \pm SD aus drei separaten Messungen.

| Kombination | | Arzneistoffkonzentrationen (%) | | | | | | | | | |
|-------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ | t ₆ | t ₇ | t ₈ | t ₉ |
| 3 | Clo | 100,0 \pm 0,2 | 100,1 \pm 0,1 | 100,5 \pm 0,2 | 100,6 \pm 0,3 | 101,2 \pm 0,1 | 101,2 \pm 0,2 | 102,1 \pm 0,4 | 101,9 \pm 0,3 | 102,2 \pm 0,5 | 102,5 \pm 0,7 |
| | Esk | 100,0 \pm 0,2 | 99,9 \pm 0,2 | 99,9 \pm 0,3 | 100,1 \pm 0,1 | 98,3 \pm 3,0 | 100,7 \pm 0,0 | 101,0 \pm 0,4 | 100,7 \pm 0,2 | 100,7 \pm 0,1 | 100,7 \pm 0,2 |
| 4 | Clo | 100,0 \pm 0,4 | 99,8 \pm 0,1 | 100,0 \pm 0,2 | 99,7 \pm 0,2 | 99,5 \pm 0,1 | 99,5 \pm 0,1 | 99,5 \pm 0,3 | 98,6 \pm 0,2 | 97,7 \pm 0,1 | 96,6 \pm 0,4 |
| | Lor | 100,0 \pm 0,3 | 99,4 \pm 0,1 | 99,3 \pm 0,2 | 98,9 \pm 0,1 | 98,4 \pm 0,1 | 97,5 \pm 0,1 | 96,1 \pm 0,1 | 92,6 \pm 0,1 | 81,6 \pm 0,1 | 75,4 \pm 0,1 |
| 5 | Clo | 100,0 \pm 3,5 | 99,6 \pm 0,5 | 99,3 \pm 0,5 | 95,9 \pm 2,2 | 97,7 \pm 0,9 | 97,7 \pm 0,1 | 97,6 \pm 1,4 | 97,5 \pm 0,3 | 91,2 \pm 1,7 | 79,7 \pm 4,8 |
| | Mid | 100,0 \pm 0,4 | 98,0 \pm 2,1 | 99,0 \pm 1,5 | 96,9 \pm 2,1 | 96,5 \pm 1,9 | 97,9 \pm 0,9 | 97,3 0,8 | 98,6 \pm 0,6 | 98,3 \pm 1,9 | 94,5 \pm 0,9 |
| 6 | Clo | 100,0 \pm 0,6 | 99,2 \pm 0,6 | 98,1 \pm 1,3 | 98,6 \pm 0,1 | 98,6 \pm 0,8 | 98,9 \pm 0,1 | 97,5 \pm 1,4 | 98,7 \pm 1,7 | 98,7 \pm 0,4 | 96,8 \pm 1,1 |
| | Piri | 100,0 \pm 0,3 | 100,0 \pm 0,9 | 99,7 \pm 0,8 | 99,7 \pm 0,5 | 99,7 \pm 0,6 | 100,3 \pm 0,2 | 100,1 \pm 0,2 | 100,7 \pm 0,7 | 100,1 \pm 0,1 | 99,0 \pm 0,3 |
| 8 | Clo | 100,0 \pm 0,3 | 99,6 \pm 1,1 | 101,8 \pm 0,4 | 102,8 \pm 2,3 | 99,4 \pm 0,3 | 102,7 \pm 1,5 | 101,7 \pm 2,5 | 102,7 \pm 0,5 | 100,3 \pm 0,4 | 99,3 \pm 0,5 |
| | Suf | 100,0 \pm 0,9 | 99,5 \pm 1,5 | 101,6 \pm 2,2 | 92,9 \pm 3,2 | 90,0 \pm 1,5 | 85,9 \pm 0,9 | 82,6 \pm 1,8 | 64,3 \pm 0,6 | 26,7 \pm 0,3 | 14,8 \pm 0,7 |
| 10 | Dex | 100,0 \pm 1,1 | 100,6 \pm 0,4 | 101,5 \pm 1,2 | 100,2 \pm 0,9 | 99,6 \pm 0,9 | 100,4 \pm 1,5 | 102,4 \pm 0,2 | 101,9 \pm 1,0 | 102,7 \pm 1,7 | 101,4 \pm 0,4 |
| | Esk | 100,0 \pm 0,2 | 99,9 \pm 0,2 | 98,2 \pm 1,3 | 100,4 \pm 0,1 | 100,8 \pm 0,1 | 100,9 \pm 0,3 | 101,1 \pm 0,2 | 101,1 \pm 0,3 | 101,2 \pm 0,1 | 101,7 \pm 0,1 |
| 11 | Dex | 100,0 \pm 0,5 | 99,1 \pm 0,2 | 100,3 \pm 0,7 | 100,4 \pm 0,2 | 99,2 \pm 0,6 | 98,4 \pm 0,1 | 97,2 \pm 0,1 | 92,0 \pm 0,6 | 65,5 \pm 0,4 | 55,5 \pm 1,5 |
| | Lor | 100,0 \pm 0,3 | 99,6 \pm 0,1 | 99,7 \pm 0,3 | 99,2 \pm 0,1 | 98,7 \pm 0,1 | 97,7 \pm 0,1 | 96,6 \pm 0,6 | 92,3 \pm 0,2 | 81,5 \pm 0,3 | 75,7 \pm 0,2 |
| 12 | Dex | 100,0 \pm 0,4 | 100,1 \pm 0,5 | 99,4 \pm 0,7 | 99,5 \pm 0,7 | 100,6 \pm 0,6 | 99,1 \pm 0,6 | 101,2 \pm 0,8 | 100,9 \pm 1,7 | 102,4 \pm 2,8 | 98,7 \pm 0,9 |
| | Mid | 100,0 \pm 0,6 | 100,0 \pm 0,5 | 99,3 \pm 0,8 | 98,9 \pm 0,8 | 100,9 \pm 0,4 | 98,6 \pm 0,1 | 100,3 \pm 0,4 | 100,7 \pm 0,6 | 100,7 \pm 1,1 | 96,2 \pm 0,8 |
| 13 | Dex | 100,0 \pm 1,3 | 99,0 \pm 1,3 | 102,2 \pm 1,0 | 101,2 \pm 1,6 | 100,9 \pm 1,7 | 100,0 \pm 1,4 | 100,2 \pm 0,9 | 99,6 \pm 0,3 | 99,9 \pm 0,1 | 99,3 \pm 0,2 |
| | Pir | 100,0 \pm 0,4 | 99,7 \pm 0,1 | 99,4 \pm 0,2 | 99,1 \pm 0,1 | 99,0 \pm 0,1 | 99,5 \pm 1,0 | 98,7 \pm 0,7 | 99,4 \pm 1,0 | 99,9 \pm 1,0 | 98,8 \pm 0,3 |
| 15 | Dex | 100,0 \pm 0,9 | 91,5 \pm 1,8 | 92,1 \pm 0,7 | 92,3 \pm 0,8 | 91,1 \pm 0,7 | 91,0 \pm 1,6 | 91,1 \pm 1,2 | 92,3 \pm 0,3 | 78,0 \pm 1,0 | 15,9 \pm 0,3 |
| | Suf | 100,0 \pm 0,7 | 97,7 \pm 0,3 | 97,3 \pm 0,2 | 97,2 \pm 0,2 | 97,8 \pm 1,1 | 96,9 \pm 0,3 | 95,6 \pm 0,3 | 90,7 \pm 0,6 | 72,6 \pm 0,6 | 30,6 \pm 1,4 |

| Kombination | | Arzneistoffkonzentrationen (%) | | | | | | | | | |
|-------------|------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ | t ₆ | t ₇ | t ₈ | t ₉ |
| 22 | Esk | 100,0 ± 0,3 | 100,4 ± 0,2 | 100,1 ± 0,7 | 100,6 ± 0,2 | 100,3 ± 0,2 | 100,4 ± 0,2 | 100,9 ± 0,1 | 100,9 ± 0,2 | 100,9 ± 0,2 | 100,9 ± 0,1 |
| | Lor | 100,0 ± 0,2 | 100,2 ± 0,3 | 101,0 ± 0,7 | 99,6 ± 0,2 | 99,5 ± 0,2 | 99,3 ± 0,2 | 98,7 ± 0,1 | 95,8 ± 0,4 | 85,5 ± 0,1 | 75,1 ± 0,1 |
| 23 | Esk | 100,0 ± 0,4 | 99,2 ± 0,3 | 99,8 ± 0,4 | 100,1 ± 0,2 | 99,5 ± 0,7 | 100,2 ± 0,1 | 99,9 ± 0,3 | 100,0 ± 0,2 | 100,5 ± 0,1 | 100,3 ± 0,3 |
| | Mid | 100,0 ± 0,1 | 99,5 ± 1,1 | 100,7 ± 0,6 | 100,7 ± 0,1 | 101,1 ± 0,6 | 102,6 ± 1,2 | 101,6 ± 0,2 | 101,4 ± 0,2 | 101,2 ± 0,1 | 100,2 ± 0,1 |
| 28 | Lor | 100,0 ± 0,4 | 99,8 ± 0,1 | 99,7 ± 0,3 | 100,6 ± 0,4 | 99,7 ± 0,4 | 98,4 ± 0,1 | 97,6 ± 0,2 | 94,2 ± 0,2 | 84,5 ± 0,2 | 78,7 ± 0,3 |
| | Piri | 100,0 ± 0,4 | 98,3 ± 0,8 | 98,9 ± 0,5 | 96,2 ± 0,9 | 96,1 ± 0,2 | 96,6 ± 0,3 | 96,2 ± 0,2 | 95,4 ± 0,2 | 95,8 ± 0,2 | 96,1 ± 0,1 |
| 30 | Lor | 100,0 ± 0,1 | 100,2 ± 0,1 | 100,3 ± 0,1 | 100,1 ± 0,1 | 101,0 ± 1,0 | 99,4 ± 0,2 | 98,6 ± 0,1 | 97,0 ± 0,2 | 91,7 ± 0,1 | 87,0 ± 0,1 |
| | Suf | 100,0 ± 0,6 | 99,1 ± 0,1 | 98,6 ± 0,7 | 98,7 ± 0,1 | 99,4 ± 1,1 | 98,3 ± 0,2 | 97,6 ± 0,1 | 93,8 ± 0,2 | 80,6 ± 1,2 | 63,2 ± 0,2 |
| 33 | Mid | 100,0 ± 0,4 | 100,4 ± 4,0 | 103,2 ± 1,1 | 103,3 ± 1,4 | 103,4 ± 1,1 | 101,0 ± 4,2 | 102,4 ± 1,2 | 103,8 ± 1,5 | 103,2 ± 0,5 | 100,2 ± 0,1 |
| | Suf | 99,7 ± 1,5 | 99,3 ± 1,1 | 98,9 ± 1,2 | 101,1 ± 0,3 | 100,8 ± 0,2 | 101,0 ± 4,3 | 102,6 ± 0,8 | 99,2 ± 0,0 | 99,4 ± 2,1 | 96,9 ± 0,7 |

Fortsetzung von Tabelle 1.11

Clo: Clonidin Dex: Dexmedetomidin Esk: (S)-Ketamin Lor: Lormetazepam Mid: Midazolam
 Pir: Pir tramid Suf: Sufentanil

Von den 15 in Kap. 1.3.2.2.4.1 aufgezählten Zweierkombinationen, die HPLC-analytisch untersucht wurden, konnten 14 Kombinationen als chemisch kompatibel bewertet werden. D.h. die Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe in diesen Lösungen blieben im klinisch relevanten Zeitraum von mindestens 8 Stunden innerhalb des in Kap. 1.3.2.2.4.1 festgelegten Grenzbereichs von 90 - 110%.

Lediglich die Mischung aus Clonidin und Sufentanil, deren Konzentrationen in Abb. 1.29 graphisch dargestellt sind, wies eine deutliche Instabilität auf. Während Clonidin über den gesamten Messzeitraum stabil blieb, sank die Konzentration von Sufentanil in dieser Mischung bereits nach 2 Stunden auf den Grenzwert von 90%, der bereits nach 4 Stunden deutlich unterschritten war. Die Mischung ist folglich maximal 2 Stunden stabil, entspricht nicht den Anforderungen und ist somit als chemisch inkompatibel anzusehen.

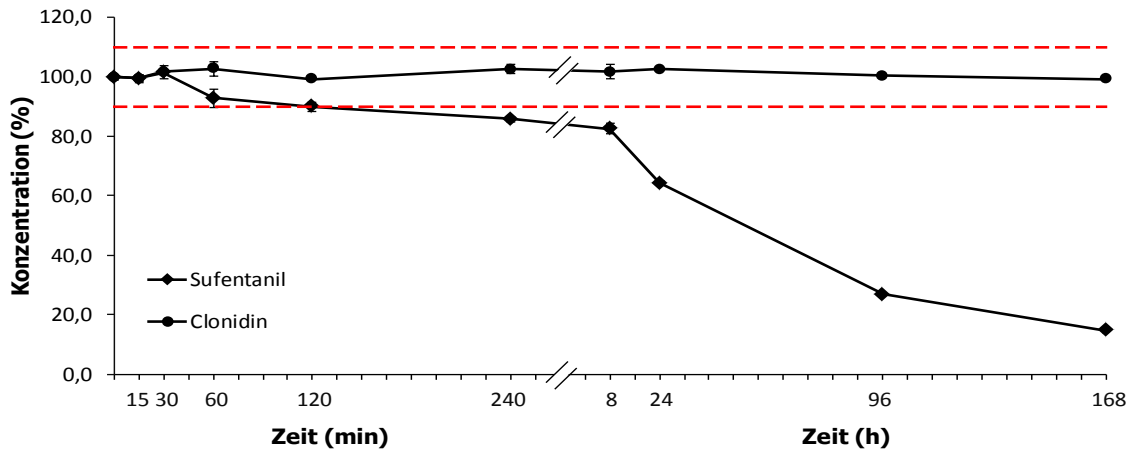


Abb. 1.29: Chemische Stabilität der Kombination aus Clonidin und Sufentanil über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW \pm SD aus 3 separaten Messungen.

Auffällig war außerdem, dass Lormetazepam, welches in 5 der HPLC-analytisch vermessenen Kombinationen (4, 11, 22, 28, 30) enthalten war, nach einer gewissen Lagerungszeit instabil wurde. Zwar waren alle untersuchten Zweierkombinationen mit Lormetazepam für mindestens 24 Stunden stabil und somit chemisch kompatibel, jedoch sank die Konzentration von Lormetazepam in allen Fällen nach 4 bzw. 7 Tagen deutlich unter die Grenze von 90%. Auch die Konzentration an Dexmedetomidin sank in den Kombinationen 11 und 15 nach 4 Tagen erheblich, während es in anderen Kombinationen (10, 12, 13) über den gesamten Zeitraum von 7 Tagen stabil blieb.

1.4.3.2.2 Mehrfachkombinationen

Trotz der teilweise hohen Anzahl an gemeinsam vermessenen Arzneistoffen (maximal 8) konnten die Peaks ausreichend voneinander getrennt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen bei der Vermessung ergaben sich für die einzelnen Arzneistoffe zwar deutliche Unterschiede in der Höhe der Detektorsignale, jedoch konnten alle Arzneistoffe reproduzierbar detektiert und die dazugehörigen Peakflächen entsprechend integriert werden. Abb. 1.30 zeigt ein repräsentatives Chromatogramm der Kombination 48, in der 6 Arzneistoffe enthalten sind.

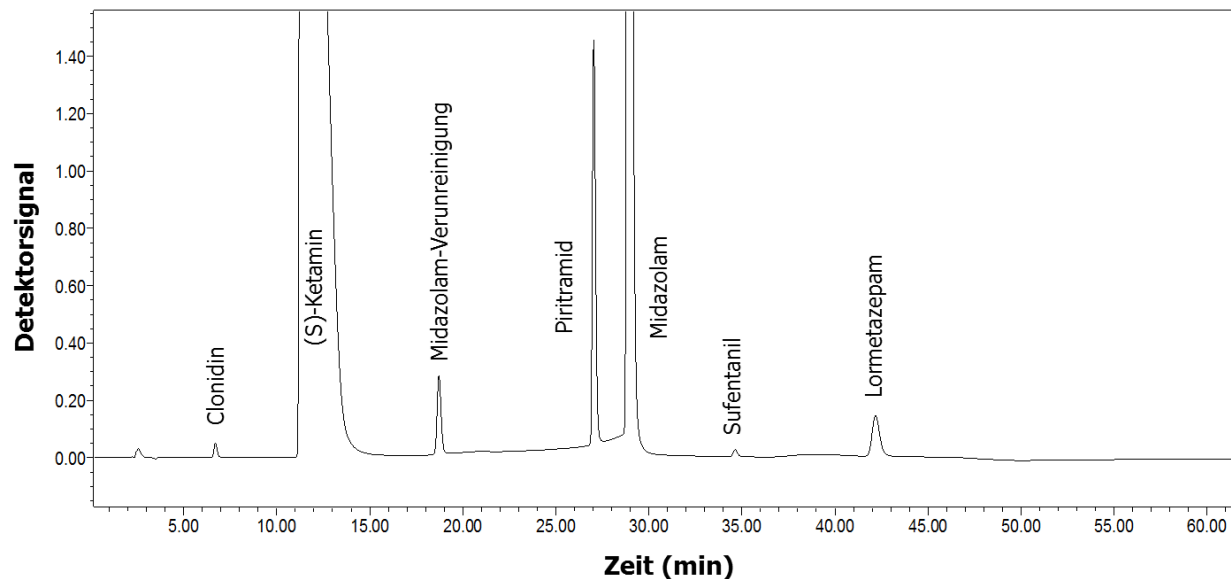


Abb. 1.30: Repräsentatives Chromatogramm für die Arzneimittelkombination 48 bei einer Detektionswellenlänge von $\lambda = 210$ nm. HPLC-Methode s. Kap. 1.3.2.2.4.1.

Alle 6 Dreierkombination, die HPLC-analytisch untersucht wurden (s. Kap. 1.3.2.2.4.1), sind chemisch kompatibel. In 4 der Kombinationen sind jeweils alle 3 Arzneistoffe über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen stabil. Die Kombinationen 39 und 42 sind lediglich über einen Zeitraum von 24 Stunden stabil, da die Konzentrationen an Lormetazepam die Grenze von 90% nach 4 bzw. 7 Tagen deutlich unterschreiten. Die Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe sind in Tab. 1.12 dargestellt.

Tab. 1.12: Arzneistoffkonzentrationen der Dreierkombinationen. Die gezeigten Werte sind MW \pm SD aus drei separaten Messungen.

| Kombination | | Arzneistoffkonzentrationen (%) | | | | | | | | | |
|-------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ | t ₆ | t ₇ | t ₈ | t ₉ |
| 37 | Clo | 100,0 \pm 0,6 | 98,4 \pm 0,1 | 99,8 \pm 0,9 | 99,1 \pm 0,8 | 99,9 \pm 0,9 | 98,4 \pm 0,6 | 99,2 \pm 0,7 | 99,7 \pm 1,0 | 101,2 \pm 0,8 | 101,3 \pm 0,9 |
| | Mid | 100,0 \pm 0,8 | 102,6 \pm 0,9 | 99,7 \pm 1,6 | 101,7 \pm 2,1 | 101,2 \pm 0,8 | 101,1 \pm 0,6 | 102,4 \pm 1,3 | 101,4 \pm 0,8 | 96,7 \pm 0,7 | 93,4 \pm 0,4 |
| | Suf | 100,0 \pm 0,4 | 99,4 \pm 0,5 | 97,1 \pm 1,0 | 96,3 \pm 1,4 | 94,6 \pm 0,5 | 95,7 \pm 0,1 | 97,0 \pm 1,5 | 96,1 \pm 0,5 | 96,4 \pm 0,7 | 94,0 \pm 1,0 |
| 38 | Clo | 100,0 \pm 2,5 | 101,2 \pm 1,2 | 100,4 \pm 1,1 | 100,8 \pm 1,3 | 100,0 \pm 0,7 | 100,3 \pm 1,5 | 100,1 \pm 0,6 | 100,6 \pm 0,6 | 100,8 \pm 0,5 | 96,4 \pm 0,1 |
| | Esk | 100,0 \pm 1,9 | 100,7 \pm 0,2 | 100,3 \pm 0,7 | 101,2 \pm 0,6 | 100,6 \pm 0,9 | 101,8 \pm 0,5 | 100,6 \pm 0,9 | 100,6 \pm 0,2 | 100,5 \pm 0,2 | 100,4 \pm 0,6 |
| | Mid | 100,0 \pm 0,2 | 101,5 \pm 0,2 | 101,6 \pm 0,8 | 102,7 \pm 1,4 | 102,9 \pm 0,8 | 103,4 \pm 1,6 | 103,4 \pm 0,8 | 102,8 \pm 0,2 | 102,6 \pm 0,2 | 102,1 \pm 0,2 |
| 39 | Clo | 100,0 \pm 0,2 | 99,6 \pm 0,2 | 100,0 \pm 0,1 | 100,0 \pm 0,1 | 100,2 \pm 0,1 | 100,5 \pm 0,2 | 100,4 \pm 0,2 | 100,3 \pm 0,2 | 100,8 \pm 0,3 | 101,2 \pm 0,1 |
| | Lorm | 100,0 \pm 0,3 | 100,0 \pm 0,1 | 99,6 \pm 0,3 | 99,9 \pm 0,1 | 99,7 \pm 0,3 | 99,3 \pm 0,1 | 98,2 \pm 0,2 | 95,0 \pm 0,2 | 84,3 \pm 0,2 | 76,3 \pm 0,1 |
| | Piri | 100,0 \pm 0,2 | 99,9 0,3 | 99,9 \pm 0,1 | 99,4 \pm 0,8 | 98,8 \pm 0,1 | 99,1 \pm 0,1 | 99,4 \pm 0,6 | 100,7 \pm 0,1 | 100,6 \pm 0,3 | 99,9 \pm 0,3 |
| 40 | Dex | 100,0 \pm 0,5 | 99,8 \pm 0,5 | 101,8 \pm 3,0 | 100,8 \pm 0,7 | 100,8 \pm 0,8 | 99,9 \pm 0,1 | 98,4 \pm 1,1 | 99,4 \pm 0,9 | 99,9 \pm 0,9 | 99,7 \pm 0,9 |
| | Esk | 100,0 \pm 0,5 | 101,1 \pm 0,1 | 102,0 \pm 1,3 | 101,2 \pm 0,5 | 100,7 \pm 0,3 | 100,4 \pm 0,3 | 100,3 \pm 0,2 | 100,4 \pm 0,3 | 100,5 \pm 0,3 | 101,0 \pm 0,1 |
| | Mid | 100,0 \pm 0,6 | 99,8 \pm 1,7 | 100,1 \pm 0,4 | 102,1 \pm 0,6 | 102,0 \pm 0,1 | 102,1 \pm 0,1 | 102,0 \pm 0,1 | 102,1 \pm 0,3 | 101,7 \pm 0,2 | 101,0 \pm 0,1 |
| 41 | Dex | 100,0 \pm 0,4 | 100,2 \pm 0,4 | 99,6 \pm 0,5 | 100,5 \pm 1,0 | 100,6 \pm 0,2 | 100,0 \pm 0,3 | 100,4 \pm 0,1 | 100,7 \pm 1,1 | 102,1 \pm 1,0 | 101,0 \pm 0,3 |
| | Mid | 100,0 \pm 1,0 | 99,3 \pm 0,3 | 99,4 \pm 0,2 | 99,7 \pm 0,1 | 100,2 \pm 0,1 | 100,0 \pm 0,3 | 99,8 \pm 0,1 | 100,3 \pm 0,6 | 99,0 \pm 0,1 | 95,7 \pm 0,8 |
| | Suf | 100,0 \pm 0,6 | 101,6 \pm 0,3 | 100,4 \pm 0,4 | 100,3 \pm 0,4 | 100,8 \pm 0,7 | 99,1 \pm 0,9 | 101,0 \pm 0,6 | 100,5 \pm 1,2 | 101,3 \pm 0,2 | 98,6 \pm 0,5 |
| 42 | Dex | 100,0 \pm 0,5 | 99,4 \pm 0,8 | 100,8 \pm 1,4 | 100,9 \pm 1,3 | 101,0 \pm 0,2 | 100,1 \pm 0,6 | 99,3 \pm 1,0 | 98,5 \pm 0,1 | 94,4 \pm 1,2 | 92,9 \pm 2,4 |
| | Lorm | 100,0 \pm 0,2 | 100,0 \pm 0,2 | 101,0 \pm 0,1 | 101,0 \pm 0,1 | 99,8 \pm 0,3 | 98,8 \pm 0,2 | 98,1 \pm 0,2 | 94,4 \pm 0,1 | 81,9 \pm 0,6 | 70,4 \pm 0,3 |
| | Piri | 100,0 \pm 0,3 | 99,9 \pm 0,2 | 100,7 \pm 0,3 | 100,0 \pm 0,2 | 99,7 \pm 0,1 | 99,6 \pm 0,2 | 99,6 \pm 0,2 | 99,3 \pm 0,1 | 101,1 \pm 1,0 | 97,6 \pm 2,7 |

Clo: Clonidin Dex: Dexmedetomidin Esk: (S)-Ketamin Lor: Lormetazepam Mid: Midazolam
 Pir: Piritramid Suf: Sufentanil

Die in Tab. 1.13 dargestellten Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe der Mehrfachkombinationen zeigen, dass die Kombination 48 den Anforderungen an die chemische Kompatibilität entspricht.

Tab. 1.13: Konzentrationen der Arzneistoffe innerhalb der Mehrfachkombinationen über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Werte sind MW \pm SD aus drei separaten Messungen.

| Kombination | | Arzneistoffkonzentrationen (%) | | | | | | | | | |
|-------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ | t ₆ | t ₇ | t ₈ | t ₉ |
| 48 | Clo | 100,0 \pm 0,3 | 99,9 \pm 0,6 | 99,2 \pm 1,0 | 99,2 \pm 0,5 | 100,2 \pm 0,4 | 100,4 \pm 0,2 | 100,5 \pm 0,5 | 100,6 \pm 0,4 | 100,5 \pm 0,1 | 101,1 \pm 0,3 |
| | Esk | 100,0 \pm 0,6 | 100,2 \pm 0,3 | 99,5 \pm 1,0 | 100,1 \pm 0,6 | 100,5 \pm 0,3 | 100,5 \pm 0,1 | 100,6 \pm 0,5 | 99,9 \pm 0,3 | 100,2 \pm 0,5 | 100,5 \pm 0,8 |
| | Lor | 100,0 \pm 0,5 | 99,8 \pm 0,4 | 99,2 \pm 0,7 | 99,5 \pm 1,0 | 98,4 \pm 0,1 | 97,1 \pm 0,8 | 95,9 \pm 0,5 | 91,0 \pm 0,6 | 80,5 \pm 0,5 | 73,4 \pm 0,8 |
| | Mid | 100,0 \pm 0,9 | 101,1 \pm 0,4 | 100,9 \pm 0,6 | 100,0 \pm 0,3 | 102,0 \pm 0,3 | 101,4 \pm 0,5 | 102,1 \pm 0,4 | 102,4 \pm 1,0 | 101,2 \pm 0,5 | 100,6 \pm 0,6 |
| | Pir | 100,0 \pm 0,5 | 99,8 \pm 0,3 | 99,8 \pm 1,0 | 100,6 \pm 0,9 | 99,7 \pm 0,4 | 99,5 \pm 0,2 | 100,0 \pm 0,2 | 100,7 \pm 0,4 | 100,0 \pm 0,5 | 100,0 \pm 0,3 |
| | Suf | 100,0 \pm 0,9 | 100,4 \pm 0,6 | 100,6 \pm 0,7 | 100,1 \pm 0,7 | 100,6 \pm 0,6 | 100,3 \pm 0,4 | 100,9 \pm 0,8 | 100,2 \pm 0,9 | 100,3 \pm 0,3 | 100,5 \pm 0,3 |
| 49 | Clo | 100,0 \pm 1,0 | 101,2 \pm 0,2 | 95,5 \pm 3,9 | 97,5 \pm 3,2 | 98,1 \pm 0,6 | 97,3 \pm 2,0 | 96,5 \pm 1,9 | 97,5 \pm 2,0 | 99,8 \pm 0,1 | 97,1 \pm 3,8 |
| | Dex | 100,0 \pm 1,4 | 99,5 \pm 6,4 | 96,3 \pm 4,0 | 90,7 \pm 3,4 | 86,1 \pm 2,9 | 86,1 \pm 0,3 | 85,2 \pm 0,8 | 85,8 \pm 0,2 | 86,4 \pm 2,2 | 80,9 \pm 4,9 |
| | Esk | 100,0 \pm 0,8 | 101,6 \pm 1,4 | 99,8 \pm 0,2 | 98,8 \pm 2,8 | 99,5 \pm 0,7 | 98,7 \pm 0,5 | 96,8 \pm 0,1 | 97,6 \pm 0,6 | 99,9 \pm 1,3 | 97,3 \pm 0,7 |
| | Lor | 100,0 \pm 0,8 | 99,8 \pm 0,8 | 97,5 \pm 2,1 | 97,2 \pm 2,5 | 96,4 \pm 2,1 | 94,9 \pm 1,7 | 89,7 \pm 1,7 | 88,3 \pm 3,8 | 82,6 \pm 4,3 | 72,5 \pm 2,9 |
| | Mid | 100,0 \pm 0,4 | 100,5 \pm 0,3 | 97,7 \pm 2,3 | 99,9 \pm 3,0 | 99,0 \pm 2,9 | 99,3 \pm 1,3 | 99,8 \pm 2,2 | 101,6 \pm 0,6 | 100,1 \pm 1,0 | 98,6 \pm 1,0 |
| | Piri | 100,0 \pm 0,6 | 100,1 \pm 0,4 | 98,8 \pm 0,9 | 100,3 \pm 0,5 | 99,5 \pm 1,2 | 98,8 \pm 0,8 | 97,2 \pm 0,6 | 99,9 \pm 0,8 | 99,9 \pm 1,0 | 99,8 \pm 0,7 |
| | Rem | 100,0 \pm 1,6 | 101,0 \pm 1,1 | 99,0 \pm 2,7 | 99,6 \pm 3,5 | 98,2 \pm 2,4 | 99,4 \pm 1,5 | 97,1 \pm 2,4 | 98,4 \pm 1,2 | 99,3 \pm 0,9 | 97,3 \pm 0,9 |
| | Suf | 100,0 \pm 3,0 | 97,0 \pm 1,4 | 97,1 \pm 0,3 | 96,9 \pm 3,0 | 95,9 \pm 0,8 | 95,5 \pm 2,7 | 95,5 \pm 1,5 | 95,4 \pm 3,2 | 96,6 \pm 0,5 | 94,8 \pm 1,3 |

Abkürzungen: siehe Tab. 1.11

Die Konzentrationen von 5 der 6 enthaltenen Arzneistoffe blieben über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen stabil. Lediglich die Konzentration an Lormetazepam sank nach 4 Tagen unter die Grenze von 90%. Abb. 1.31 zeigt den Konzentrations-Zeit-Verlauf der einzelnen Komponenten in Kombination 48.

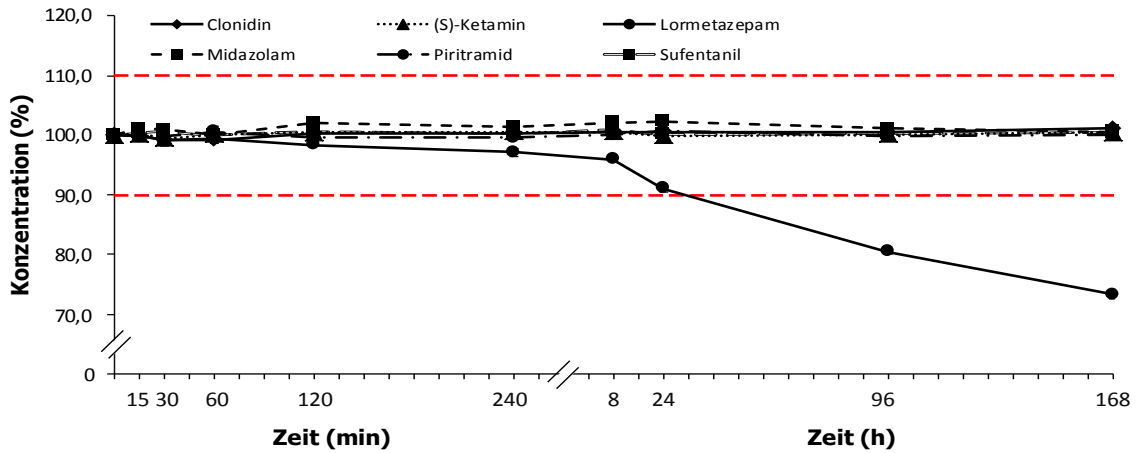


Abb. 1.31: Konzentration der Arzneistoff in Kombination 48 über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW ± SD aus 3 separaten Messungen.

Die Kombination 49 ist dagegen nur maximal eine Stunde stabil. Die Dexmedetomidin-Konzentration fiel bereits nach 2 Stunden deutlich unter 90%. Auch die Konzentration an Lormetazepam sank nach 8 Stunden unter die festgelegte Grenze. Kombination 49 wurde daher als chemisch inkompatibel bewertet. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf der einzelnen Komponenten dieser Kombination ist in Abb. 1.32 dargestellt.

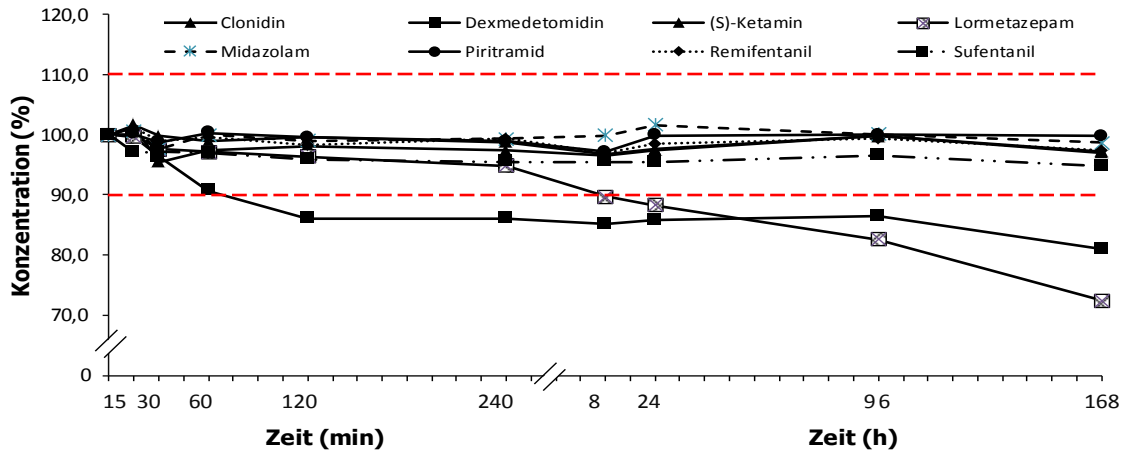


Abb. 1.32: Chemische Stabilität der Arzneistoffe in Kombination 49 über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die gezeigten Daten sind MW aus 3 separaten Messungen. Die SD beträgt für alle Werte maximal 1% und ist daher nicht abgebildet.

1.4.3.2.3 Zusätzliche Untersuchungen

1.4.3.2.3.1 HPLC-Analytik der physikalisch inkompatiblen Kombinationen

Die Kombinationen 10, 16, 18 und 19 wiesen im Rahmen der physikalischen Untersuchungen Trübungen bzw. Präzipitatbildung auf (s. Kap. 1.4.3.1.1). Um genauere Aussagen über die Art bzw. den Ablauf der zugrunde liegenden Inkompatibilitätsreaktio-

nen sowie über den Inhalt der einzelnen Fällungsprodukte treffen zu können, wurden diese Kombinationen wie in Kap. 1.3.2.2.5.1 beschrieben weitergehend untersucht. Die Ergebnisse für die einzelnen Kombinationen sind in Tab. 1.14 dargestellt.

Tab. 1.14: Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe im Filtrat und im Rückstand. Die gezeigten Werte sind MW \pm SD aus zwei separaten Messungen.

| Kombination | | Arzneistoffkonzentration (%) | |
|--------------------|-----|-------------------------------------|------------------|
| | | Filtrat | Rückstand |
| 10 | Dex | 102,0 \pm 0,5 | 0,0 \pm 0,0 |
| | Esk | 99,2 \pm 0,1 | 3,5 \pm 0,4 |
| 16 | GHB | 95,3 \pm 0,3 | 0,0 \pm 0,0 |
| | Esk | 93,4 \pm 0,1 | 8,4 \pm 0,1 |
| 18 | GHB | 95,8 \pm 0,1 | 0,1 \pm 2,2 |
| | Mid | 16,5 \pm 0,2 | 106,5 \pm 0,3 |
| 19 | GHB | 100,3 \pm 2,2 | 0,1 \pm 2,1 |
| | Pir | 1,1 \pm 2,1 | 84,3 \pm 0,4 |

Abkürzungen: siehe Tab. 1.11

γ -Hydroxybuttersäure war für alle 3 Kombinationen im Rückstand kaum bis gar nicht nachweisbar, während es im Filtrat mit einer Konzentration von jeweils mindestens 95% nahezu vollständig vorhanden war. (S)-Ketamin war ebenfalls zu einem großen Teil im Filtrat zu finden, jedoch auch mit über 8% im Fällungsprodukt. Midazolam und Piritramid waren überwiegend im Rückstand vertreten und nur zu einem kleinen Prozentsatz im Filtrat. Bei Kombination 10 wurde Dexmedetomidin quantitativ im Filtrat nachgewiesen. (S)-Ketamin war größtenteils im Filtrat zu finden, nur ein geringer Anteil konnte im Fällungsprodukt nachgewiesen werden.

1.4.3.2.3.2 Untersuchung der pH-Stabilität

Die in Tab. 1.14 aufgelisteten Arzneistoffe wurden zusätzlich hinsichtlich ihrer pH-Stabilität untersucht. Zu diesem Zweck wurden Dexmedetomidin, (S)-Ketamin, Midazolam und Piritramid, die ein pH-Optimum im sauren Bereich haben (s. Kap. 1.4.1.1), in 10 μ l-Schritten mit NaOH-Lösung alkalisiert. γ -Hydroxybuttersäure hat ein pH-Optimum im neutralen bzw. leicht alkalischen Bereich (s. Kap. 1.4.1.1.3) und wurde daher mit Salzsäure angesäuert. Die Ausgangs-pH-Werte sowie die pH-Werte, bei denen eine beständige Trübung zu erkennen war, sind in Tab. 1.15 dargestellt.

Tab. 1.15: Ergebnisse der Untersuchung zur pH-Stabilität ausgewählter Arzneistoffe. Die gezeigten Werte in der rechten Spalte sind MW \pm SD aus drei separaten Messungen.

| Arzneistofflösung | pH-Wert | |
|------------------------------|--------------------|-----------------------|
| | der Ausgangslösung | zu Beginn der Fällung |
| Dexmedetomidin | 4,71 | keine Fällung |
| (S)-Ketamin | 3,79 | 6,40 \pm 0,05 |
| γ -Hydroxybuttersäure | 7,75 | keine Fällung. |
| Midazolam | 3,42 | 4,36 \pm 0,01 |
| Piritramid | 3,93 | 5,09 \pm 0,09 |

Die Midazolam-Lösung hat mit einem Ausgangswert von 3,42 den kleinsten pH-Wert und zeigt bereits bei einer Verschiebung von weniger als einer Einheit erste Fällungsercheinungen. Bei Piritramid kommt es bei einer Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert von mehr als 1,1 Einheiten zur Ausfällung, während diese bei (S)-Ketamin erst bei einer Abweichung von mehr als 2,6 Einheiten sichtbar wird. Dexmedetomidin wurde bis zu einem pH-Wert von 12,47 alkalisiert, zeigte jedoch keinerlei Anzeichen einer Trübung. Auch bei γ -Hydroxybuttersäure, die bis zu einem pH-Wert von 0,68 angesäuert wurde, waren keine Veränderungen der Lösung sichtbar.

Clonidin, Lormetazepam, Remifentanyl und Sufentanyl zeigten in keiner der getesteten Zweierkombination Ausfällungen, wurden aber trotzdem in gleicher Weise getestet. Bei keinem dieser Arzneistoffe waren Anzeichen einer Trübung durch die Zugabe von NaOH erkennbar. Die Lösungen wurden bis zu einem pH-Wert von mindestens 12,0 alkalisiert.

1.4.3.2.4 Ergebniszusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich 21 der insgesamt 23 HPLC-analytisch vermessenen Kombinationen als chemisch kompatibel erwiesen. Lediglich die Kombinationen 8 und 49 wiesen im klinisch relevanten Zeitraum von 8 Stunden eine unzureichende chemische Stabilität auf und wurden somit als inkompatibel bewertet.

1.4.3.3 Identifizierung der unbekanntem Verunreinigung

1.4.3.3.1 Schritt 1: Vermessung von „Blindproben“

Das in Kap. 1.3.2.3 beschriebene Signal konnte in den Blindproben für die NaCl-Lösungen 0,9% beider Hersteller detektiert werden. Abb. 1.33 zeigt ein repräsentatives

Chromatogramm für die unbekannte Substanz, die bei einer Wellenlänge von $\lambda = 260$ nm einen reproduzierbaren Peak mit einer Retentionszeit von ca. 17,3 Minuten erzeugte. Die Peakflächen stiegen in beiden Fällen mit zunehmender Verweildauer der Lösungen in den Perfusorspritzen. Das Ergebnis bestätigt den Verdacht, dass das Spritzenmaterial der Perfusorspritzen von BD die Quelle für die unbekannte Substanz darstellt.

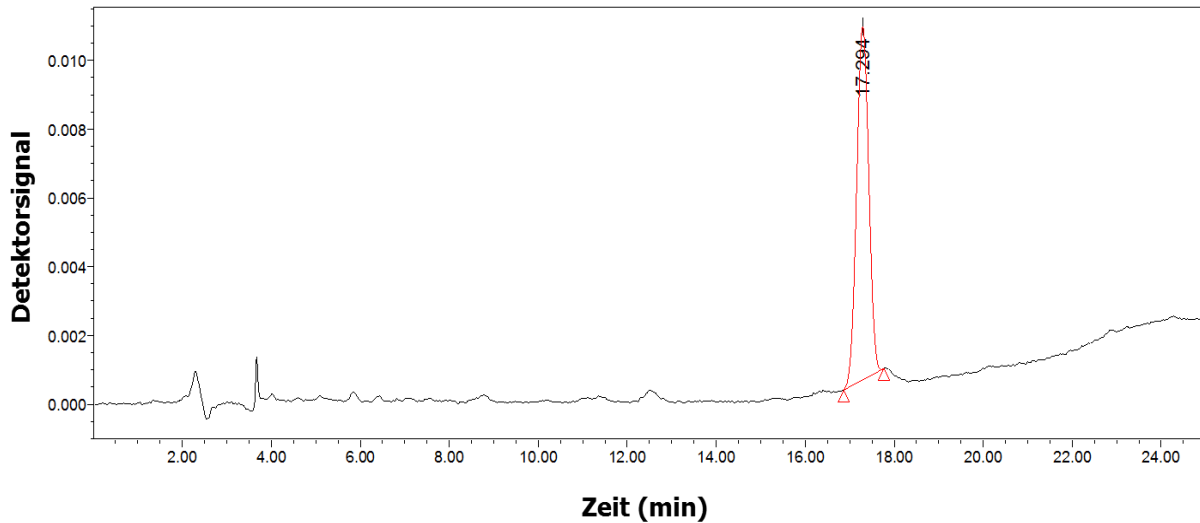


Abb. 1.33: Repräsentatives Chromatogramm mit dem Signal der unbekanntes Verbindung (HPLC-Methode s. Kap. 1.3.2.2.4.1).

1.4.3.3.2 Schritt 2: Vergleich mit Spritzen eines anderen Herstellers

Das Signal konnte erneut in allen 3 Perfusorspritzen von BD bei einer durchschnittlichen Retentionszeit von ca. 17,3 Minuten nachgewiesen werden. Auch hier stiegen die entsprechenden Peakflächen mit zunehmender Verweildauer der Lösungen in den Spritzen (s. Abb. 1.34).

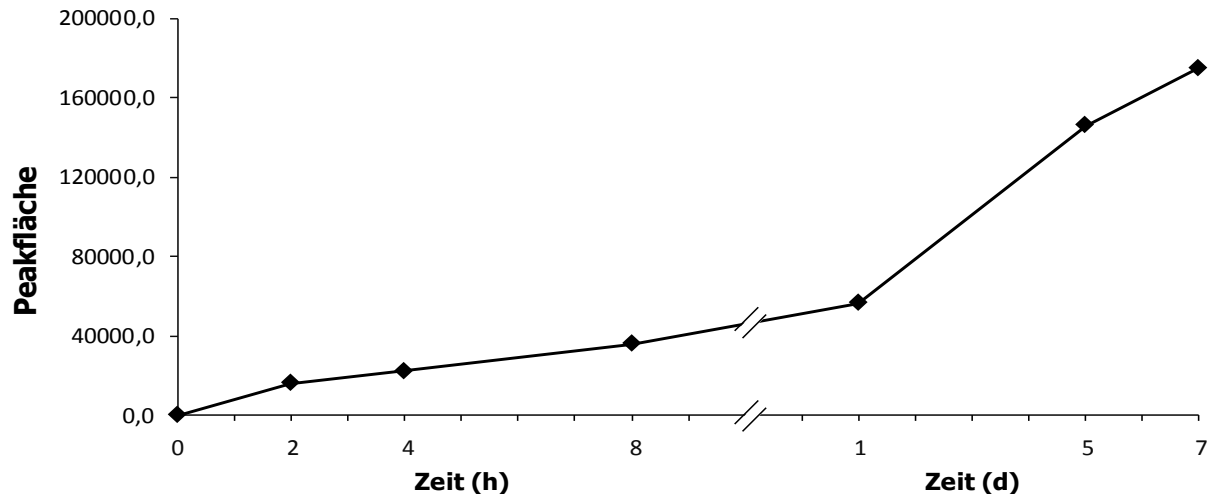


Abb. 1.34: Anstieg der Peakfläche der unbekanntes Verunreinigung mit steigender Verweildauer (HPLC-Methode s. Kap. 1.3.2.2.4.1).

In den 6 anderen Perfusorspritzen von Fresenius Kabi konnte zu keinem Zeitpunkt in keiner der Spritzen ein Signal bei 260 nm detektiert werden. Das bedeutet, dass es sich bei der unbekanntes Substanz, die sich aus den BD-Spritzen löst, um ein herstellerspezifisches Problem handelt, welches bei den Spritzen des anderen Herstellers nicht auftritt.

1.4.3.3.3 Schritt 3: Anreicherung der unbekanntes Verunreinigung

Die Vermessung der Proben aus dem Gefäß mit dem Gummistopper ergab ein deutliches Signal bei 17,3 Minuten. In den Proben aus dem anderen Gefäß konnte dagegen kein Signal detektiert werden. Das bedeutet, dass der Gummistopper die Quelle für die unbekanntes Substanz darstellt.

1.4.3.3.4 Schritt 4: LC-MS

Die unbekanntes Verbindung wurde mit der in Kap. 1.3.2.3.4 beschriebenen Methode A mit einem deutlichen Signal bei einer Retentionszeit von ca. 270 Sekunden detektiert. Der Peak besaß 3 UV-Maxima bei 217, 248 und 273 nm.

Das mittels ESI im Positivmodus aufgenommene Massenspektrum der bisher unbekanntes Verunreinigung ist in Abb. 1.35 dargestellt. Die experimentell bestimmte Masse für das $[M+H]^+$ -Ion beträgt m/z 166,1. Die Abbildung zeigt außerdem das Fragment C_3H_6NS mit m/z 88,3 und den Natriumcluster $[M+Na]^+$ mit m/z 188,0.

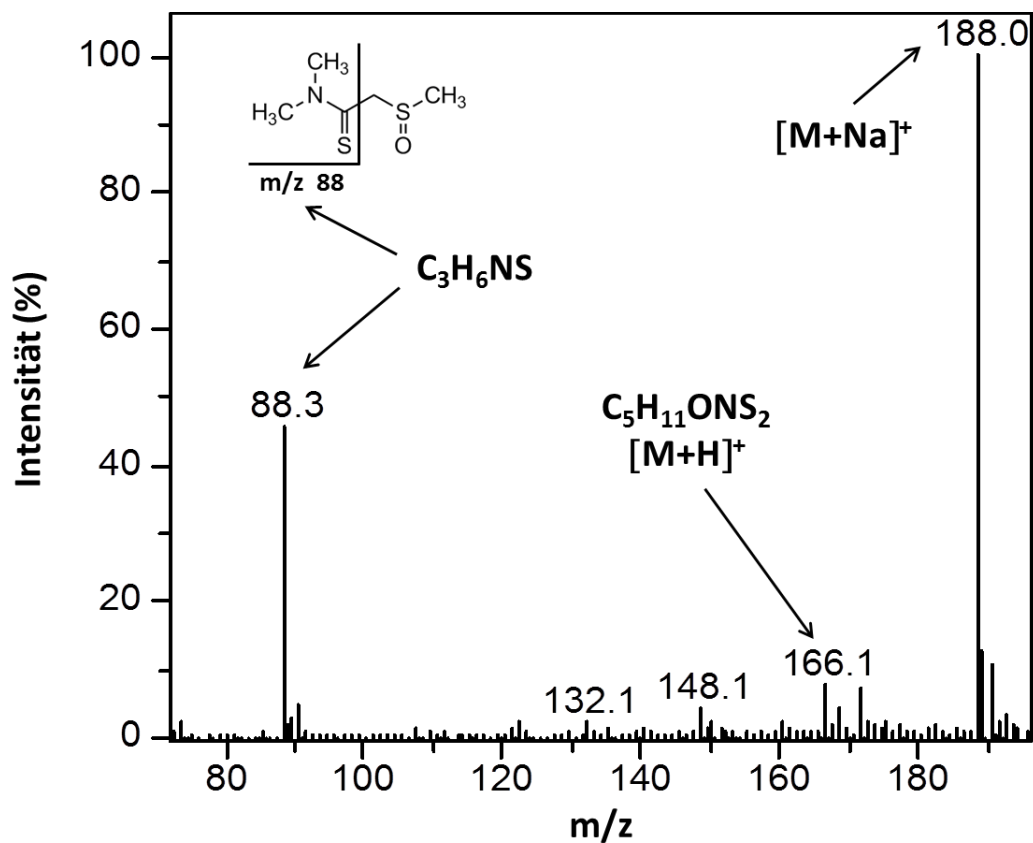


Abb. 1.35: Massenspektrum der bisher unbekanntes Verbindung (s. Kap. 3.2.3.4 Methode B).

Wie Abb. 1.36 zeigt, entsprechen die beobachteten Signale für M, M+1 und M+2 dem Isotopenmuster für ein Molekül mit 2 Schwefelatomen, woraus sich eine theoretisch berechnete Summenformel von C₅H₁₁ONS₂ für die Verbindung ergibt. Sie besitzt ein Molekulargewicht von 165,1 Dalton.

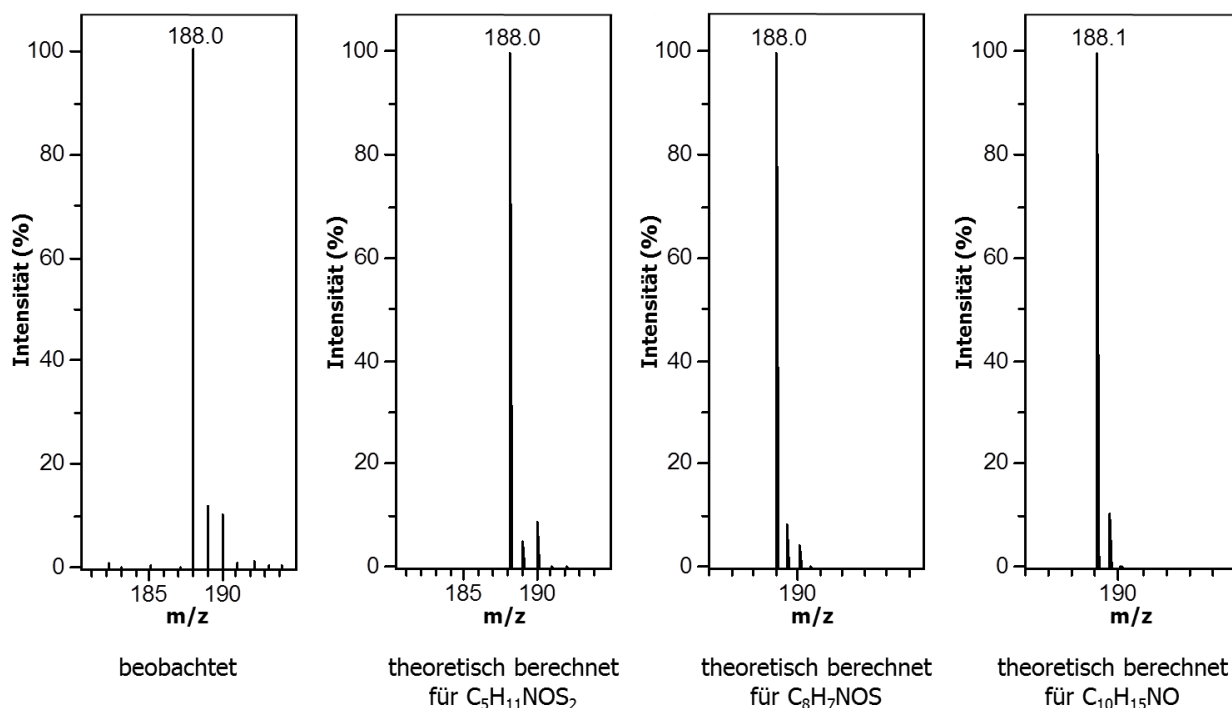


Abb. 1.36: Isotopenmuster der beobachteten Signale für die unbekannte Verunreinigung (links) und der theoretisch berechneten Signale für Summenformeln, die kein Schwefelatom (rechts), ein (2. von rechts) oder zwei (2. von links) Schwefelatome enthalten.

Es handelt es sich bei der Verbindung mit hoher Wahrscheinlichkeit um *N,N*-Dimethyl-2-(methylsulfinyl)-ethanthioamid, welches eine Masse von $m/z = 166$ besitzt. Aus der theoretisch berechneten Masse und dem Fragmentierungsmuster ergibt sich folgender Vorschlag für die mögliche Strukturformel (s. Abb. 1.37):

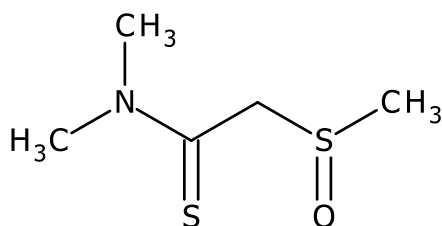


Abb. 1.37: *N,N*-Dimethyl-2-(methylsulfinyl)-ethanthioamid

Weitergehende Untersuchungen zur Abklärung der Struktur sind notwendig, aber aufgrund der Komplexität im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt worden.

1.4.3.4 Stabilität von Amiodaron

1.4.3.4.1 Stabilität in Glucose-Lösung 5% und in NaCl-Lösung 0,9%

Amiodaron ließ sich mit einer Retentionszeit von 11,5 Minuten mit der gewählten HPLC-Methode gut detektieren und quantifizieren. Der Variationskoeffizient für die Bestimmung der Präzision und der Reproduzierbarkeit lag in beiden Fällen unter 2%, die Methode wurde daher für valide befunden. Ein repräsentatives Chromatogramm für Amiodaron in NaCl-Lösung 0,9% ist in Abb. 1.38 dargestellt.

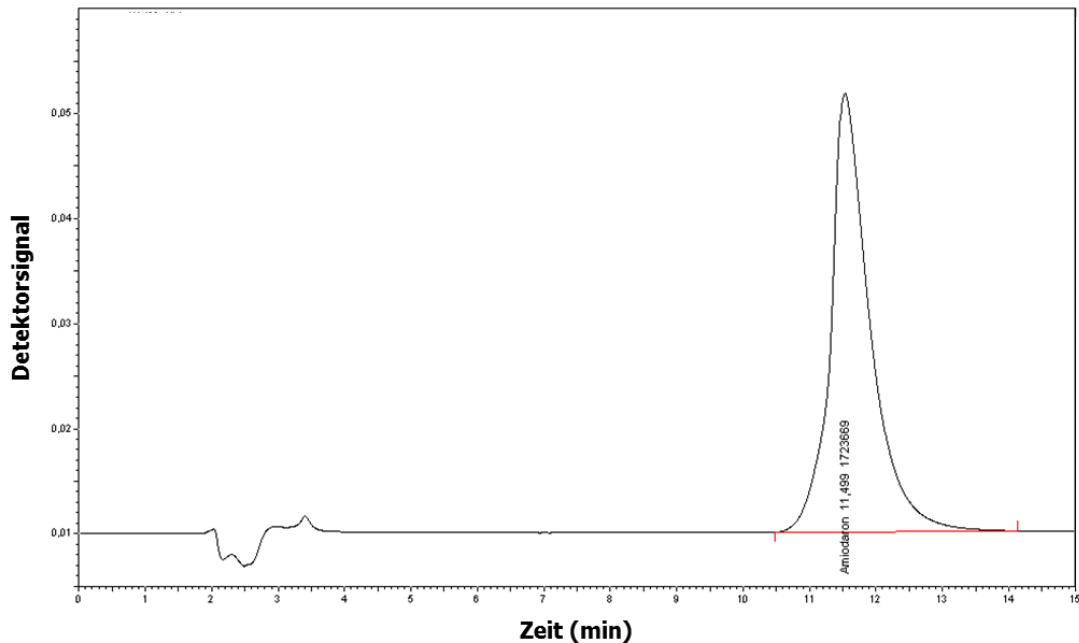


Abb. 1.38: Repräsentatives Chromatogramm für Amiodaron in NaCl-Lösung 0,9% (HPLC-Methode s. Kap. 1.3.2.4.3).

Die Konzentrationen des in Glucose-Lösung 5% und in NaCl-Lösung 0,9% verdünnten Arzneistoffs aus den jeweils 5 separaten Ansätzen sind in Tab. 1.16 dargestellt.

Tab. 1.16: Amiodaron-Konzentration in den unterschiedlichen Lösungsmitteln im Zeitraum von 7 Tagen.

| Probe | LM | Amiodaron-Konzentration (%) | | | | |
|-------|----------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ |
| 1 | | 100,0 | 102,1 | 98,8 | 99,6 | 97,0 |
| 2 | NaCl- | 100,0 | 98,2 | 97,0 | 97,6 | 101,0 |
| 3 | Lösung | 100,0 | 98,5 | 101,7 | 98,4 | 100,7 |
| 4 | 0,9% | 100,0 | 102,3 | 100,4 | 97,9 | 97,5 |
| 5 | | 100,0 | 98,2 | 97,8 | 99,1 | 93,6 |
| 1 | | 100,0 | 100,8 | 103,9 | 101,9 | 97,5 |
| 2 | Glucose- | 100,0 | 103,9 | 103,6 | 98,1 | 99,8 |
| 3 | Lösung | 100,0 | 103,1 | 101,3 | 102,2 | 97,1 |
| 4 | 5% | 100,0 | 103,4 | 103,7 | 100,9 | 96,6 |
| 5 | | 100,0 | 101,6 | 99,6 | 100,8 | 95,9 |

LM: Lösungsmittel

Die Anfangskonzentrationen, die zum Zeitpunkt t₀ gemessen wurden, entsprechen jeweils 100%. Alle weiteren Konzentrationen beziehen sich auf diesen Anfangswert, der für beide Lösungsmittel mit der entsprechenden Konzentration aus den Kalibriergeraden, die in Abb. 1.39 dargestellt sind, abgeglichen wurde. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass kein potentieller Konzentrationsverlust des Arzneistoffs während des Mischungsvorganges mit dem Lösungsmittel aufgetreten ist.

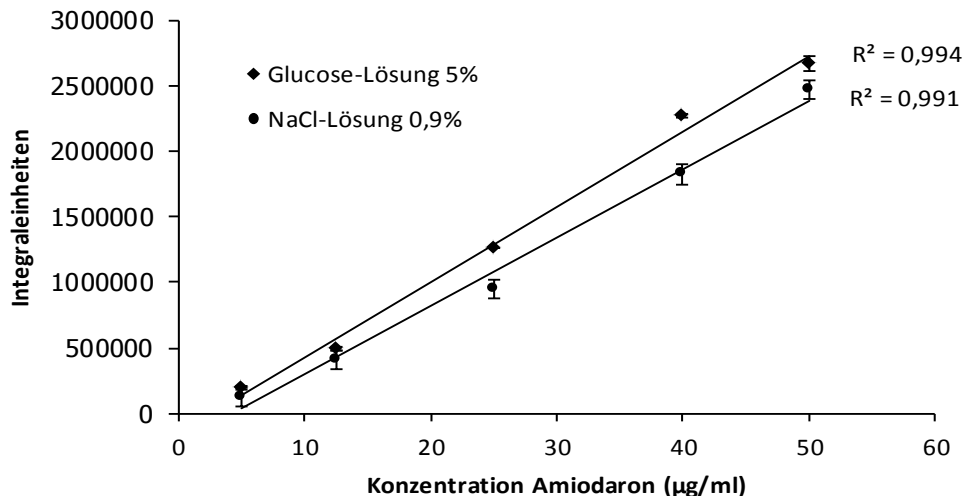
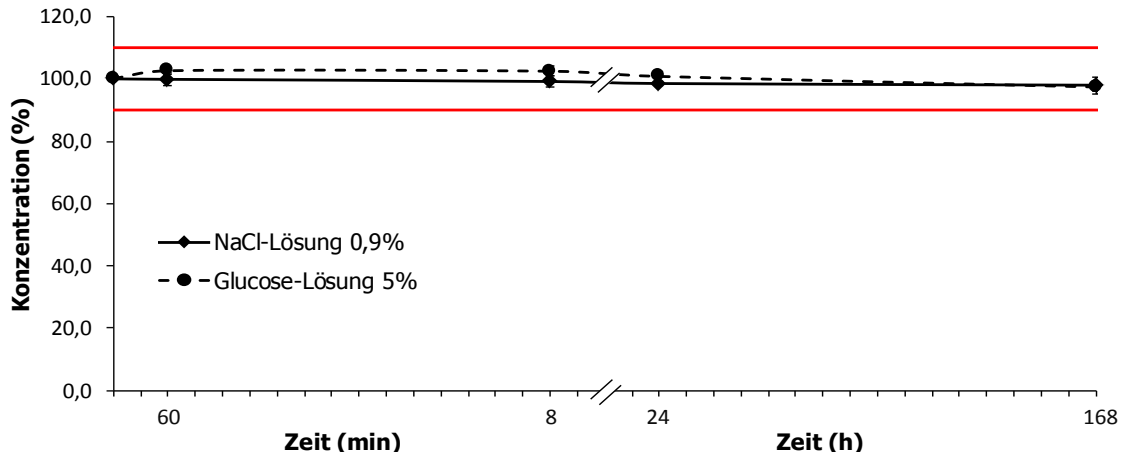


Abb. 1.39: Kalibrierung von Amiodaron in Glucose-Lösung 5% und NaCl-Lösung 0,9%.

Amiodaron blieb sowohl in der Glucose-Lösung 5%, als auch in NaCl-Lösung 0,9% über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen stabil. Dies wird durch die graphische Darstellung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs in Abb. 1.40 verdeutlicht, die jeweils die gemittelten Werte aus allen 5 separat vermessenen Ansätzen für die unterschiedlichen Lösungsmittel zeigt.

**Abb. 1.40:** Konzentrationen von Amiodaron in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Tab. 1.17 zeigt die dazugehörigen pH-Werte von Amiodaron in den unterschiedlichen Lösungsmitteln. In der NaCl-Lösung 0,9% blieb der pH-Wert in allen 5 Ansätzen über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen stabil. Zwar war ein permanentes Sinken der Werte im Zeitverlauf erkennbar, jedoch gab es keine pH-Abweichungen $\geq 1,0$ Einheiten vom Anfangswert. In der Glucose-Lösung 5% blieb der pH-Wert für die Proben 3-5 ebenfalls über 7 Tage stabil. Für Probe 1 und 2 lagen die Abweichungen vom AusgangspH-Wert an Tag 7 bei mehr als einer Einheit und somit außerhalb des in Kap. 1.3.2.2.3.4 festgelegten Grenzbereichs.

Tab. 1.17: pH-Werte von Amiodaron in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Die fett gedruckten Werte liegen außerhalb des festgelegten Grenzbereichs.

| Probe | LM | pH Wert | | | | |
|-------|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₄ | t ₅ |
| 1 | | 4,74 | 4,65 | 4,34 | 4,29 | 3,88 |
| 2 | NaCl- | 4,67 | 4,56 | 4,33 | 4,41 | 4,17 |
| 3 | Lösung | 4,71 | 4,53 | 4,42 | 4,49 | 4,29 |
| 4 | 0,9% | 4,73 | 4,79 | 4,61 | 4,64 | 4,21 |
| 5 | | 4,81 | 4,69 | 4,63 | 4,57 | 4,65 |
| 1 | | 4,82 | 4,47 | 4,42 | 4,12 | 3,62 |
| 2 | Glucose | 4,61 | 4,44 | 4,20 | 3,99 | 3,56 |
| 3 | 5% | 4,37 | 4,45 | 3,99 | 4,01 | 3,57 |
| 4 | | 4,55 | 4,38 | 4,08 | 3,97 | 3,63 |
| 5 | | 4,62 | 4,35 | 4,26 | 4,10 | 3,71 |

1.4.3.4.2 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Amiodaron sowohl in Glucose-Lösung 5% als auch in NaCl-Lösung 0,9% über den klinisch relevanten Zeitraum von 8 Stunden ohne die Anwendung eines Lichtschutzes stabil ist.

1.5 Diskussion Kompatibilitätsstudien

Die Ergebnisse und deren Interpretation sowie bestimmte Parameter der angewendeten Methodik der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen sollen in diesem Kapitel erörtert werden. Aspekte, wie beispielsweise die Festlegung des Untersuchungszeitraumes oder der Grenzen für die pH-Wert-Abweichungen gilt es ebenso zu diskutieren, wie die Beurteilung der Kompatibilitätsergebnisse einiger Arzneimittelmischungen.

1.5.1 Kontaktzeit der Arzneimittel im Infusionssystem

Für die Beurteilung der Kompatibilität von Arzneimittelmischungen wurde ein klinisch relevanter Zeitraum von 8 Stunden festgelegt (s. Kap. 1.3.2.2.4). Bei näherer Betrachtung der tatsächlichen Kontaktzeit der Arzneimittel im Infusionssystem wird deutlich, dass mehrere Parameter berücksichtigt werden müssen. Beispielsweise spielt die Methode des Mischens (s. Kap. 1.1.2.1) eine wichtige Rolle. Es ist offensichtlich, dass die Kontaktzeit von Arzneimitteln bei der Verwendung von Mischinfusionen bzw. Mischspritzen, also bei Vormischungen, sehr viel höher ist, als bei der Anwendung von Infusionsmischungen, bei denen die Pharmaka zunächst getrennt verlaufen. Die Kontaktzeit von Arzneimitteln, die in einem gemeinsamen Behältnis angemischt und verabreicht werden, liegt in Abhängigkeit von der Infusionsgeschwindigkeit im Bereich von Stunden²². Bei Mischungen, die erst durch das Zusammenlaufen über patientennah eingesetzte Dreiwegehähne oder Y-Verbindungsstücke innerhalb der Infusionsleitungen entstehen, ist die Kontaktdauer logischerweise sehr viel kürzer. Eine genaue Kalkulation der exakten Kontaktzeit ist jedoch meist nicht möglich, da eine ganze Reihe von Faktoren bedacht werden müssen: die Länge und der Innendurchmesser der Infusionsleitungen, der Höhenunterschied zwischen Perfusorpumpe und Ort des intravenösen Zugangs, die Flussgeschwindigkeit der einzelnen Pharmaka sowie deren Viskosität, der Abstand zwischen Dreiwegehahn und Katheterende, die Anzahl der in einem venösen Zugang zusammenlaufenden Infusionsleitungen u.v.m.

Selbst im Falle langer Infusionsleitungen in Kombination mit niedrigen Flussraten und einer Hahnbank, die nicht patientennah platziert wurde, wird die Dauer des Arzneimittelkontaktes in der Infusionsleitung 8 Stunden nicht überschreiten. Andere Autoren gehen von einer deutlich geringeren Kontaktzeit von maximal einer Stunde aus^{92, 103, 104}. Kanji *et al.*, Fung Chiu und Schwartz kalkulieren bei Anwendung eines

Y-Verbindungsstücks sogar nur einen Zeitraum von maximal 10 Minuten ein und bewerten Kompatibilitätsuntersuchungen, die über eine Zeit von 2 Stunden hinausgehen, als unangemessen^{72, 75}. Arzneimittelmischungen, die durch das Zusammenführen der einzelnen Komponenten über ein Y-Verbindungsstück entstehen, müssten demnach nur physikalisch kompatibel sein. Vormischungen sollten dagegen auch hinsichtlich der chemischen Kompatibilität beurteilt werden, da die Kontaktzeit sehr viel größer ist und Stunden bis Tage betragen kann^{29, 75, 105}.

In anderen Literaturstellen werden wiederum Kontaktzeiten zwischen 2 und 4 Stunden angegeben, wobei für die Kompatibilitätstestungen ein ausreichender zeitlicher Puffer einberechnet werden sollte^{32, 48, 73, 97}. Ein solcher Sicherheitspuffer ist notwendig, da einige Lösungen aus Teilen des Infusionssystems nur sehr langsam geklärt werden, und sollte daher nicht zu knapp kalkuliert werden. Geht man also vom worst case aus, einer Kontaktzeit von 4 Stunden, und rechnet einen ausreichend großen zeitlichen Puffer ein, so ergibt sich ein Wert von 8 Stunden, der dem von uns festgelegten klinisch relevanten Zeitraum entspricht.

Die Messwerte, die darüber hinaus nach 24 Stunden und nach 4 und 7 Tagen erhoben wurden, sind bedeutsam für die Beurteilung der Kompatibilität und Stabilität von Arzneimittelkombinationen, die in Form von Vormischungen zusammengegeben werden¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Nach Illgen und Köchel sollte die labormäßige Überprüfung der physikochemischen Kompatibilität derartiger Mischungen über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden erfolgen, für den bei einer maximalen Laufzeit einer Infusion von 12 Stunden ein gleichgroßer Sicherheitsaufschlag zur Aufdeckung langsam ablaufender Reaktionen einkalkuliert wurde²². Einen Zeitraum von 24 Stunden als absolutes Kriterium für die Bewertung der Kompatibilität anzunehmen, wäre allerdings zu lang²⁸. Wie bereits erwähnt, muss im Falle einer Inkompatibilitätsreaktion ein besonderes Augenmerk auf die Art der Mischung gelegt werden. Tritt die Inkompatibilität beispielsweise erst nach 8 Stunden auf, ist eine Kombination der Arzneimittel unter Verwendung von patientennah platzierten Y-Verbindungsstücken oder Dreiwegehähnen durchaus möglich³². Treten Inkompatibilitäten jedoch innerhalb weniger Stunden auf, sollten die entsprechenden Arzneimittel nur unter Abklemmen der laufenden Infusionen und ausreichendem Vor- und Nachspülen verabreicht, aber keinesfalls kombiniert werden.

1.5.2 Festlegung der pH-Grenze

Ein weiterer Punkt, der diskutiert werden sollte, ist die Festlegung der Grenze bezüglich der maximal zulässigen pH-Wert-Änderungen. In dieser Arbeit wurden Werte, die um

mehr als eine Einheit vom Ausgangs-pH-Wert der Lösung (Zeitpunkt t_0) abweichen, als Indiz für eine Inkompatibilität gedeutet (s. Kap. 1.3.2.2.3.4).

In der Literatur wird das Thema pH-Wert-Änderung kontrovers diskutiert. Einige Autoren setzen die Grenze weitaus enger und deuten bereits Abweichungen von mehr als 0,2 bzw. 0,5 Einheiten innerhalb von Arzneimittelkombinationen mit nicht gepufferten Substanzen als inkompatibel, während bei der Verwendung gepufferter Lösungen gar keine Änderung des pH-Wertes auftreten darf^{22, 48, 66, 71, 106}. In anderen Studien werden wiederum Arzneimittelmischungen bezüglich des pH-Wertes erst dann als inkompatibel angesehen, wenn dieser um mehr als 2 ganze Einheiten vom Ausgangswert abweicht^{66, 109}. Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität. Ein Abfall bzw. ein Anstieg um 2 Einheiten würde folglich bedeuten, dass die Konzentration der Protonen in der Lösung um das hundertfache ansteigt bzw. abfällt. Eine Änderung um 2 Einheiten darf daher keineswegs als geringfügige Abweichung angesehen werden, denn derart drastische Änderungen der pH-Bedingungen sind meist Folge einer physikochemischen oder chemischen Reaktion¹¹⁰.

Kanji *et al.* fanden in ihrer Übersichtsarbeit zu physikalischen und chemischen Kompatibilitätsstudien heraus, dass die Messung von pH-Werten insgesamt in ungenügendem Maße und nicht einheitlich durchgeführt wurde. So wurde in nur 39 von 86 untersuchten Studien (45%) der pH-Wert zur Beurteilung der Kompatibilität der untersuchten Arzneimittelmischungen herangezogen. In lediglich 2 Fällen wurde im Voraus ein Grenzwert für die zulässigen pH-Wert-Verschiebungen definiert. Jedoch ist in keiner der Studien eine Begründung zu finden, die die Auswahl der festgelegten Grenzen klinisch oder physikochemisch rechtfertigt. Die klinische Relevanz von pH-Wert-Verschiebungen bleibt somit ungeklärt⁷⁵. Nachgewiesen ist aber, dass eine Vielzahl von Arzneimittelinkompatibilitäten durch Säure-Base-Reaktionen bedingt ist, bei denen der pH-Wert eine große Rolle spielt (s. Kap. 1.1.2.2.2). Daher lässt sich festhalten, dass die Bestimmung des pH-Wertes in jedem Fall herangezogen werden sollte, um Inkompatibilitäten zu erklären oder diese möglicherweise sogar vorherzusagen.

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Arzneimittel verwendet, die in ungepuffert Form vorliegen, wodurch Abweichungen in Bezug auf den pH-Wert in größerem Maße tolerierbar sind, als in es bei gepufferten Lösungen der Fall wäre. Außerdem wurde neben der physikalischen auch die chemische Kompatibilität von Arzneimittelmischungen analysiert. Die Untersuchung mittels HPLC-Analytik wurde u.a. durchgeführt, um sicher zu stellen, dass die gemessenen pH-Änderungen nicht mit einem Abbau der Arzneistoffkon-

zentrationen einhergehen. Eine Grenze von einer Einheit bezüglich der zulässigen pH-Verschiebungen, die in der Literatur mehrfach zu finden ist, ist daher gerechtfertigt^{33, 65}.

1.5.3 Inkompatible Kombinationen

1.5.3.1 Kombinationen mit γ -Hydroxybuttersäure

Da γ -Hydroxybuttersäure im Gegensatz zu allen anderen in dieser Arbeit untersuchten Arzneistoffen ein pH-Optimum im neutralen bis leicht basischen Bereich hat, war anzunehmen, dass es in Kombination mit anderen Arzneistoffen zu Inkompatibilitäten kommt. Diese Annahme bestätigte sich jedoch nur für die Arzneistoffe (S)-Ketamin, Midazolam und Piritramid. Die oberen Grenzen der pH-Optima der anderen Arzneistoffe, die in Kombination mit γ -Hydroxybuttersäure nicht ausgefallen sind, liegen vergleichsweise hoch. Obwohl der aus der Mischung resultierende pH-Wert in allen Fällen jeweils das vom Hersteller angegebene Optimum überschreitet (s. Kap. 1.4.1.1 und 1.4.3.1.4), sind keine visuellen Veränderungen erkennbar. Wird ein Arzneistoff über längere Zeit einem pH-Milieu außerhalb des Optimums ausgesetzt, so ist eine larvierte Abbaureaktion durchaus denkbar. γ -Hydroxybuttersäure zeigte bereits bei der Untersuchung der physikalischen Kompatibilität in Kombination mit vielen anderen Arzneistoffen Fällungsreaktionen. Aufgrund dieser Resultate wurde auf eine HPLC-analytische Untersuchung der chemischen Kompatibilität verzichtet. Larvierte Inkompatibilitäten innerhalb der physikalisch kompatiblen Kombinationen können daher nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des hohen Risikopotentials für Inkompatibilitäten sollte γ -Hydroxybuttersäure daher mit keinem der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Arzneimittel kombiniert werden, sondern stets separat appliziert werden.

1.5.3.1.1 γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin

(S)-Ketamin hat laut Hersteller ein pH-Optimum im Bereich zwischen 3,0 und 4,5. In der Literatur sind Angaben bis maximal 5,5 zu finden. In der Fachinformation wird auf eine mögliche Inkompatibilität mit γ -Hydroxybuttersäure aufgrund chemischer Unverträglichkeit und mögliche Fällungsreaktionen hingewiesen⁸³. Die Untersuchungsergebnisse bestätigen diesen Hinweis. Der pH-Wert zum Zeitpunkt t_0 liegt mit 6,98 deutlich oberhalb des pH-Optimums. Eine sichtbare bzw. UV/VIS-spektroskopisch erfassbare Trübung tritt erst nach 30 Minuten ein. Dieser Zeitraum kann in Abhängigkeit der verwendeten Charge und damit verbundenen unterschiedlichen pH-Werten der Lösung jedoch auch sehr viel kürzer ausfallen. Die zusätzlichen Untersuchungen (s. Kap. 1.4.3.2.3) haben

gezeigt, dass γ -Hydroxybuttersäure nicht im Rückstand zu finden war, während (S)-Ketamin, vermutlich aufgrund des hohen pH-Wertes, zum Teil gefällt und im Rückstand nachgewiesen wurde. Bei der Alkalisierung mit NaOH trat eine Fällung bereits ab einem pH-Wert von 6,40 ein. Die Ketanest S[®]-Ampullen enthalten u.a. Salzsäure 0,36%, so dass der Arzneistoff größtenteils als Hydrochlorid und somit in der besser wasserlöslichen protonierten Form vorliegt. Durch eine Erhöhung des pH-Wertes verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite der unprotonierten Form, die schlechter wasserlöslich ist und folglich ausfällt.

1.5.3.1.2 γ -Hydroxybuttersäure und Midazolam

Midazolam ist ein besonderes Benzodiazepin. Abhängig vom Umgebungs-pH-Wert und der daraus resultierenden reversiblen Öffnung des Diazepinrings zeigt es sowohl lipophile, als auch hydrophile Eigenschaften⁶⁹. Während es bei pH-Werten < 4 teilweise in der ringoffenen und somit gut wasserlöslichen Form vorliegt, schließt sich der Ring bei einem physiologischen pH-Wert, so dass der Arzneistoff lipophil wird^{69, 101}. Die wässrige Injektionslösung hat laut Hersteller ein pH-Optimum im Bereich zwischen 2,9 und 3,7. Die Fachinformation weist darauf hin, dass der stark saure Arzneistoff in Lösungen mit einem neutralen oder basischen pH-Wert wahrscheinlich instabil ist. Außerdem ist eine Reihe von Arzneistoffen angegeben, die nicht mit Midazolam kompatibel sind, da es bei einer Kombination zu Ausfällungen kommen kann. Auch in der Literatur sind einige Beispiele zu Inkompatibilitäten mit Midazolam zu finden⁹¹. γ -Hydroxybuttersäure wird in der Fachinformation jedoch nicht erwähnt. Der pH-Wert zum Zeitpunkt t_0 liegt mit 6,88 deutlich oberhalb des pH-Optimums. Sofort nach dem Mischen tritt eine deutlich sichtbare Trübung ein. Die Untersuchung des Fällungsrückstandes hat gezeigt, dass γ -Hydroxybuttersäure lediglich in Spuren im Rückstand zu finden war, während Midazolam bei einem derartig hohen pH-Wert quantitativ gefällt wurde. Bei der Alkalisierung mit NaOH trat eine Fällung bereits ab einem deutlich geringeren pH-Wert von 4,34 auf, wodurch deutlich wird, dass dieser Arzneistoff besonders empfindlich in Bezug auf pH-Änderungen reagiert. Das Ergebnis bestätigt die Angaben in der Literatur, laut derer Midazolam bei pH-Werten von $\geq 4,5$ eine deutlich verminderte Löslichkeit besitzt⁷⁰. Aufgrund dieser schlechten Wasserlöslichkeit ist der Injektionslösung Salzsäure zugesetzt, die den Arzneistoff in die protonierte und somit besser wasserlösliche Form überführt (pK_A-Wert des Stickstoffs in 2-Position im Imidazolring: 6,15)¹¹¹. Bereits eine leichte Erhöhung des pH-Wertes führt dazu, dass ein Teil des Arzneistoffs in die nicht protonierte und somit wasserunlösliche Form überführt wird und ausfällt.

1.5.3.1.3 γ -Hydroxybuttersäure und Piritramid

Piritramid hat laut Hersteller ein pH-Optimum im Bereich zwischen 2,8 und 4,8. In der Fachinformation wird auf mögliche Inkompatibilitätsreaktionen in Form von Ausfällungen hingewiesen, die bei einem pH-Wert $> 4,8$ auftreten können. Es wird daher empfohlen, das Arzneimittel mit keinem anderen Arzneistoff bzw. mit keiner anderen Trägerlösung als NaCl-Lösung 0,9% zu kombinieren⁸⁷. Der pH-Wert der Kombination aus Piritramid und γ -Hydroxybuttersäure zum Zeitpunkt t_0 liegt mit 7,05 deutlich oberhalb des erwähnten Optimums. Sofort nach dem Mischen tritt eine deutlich sichtbare Trübung auf. Die Untersuchung des Fällungsrückstandes hat gezeigt, dass γ -Hydroxybuttersäure lediglich in Spuren im Rückstand zu finden war, während Piritramid zu über 80% gefällt wurde. Bei der Alkalisierung mit NaOH trat eine Fällung bereits ab einem pH-Wert von 5,09 auf, der in etwa der vom Hersteller angegebenen Grenze entspricht. Piritramid ist eine schlecht wasserlösliche Substanz, die in der Injektionslösung durch den Zusatz von Weinsäure in der protonierten und somit besser löslichen Form vorliegt. Durch eine Erhöhung des pH-Wertes verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite der nicht protonierten Form, die schlechter wasserlöslich ist und folglich ausfällt.

1.5.3.2 Weitere inkompatible Kombinationen

1.5.3.2.1 Dexmedetomidin und (S)-Ketamin

Die Arzneimittelkombination aus Dexmedetomidin und (S)-Ketamin hat sich als physikalisch inkompatibel erwiesen, da nach 15 Minuten nadelförmige Fällungsprodukte detektiert wurden. Diese waren mit bloßem Auge zwar noch erkennbar, jedoch lange nicht derart stark ausgeprägt, wie beispielsweise in der Kombination von γ -Hydroxybuttersäure mit (S)-Ketamin. Der pH-Wert der Mischung lag direkt nach dem Zusammenmischen bei 4,11. Er liegt somit innerhalb des pH-Optimums von (S)-Ketamin (3,0 - 4,5), jedoch leicht unterhalb des optimalen pH-Milieus von Dexmedetomidin (4,5 - 7,0). Eine Fällung lässt sich durch diesen pH-Wert jedoch nicht erklären, da Dexmedetomidin, welches in der Injektionslösung als Hydrochlorid formuliert ist, durch eine Verschiebung des pH-Milieus in den sauren Bereich weiterhin, sogar zu einem größeren Anteil, in protonierter und somit besser wasserlöslicher Form vorliegt. Die Untersuchung des Fällungsproduktes, bei der kein Dexmedetomidin detektiert werden konnte, stärkt diese Annahme. (S)-Ketamin konnte nur zu einem kleinen Anteil von 3,5% nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis passt wiederum zu dem geringen Ausprägungsgrad der

Ausfällung. Bei der Alkalisierung des Arzneistoffs mit NaOH kam es jedoch erst bei einem pH-Wert von über 6 zu einer Fällung (s. Kap. 1.4.3.2.3.2). Die Bildung der Präzipitate, in denen (S)-Ketamin eindeutig vorhanden ist, kann in diesem Fall vermutlich nicht durch eine reine pH-Wert-Verschiebung erklärt werden. Vielmehr scheint sich die Lösung in einem metastabilen Zustand zu befinden, der schon durch kleine Änderungen beeinflusst werden kann.

Der Einsatz eines geeigneten Inline-Filters würde die Partikel zwar größtenteils zurückhalten, jedoch kann es durchaus auch nach der Passage des Filters zu einer erneuten Fällungsreaktion kommen. Die Kombination der beiden Arzneistoffe birgt durch die nadel förmigen Präzipitate eine große Gefahr für den Patienten (s. 1.1.2.2.3) und sollte in dieser Form keinesfalls Anwendung finden.

1.5.3.2.2 Clonidin und Sufentanil

Die Arzneimittelkombination 8 aus Clonidin und Sufentanil hat sich als physikalisch kompatibel erwiesen. Die Untersuchung der chemischen Kompatibilität zeigte jedoch, dass die Mischung nicht länger als 2 Stunden stabil und somit nach den in dieser Arbeit festgelegten Kriterien als chemisch inkompatibel zu bewerten ist. Obwohl das relativ breite pH-Optimum von 4,5 – 7,0 für Sufentanil über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen eingehalten wurde (pH t_0 : 4,7), sank die Konzentration bereits nach wenigen Stunden deutlich unter die festgelegte Grenze von 90%. Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung des einzelnen Arzneistoffes in NaCl-Lösung 0,9% zeigten, dass Sufentanil als einzige Arzneimittellösung nicht über einen Zeitraum von 7 Tagen stabil war, sondern lediglich für 24 Stunden. Die Anwesenheit von Clonidin scheint den Abbau des Sufentanils zusätzlich zu beschleunigen, ohne dass die Konzentration des Clonidins beeinflusst wurde. Neben der Kombination 8 wurden 5 weitere Kombinationen HPLC-analytisch getestet, die Sufentanil enthalten (15, 30, 33, 37, 49). Bei näherer Betrachtung und dem Abgleich der pH-Werte und den dazugehörigen Konzentrationen innerhalb dieser Kombinationen entsteht der Eindruck, dass Sufentanil bei pH-Werten < 4 stabiler ist, als bei pH-Werten > 4. So wurden in den Mischungen 33, 37 und 49, die allesamt pH-Werte unter 4,0 aufwiesen, Sufentanil-Konzentrationen > 90% über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen detektiert. In den Kombinationen 15 und 30, die jeweils pH-Werte > 4,7 aufwiesen, sank die Konzentration an Sufentanil an Tag 4 auf deutlich unter 90%. Verringert sich die Konzentration eines Arzneistoffes, ohne dass sich ein Abbauprodukt detektieren lässt, kann ein möglicher Ab- bzw. Adsorptionseffekt der Substanz in bzw. an das Spritzenmaterial nicht ausgeschlossen werden¹¹⁰. Da die

Konzentration an Sufentanil ohne Kombination mit Clonidin jedoch vergleichsweise langsam sank, ist dies eher unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist, dass ein Abbauprodukt gebildet wurde. Auf eine genaue Aufklärung möglicher Abbauprodukte wurde jedoch verzichtet.

Nach Kanji *et al.* müssen Arzneimittelmischungen, die durch das Zusammenführen der einzelnen Komponenten über ein Y-Stück entstehen, aufgrund der geringen Kontaktdauer nur physikalisch kompatibel sein⁷⁵. Demnach wäre eine Kombination der beiden Arzneistoffe problemlos anwendbar. Bei längeren Kontaktzeiten, die aus den in Kap. 1.5.1 genannten Gründen durchaus auftreten können und nur schwer berechenbar sind, ist der Patient allerdings dem Risiko einer Unterdosierung ausgesetzt. Das Opioid muss in diesem Fall höher dosiert werden, um eine adäquate Therapie gewährleisten zu können. Die Applikation von Clonidin und Sufentanil über ein gemeinsames Katheterlumen sollte nur mit Bedacht dieser Hintergründe Anwendung finden.

1.5.3.2.3 Lormetazepam

Lormetazepam war in insgesamt 13 der analysierten Kombinationen (4, 11, 17, 22, 27-30, 39, 42, 47-49) enthalten. In keiner dieser Mischungen waren physikalische Inkompatibilitäten detektierbar. Bis auf Kombination 49, die aufgrund des frühzeitigen Absinkens der Konzentrationen von Lormetazepam und vor allem Dexmedetomidin auf unter 90% als inkompatibel bewertet wurde, waren alle Mischungen, die HPLC-analytisch untersucht wurden, auch chemisch kompatibel. Bei genauerer Betrachtung der Konzentrationen des Lormetazepams in den einzelnen Mischungen fällt jedoch auf, dass diese mit Ausnahme von Kombination 28 in allen Lösungen für maximal 24 Stunden bei über 90% der Ausgangskonzentration lag. Nach 4 Tagen lagen alle Werte deutlich unterhalb des Grenzwertes von 90%. Das optimale pH-Milieu für Lormetazepam befindet sich laut Hersteller zwischen 5,0 und 6,5. In den Kombinationen 4, 11, 22, 30, 39, 42 und 48 lag der pH-Wert mit unter 5,0 bereits direkt nach dem Zusammenmischen unterhalb des Optimums, in Kombination 49 sogar unterhalb von 4,0. Seitens des Herstellers ist bekannt, dass sich durch den Abbau des Arzneistoffs der Metabolit 2-Methylamino-2',5-dichlorbenzophenon (MABP) bildet, der wiederum den weiteren Abbau des Lormetazepams beschleunigt (British Pharmacopeia). Durch einen pH-Wert, der unterhalb des Optimums des Arzneistoffs liegt, könnte diese Reaktion zusätzlich beschleunigt werden.

Da trotz sinkender Konzentrationen kein Abbauprodukt detektiert wurde, kann ein möglicher Ab- bzw. Adsorptionseffekt der Substanz in bzw. an das Spritzenmaterial nicht

ausgeschlossen werden¹¹⁰. In der einzelnen Arzneistofflösung war die Lormetazepam-Konzentration jedoch über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen stabil, daher ist diese Annahme eher unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist, dass ein Abbauprodukt gebildet wurde, auf eine genaue Aufklärung möglicher Abbauprodukte wurde jedoch verzichtet.

Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass Lormetazepam hinsichtlich der physikochemischen Kompatibilität zwar als unproblematisch einzuordnen ist, jedoch sollen Kontaktzeiten von 8 Stunden aus Stabilitätsgründen nicht überschritten werden. Für die Applikation als Vormischung ist es daher ungeeignet.

1.5.4 Stabilität Amiodaron

Amiodaron war sowohl in Glucose-Lösung 5% als auch in NaCl-Lösung 0,9% über den klinisch relevanten Zeitraum von 8 Stunden stabil. Der Grenzwert von 90% wurde selbst nach 7 Tagen in keiner der Lösungen unterschritten. Die Ergebnisse der pH-Wert-Messungen untermauern dieses Resultat, so dass Amiodaron künftig auch mit NaCl 0,9% als Trägerlösung verdünnt und angewendet werden kann. Da entgegen der Angaben des Herstellers kein Lichtschutz erforderlich ist, kann die aufwändige Handhabung des Arzneistoffs künftig überdacht werden. Bisher wird Amiodaron aufgrund der in Kap. 1.1.2.3 genannten Probleme separat appliziert. Die neu gewonnen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, die derzeit problembehaftete Anwendung des Arzneistoffs zu erleichtern. Um jedoch eine abschließende Aussage über die korrekte Anordnung des Arzneistoffs im Infusionsregime und über eventuelle Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Pharmaka treffen zu können, sind Untersuchungen zur physikochemischen Kompatibilität mit weiteren Arzneimitteln notwendig. Im Rahmen dieser Arbeit konnte der Grundstein für derartige Untersuchungen gelegt werden, indem die Stabilität in NaCl-Lösung 0,9% bei Raumtemperatur und ohne Anwendung von Lichtschutz, also unter den Umgebungsbedingungen, die auf der Intensivstation herrschen, erwiesen wurde.

1.6 Zusammenfassung Kompatibilitätsstudien

In der modernen Intensivmedizin stellt die parenterale Gabe von Arzneimitteln, insbesondere die Infusionstherapie über zentralvenöse Katheter, eine unverzichtbare Applikationsform dar. Im Klinikalltag steht dabei häufig eine Vielzahl an verordneten Medikamenten einer begrenzten Anzahl an intravenösen Zugängen gegenüber. Selbst bei Verwendung eines Mehrlumenkatheters ist die simultane Applikation mehrerer Arzneimittel über dasselbe Katheterlumen unvermeidbar, wodurch das Risiko für das Auftreten physikalischer und/oder chemischer Inkompatibilitäten enorm ansteigt. Trotz der vorherrschenden Situation ist die Datenlage zum Thema Inkompatibilitäten von Parenteralia noch immer äußerst lückenhaft.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Vielzahl an klinisch relevanten Arzneimittelkombinationen untersucht, die auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, Anwendung finden. Die Prüfung der physikalischen Kompatibilität erfolgte visuell (makroskopisch), UV/VIS-spektralphotometrisch, mikroskopisch und mittels Bestimmung des pH-Wertes. Für die Analytik der chemischen Kompatibilität wurde eine HPLC-Methode entwickelt, die es ermöglichte, die Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe innerhalb einer Mischung zu bestimmen. Insgesamt wurden 49 verschiedene Kombinationen (36 Zweier- und 13 Mehrfachkombinationen) der folgenden Arzneistoffe aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa untersucht: Clonidin, Dexmedetomidin, γ -Hydroxybuttersäure, (S)-Ketamin, Lormetazepam, Midazolam, Piritramid, Remifentanil und Sufentanil.

Unter den analysierten Arzneimittelkombinationen wurden 5 physikalisch inkompatible Mischungen (4 Zweier- und eine Mehrfachkombination) detektiert: Dexmedetomidin mit (S)-Ketamin, γ -Hydroxybuttersäure mit Midazolam, Piritramid bzw. (S)-Ketamin und Clonidin mit γ -Hydroxybuttersäure, Midazolam und Sufentanil. Eine Inkompatibilität war zuvor lediglich für die Kombination aus γ -Hydroxybuttersäure und (S)-Ketamin beschrieben. Die restlichen 44 Kombinationen wurden als physikalisch kompatibel bewertet.

Für 21 der insgesamt 23 HPLC-analytisch vermessenen Kombinationen konnte zusätzlich die chemische Kompatibilität nachgewiesen werden. Lediglich die Zweierkombination von Clonidin mit Sufentanil und die Mehrfachkombination aus Clonidin, Dexmedetomidin, (S)-Ketamin, Lormetazepam, Midazolam, Piritramid, Remifentanil und Sufentanil erwiesen sich als chemisch inkompatibel, da eine unzureichende Stabilität im klinisch relevanten Zeitraum von 8 Stunden ermittelt wurde.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass insbesondere γ -Hydroxybuttersäure aufgrund des hohen Risikopotentials für Inkompatibilitäten mit keinem der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Arzneimittel kombiniert werden sollte, sondern stets separat zu verabreichen ist. Auch die Applikation von Clonidin und Sufentanil sollte nur mit Bedacht über ein gemeinsames Katheterlumen stattfinden, da für den Patienten die Gefahr einer inadäquaten Schmerztherapie aufgrund einer potentiellen Opioidunterdosierung besteht. Zusätzlich zur Kompatibilität der Arzneimittelkombinationen wurde die physikalische und chemische Stabilität von Amiodaron in Glucose-Lösung 5% und NaCl-Lösung 0,9% bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss untersucht. Der Arzneistoff ist in beiden Trägerlösungen über den klinisch relevanten Zeitraum von 8 Stunden ohne die Anwendung eines Lichtschutzes stabil.

2 Pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik

2.1 Einleitung pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik

Unter Medikationsmanagement versteht man laut Apothekenbetriebsordnung die wiederholte Analyse der gesamten Medikation eines Patienten mit dem Ziel, arzneimittelbezogene Probleme zu erkennen und zu lösen. Es handelt sich dabei um eine pharmazeutische Tätigkeit, die die Therapietreue des Patienten verbessern und die Arzneimitteltherapiesicherheit optimieren soll.

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) empfiehlt in Übereinstimmung mit dem Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), drei verschiedene Stufen zu unterscheiden: ein einfaches, ein erweitertes und ein klinisches Medikationsmanagement.

Während der Apotheker im Rahmen des einfachen Medikationsmanagements lediglich auf die in der Apotheke vorliegenden Daten zugreifen kann, beispielsweise auf Rezepte oder die Kundendatei, besteht beim erweiterten Medikationsmanagement die Möglichkeit, zusätzliche Informationen vom bzw. über den Patienten einzubeziehen. So können neben Interaktionen oder Doppelverordnungen beispielsweise auch Anwendungsfehler oder unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) detektiert werden (s. Kap. 2.1.2). Beim klinischen Medikationsmanagement kann die Medikation eines Patienten unter zusätzlicher Einbeziehung ärztlicher Daten, wie z.B. Diagnosen oder Laboraten, auch auf Indikationen, Kontraindikationen, notwendige Dosisanpassung u.v.m. überprüft werden. Dem Krankenhausapotheker stehen im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung (s. Kap. 2.1.1) sowohl Medikations- und Patientendaten, als auch Diagnosen und Laboraten zur Verfügung. Er hat somit die Möglichkeit, die Arzneimitteltherapie von Patienten durch ein klinisches Medikationsmanagement zu optimieren.

2.1.1 Pharmazeutische Betreuung und Medikationsmanagement in der Klinik

Das Berufsbild des Krankenhausapothekers hat sich im Laufe der vergangenen Jahrzehnte stark gewandelt. Über die traditionellen Arbeitsbereiche (Beschaffung, Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln, Versorgung der Krankenhausstationen mit

den notwendigen Medikamenten, patientenindividuelle Herstellung von Zytostatika und weiteren Parenteralia u.v.m.) hinaus übernimmt der Apotheker in der heutigen Zeit eine Reihe neuer Aufgaben. Mit dem Beginn der Pharmazeutischen Betreuung hat sich der Tätigkeitsschwerpunkt weg vom Arzneimittel und hin zum Patienten und dessen individueller Therapie verschoben. Der Begriff wurde im Jahr 1990 erstmals von Hepler und Strand definiert als „the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patient’s quality of life. These outcomes are (1) cure of disease, (2) elimination or reduction of a patient’s symptomatology, (3) arresting or slowing of a disease process or (4) preventing a disease or symptomatology“¹¹². In der deutschen Übersetzung versteht man hierunter die „konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, bestimmte therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die geeignet sind, die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten zu verbessern“¹¹³.

Die Arzneimitteltherapie soll durch eine stärkere Einbeziehung des Apothekers optimiert werden. Dabei spielt der Krankenhausapotheker durch die permanente Forderung nach Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit auf der einen und nach Senkung der Kosten auf der anderen Seite eine wichtige Rolle. Durch Betreuung des Arzneimittelmanagements stationärer Patienten von der Anamnese über die stationäre Therapie bis hin zur Entlassung besteht die Möglichkeit, Ärzte und Pflegepersonal durch pharmazeutische Unterstützung direkt vor Ort zu entlasten¹¹⁴. Dabei kann ein direkter persönlicher Kontakt zwischen dem Patienten und dem Apotheker bestehen, wie er beispielsweise für die pharmazeutische Betreuung von Lebertransplantierten oder Patienten mit Schlaganfall oder koronarer Herzkrankheit (KHK) beschrieben wurde¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Bei der sogenannten Kurvenvisite, die im Folgenden auch als pharmazeutische Visite bezeichnet wird, ist ein direkter Patientenkontakt nicht notwendig. Als Hauptinformationsquelle dient hierbei die Akte des Patienten mit den dazugehörigen Labor- und Medikationsdaten. Maßnahmen zur Änderung der Arzneimitteltherapie werden direkt mit dem Arzt geklärt, so dass sich hierbei ein geringerer Zeitaufwand ergibt. Durch die kritische Analyse der Medikation des individuellen Patienten kann der Krankenhausapotheker das Risiko potentieller Medikationsfehler (s. Kap. 2.1.2.1) verringern und arzneimittelbezogene Probleme lösen und somit einerseits einen Beitrag zur Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit des Patienten leisten und andererseits im selben Zug den rationalen und ökonomischen Einsatz von Arzneimitteln sicherstellen.

Im Vergleich zu den Vereinigten Staaten und einigen europäischen Ländern steckt die pharmazeutische Betreuung in Deutschland noch in den Anfängen. Zwar liegen deutsche

Krankenhäuser mit einem Durchschnitt von 0,31 Apothekern pro 100 Betten weit unter dem europäischen Durchschnitt von 0,93, jedoch hat die Anzahl an Stationsapothekern auch hierzulande im letzten Jahrzehnt deutlich zugenommen^{119, 120}. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass der Apotheker einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie und zur Einsparung von Kosten im Gesundheitssystem leistet^{32, 49, 121, 122}.

2.1.2 Arzneimittelbezogene Probleme

2.1.2.1 Medikationsfehler

2.1.2.1.1 Definitionen

Das National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) definiert Medikationsfehler als "jedes unvermeidbare Ereignis, das zu einer unangemessenen Medikationsverwendung oder zu einer Schädigung des Patienten führen kann, wobei die Medikation unter Aufsicht des medizinischen Fachpersonals, Patienten oder Konsumenten steht. Solche Ereignisse können die professionelle Praxis, Gesundheitsprodukte, Verfahren und Systeme einschließlich Verschreibung betreffen, sowie Auftragskommunikation, Produktkennzeichnung, Verpackung und Nomenklatur, Zusammensetzung, Abgabe, Verabreichung, Schulung, Überwachung und Verwendung"^{113, 123}. In der Literatur werden Zusammenhänge zwischen Medikationsfehlern, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) beschrieben¹²⁴. Demnach können innerhalb des Medikationsprozesses Fehler auftreten, die zu UAE führen. Diese sind laut Definition der World Health Organization (WHO) schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen, die in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftreten, aber keinen kausalen Zusammenhang aufweisen müssen^{69, 113, 125}. Im Gegensatz zur Definition für UAW, die von einer sachgemäßen Anwendung des Arzneimittels ausgeht, enthält die Begriffsbestimmung für UAE auch unerwünschte Effekte, die infolge von Medikationsfehlern auftreten, wie z. B. durch Dosierungen außerhalb des therapeutischen Bereichs. UAE sind somit deutlich breiter definiert und beinhalten UAW.

Auch für arzneimittelbezogene Probleme sind in der Literatur unterschiedliche Definitionen zu finden, die aber überwiegend den gleichen Inhalt wiedergeben^{112, 125–127}.

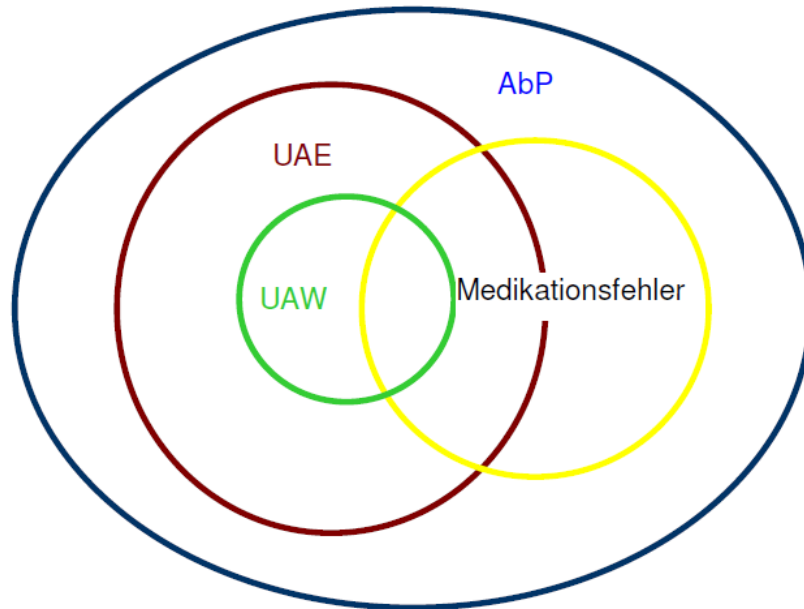


Abb. 2.1: Darstellung des Zusammenhangs zwischen arzneimittelbezogenen Problemen, Medikationsfehlern, UAE und UAW (Quelle: Kunkel¹²⁸).

Demnach beinhalten arzneimittelbezogene Probleme alle Medikationsfehler und UAE (und somit auch UAW) und sind Ereignisse oder Umstände im Rahmen der Arzneimitteltherapie eines Patienten, die das Erreichen angestrebter Therapieziele tatsächlich verhindern oder potentiell verhindern können¹²⁹. Eine Veranschaulichung der genannten Zusammenhänge ist in Abb. 2.1 dargestellt.

2.1.2.1.2 Auftreten von Medikationsfehlern

Der Medikationsprozess in der Klinik besteht aus mehreren Phasen. Er beginnt mit der Verordnungsphase, in welcher der behandelnde Arzt ein bestimmtes Arzneimittel für einen Patienten verordnet. Diese ärztliche Verordnung wird in der Übertragungsphase durch das Pflegepersonal in einen Medikationsplan übertragen. In der so genannten Distributionsphase werden die im Medikationsplan dokumentierten Arzneimittel individuell zusammengestellt und dem Patienten in der sich anschließenden Applikationsphase verabreicht. Auch diese beiden Schritte erfolgen in der Regel durch das Pflegepersonal.

Innerhalb der einzelnen Phasen des Medikationsprozesses treten Fehler, beispielsweise inadäquate Verordnungen, inkorrektes Übertragen oder eine fehlerhafte Distribution bzw. Applikation, mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Taxis *et al.* fanden heraus, dass die Rate an Medikationsfehlern bei der Verabreichung oraler Arzneimittel mit 0,2 – 5,1% sehr viel niedriger ist, als bei der Zubereitung und Verabreichung intravenöser Arzneimittel, bei denen mit 48% knapp die Hälfte betroffen ist^{130, 131}.

2.1.2.1.3 Ursachen für Medikationsfehler

Die Ursachen für das Auftreten von Medikationsfehlern sind sehr vielfältig. Häufig müssen Ärzte ihre therapeutischen Entscheidungen auf Basis unzureichender Informationen treffen⁹². In der MedicDat-Studie wurden 15990 Ärzte und Ärztinnen zum Thema Arzneimittelinformation befragt. 80% der Befragten klagten über Probleme bei der Auffindung der benötigten Arzneimittelinformationen, zudem sei der Zeitaufwand für die Beschaffung zu hoch. 88% bemängelten außerdem die fehlende Praxistauglichkeit der medizinischen Informationen. So würden beispielsweise oftmals erforderliche Angaben zur Notwendigkeit einer Dosisadaptation bei Organschäden oder älteren Patienten fehlen¹³². Mit fortgeschrittenem Alter können neben einer veränderten Pharmakodynamik vor allem pharmakokinetische Parameter, wie Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Exkretion von Arzneistoffen verändert sein. Obwohl eine Dosisadaptation vieler Pharmaka in solchen Fällen unerlässlich ist, treten gerade in diesem Bereich durch eine nicht beachtete Einschränkung der Nierenfunktion Medikationsfehler sehr häufig auf. Daher ist dies ein wichtiger Bereich, den es im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung zu überwachen gilt.

Dosierungsfehler können aber auch durch simple Rechenfehler entstehen, wie ein Experiment von Rolfe *et al.* verdeutlicht¹³³. Es stellte sich heraus, dass nur 44% der von 150 befragten Ärzten ermittelten Dosierungen korrekt waren. Schnurrer *et al.* kamen in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Von 127 in Deutschland befragten Ärzten errechneten lediglich 50% eine Dosis, die im therapeutischen Bereich lag. Sogar im Fall häufig vorkommender Verordnungen waren 7% der ermittelten Arzneimittelmengen unter- und 15% überdosiert¹³⁴.

In den Fachinformationen ist eine Vielzahl an möglichen Interaktionen beschrieben, die bei weitem nicht alle klinisch relevant sind, jedoch durch den zunehmenden Einsatz hochwirksamer und teilweise sehr komplex wirkender Arzneimittel an Bedeutung gewinnen. Betrachtet man die 6500 beschriebenen Wechselwirkungen auf der einen Seite und das geringe Wissen um Interaktionen innerhalb der stets komplexer werdenden Therapien auf der anderen Seite, so wird deutlich, dass bei einer typischen Polymedikation von Patienten mit mehreren Grunderkrankungen die Vielzahl der möglichen Neben- und Wechselwirkungen durch den Arzt allein kaum noch abschätzbar ist^{120, 135, 136}. Der permanente Einsatz neuartiger Therapien und neu auf dem Markt erscheinender Arzneimittel trägt zusätzlich dazu bei¹³⁷⁻¹³⁹. Aufgrund der Komplexität von Erkrankungen

und deren Therapien ist das Fehlerpotential auf diesem Gebiet in der Intensivmedizin besonders hoch^{140, 141}.

Etwa alle 20 Sekunden wird eine Arzneimittelverordnung geschrieben. Es ist daher leicht nachvollziehbar, dass auch Flüchtigkeitsfehler unter den häufigen Ursachen für Medikationsfehler zu finden sind^{48, 142}. Diese können sich beispielsweise in Form von Schreibfehlern äußern. Bereits das Austauschen bzw. Auslassen oder Hinzufügen weniger Buchstaben kann dazu führen, dass der Patient ein völlig anderes Präparat erhält, als ursprünglich vom Arzt beabsichtigt. Reißner *et al.* beschreiben in ihrem Bericht über „Strategien zur Vermeidung von Risiken in der Arzneimitteltherapie“, dass derartige Fehler keine Seltenheit sind¹⁴³.

Auch so genannte Sound-Alikes gelten als Fehlerquelle. Hierunter versteht man Präparate mit ähnlich klingendem Namen, deren Inhaltsstoffe aber absolut verschieden sein können. Eine Auswertung einer anonymen Fehlersammlung ergab, dass Verwechslungen aufgrund von Sound-Alikes mit einer Häufigkeit von 11% nicht selten auftreten¹⁴³.

In der Literatur wird weiterhin über Medikationsfehler durch schlecht leserliche Handschrift berichtet¹⁴⁴. Werden die durch den Arzt handschriftlich festgehaltenen Verordnungen später durch das Pflegepersonal in eine elektronische Version überführt, kann es somit durch Fehler in der Übertragung zu falschen Angaben im Medikationsplan kommen.

Auch die Verordnung ungeeigneter Darreichungsformen, die Missachtung allgemein anerkannter Verordnungsregeln sowie die mangelhafte Ausbildung der Medizinstudenten im Bereich der Pharmakologie führen vielfach zu Medikationsfehlern¹⁴⁵.

2.1.2.1.4 Folgen von Medikationsfehlern

Medikationsfehler und damit verbundene arzneimittelbezogene Probleme bedeuten eine starke Einschränkung der Arzneimitteltherapiesicherheit und beinhalten gesundheitsbezogene Gefahren für den Patienten. Auf der anderen Seite haben sie auch in wirtschaftlicher Hinsicht weitreichende Folgen und führen, beispielsweise durch eine Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer und durch Wiedereinweisungen, zur Entstehung direkter und indirekter Kosten im Gesundheitssystem¹²⁹.

Eine amerikanische Studie zeigte, dass bei 6,5% der stationär aufgenommenen Patienten UAE auftraten, die den Krankenhausaufenthalt im Schnitt um 4,6 Tage verlängerten, woraus eine Kostenerhöhung von über 5800 US-Dollar resultierte⁶⁹. Eine weitere Studie belegte, dass arzneimittelbezogene Probleme, bei denen es sich vorwiegend um Behandlungsfehler handelte, im Jahr 2000 Kosten von insgesamt 177,4 Milliarden US-

Dollar verursacht haben^{127, 146}. Auch eine deutsche Studie aus Erlangen, laut der 3,8% der internistischen Patienten aufgrund von UAW aufgenommen wurden, verdeutlicht mit den folglich jährlich 88000 durch UAW bedingten stationären Aufnahmen in Deutschland die enormen wirtschaftlichen Folgen dieser Problematik. Hierdurch wurden Kosten von schätzungsweise 400 Millionen € verursacht¹⁴⁷.

Andere Studien verdeutlichen die gesundheitlichen Gefahren, die durch das Auftreten von Medikationsfehlern für den Patienten entstehen. In den Vereinigten Staaten sind jährlich etwa 1 Million stationäre Patienten von UAE betroffen. Etwa 180000 von ihnen sterben⁶⁹. In Deutschland wird die Zahl der durch UAE verursachten Todesfälle auf jährlich 8000 - 16000 geschätzt, weitere europäische Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen^{75, 135, 148, 149}.

Auch Classen *et al.* befassten sich mit der erhöhten Gefahr für Patienten, die durch das Auftreten von Medikationsfehlern entsteht. Es stellte sich heraus, dass die Sterblichkeit von Patienten mit UAW im Vergleich zur Sterblichkeit von Patienten ohne UAW im Krankenhaus um den Faktor 2 erhöht ist.

2.1.2.2 Pharmazeutische Interventionen

Der Begriff pharmazeutische Intervention wird in der Literatur unterschiedlich definiert, es existiert keine allgemeingültige Version. Nach Barber *et al.* versteht man hierunter „jede Empfehlung eines Apothekers mit der Absicht, die Therapie oder das Monitoring eines Arzneimittels zu ändern“¹⁵⁰.

Für die vorliegende Arbeit wurde der Kerninhalt dieser Definition erweitert. Demnach umfasst eine pharmazeutische Intervention in Anlehnung an Kunkel neben jeder Tätigkeit des pharmazeutischen Personals, aus der eine Optimierung der Arzneimitteltherapie des Patienten resultiert, auch die Beratung des Arztes hinsichtlich kostengünstiger Therapiealternativen¹²⁸. Ferner sind die Vermeidung und Lösung arzneimittelbezogener Probleme inbegriffen. Die durch den Pharmazeuten ergriffenen Maßnahmen zur Lösung eines Problems sind nicht von der Intervention selbst abzutrennen und daher in diesem Begriff implementiert.

2.1.2.3 Klassifikationssysteme für arzneimittelbezogene Probleme und pharmazeutische Interventionen

Die bei der pharmazeutischen Visite detektierten arzneimittelbezogenen Probleme, sowie die daraus resultierenden pharmazeutischen Interventionen und Maßnahmen werden in

der Regel als Prozessparameter dokumentiert. Diese Dokumentation dient einerseits der Beschreibung und Qualitätssicherung der pharmazeutischen Tätigkeit, andererseits wird die Kontinuität des Betreuungsprozesses sichergestellt. Dokumentierte Daten sind Voraussetzung für eine Verlaufskontrolle, beispielsweise für die Überprüfung der Umsetzung bestimmter vom Apotheker vorgeschlagener Maßnahmen. Letztendlich dienen sie auch als Nachweis der pharmazeutischen Dienstleistungen und sollten im Optimalfall deren Honorierung sicherstellen¹¹³.

Für eine adäquate und zeitsparende Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme und der damit verbundenen pharmazeutischen Interventionen, deren Inhalte klar definiert und eindeutig nachvollziehbar sein sollten, bedarf es einer strukturierten Vorgehensweise. Als Hilfsmittel wurden in den vergangenen Jahrzehnten Systeme zur Kategorisierung von Problemen und Interventionen entwickelt. Solche Klassifikationssysteme dienen sowohl der fachlichen Evaluation, als auch der Wirtschaftlichkeitsbewertung klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen¹⁰⁹.

In der Literatur sind unterschiedliche Systeme zu finden, die sich je nach Zweck und Einsatzgebiet in ihrem Inhalt und Aufbau unterscheiden können. Tab. 2.1 zeigt eine Auswahl an Klassifikationssystemen, die in den letzten Jahrzehnten in verschiedenen Ländern und für unterschiedliche Anwendungsbereiche entwickelt wurden.

Tab. 2.1: Übersicht über eine Auswahl an Klassifikationssystemen zur Einteilung arzneimittelbezogener Probleme und Interventionen.

| Jahr, Ort | Bezeichnung/Autoren | Anwendungsbereich |
|-------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1990, USA | Hepler und Strand | allgemein |
| 1995, Deutschland | PI-Doc | öffentliche Apotheke |
| 1999, Europa | PCNE (Version 1.0) | Forschung/Studien |
| 2008, Deutschland | APS-Doc | stationärer Bereich |
| 2009, Deutschland | PIE | stationärer Bereich |

Das von Hepler und Strand in den USA entwickelte System zur Kategorisierung arzneimittelbezogener Probleme wurde 1990 zusammen mit der Definition für den Begriff der Pharmazeutischen Betreuung publiziert. Es enthält keine separate Kategorie zur Beschreibung der Ursache und wurde 1993 von der ASHP übernommen¹¹².

PI-Doc (Problem-Interventions-Documentation-System) wurde 1995 in Deutschland im Rahmen einer empirischen Studie für die Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme

me etabliert. Basierend auf den zwei Hauptklassifizierungsebenen Problemanalyse und Interventionsvorschlag wurde dieses System zur Anwendung in der öffentlichen Apotheke entwickelt¹⁵¹. Da PI-Doc eine Kategorisierung spezieller arzneimittelbezogener Probleme, die überwiegend im Krankenhaus auftreten, nicht ermöglicht, ist es für den stationären Bereich nur bedingt anwendbar¹⁵². Für die Klassifikation der Probleme, die sich während eines stationären Aufenthaltes ereignen, müssten weitere Unterpunkte definiert werden^{153, 154}.

Als weiteres Klassifikationssystem ist das Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) zu nennen. Die Originalversion wurde im Jahr 1999 entwickelt mit dem Bestreben, ein standardisiertes Klassifikationssystem für internationale Studien zu erschaffen. Die Basisklassifikation umfasst neben den Bereichen Probleme und Interventionen auch einen separaten Bereich für die Beschreibung der Ursachen^{155, 156}.

Hohmann *et al.* publizierten im Jahr 2008 ein Dokumentationssystem für arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich (APS-Doc), wobei die Klassifizierung nach PI-Doc berücksichtigt und zum Teil modifiziert wurde¹⁵⁵. Auf eine Definition und Kodierung der Interventionen selbst wurde bei diesem System allerdings verzichtet.

Im Jahr 2009 wurde am Universitätsklinikum Mainz erstmal ein validiertes Klassifikationssystem für die Dokumentation und Bewertung pharmazeutischer Interventionen für die spezielle Anwendung im stationären Bereich entwickelt, welches neben den Bereichen Probleme und Interventionen auch eine Kategorisierung der Ergebnisse ermöglicht¹⁵⁷. Zu diesem Zweck hat man sich bei der Erarbeitung des PIE (Problem, Intervention, Ergebnis)-Systems u.a. an PI-Doc orientiert und dieses für den stationären Bereich modifiziert, indem Teile gestrichen, verändert und neu eingefügt wurden. So wurde beispielsweise innerhalb der Hauptgruppe „Problem“ die im stationären Bereich nicht anwendbare Kategorie „Ungeeignete Packungsgröße“ gestrichen, während Kategorien wie „Präparat nicht in Arzneimittelliste eingeführt“, „Ungünstige Kosten-Nutzen-Relation“ oder „Klärung der Applikationsroute“ neu hinzugefügt wurden, um spezielle Aspekte aus dem stationären Bereich einzubeziehen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die neueren Systeme meist einen hierarchischen Aufbau haben, der durch die Einteilung in Haupt- und Unterkategorien eine schnelle Zuordnung ermöglicht. Während nur wenige Systeme die Ursache vom Problem zu trennen versuchen, beschreiben andere mit dem Problem gleichzeitig auch die Ursache. Viele Systeme richten ihren Fokus auf die Einteilung der Probleme und die Anwendung in der Praxis, während andere Klassifikationen primär zu Forschungszwecken entwickelt wurden.

2.1.3 Medikationsmanagement auf einer neurologischen Intensivstation

Die neurologische Intensivstation des UKSH, Campus Kiel (N1), umfasste bis Oktober 2010 insgesamt 12 Betten, seit November 2010 sind es 17 Betten. Innerhalb der Intensivstation ist seit 2001 eine Schlaganfallspezialstation eingebunden, die sogenannte Stroke Unit, die mittlerweile mit 11 Betten ausgestattet ist und jährlich etwa 900 Patienten mit akutem Schlaganfall behandelt. Diese Patienten werden zunächst auf der Stroke Unit aufgenommen und dort im Regelfall 2 bis 5 Tage behandelt, um anschließend auf einer der Peripherstationen medizinisch weiterbetreut zu werden.

Das breite Spektrum an zu behandelnden Krankheitsbildern sowie die damit verbundene Komplexität der Medikationsregime auf dieser Intensiv- und Schlaganfallstation bergen ein hohes Risiko für potentielle Medikationsfehler (s. Kap. 2.1.2.1.3) und klinisch relevante unerwünschte Ereignisse, die für den Patienten teilweise lebensbedrohliche Folgen haben können (s. Kap. 2.1.2.1.4). Neben dem relativ hohen Verbrauch an hochwirksamen Arzneimitteln, der im Bereich der Intensivmedizin üblich ist, wird das Risiko für das Auftreten von Medikationsfehlern zusätzlich durch Faktoren wie Multimorbidität und fortgeschrittenes Alter vieler Patienten erhöht. Letzteres geht häufig mit einer eingeschränkten Organfunktion einher, wobei hinsichtlich einer notwendigen Dosisanpassung vor allem Niere und Leber eine bedeutende Rolle spielen. Hinzu kommt, dass die Medikation bei intensivmedizinisch behandelten Patienten nur in wenigen Fällen oral zugeführt werden kann, so dass neben der intravenösen Applikation oftmals eine Verabreichung der Arzneimittel über eine Magensonde angezeigt ist. Medikationsfehler durch eine fehlerhafte Handhabung sind hierbei keine Seltenheit.

Aufgrund des auf der neurologischen Intensivstation hoch angesiedelten Risikos für potentielle Medikationsfehler ist der Ansatz zur Optimierung der Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit für diese Station besonders sinnvoll. Auch in wirtschaftlicher Hinsicht bietet die Station aufgrund der Verwendung kostenintensiver Medikamente und Therapien einen möglichen Ansatzpunkt zur Optimierung.

2.2 Zielsetzung pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik

2.2.1 Entwicklung eines Klassifikationssystems für pharmazeutische Interventionen

Die pharmazeutischen Interventionen, die durch einen Apotheker auf der neurologischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, in Zusammenarbeit mit den zuständigen Ärzten und dem Pflegepersonal im Rahmen einer wöchentlichen pharmazeutischen Visite durchgeführt wurden, sollen dokumentiert, kategorisiert und hinsichtlich unterschiedlicher Parameter ausgewertet werden. Um eine einheitliche und reproduzierbare Dokumentation und vor allem Kategorisierung der Interventionen zu ermöglichen, soll ein Klassifikationssystem entwickelt werden, dass speziell auf die innerhalb des neurologischen Intensivbereiches auftretenden arzneimittelbezogenen Probleme zugeschnitten ist. Einerseits sollen alle Interventionen in diesem System möglichst genau zugeordnet und abgebildet werden, andererseits soll es für den Anwender übersichtlich, verständlich und vor allem zeitsparend im täglichen praktischen Gebrauch sein. Außerdem sollte die Möglichkeit der schnellen Auswertung bestimmter Verknüpfungen innerhalb des Systems gegeben sein, um Problembereiche und potentielle Risikoarzneimittel einfach detektieren zu können.

2.2.2 Arzneimitteltherapiesicherheit

Durch die Ausführung pharmazeutischer Visiten und der damit verbundenen Interventionen sollen die Patienten- und die Arzneimitteltherapiesicherheit optimiert werden. Mit Hilfe eines selbst entwickelten und an die speziellen Gegebenheiten der neurologischen Intensivstation angepassten Klassifikationssystems (s. Kap. 2.2.1) sollen diese Interventionen hinsichtlich verschiedener Parameter evaluiert werden. Zum einen soll herausgearbeitet werden, welche Art von arzneimittelbezogenen Problemen besonders häufig auftritt und welche Arzneimittel vorrangig involviert sind. Zum anderen soll ermittelt werden, ob die Anzahl der arzneimittelbezogenen Probleme und die daraus resultierende Notwendigkeit der pharmazeutischen Interventionen durch den Einsatz des Apothekers gesenkt werden kann. Weiterhin soll die Umsetzungsrate der vom Apo-

theaker vorgeschlagenen bzw. empfohlenen Maßnahmen bewertet werden, um eine Aussage über die Akzeptanz seitens der Ärzte treffen zu können.

2.2.3 Pharmakoökonomische Aspekte

Die umgesetzten pharmazeutischen Interventionen, die einen potentiell kostensparenden Effekt mit sich bringen, sollen außerdem hinsichtlich pharmakoökonomischer Aspekte beurteilt und ausgewertet werden. Zum einen soll die Berechnung der direkten Kosten erfolgen, die der Apotheker aufgrund seiner Interventionen und der daraus folgenden optimierten Arzneimitteltherapie einsparen konnte. Dabei sollen die theoretischen Kosten für die ursprünglich vom Arzt angesetzte Therapie eines Patienten mit den tatsächlich entstandenen Kosten der nach Umsetzung der suggerierten Maßnahme abgeänderten Therapie verglichen und bewertet werden. Zum anderen soll die eventuelle Einsparung indirekter Kosten kalkuliert werden. Zu diesem Zweck muss das Risiko für den Patienten, bei fehlender Intervention ein bestimmtes UAE zu erleiden, ermittelt werden. Anhand der errechneten Eintrittswahrscheinlichkeit und fixer Therapiekosten für bestimmte Endpunkte soll eine Übersicht über die Kosten für bestimmte Fallbeispiele aufgestellt werden, die bei Abwesenheit eines Stationsapothekers und somit bei nicht getätigter pharmazeutischer Intervention für die Station theoretisch entstanden wären.

Letztendlich soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob der Apotheker durch seine Interventionen einen wirtschaftlichen Nutzen für die Station erzielen konnte und in welchem Rahmen sich dieser Nutzen bewegt.

2.3 Material und Methoden pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik

2.3.1 Konzept der pharmazeutischen Visite und Datensammlung

2.3.1.1 Vorgehensweise des Apothekers bei der Kurvenvisite

Die Medikationspläne der Patienten der neurologischen Intensivstation wurden (und werden auch gegenwärtig noch) im Rahmen der pharmazeutischen Visite einmal wöchentlich durch einen Apotheker der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel, hinsichtlich unterschiedlicher Parameter geprüft. Die patientenindividuellen pharmazeutischen Interventionen und die damit verbundenen Vorschläge zur Therapieänderung wurden im Anschluss an die Durchsicht mit den zuständigen Ärzten besprochen.

Zur Überprüfung der Medikationspläne hat der Apotheker Einsicht in die elektronischen Patientenakten. Diese enthalten für jeden Patienten eine genaue Auflistung der vom Arzt verordneten Arzneimittel inklusive Stärke, Art und Häufigkeit bzw. Zeitpunkt der Applikation. Neben diesen patientenindividuellen Therapieregimen sind die entsprechenden Labordaten sowie Angaben zu Alter, Geschlecht, Diagnosen und vorliegenden Grunderkrankungen einsehbar.

Mit Hilfe elektronischer Datenbanken (s. Kap. 2.3.1.3) und den Fachinformationen der entsprechenden Medikamente wurden die Medikationspläne jedes Patienten einmal wöchentlich hinsichtlich folgender Parameter geprüft: Arzneimittelinteraktionen, Doppelverordnung, korrekte Dosierung bzw. Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion, Notwendigkeit einer Thrombose- und Ulkusprophylaxe, Arzneimittelapplikation über Magensonde, Teilbarkeit von Tabletten, Möglichkeit der Umstellung von intravenöser auf orale Applikation, Umstellung nicht gelisteter Medikamente auf Präparate der klinikinternen Arzneimittelliste, Existenz und Korrektheit der Angaben zum Arzneimittelnamen, zur Dosierung und zur Art und bzw. zum Zeitpunkt der Applikation.

Detektierte der Apotheker ein Problem innerhalb der genannten Bereiche, so wurde ein Vorschlag zur Änderung inklusive möglicher Alternativen ausgearbeitet, der dem zuständigen Arzt im anschließenden Gespräch unterbreitet wurde. Jede pharmazeutische Intervention wurde dokumentiert und hinsichtlich der Art des Problems, der Intervention und der Umsetzung durch den Arzt kategorisiert und mit einer pharmakoökonomischen Kurzbewertung in ein eigens dafür ausgearbeitetes Klassifikationssystem eingetragen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten zu pharmazeutischen Interventionen ausgewertet, die im Zeitraum zwischen Januar 2009 und November 2012 durchgeführt wurden. Die Monate Mai bis August 2010 konnten aufgrund fehlender Daten nicht in die Auswertung einbezogen werden, so dass sich ein Gesamtuntersuchungszeitraum von 3 Jahren und 7 Monaten ergibt.

2.3.1.2 Pharmazeutische Interventionen

Die im Folgenden erwähnten Buchstaben-Zahlenkombinationen beziehen sich auf dieses, welches in Kap. 2.3.2 eingehend beschrieben wird.

2.3.1.2.1 Arzneimittelinteraktionen

Alle Arzneimittel eines Patienten wurden unabhängig von der Art der Applikation unter Anwendung von EDV-Programmen (s. Kap. 2.3.1.3) auf potentielle Wechselwirkungen untereinander geprüft. Dabei wurden die Interaktionen, die das jeweilige Programm anzeigt, automatisch nach dem im Januar 2009 aktualisierten Klassifikationssystem der ABDA-Datenbank kategorisiert. Um die Relevanz einer Interaktion für den einzelnen Patienten besser beurteilen zu können, klassifiziert das System diese nicht mehr anhand des Schweregrades, sondern anhand der zu treffenden Maßnahmen¹⁵⁸. Aus den ursprünglich 4 Kategorien „unbedeutend, geringfügig, mittelschwer und schwerwiegend“ entstanden 6 Kategorien, wobei man sich bei der Umstellung dieser Einordnung an internationalen Vorbildern, wie der Operational Classification of Drug Interactions (ORCA) orientierte¹⁵⁹. Tab. 2.2 zeigt die Einteilung der 6 Kategorien mit jeweils einem Arzneistoffbeispiel. Im Juli 2013 wurde das System um die beiden Interaktionsklassifikationsstufen „Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen“ und „Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – in bestimmten Fällen kontraindiziert“ erweitert¹⁶⁰. Für die vorliegende Arbeit wurde jedoch die in Tab. 2.2 dargestellte Einteilung mit 6 Kategorien verwendet, da sich die Auswertung auf pharmazeutische Interventionen bezieht, die vor dieser Neuerung der Klassifikation durchgeführt wurden.

Tab. 2.2: Klassifikation der Interaktionen durch die ABDA-Datenbank mit dazugehörigen Beispielen¹⁵⁸.

| Kategorie | Definition | Beispiel |
|---|--|---|
| Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich, kontraindiziert | Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden; schwerwiegende Folgen sind dokumentiert | Simvastatin und Itraconazol |
| Vorsichtshalber kontraindiziert | Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden; schwerwiegende Folgen müssen auf theoretischer Grundlage angenommen werden | Melatonin und Fluvoxamin |
| Überwachung bzw. Anpassung nötig | Zeitgleiche Anwendung bei Überwachung bestimmter Parameter oder Anpassung der Dosis bzw. der Einnahmezeitpunkte möglich | Bisphosphonate und polyvalente Kationen |
| In bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig | Maßnahmen bei zeitgleicher Einnahme notwendig, wenn Patient Risikofaktoren aufweist, die die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Interaktion erhöhen | Phenytoin und Fluvastatin |
| Vorsichtshalber überwachen | Interaktion ist theoretisch möglich, schwerwiegende Folgen sind nicht zu erwarten | hormonelle Kontrazeptiva und Antibiotika |
| In der Regel keine Maßnahmen erforderlich | Interaktionen können geringfügige Folgen haben, Maßnahmen sind aber nicht erforderlich | Phenprocoumon und systemische Glucocorticoide |

Diese Klassifikation stellt für den Anwender eine Hilfestellung dar, um dem Patienten bzw. dem zuständigen Arzt in möglichst kurzer Zeit einen kompetenten Ratschlag für eine bestimmte Situation erteilen zu können. Dennoch ist das Fachwissen des Apothekers gefragt, der anhand der verfügbaren Informationen für jeden einzelnen Fall

patientenindividuell Risiken abschätzen muss, um entsprechend angepasste Maßnahmen ergreifen bzw. diese an den zuständigen Arzt weiterleiten zu können.

Detektierte der Apotheker im Rahmen der pharmazeutischen Visite eine potentielle Wechselwirkung, so wurde im Vorfeld fallspezifisch abgeklärt, ob diese für den Patienten eine Gefahr darstellt, also klinische Relevanz besitzt und somit pharmazeutisch interveniert werden musste. Anhand bestehender Vorerkrankungen, aktueller Diagnosen und der täglich neu abgenommenen Labordaten wurden die Risiken für jeden Patienten individuell abgewogen. War aufgrund einer Interaktion eine Therapieänderung erforderlich, wurde der Arzt unter Angabe möglicher Alternativen informiert. Solche Alternativen bestanden je nach Schweregrad der Wechselwirkung im Ab- bzw. Ersetzen eines Arzneimittels, im Einbau eines ausreichenden zeitlichen Abstandes zwischen den Applikationszeitpunkten der interagierenden Medikamente, in einer Umstellung der Applikationsart oder in der Verringerung der Dosis einer oder beider Arzneimittel. Fiel die Interaktion in die Kategorien „In der Regel keine Maßnahmen erforderlich“ oder „Vorsichtshalber überwachen“, so war der betroffene Patient in der Regel nicht gefährdet, eine Intervention blieb folglich aus (A1a, A1b, s. Kap. 2.3.2). Wurde die Interaktion einer der anderen Kategorien zugeordnet (A1c–A1f), so hat der Arzt je nach Schweregrad einen Hinweis zur Beobachtung (B1), eine Empfehlung (B2) oder sogar eine Aufforderung zur Änderung (B3) erhalten (s. Kap. 2.3.2).

2.3.1.2.2 Doppelverordnung

Unter einer Doppelverordnung versteht man die gleichzeitige Verordnung identischer Arzneistoffe, also mit dem gleichen siebenstelligen ATC (anatomisch-therapeutisch-chemisch)-Code. Als Beispiel sei die gleichzeitige Verordnung zweier Theophyllin-Präparate (ATC-Code: R03DA04) genannt. Wurde eine solche „echte“ Doppelverordnung aufgedeckt (A3a), erhielt der zuständige Arzt stets eine Aufforderung zur Änderung (s. Kap. 2.3.2).

Um eine sogenannte Pseudo-Doppelverordnung handelt es sich bei gleichzeitiger Verordnung von Arzneistoffen aus derselben Wirkstoffgruppe, die also in 4 oder 5 Stellen innerhalb des ATC-Codes übereinstimmen. Ein Beispiel ist die gleichzeitige Verordnung von Salbutamol (ATC-Code: R03AC02) und Formoterol (ATC-Code: R03AC13), die fallabhängig durchaus sinnvoll sein kann, so dass eine pharmazeutische Intervention nicht in jedem Fall notwendig ist¹⁶¹.

2.3.1.2.3 Dosierung/Dosisanpassung

Jedes Medikament wurde hinsichtlich der verordneten Dosierung geprüft und mit den in der Fachinformation hinterlegten Standarddosierungen verglichen. Potentielle Über- (A2a)- bzw. Unterdosierungen (A2b) wurden in Absprache mit dem Arzt korrigiert, wobei bei starken Abweichungen eine Aufforderung (B3) und bei weniger starken Abweichungen von der Standarddosierung eine Empfehlung (B2) zur Änderung abgegeben wurde. War eine abweichende Dosierung durch den Arzt bewusst angesetzt, so wurde diese Absicht unter Abwägung von Nutzen und Risiko im Rahmen der Besprechung geklärt.

Im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion, die gemäß der Empfehlung der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unterhalb von 60 ml/min bzw. einem Serum-Kreatinin-Wert $> 1,0$ mg/dl angenommen wurde, überprüfte der Apotheker die entsprechenden Medikamente anhand der Fachinformationen und mit Hilfe des Internetportals des Universitätsklinikums Heidelberg „www.dosing.de“ auf Notwendigkeit einer Dosisadaption (A2e)¹⁶². Waren die Angaben nicht ausreichend, so wurden die notwendigen Informationen direkt über den jeweiligen Hersteller eingeholt.

Auch die Prüfung einer Dosisanpassung bei Arzneistoffen, deren Konzentrationen routinemäßig anhand von Blutspiegelwerten überwacht wird, wurde vom Apotheker übernommen. Dosierintervalle und -dauer wurden ebenfalls stets fallspezifisch auf Plausibilität geprüft.

2.3.1.2.4 Fehlende Therapie trotz Indikation

Detektierte der Apotheker eine nicht therapierte Indikation, so wurde diese mit dem Arzt besprochen. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Prophylaxe eines möglichen ulzeröser Erkrankungen im Gastrointestinalbereich und potentieller thrombotischer Ereignisse gelegt.

2.3.1.2.4.1 Ulkusprophylaxe

Die Notwendigkeit einer Ulkusprophylaxe wurde für jeden Patienten individuell überprüft. Wichtig waren dabei die Anzahl sowie die Dosis der verordneten Medikamente, die für die Magenschleimhaut potentiell schädlich sind und einen Risikofaktor für die Entstehung eines Ulkus darstellen. Dies gilt insbesondere, wenn Medikamente mit derartigen Nebenwirkungen, wie beispielsweise nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Thrombozytenaggregationshemmer oder Kortikosteroide miteinander kombiniert werden^{163, 164}.

Außerdem wurden vorangegangene Erkrankungen, die den Magen bzw. die Magenschleimhaut betreffen, als Risikofaktor gewertet¹⁶⁵.

Bei notwendiger, aber bis dahin nicht angeordneter Ulkusprophylaxe (A3c) wurde in der Regel die Verordnung des Protonenpumpeninhibitors (PPI) Pantoprazol mit einmal täglich 20 bzw. 40 mg vorgeschlagen, sofern die Möglichkeit einer oralen Applikation gegeben war. Im Falle der Applikation über Magensonde wurde die Verordnung von Esomeprazol in Form von Nexium mups[®] empfohlen. Hierbei handelt es sich um Tabletten aus Komprimaten kleiner, magensaftresistent überzogener Pellets, die durch das Suspendieren in Wasser in einzelne Pellets zerfallen, deren Größe eine Applikation über eine Magensonde ermöglicht, wobei der Retardeffekt aufgrund der speziellen Galenik erhalten bleibt. War die Einnahme von PPI nicht indiziert, beispielsweise aufgrund neu entstehender Interaktionen im Falle der Neuverordnung, so wurden die H₂-Antihistaminika Ranitidin bzw. Famotidin gewählt.

2.3.1.2.4.2 Thromboseprophylaxe

Die Notwendigkeit einer Thromboseprophylaxe wurde für jeden Patienten ebenfalls anhand bestehender Risikofaktoren festgelegt, wobei neben den verordneten Medikamenten das Alter, thrombotische Vorerkrankungen und der Mobilitätsgrad eine besondere Rolle spielen^{166–169}. Vor- und Nachteile einer Thromboseprophylaxe mittels unterschiedlicher Medikamente wurden fallindividuell diskutiert. Bei notwendiger, aber bis dahin nicht angeordneter Thromboseprophylaxe (A3c) wurde die Gabe niedermolekularer Heparine wie Dalteparin oder Tinzaparin bzw. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion die Verabreichung von Heparin empfohlen.

2.3.1.2.5 Arzneimittelapplikation über Magensonde

Patienten, die oral nicht zugänglich sind, müssen über eine Magensonde ernährt werden. Dies ist auf der neurologischen Intensivstation vor allem bei Patienten mit Zustand nach Hirninfarkt der Fall. Neben der parenteralen Ernährung wird die Sonde oftmals zur Applikation von Arzneimitteln genutzt, beispielsweise, wenn nicht ausreichend viele intravenöse Zugänge zur Verfügung stehen. Da aufgrund ihrer besonderen Galenik viele Arzneistoffe nicht sondengängig sind, ist das Risiko für potentielle Fehler in diesem Bereich besonders hoch angesiedelt. Daher wurden alle via Magensonde applizierten Medikamente mit Hilfe des Internetportals „pharmatrix.de“ hinsichtlich ihrer Applizierbarkeit geprüft. War diese nicht gegeben (A4a), so wurden Alternativen erarbeitet. Diese beinhalteten beispielsweise die Umstellung auf ein sondengängiges Präparat oder

aber, wenn diese Möglichkeit nicht vorhanden war, den Wechsel der Applikationsart auf eine intravenöse oder rektale Form. Zeigte sich bei der Prüfung, dass der Applikationsweg über eine Sonde nicht zwingend erforderlich war, weil der Patient möglicherweise flüssige Arzneiformen noch schlucken konnte, so wurde die orale Verabreichung bevorzugt und diese mit dem Arzt diskutiert.

2.3.1.2.6 Anpassung der Medikamente an die Arzneimittelliste

In jedem Krankenhaus gibt es eine klinikinterne Arzneimittelliste, die aus einer unter qualitativen aber auch wirtschaftlichen Gesichtspunkten getroffenen Auswahl bestimmter Arzneimittel und Präparate besteht. Diese Auswahl, die durch die lokale Arzneimittelkommission festgelegt wird, ist im Krankenhaus vorrätig zu halten und soll im Wesentlichen zur Sicherung einer hohen Therapiequalität unter Einhaltung pharmakoökonomischer Aspekte beitragen. In begründeten Einzelfällen können Medikamente als sogenannte Sonderanforderung bestellt werden, die nicht in der Arzneimittelliste aufgeführt und somit kostenintensiver sind.

Wurden Medikamente verordnet, die nicht in der klinikinternen Arzneimittelliste aufgeführt waren, so wurden diese im Rahmen wirtschaftlicher Betrachtungen auf Austauschbarkeit diskutiert und in Absprache mit dem Arzt umgestellt (A3b). Diese Umstellung ermöglicht die Einsparung direkter Arzneimittelkosten ohne dabei den therapeutischen Effekt für den Patienten zu verändern.

2.3.1.2.7 Existenz und Korrektheit der Angaben

Die Medikationspläne wurden außerdem auf die Existenz bzw. die Korrektheit und die Plausibilität der Angaben zum Arzneimittelnamen, zur Arzneimitteldosierung und zu Applikationsform, -weg und -zeit überprüft. Diese sind besonders wichtig, damit die „5-R-Regel“ eingehalten werden kann: Die richtige Person soll das richtige Arzneimittel in der richtigen Dosierung mit der richtigen Applikationsart zum richtigen Zeitpunkt erhalten¹⁷⁰. Bereits kleinste Fehler können die ursprünglich beabsichtigte Therapie des Patienten enorm ändern und schwerwiegende Folgen mit sich bringen. Als Beispiel sei folgender Tippfehler genannt: Clotrimazol statt Cotrimazol. Durch einen einzigen fehlerhaften Buchstaben im Arzneimittelnamen erhält der Patient ein Antimykotikum, während er antibiotisch nicht adäquat therapiert wird.

Fehlten Angaben zu den oben genannten Parametern oder waren sie unvollständig oder fehlerhaft, so erfolgte die entsprechende pharmazeutische Intervention (A3e) in Form einer Aufforderung zur Änderung (B3).

2.3.1.2.8 Sonstige Interventionen

Teilbarkeit fester Arzneiformen

War im Medikationsplan eines Patienten vermerkt, dass feste Arzneiformen, wie Kapseln, Dragees oder Tabletten, für die Verabreichung der korrekten Dosierung geteilt wurden, so prüfte der Apotheker mit Hilfe von Herstellerinformationen, klinikinternen Teilbarkeitslisten, der gelben Liste und „pharmatrix.de“ die betroffenen Arzneiformen auf Teilbarkeit. War diese nicht gegeben (A4d), so wurden die entsprechenden Präparate auf solche mit kleinerer Wirkstärke bzw. auf flüssige und somit besser dosierbare Arzneiformen umgestellt.

Umstellung der Applikationsart

Wann immer der Apotheker feststellte, dass ein Patient oral belastbar war, wurde mit dem Arzt eine Umstellung der Applikationsart von intravenös auf oral bzw. eine Verabreichung über Magensonde diskutiert (A4c). Diese Umstellung ermöglicht eine Einsparung direkter Kosten unter Erhaltung des therapeutischen Effektes.

Plausibilitätsprüfung einzelner Indikationen

Fiel dem Apotheker bei der Durchsicht der Medikationspläne auf, dass ein Medikament trotz potentiell bestehender Indikation nicht angeordnet war (A3c), so hielt er diesbezüglich wie in Kap. 2.3.1.2.4 beschrieben Rücksprache mit dem Arzt. Im Bedarfsfall wurde ein entsprechendes Medikament angesetzt. Im umgekehrten Fall wurden Medikamente abgesetzt, sofern eine Indikation nicht bzw. nicht mehr gegeben war (A3d).

Kontraindikation aufgrund bestehender Erkrankungen

Im Rahmen der pharmazeutischen Visite wurden die Medikamente außerdem hinsichtlich bestehender Vorerkrankungen geprüft. Wurde eine Kontraindikation aufgrund gegebener Erkrankungen detektiert (A3f), so erhielt der Arzt eine Aufforderung zur Änderung (B3). Diese erfolgte in der Regel durch Ab- bzw. Ersetzen des Arzneimittels.

Applikationszeitpunkt

Einige Arzneistoffe entfalten ihre optimale Wirkung bei Applikation zu festgelegten Zeitpunkten. Der korrekte Einnahmezeitpunkt eines Arzneimittels ist für dessen

Wirkintensität bei bestimmten Vertretern daher von großer Bedeutung. Detektierte der Apotheker die Festlegung suboptimaler Einnahmezeitpunkte im Medikationsplan (A4b), wie beispielsweise die Verabreichung eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitor) am Morgen, so wurden diese optimiert.

2.3.1.3 Informationsmedien

Die Prüfung auf Interaktionen wurde mit Hilfe zweier EDV-Programme durchgeführt, deren Daten auf Informationen der ABDA-Datenbank basieren. Im Jahr 2009 wurde das Programm Ataxx[®] (s. Kap. 2.3.1.3.1) genutzt und bei Bedarf durch zusätzliche Informationen aus aktuellen Studien, Fachinformationen und Angaben des Herstellers ergänzt. Seit Frühjahr 2010 findet hauptsächlich der CAVE-Check innerhalb des Internetportals „pharmazie.com“ (s. Kap. 2.3.1.3.2) Anwendung, welcher zusätzlich zum üblichen Interaktionscheck eine patientenbezogene Arzneimittelrisikoprüfung hinsichtlich unterschiedlicher patientenindividueller Parameter ermöglicht.

2.3.1.3.1 Ataxx[®]

Die Prüfung auf Interaktionen wurde zunächst mit Hilfe des EDV-Programms Ataxx[®] durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Arzneimitteltaxe, die speziell auf die Bedürfnisse von Krankenhausapotheken zugeschnitten ist und die auf Grundlage des Artikelstamms der ABDA-Datenbank und der Roten Liste basiert. Eine Aktualisierung dieser Daten erfolgt alle 2 Wochen. Neben umfassenden Informationen zu den einzelnen Artikeln bietet das Programm Hilfestellung bei der Auffindung von Wechselwirkungen zwischen einzelnen Arzneistoffen in Form eines Interaktionschecks. Zu diesem Zweck können mehrere Arzneimittel in ein Suchfeld eingegeben und anschließend geprüft werden. Sind Interaktionen bekannt, so werden diese, nach absteigender Ordnung des Schweregrades sortiert, für die entsprechenden Wirkstoffgruppen angezeigt (s. Abb. 2.2).

| Folgende Arzneimittel/Stoffe/Wirkstoffgruppen sollen auf gegenseitige Interaktionen überprüft werden | | | | | | | |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|
| E someprazol (24 Interaktionen gefunden) Levothyroxin (9 Interaktionen gefunden) Metamizol (2 Interaktionen gefunden) Clopidogrel (16 Interaktionen gefunden) Acetylsalicylsäure (31 Interaktionen gefunden) | | | | | | | |
| Bekannte Interaktionen der oben aufgeführten Arzneimittel/Stoffe/Wirkstoffklassen | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Clopidogrel</td> <td>Protonenpumpenblocker</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Thrombozytenaggregationshemmer</td> <td>Antiphlogistika, nicht-steroidale</td> </tr> </table> | <input type="checkbox"/> | Clopidogrel | Protonenpumpenblocker | <input checked="" type="checkbox"/> | Thrombozytenaggregationshemmer | Antiphlogistika, nicht-steroidale | <p style="text-align: right;">Interaktion Thrombozytenaggregationshemmer und Antiphlogistika</p> <p>Interaktion Thrombozytenaggregationshemmer und Antiphlogistika.</p> <p>Maßnahmen: Überwachung/Anpassung nötig</p> <p>Effekt: Möglicherweise erhöhte Gefahr von gastrointestinalen Blutungen</p> <p>Pharmakodynamische Interaktion: wahrscheinlich/nicht vollständig geklärt</p> <p>Mechanismus der pharmakodynamischen Interaktion: Additiver Effekt, Schleimhaut-schädigende Wirkung</p> |
| <input type="checkbox"/> | Clopidogrel | Protonenpumpenblocker | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Thrombozytenaggregationshemmer | Antiphlogistika, nicht-steroidale | | | | | |

Abb. 2.2: Screenshot des Interaktionschecks mit Ataxx[®] am Beispiel der gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol, Levothyroxin, Metamizol, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure.

Der Anwender erhält Informationen zu der Bedeutung (automatisch eingeteilter Schweregrad entsprechend Tab. 2.2), dem Effekt, dem jeweiligen pharmakodynamischen bzw. -kinetischen Mechanismus und der empfohlenen Maßnahme. Außerdem werden ein gesonderter Kommentar sowie Angaben zur Literatur angezeigt. Eine patientenbezogene Arzneimittelrisikoprüfung basierend auf unterschiedlichen patientenindividuellen Parametern ist mit Ataxx[®] nicht möglich.

2.3.1.3.2 „pharmazie.com“ und CAVE-Modul

Das Internetportal „pharmazie.com“ bietet Arzneimittelinformationen für pharmazeutische und medizinische Fachkreise. Neben vielen Standarddatenbanken, wie beispielsweise der Roten und Gelben Liste kann der Anwender auch hier eine Interaktionsprüfung auf Basis von Informationen der ABDA-Datenbank durchführen. Ähnlich wie in 2.3.1.3.1 beschrieben, erfolgt ebenfalls eine automatische Zuordnung der angezeigten Interaktionen entsprechend Tab. 2.2. Auf Anforderung des Anwenders stehen detaillierte Angaben hinsichtlich des Effektes, der erforderlichen Maßnahmen, des zugrunde liegenden Mechanismus und verfügbarer Literatur zur Verfügung. Ergänzend hierzu kann sich der Nutzer innerhalb der Kategorie „Stoffe“ darüber informieren, für

welche weiteren Vertreter der jeweiligen Stoffklasse ebenfalls eine Interaktion zu erwarten ist (siehe Abb. 2.3). Dies ist besonders dann vorteilhaft, wenn ein Arzneimittel aufgrund einer Interaktion abgesetzt und durch einen Vertreter derselben Wirkstoffgruppe ersetzt werden soll.

| | |
|---|---|
|  Esomeprazol – Nexium 40mg TMR - EurimPharm [3345172500]  |   <input checked="" type="checkbox"/>  |
|  Interaktion mit Clopidogrel Clopidogrel AL 75mg FTA - ALIUD [IX: 1162/20]  Clopidogrel - Protonenpumpenblocker Massnahmen: Schwerwiegende Folgen möglich - vorsichtshalber kontraindiziert Verminderte kardioprotektive Wirksamkeit von Clopidogrel Auslöser: Esomeprazol (b) Effekt Massnahmen Mechanismus Hinweise Literatur Stoffe | |
|  Levothyroxin-Natrium – L-Thyrox HEXAL 100myg TAB - HEXAL [3341140200]  |   <input checked="" type="checkbox"/>  |
|  Metamizol-Natrium – Novaminsulfon 500mg Lichtenstein TRO - Winthrop [3306080011]  |   <input checked="" type="checkbox"/>  |
|  Clopidogrel – Clopidogrel AL 75mg FTA - ALIUD [3344650400]  |   <input checked="" type="checkbox"/>  |
|  Acetylsalicylsäure – ASS 100 - 1A Pharma TAH TAB - 1 A Pharma [3344959000]  |   <input checked="" type="checkbox"/>  |

Abb. 2.3: Screenshot des Interaktionschecks über „pharmazie.com“ am Beispiel der gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol, Levothyroxin, Metamizol, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure.

Zusätzlich können bei Bedarf parallel Aspekte wie Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Doppelmedikation, Beeinflussung des Reaktionsvermögens sowie das Abhängigkeitspotential für jeden Arzneistoff überprüft werden.

Durch die Nutzung des CAVE-Moduls der ABDATA besteht außerdem die Möglichkeit einer individuell an den Patienten angepassten Arzneimittelrisikoprüfung. Diese unterstützt den Apotheker bei der Beurteilung der Sicherheit der Arzneimittelanwendung und der Relevanz aufgezeigter Interaktionen für bestimmte Patienten unter besonderer Berücksichtigung personenbezogener Risiken (Alter, Geschlecht, Erkrankungen, Allergien). Wird im Rahmen einer solchen Prüfung eine Gefährdung für den Patienten detektiert, erfolgt zunächst eine kurze Risikowarnung mit einem Überblick zu den wichtigsten Informationen (s. Abb. 2.4).













| | | | | | |
|---|--|---|---|-------------------------------------|---|
|  | Esomeprazol – Nexium 40mg TMR - EurimPharm [3345172500] ↗ |  |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
|  | Levothyroxin-Natrium – L-Thyrox HEXAL 100myg TAB - HEXAL [3341140200] ↗ |  |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
|  | Metamizol-Natrium – Novaminsulfon 500mg Lichtenstein TRO - Winthrop [3306080011] ↗ |  |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| | <p>⚠ Anwendungsbeschränkung bei angegebenem Patientenalter</p> <p>Patientenalter ist 84 Jahre und 4 Monate. Nur in reduzierter Dosis anwenden bei älteren Patienten über 65 Jahren; verzögerte Ausscheidung der Metamizol-Stoffwechselprodukte möglich.</p> | | | | |
|  | Clopidogrel – Clopidogrel AL 75mg FTA - ALIUD [3344650400] ↗ |  |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
|  | Acetylsalicylsäure – ASS 100 - 1A Pharma TAH TAB - 1 A Pharma [3344959000] ↗ |  |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |

Abb. 2.4: Screenshot des Interaktionschecks über „pharmazie.com“ am Beispiel der gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol, Levothyroxin, Metamizol, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure unter zusätzlicher Anwendung des CAVE-Moduls.

Im nächsten Schritt stehen auf Anforderung detaillierte Angaben über den jeweiligen Sachverhalt zur Verfügung, so dass jeder individuelle Fall in adäquatem Maße durch den Apotheker auf seine Relevanz überprüft werden kann.

2.3.2 Klassifikation pharmazeutischer Interventionen

2.3.2.1 Entwicklung eines Klassifikationssystems

Um die durchgeführten pharmazeutischen Interventionen, sowie deren Umsetzung durch den Arzt bzw. das Pflegepersonal und deren Ergebnis einheitlich dokumentieren und am Ende adäquat vergleichen und bewerten zu können, wurde ein eigenes Klassifikationssystem entwickelt.

2.3.2.1.1 Anforderungen

Folgende Anforderungen, die sich an den von Schäfer *et al.* publizierten Kriterien orientieren, sollte das Klassifikationssystem erfüllen¹⁵¹: Es sollte einen hierarchischen Aufbau in Form eines Entscheidungsbaumes haben, so dass durch eine sinngemäße Einteilung in Haupt-, Unter- und Subgruppen und durch eine klare Definition der einzelnen Zuord-

nungsfelder für jede pharmazeutische Intervention eine eindeutige Fallzuordnung möglich ist. Der Hauptfokus des Klassifikationssystems sollte auf den Problemen liegen, aufgrund derer eine pharmazeutische Intervention überhaupt erst notwendig ist. Weiterhin sollte, in Orientierung am Schweregrad des jeweiligen Problems, eingeordnet werden, in welcher Art der Apotheker eingeschritten ist. Sprich, ob ein Hinweis zur Beobachtung erfolgte, eine Empfehlung zur Änderung oder sogar eine Aufforderung für selbige. Auch das Ergebnis sollte festgehalten werden, indem dokumentiert wird, ob eine pharmazeutische Intervention umgesetzt wurde oder nicht. Zu guter Letzt sollte eine Analyse der im System dokumentierten Daten die Identifizierung von Risikopatienten und -arzneimitteln ermöglichen und den Einfluss der Interventionen nach ihrem klinischen, humanitären und ökonomischen Resultat bemessen lassen.

Insgesamt sollte das Klassifikationssystem für den Anwender übersichtlich, verständlich und vor allem zeitsparend im täglichen praktischen Gebrauch sein. Die Option für Erweiterungen aufgrund potentieller pharmazeutischer Interventionen, die möglicherweise nicht zuzuordnen sind, sollte innerhalb der Untergruppen unbedingt gegeben sein.

2.3.2.1.2 Aufbau

Die Erstellung des Klassifikationssystems erfolgte in Anlehnung an bereits bestehende Systeme, bei denen pharmazeutische Interventionen anhand des aufgetretenen Problems und der Art der Intervention in zwei Hauptkategorien unterteilt werden. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte System enthält in Anlehnung an modernere Einteilungsmethoden zusätzlich die Hauptkategorie zur Beschreibung des Ergebnisses¹⁵⁷. Davon separiert wird der Einfluss der jeweiligen pharmazeutischen Intervention hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit bzw. pharmakoökonomischer Aspekte bewertet. Insgesamt umfasst das Klassifikationssystem somit 4 Hauptbereiche:

- (A) Problem
- (B) Art der Intervention
- (C) Ergebnis
- (D) Bewertung

2.3.2.1.2.1 Problem (A)

Die empirische Entwicklung eines Prototyps mit einzelnen Unterkategorien bzw. -gruppen basierte auf einer Reihe pharmazeutischer Interventionen, die bereits auf der neurologischen Intensivstation getätigt wurden. Ziel war es, möglichst viele dieser Interventionen innerhalb des Klassifikationssystems eindeutig der entsprechenden Kate-

gorie zuordnen zu können. Der Hauptfokus lag dabei auf der Kategorie „Problem“, die demzufolge nicht nur in Untergruppen, sondern innerhalb dieser nochmals in Subgruppen eingeteilt wurde, um eine klare Zuordnung aller arzneimittelbezogener Probleme zu ermöglichen. Neben der Untergruppe „Interaktionen“ (A1), die entsprechend der in Tab. 2.2 dargestellten Einteilung in Subgruppen unterteilt wurde, enthält diese Hauptkategorie die Untergruppen „Dosierung“ (A2), „Verordnung“ (A3), „Applikation“ (A4) und „Sonstige“ (A5). Alle nicht klassifizierbaren Teilaspekte wurden innerhalb der Untergruppen systematisch mit den Subkategorien „Sonstige“ erfasst. So konnten auch spezielle Einzelfälle im Klassifikationssystem untergebracht werden. Die Aufteilung der Hauptkategorie „Problem“ in die einzelnen Unter- und Subgruppen ist in Tab. 2.3 dargestellt.

Tab. 2.3: Darstellung der Hauptkategorie A „Problem“ mit den entsprechenden Unter- und Subgruppen.

| | | |
|-----------|-----|--|
| A1 | | Interaktion |
| | A1a | In der Regel keine Maßnahmen erforderlich |
| | A1b | Vorsichtshalber überwachen |
| | A1c | In bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig |
| | A1d | Überwachung bzw. Anpassung nötig |
| | A1e | Vorsichtshalber kontraindiziert |
| | A1f | Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - kontraindiziert |
| A2 | | Dosierung |
| | A2a | Überdosierung |
| | A2b | Unterdosierung |
| | A2c | Dosierungsintervall |
| | A2d | Dosierdauer |
| | A2e | Dosisanpassung aufgrund der GFR |
| | A2f | Dosisanpassung aufgrund von Blutspiegelwerten |
| | A2g | Sonstige |
| A3 | | Verordnung |
| | A3a | Doppelverordnung |
| | A3b | Medikament nicht gelistet |
| | A3c | Medikament nicht angesetzt, obwohl Indikation gegeben |
| | A3d | Medikament angesetzt, obwohl Indikation nicht gegeben |
| | A3e | Fehlende / Unvollständige Angaben |
| | A3f | Kontraindikation aufgrund bestehender Erkrankung |
| | A3g | Sonstige |
| A4 | | Applikation |
| | A4a | Magensondengängigkeit |
| | A4b | Applikationszeitpunkt |
| | A4c | Umstellung von intravenös auf oral |
| | A4d | Sonstige |
| A5 | | Sonstige |

2.3.2.1.2.2 Art der Intervention (B)

Die Hauptkategorie B, „Art der Intervention“, enthält 3 Untergruppen und ermöglicht dem Anwender die Einteilung der pharmazeutischen Interventionen hinsichtlich ihrer Bedeutsamkeit bzw. des Schweregrades des zugrunde liegenden Problems. Wie in Tab. 2.4 dargestellt, kann ein arzneimittelbezogenes Problem je nach Schweregrad in einer Empfehlung (B2) oder sogar einer Aufforderung zur Änderung (B3) der bestehenden Arzneimitteltherapie führen. Ist dem Arzt ein Problem mitgeteilt worden, für welches der Apotheker die Notwendigkeit eines verstärkten Monitorings, nicht aber einer Therapieänderung sah, so wurde diese Intervention als Hinweis zur Beobachtung (B1) gewertet.

Tab. 2.4: Darstellung der Hauptkategorie B „Art der Intervention“ mit den entsprechenden 3 Unterkategorien.

| | | |
|-----------|--|---------------------------|
| B1 | | Hinweis zur Beobachtung |
| | | |
| B2 | | Empfehlung zur Änderung |
| | | |
| B3 | | Aufforderung zur Änderung |

2.3.2.1.2.3 Ergebnis (C)

Die Hauptkategorie C, „Ergebnis“, enthält 4 Untergruppen. Innerhalb dieser kann der Anwender die Interventionen hinsichtlich der Umsetzung durch den zuständigen Arzt kategorisieren. Wie in Tab. 2.5 dargestellt, kann eine Intervention in Form einer Empfehlung oder Aufforderung zur Änderung umgesetzt (C1) oder aufgrund fehlender Kooperation (C2) bzw. aufgrund von Nutzen-Risiko-Bewertungen nicht umgesetzt werden (C3). Ist dem Arzt eine Therapieänderung vorgeschlagen worden, die Umsetzung der Empfehlung bzw. Aufforderung aber nicht bekannt, beispielsweise aufgrund der Entlassung eines Patienten, so wurde die Unterkategorie C4 gewählt. Erfolgte lediglich ein Hinweis zur Beobachtung eines Problems (B1), so wurde diese Intervention stets als umgesetzt (C1) bewertet.

Tab. 2.5: Darstellung der Hauptkategorie C „Ergebnis“ mit den entsprechenden 4 Unterkategorien.

| | | |
|-----------|--|---|
| C1 | | Intervention umgesetzt |
| | | |
| C2 | | Intervention nicht umgesetzt aufgrund fehlender Kooperation |
| | | |
| C3 | | Intervention nicht umgesetzt aufgrund einer Nutzen-Risiko-Bewertung |
| | | |
| C4 | | Ausgang der Intervention nicht bekannt |

2.3.2.1.2.4 Pharmakoökonomische Bewertung (D)

Die Hauptkategorie D, „pharmakoökonomische Bewertung“, bietet dem Anwender die Möglichkeit, die pharmazeutische Intervention genauer zu evaluieren. Das Klassifikationssystem beinhaltet die beiden Untergruppen „Erhöhung der Patienten- bzw. Arzneimitteltherapiesicherheit“ (D1) und „Kostensenkung“ (D2) (s. Tab. 2.6). Letztere sollte nur in solchen Fällen gewählt werden, in denen direkte Kosten eingespart werden (s. Kap. 2.3.3.3.1). Die Hauptkategorie D ist die einzige, innerhalb derer eine Mehrfachzuordnung möglich ist. So wird beispielsweise bei einer Überdosierung eines Arzneimittels durch eine pharmazeutische Intervention einerseits die Patientensicherheit erhöht, auf der anderen Seite werden durch eine Verringerung der Medikamentendosis direkte Kosten eingespart.

Tab. 2.6: Darstellung der Hauptkategorie D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den entsprechenden Unterkategorien.

| | | |
|-----------|--|---|
| D1 | | Patientensicherheit / Arzneimitteltherapiesicherheit erhöht |
| | | |
| D2 | | Kostensenkung |

2.3.2.1.3 Entwicklung und Anwendung eines EDV-Formats

Um pharmazeutische Interventionen zeitsparend dokumentieren, kategorisieren und jederzeit eine Auswertung abrufen zu können, wurde das Klassifikationssystem in Form einer Microsoft[®]-Excel-Tabelle ausgearbeitet. Dabei wurde der in Kap. 2.3.2.1.2 beschriebene Aufbau genutzt (s. Abb. 2.5).

| Datum | Allgemeine Informationen | Medikamente | Problem | | Intervention | | Ergebnis | | Pharmkoök. Bewertung | |
|-------|--------------------------|---------------------|---------|-----|--------------|-----|----------|-----|----------------------|-----|
| | Anzahl Patienten | | A1 | | B1 | B2 | C1 | C2 | D1 | D2 |
| | | | A1a | A1b | | | | | | |
| | Anzahl Patienten in % | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | Anzahl Interventionen | | | | | | | | | |
| | GFR < 60 in% | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | MS in % | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | Summe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | | prozentualer Anteil | 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 | |

GFR: glomeruläre Filtrationsrate MS: Magensonde

Abb. 2.5: Auszug der Excel-Tabelle zur Dokumentation und Klassifikation der pharmazeutischen Interventionen. Der Übersicht halber wurden pro Hauptkategorie lediglich 2 Unter- bzw. Subgruppen dargestellt.

Für jede pharmazeutische Visite wurde das jeweilige Datum eingetragen. Neben der Gesamtanzahl an Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt auf der neurologischen Intensivstation befanden, wurde die Anzahl an Patienten, bei denen eine pharmazeutische Intervention durchgeführt wurde, vermerkt. Außerdem wurde dokumentiert, wie viele Patienten an einer eingeschränkten Nierenfunktion (s. Kap. 2.3.1.2.3) litten und eine Magensonde hatten. Durch das Hinterlegen bestimmter Rechenverknüpfungen wurden die letztgenannten Parameter automatisch in prozentuale Anteile umgerechnet. In Spalte 3 werden die Medikamente eingetragen, die zu einem arzneimittelbezogenen Problem führten. In den Hauptspalten 4-7 erfolgte in den jeweiligen Unter- bzw. Subgruppen die Klassifizierung der Interventionen, indem für das bzw. die Arzneimittel aus Spalte 3 jeweils die Anzahl eingetragen wurde. Die Zeilen innerhalb der Hauptspalten 3-7 sind beliebig erweiterbar, so dass sie der Anzahl der pharmazeutischen Interventionen entsprechend angepasst werden können. Die Summen für jede Haupt-, Unter- und Subgruppe, sowie die entsprechenden prozentualen Anteile, werden durch hinterlegte Rechenverknüpfungen automatisch durch Excel ermittelt und in den grau hinterlegten Zeilen eingetragen. Innerhalb der Excel-Datei wurde für jeden Monat ein eigenes Datenblatt angelegt, welches je 5 Tabellen entsprechend der Abb. 2.5 beinhaltet, da in einen Zeitraum von einem Monat maximal 5 pharmazeutische Visiten fallen können. Am Ende eines jeden Tabellenblattes wurde eine Monatsübersicht eingerichtet, die die Da-

ten aus den 5 Tabellen automatisch über entsprechend eingerichtete Rechenverknüpfungen in einer Gesamtübersicht, wie in Abb. 2.6 dargestellt, ausgewertet. Diese Übersicht aktualisiert sich bei Neueinträgen automatisch.

| Monat | | Probleme | | Intervention | | Ergebnis | | Pharmakoökon. Bewertung | |
|------------------------------------|---------------------|----------|-------|--------------|----|----------|----|-------------------------|----|
| | | A1 | A2 | B1 | B2 | C1 | C2 | D1 | D2 |
| Anzahl Interventionen | Summe | | | | | | | | |
| | Prozentualer Anteil | | | | | | | | |
| | Summe gesamt | | | | | | | | |
| Anzahl Patienten | | A1 | Summe | | | | | | |
| Anzahl Patienten mit Intervention | | A1a | | | | | | | |
| | | A1b | | | | | | | |
| | in % | A1c | | | | | | | |
| Anzahl Patienten ohne Intervention | | A1d | | | | | | | |
| | | A1e | | | | | | | |
| | in % | A1f | | | | | | | |
| | | A3 | Summe | | | | | | |
| | | A3a | | | | | | | |
| | | A3b | | | | | | | |
| | | A3c | | | | | | | |
| | | A3d | | | | | | | |
| | | A3e | | | | | | | |
| | | A3f | | | | | | | |
| | | A5 | Summe | | | | | | |
| | | A5a | | | | | | | |
| | | A5b | | | | | | | |
| | A5c | | | | | | | | |

Abb. 2.6: Auszug der automatisch erstellten Monatsübersicht zur Auswertung der klassifizierten pharmazeutischen Interventionen. Der Übersicht halber wurden pro Hauptkategorie lediglich 2 Unter- bzw. Subgruppen dargestellt.

Jedem Tabellenblatt, welches die pharmazeutischen Interventionen eines gesamten Monats umfasst, wurde ein weiteres Tabellenblatt zugeordnet. Dieses beinhaltet die entsprechenden monatlichen Auswertungen in Form graphischer Darstellungen, die durch hinterlegte Rechenverknüpfungen automatisch erstellt werden und einen schnellen Überblick über die Interventionen bzw. die arzneimittelbezogenen Probleme gewährleisten.

Für jedes Kalenderjahr wurde eine neue Excel-Datei angelegt, die neben den 24 Datenblättern für die jeweiligen Monate mit den entsprechenden graphischen Darstellungen 2 zusätzliche Datenblätter enthält. Zum einen die Gesamtübersicht über alle Interventionen, die für das jeweilige Jahr dokumentiert wurden. Die Art der Darstellung entspricht der in Abb. 2.6 gezeigten Tabelle. Zum anderen die entsprechenden Jahresauswertungen der Interventionen in graphischer Form.

2.3.2.1.4 Validierung des EDV-Formats

Um die Korrektheit der im EDV-Format hinterlegten Verknüpfungen zu überprüfen, wurden die ins System eingetragenen Daten von jeweils 2 vollständigen Monaten pro Kalenderjahr manuell berechnet und mit den durch Excel automatisch berechneten Ergebnissen hinsichtlich der einzelnen Summen und der Gesamtsummen, sowie der jeweiligen prozentualen Anteile verglichen. In analoger Weise wurde der automatische Übertrag der Ergebnisse der einzelnen Monate in die Gesamtberechnung eines jeden Kalenderjahres geprüft.

2.3.2.1.5 Validierung des Klassifikationssystems

Nach der Fertigstellung des Klassifikationssystems wurde dieses anhand von Interventionen aus dem ersten Quartal 2009, die in Form von Papierdokumenten in der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel, archiviert waren, auf seine Verlässlichkeit und Validität geprüft. Um ein reproduzierbares Vorgehen bei der Kategorisierung pharmazeutischer Interventionen bzw. arzneimittelbezogener Probleme gewährleisten zu können, wurde eine schriftliche Anleitung erstellt, die einen gesonderten Unterpunkt für die Lösung spezieller Dokumentationsprobleme bietet. Am Ende wurde berechnet, wie viele Interventionen nicht genau zugeordnet werden konnten und in entsprechende mit „Sonstige“ (A2g, A3g, A4d) gekennzeichnete Subkategorien fielen. Außerdem wurde geprüft, ob Fälle auftraten, die in keine der Unterkategorien A1 – A4 passten und somit der Unterkategorie „Sonstige“ (A5) zugeschrieben werden mussten (s. Tab. 2.3). Es wurde festgelegt, dass das System als valide anzusehen ist, wenn nicht mehr als 10% der Interventionen in die Subkategorien „Sonstige“ und nicht mehr als 5% in die Unterkategorie „Sonstige“ eingeordnet werden.

Diese Prüfung wurde nach der Klassifikation der pharmazeutischen Interventionen für das gesamte Jahr 2009, sowie für die darauffolgenden Jahre 2010 – 2012, jährlich wiederholt. Auf diese Weise wurde potentiellen Änderungen in der Behandlung intensivmedizinisch therapierter Patienten und den daraus möglicherweise entstehenden Änderungen der Art der arzneimittelbezogenen Probleme, die möglicherweise eine Anpassung des Klassifikationssystems bedingen, Rechnung getragen.

2.3.3 Auswertung pharmazeutischer Interventionen

Alle pharmazeutischen Interventionen, die zwischen Januar 2009 und November 2012 (mit Ausnahme der Monate Mai bis August 2010, s. Kap. 2.3.1.1) durch einen Apotheker

auf der neurologischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, durchgeführt wurden, sind in Form von Papierdokumenten in der Krankenhausapotheke archiviert. Sie wurden entsprechend des in Kap. 2.3.2.1 beschriebenen Klassifikationssystems kategorisiert und in Form elektronischer Daten in die dazugehörigen Excel-Tabellen übertragen.

Die Auswertung der Interventionen erfolgte zum einen in Bezug auf die Art der detektierten arzneimittelbezogenen Probleme (s. Kap. 2.3.3.1), die Art der Interventionen und deren Umsetzungsrate (s. Kap. 2.3.3.2) und zum anderen hinsichtlich der direkten und indirekten Kosten, die durch den Einsatz des Apothekers eingespart wurden (s. Kap. 2.3.3.3).

2.3.3.1 Arzneimittelbezogene Probleme

Nach der Kategorisierung aller Interventionen wurden die entsprechenden arzneimittelbezogenen Probleme näher untersucht. Die Auswertung erfolgte über die Häufigkeit der Fallzuordnung innerhalb der einzelnen Unterkategorien A1-A5, sowie der hierin enthaltenen Subkategorien. Neben der Ausarbeitung der 10 Subkategorien mit den meisten Interventionen wurde eine Untersuchung der Zu- bzw. Abnahme der Fallzahlen in den Unter- und Subgruppen für den gesamten Untersuchungszeitraum von durchgeführt, um relevante Veränderungen darstellen zu können. Außerdem wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit pharmazeutischen Interventionen für jedes der 4 Jahre berechnet und einem Vergleich unterzogen.

Zusätzlich wurden einzelne Arzneistoffe mit einem erhöhten Risikopotential für die Entstehung arzneimittelbezogener Probleme herausgearbeitet. Die Auswertung erfolgte, indem für die Subkategorien mit den meisten Fallzahlen diejenigen Arzneimittel bzw. Arzneistoffe herausgearbeitet wurden, die innerhalb dieser am häufigsten vertreten waren.

2.3.3.2 Art der Interventionen und Umsetzung

Nach Einteilung der pharmazeutischen Interventionen in die Hauptkategorie B wurde untersucht, welche Art der Intervention in den einzelnen Jahren bzw. im gesamten Untersuchungszeitraum am häufigsten vertreten war. Außerdem wurden die Anteile an Interventionen berechnet, die der Arzt umsetzte, nicht umsetzte bzw. deren Ausgang nicht bekannt war. Die Berechnung der Umsetzungsrate erfolgte für den gesamten Zeitraum, sowie für jedes der 4 Jahre separat, um eine Aussage über die Tendenz der Akzeptanz seitens der Ärzte treffen zu können.

2.3.3.3 Pharmakoökonomische Aspekte

Neben der Betrachtung der arzneimittelbezogenen Probleme und der damit verbundenen Arzneimitteltherapiesicherheit erfolgte eine Bewertung der pharmazeutischen Interventionen hinsichtlich pharmakoökonomischer Parameter.

Zum einen wurden direkt kalkulierbare Kostendifferenzen berechnet (s. Kap. 2.3.3.3.1), die im Rahmen der Diplomarbeit „Der pharmakoökonomische Nutzen eines Apothekers auf einer neurologischen Intensivstation“ im Jahr 2009 ermittelt und für die vorliegende Arbeit übernommen wurden¹⁷¹. Zum anderen erfolgte eine Kalkulation potentiell vermiedener Kosten, die bei ausbleibender pharmazeutischer Intervention theoretisch entstehen können, anhand ausgewählter Fallbeispiele (s. Kap. 2.3.3.3.2).

Tab. 2.7 zeigt wichtige Begrifflichkeiten zum Thema Pharmakoökonomie aus der angelsächsischen Literatur sowie die entsprechenden deutschen Termini, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden^{90, 172–175}.

Tab. 2.7: Wichtige englische bzw. deutsche Termini zum Thema Pharmakoökonomie.

| Englische Termini | Deutsche Termini | Beispiel |
|--------------------------|-----------------------------------|---|
| (drug) cost savings | (Arzneimittel-) Kostenersparnis | Absetzen oder Dosisreduktion eines Medikamentes |
| cost avoidance | potentiell vermiedene Kosten | Vermeidung eines ADE (z.B. Thrombose) durch pharmazeutische Intervention des Apothekers |
| costs | Kostenaufwand | Arbeitszeit für pharmazeutische Interventionen des Apothekers |
| (total) net cost savings | (Gesamt-) Netto-Kostenersparnisse | cost savings + cost avoidance - costs |

2.3.3.3.1 Berechnung direkter Arzneimitteltherapiekosten ohne vs. mit pharmazeutischen Interventionen

Die Berechnung der direkten Arzneimitteltherapiekosten mit bzw. ohne pharmazeutische Interventionen wurde für einen Zeitraum von 7 Monaten (Dezember 2008 bis einschließlich Juni 2009) vorgenommen und anschließend auf ein volles Kalenderjahr

hochgerechnet¹⁷¹. Zu diesem Zweck erfasste der Apotheker den Zeitraum der Liegedauer für jeden Patienten, bei dem mindestens eine pharmazeutische Intervention erfolgte. Dieser Zeitraum wurde unterteilt in die Liegedauer vor sowie nach der pharmazeutischen Visite.

Folgende Änderungen hinsichtlich der vom Arzt ursprünglich verordneten Arzneimitteltherapie resultierten in einer direkten Kostenersparnis und wurden bei der Berechnung berücksichtigt: Austausch eines nicht gelisteten Medikamentes durch ein gelistetes und somit kostengünstigeres Präparat, Absetzen oder Reduktion der Einzeldosis bzw. des Dosierungsintervalls eines Arzneimittels, Änderung der Applikationsroute von intravenös auf oral. Zunächst wurden die Kosten für die ursprünglich vom Arzt angesetzte Arzneimitteltherapie für den Zeitraum der gesamten Liegedauer berechnet. Anschließend wurden diese mit den Kosten verglichen, die sich nach der Intervention des Apothekers für die abgeänderte Therapie ergeben haben. Die Differenz, die in dieser Arbeit als Arzneimittelkostenersparnis (drug cost savings) bezeichnet wird, wurde wie folgt berechnet:

$$\Delta K_{AM} = (K_{AM \text{ ohne PI}} \times LD) - (K_{AM \text{ mit PI}} \times LD)$$

K_{AM} : Arzneimittelkosten (€)

$K_{AM \text{ ohne PI}}$: Arzneimittelkosten pro Tag ohne pharmazeutische Intervention (€/d)

$K_{AM \text{ mit PI}}$: Arzneimittelkosten pro Tag mit pharmazeutischer Intervention (€/d)

LD: Liegedauer (d)

Fälle, bei denen durch die Intervention des Apothekers ein neues oder kostenintensiveres Arzneimittel angesetzt bzw. die Einzeldosis oder das Dosierungsintervall eines Medikamentes erhöht wurde, wurden ebenfalls in die Berechnung einbezogen. Der Wert für eine Arzneimittelkostenersparnis kann demnach auch negativ sein.

Die Kosten für die einzelnen Medikamente wurden ermittelt, indem aus den Listenpreisen pro Packung die Preise pro Dosis bzw. bei Mehrdosenbehältnissen der Gesamtpreis pro Packung berechnet wurde¹²⁸.

Zusätzlich wurde die Kostendifferenz für den Pflegeaufwand mit bzw. ohne pharmazeutische Intervention wie folgt ermittelt:

$$\Delta K_{PA} = (K_{PA \text{ ohne PI}} \times ZA) - (K_{PA \text{ mit PI}} \times ZA)$$

K_{PA} : Kosten Pflegeaufwand (€)

$K_{PA \text{ ohne PI}}$: Kosten Pflegeaufwand pro Minute ohne pharmazeutische Intervention (€/min)

$K_{PA \text{ mit PI}}$: Kosten Pflegeaufwand pro Minute mit pharmazeutischer Intervention (€/min)

PD: Pflegedauer (min)

Die Beurteilung des Arbeitslohns sowie des Zeitaufwandes für die Pflegekräfte wurde in Zusammenarbeit mit dem Pflegebereichsleiter der neurologischen Intensivstation vorgenommen. Es wurde ein durchschnittlicher Minutenlohn von 0,37 € für eine pflegerisch tätige Arbeitskraft ermittelt, wobei dieser Wert neben den reinen Lohnkosten auch die Kosten für die spezielle Aus-, Fort- und Weiterbildung einer Pflegekraft mit Tätigkeit auf einer Intensivstation beinhaltet. Für den durchschnittlichen Zeitaufwand bei einer routinemäßigen Medikamentenapplikation, die sich neben der Verabreichung des Arzneimittels aus der Kontrolle und Bereitstellung der Medikation, der Hochlagerung des Patienten, einer Refluxkontrolle und der abschließenden Wiederherstellung einer therapeutischen Lagerung zusammensetzt, wurde ein Wert von 15 Minuten ermittelt.

Fälle, in denen durch die Intervention des Apothekers ein erhöhter Pflegeaufwand entstanden ist, beispielsweise durch das Ansetzen und die damit verbundene Applikation eines zusätzlichen Medikamentes, wurden ebenfalls in die Berechnung einbezogen. Der Wert für die Kostendifferenz des Pflegeaufwandes kann demnach auch negativ sein.

Um die resultierenden Netto-Kosteneinsparungen (net cost savings) möglichst genau ermitteln zu können, wurde außerdem der Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers bei der Berechnung berücksichtigt:

$K_A = \text{Arbeitszeit des Apothekers (Stunden)} \times \text{Stundenlohn des Apothekers (€/h)}$

K_A : Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers (€)

Für die durchschnittliche Arbeitszeit, die der Apotheker pro pharmazeutischer Visite investierte, wurde ein Wert von 2 Stunden bei einem Stundenlohn von 30 € ermittelt (Erhebung der Patientendaten: 15 min, Rechercharbeit: 80 min, Besprechung mit dem Arzt: 25 min).

Die Netto-Kostensparnisse (net cost savings) wurden unter Einbeziehung dieses Kostenaufwandes, des Pflegeaufwandes und der Kostendifferenz für die Arzneimitteltherapie wie folgt berechnet:

$\text{Netto-Kosteneinsparungen} = \Delta K_{AM} + \Delta K_{PA} - K_A$

Wurde im Rahmen einer pharmazeutischen Intervention eine Optimierung bezüglich der Arzneimitteltherapie vorgeschlagen bzw. empfohlen, aber nicht vom Arzt umgesetzt, so wurden für diese Intervention keine Kosten bzw. Ersparnisse berechnet.

2.3.3.3.2 Berechnung indirekter Arzneimitteltherapiekosten

Zu den indirekten Kosten zählen u.a. solche, die bei der Behandlung eines Patienten entstehen, der aufgrund der Folgen eines UAE therapiert werden muss. Verhinderte der Apotheker durch eine Intervention und die daraus resultierende Optimierung der Arzneimitteltherapie derartige Ereignisse, wurden die damit verbundenen zusätzlichen Ausgaben für Personalkosten, medizinische Sachkosten u.v.m. in Form indirekter Kosten eingespart (cost avoidance).

Zur Berechnung dieser indirekten Kosten waren folgende 3 Parameter von zentraler Bedeutung: die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines UAE im Falle einer ausbleibenden pharmazeutischen Intervention, die Art bzw. der Endpunkt des Ereignisses sowie die daraus resultierenden Behandlungskosten. Nach Festlegung dieser Größen ließen sich die potentiell vermiedenen Kosten (cost avoidance) wie folgt berechnen:

$$K_v = \text{EWS für ein UAE} \times K_B \text{ für ein UAE (€)}$$

K_v : potentiell vermiedene Kosten (cost avoidance) (€)

EWS: Eintrittswahrscheinlichkeit

UAE: unerwünschtes Arzneimittelereignis

K_B : Behandlungskosten (€)

Um die Eintrittswahrscheinlichkeit für unterschiedliche Fälle festlegen zu können, wurden entsprechende Daten aus der Literatur übernommen. Sofern die Wahrscheinlichkeit dort als Spanne angegeben war, wurden der jeweils niedrigste und höchste Wert aus der Literatur zur Bestimmung des Mittelwertes herangezogen. Auf Basis dieses Mittelwertes erfolgte die weitere Berechnung. Bei der Bewertung von Fall-Kontroll-Studien wurde die Eintrittswahrscheinlichkeit für ein UAE in der Kontrollgruppe von der Eintrittswahrscheinlichkeit in der Fallgruppe subtrahiert. Insgesamt wurde die Eintrittswahrscheinlichkeit für 6 unterschiedliche Fälle (108 Fallbeispiele in 3,5 Jahren) kalkuliert. Eine Übersicht der einzelnen Eintrittswahrscheinlichkeiten ist in Kap. 2.4.3.2.1 zu finden.

Zur Berechnung der Behandlungskosten für ein UAE wurden die zusätzlich notwendigen Krankenhausaufenthaltstage mit den durchschnittlichen Tageskosten für eine intensivmedizinische Behandlung multipliziert:

$$K_B = \text{zusätzliche mittlere Verweildauer (d)} \times \text{Versorgungskosten pro Tag (€/d)}$$

Nachdem das UAE einer bestimmten DRG (diagnosis related group) zugeordnet worden ist, konnten die zusätzlichen Krankenhausaufenthaltstage anhand der im Fallpauschalenkatalog für diese DRG vermerkten mittleren Verweildauer für das entsprechende Jahr entnommen werden¹⁷⁶. Ergaben sich bei der Zuordnung eines UAE zu einer DRG mehrere Möglichkeiten mit entsprechend unterschiedlichen mittleren Verweildauern, beispielsweise durch die Angabe verschiedener Schweregrade innerhalb eines Behandlungstyps, so wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zur Berechnung der Behandlungskosten gemittelt.

Als Versorgungskosten für einen Patienten wurden die von Martin *et al.* berechneten Kosten für die intensivmedizinische Versorgung in einem deutschen Krankenhaus zu Grunde gelegt¹⁷⁷. In dieser Studie wurden die tatsächlichen Kosten pro Intensivtag mittels fallbezogener Kostenträgerrechnung auf Basis der Daten des computergestützten Patienten-Daten-Management-Systems (PDMS) für eine deutsche Intensivstation mit 12 Betten bestimmt. Für Tage mit maschineller Beatmung beliefen sich die Kosten auf 1.426 € und für Tage ohne maschinelle Beatmung auf 1.145 €. Für die vorliegende Arbeit wurden die ermittelten durchschnittlich Kosten von 1.265 €/Tag als Basis zur Berechnung der Behandlungskosten verwendet¹⁷⁷.

Um die letztendlich resultierenden Netto-Kosteneinsparungen (net cost savings) möglichst genau abbilden zu können, wurde der durch die Stationstätigkeit des Apothekers bedingte Kostenaufwand (s. Kap. 2.3.3.3.1) bei der Berechnung berücksichtigt:

$$\text{Netto-Kostensparnis} = K_v - K_A (\text{€})$$

Zur Berechnung des Kostenaufwandes wurde entsprechend Kap. 2.3.3.3.1 ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 2 Stunden pro Visite (Erhebung der Patientendaten: 15 min, Recherchearbeit: 80 min, Besprechung mit dem Arzt: 25 min) sowie der angegebene durchschnittliche Stundenlohn von 30 € übernommen.

2.3.3.3.3 Sensitivitätsanalyse

Für die Sensitivitätsanalyse wurde eine Extremwertanalyse gewählt, bei der alle eingehenden Größen jeweils so verändert wurden, dass sie entweder zu Gunsten oder zu Ungunsten der jeweiligen Alternative wirken¹⁷⁸.

Für diese Analyse wurden die potentiellen Einsparungen bezüglich der indirekten Kosten mit den in Kap. 2.3.3.3.2 beschriebenen Gleichungen berechnet. Für die Parameter Eintrittswahrscheinlichkeit, Verweildauer und Versorgungskosten pro Tag wurden statt der gemittelten Werte die jeweils niedrigsten und die jeweils höchsten Angaben aus der Literatur für die Berechnung eingesetzt, um die Spanne zwischen der jeweils minimalen und maximalen Kostenersparnis bestimmen zu können. Zusätzlich wurden diese Berechnungen unter Annahme eines durchschnittlichen Zeitaufwandes für den Apotheker von einer bzw. 4 Stunden pro wöchentlicher Visite durchgeführt.

2.4 Ergebnisse pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik

2.4.1 Validierung des Klassifikationssystems

Vom Januar bis März 2009 führte der Apotheker insgesamt 120 pharmazeutische Interventionen durch. Von den 120 arzneimittelbezogenen Problemen konnten 119 (99,2%) eindeutig einer Haupt-, Unter- und Subkategorie zugeordnet werden. Lediglich ein Fall (0,8%) fiel in eine Subkategorie, die mit „Sonstige“ gekennzeichnet ist (A3g). Keine pharmazeutische Intervention wurde der Hauptkategorie A5 „Sonstige“ zugeordnet. Das Klassifikationssystem hat sich somit als valide erwiesen (s. Kap. 2.3.2.1.5).

Für das gesamte Jahr 2009 wurden 485 pharmazeutische Interventionen gezählt, von denen 16 Fälle (3,3%) einer Subkategorie „Sonstige“ zugeordnet wurden. Keine Intervention wurde der Unterkategorie A5 „Sonstige“ zugeteilt (s.

Tab. 2.8). Von den Interventionen aus den Jahren 2010, 2011 und 2012 wurden jeweils 12 (5,4%), 6 (1,5%) bzw. 4 (1,8%) Fälle einer Subkategorie „Sonstige“ zugeordnet, wobei sich die Angaben in Klammern auf die Gesamtanzahl aller Interventionen im jeweiligen Jahr beziehen. Keine Intervention wurde der Unterkategorie A5 zugeteilt (s. Tab. 2.9 bis Tab. 2.11).

Trotz möglicher Änderungen in der Arzneimitteltherapie hat sich das Klassifikationssystem für die Anwendung der auf der neurologischen Intensivstation aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme weiterhin als valide erwiesen. Die Gesamtheit aller Fälle konnte zu 97,2% abgebildet werden.

2.4.2 Arzneimitteltherapiesicherheit

2.4.2.1 Arzneimittelbezogene Probleme

Im Zeitraum zwischen Januar 2009 und November 2012 (mit Ausnahme der Monate Mai-August 2010, s. Kap. 2.3.1.1) wurden 1336 pharmazeutische Interventionen bei 838 Patienten auf der neurologischen Intensivstation durchgeführt. Insgesamt waren 38,1% aller Patienten, bei denen eine pharmazeutische Visite durchgeführt wurde, von mindestens einer Intervention betroffen. Die Einteilung der arzneimittelbezogenen Probleme und die absolute Anzahl sowie die jeweiligen prozentualen Anteile innerhalb der einzelnen Unter- und Subkategorien sind in

Tab. 2.8 bis Tab. 2.11 für alle 4 Jahre separat dargestellt.

Tab. 2.8: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2009 bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.3).

| Jahr: 2009 | | | | | | | |
|-------------------|--------------|-----------|--------------|-------------------|------------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) | SK | Summe | Anteil (%) |
| A | 487 | A1 | 145 | 29,8 | A1a | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1b | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1c | 2 | 1,4 |
| | | | | | A1d | 130 | 89,6 |
| | | | | | A1e | 9 | 6,2 |
| | | | | | A1f | 4 | 2,8 |
| | | A2 | 65 | 13,3 | A2a | 25 | 38,5 |
| | | | | | A2b | 4 | 6,2 |
| | | | | | A2c | 2 | 3,1 |
| | | | | | A2d | 1 | 1,5 |
| | | | | | A2e | 32 | 49,2 |
| | | | | | A2f | 1 | 1,5 |
| | | | | | A2g | 0 | 0,0 |
| | | A3 | 173 | 35,5 | A3a | 10 | 5,8 |
| | | | | | A3b | 20 | 11,6 |
| | | | | | A3c | 43 | 24,8 |
| | | | | | A3d | 11 | 6,4 |
| | | | | | A3e | 72 | 41,6 |
| | | | | | A3f | 2 | 1,2 |
| | | | | | A3g | 15 | 8,6 |
| | | A4 | 104 | 21,4 | A4a | 42 | 40,4 |
| | | | | | A4b | 28 | 26,9 |
| | | | | | A4c | 33 | 31,7 |
| | | | | | A4d | 1 | 1,0 |
| A5 | 0 | 0 | | | | | |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Tab. 2.9: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2010 (ohne die Monate Mai-August) bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.3).

| Jahr: 2010 | | | | | | | |
|-------------------|--------------|-----------|--------------|-------------------|------------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) | SK | Summe | Anteil (%) |
| A | 223 | A1 | 70 | 31,4 | A1a | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1b | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1c | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1d | 64 | 91,4 |
| | | | | | A1e | 4 | 5,7 |
| | | | | | A1f | 2 | 2,9 |
| | | A2 | 26 | 11,7 | A2a | 11 | 42,3 |
| | | | | | A2b | 0 | 0,0 |
| | | | | | A2c | 0 | 0,0 |
| | | | | | A2d | 0 | 0,0 |
| | | | | | A2e | 14 | 53,9 |
| | | | | | A2f | 1 | 3,8 |
| | | | | | A2g | 0 | 0,0 |
| | | A3 | 85 | 38,1 | A3a | 1 | 1,2 |
| | | | | | A3b | 16 | 18,8 |
| | | | | | A3c | 22 | 25,9 |
| | | | | | A3d | 0 | 0,0 |
| | | | | | A3e | 28 | 32,9 |
| | | | | | A3f | 6 | 7,1 |
| | | | | | A3g | 12 | 14,1 |
| | | A4 | 42 | 18,8 | A4a | 9 | 21,4 |
| | | | | | A4b | 12 | 28,6 |
| | | | | | A4c | 21 | 50,0 |
| | | | | | A4d | 0 | 0,0 |
| | | A5 | 0 | 0 | | | |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Tab. 2.10: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2011 bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.3).

| Jahr: 2011 | | | | | | | |
|-------------------|--------------|-----------|--------------|-------------------|------------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) | SK | Summe | Anteil (%) |
| A | 401 | A1 | 129 | 32,2 | A1a | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1b | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1c | 2 | 1,6 |
| | | | | | A1d | 96 | 74,4 |
| | | | | | A1e | 21 | 16,2 |
| | | | | | A1f | 10 | 7,8 |
| | | A2 | 55 | 13,7 | A2a | 6 | 10,9 |
| | | | | | A2b | 5 | 9,1 |
| | | | | | A2c | 0 | 0,0 |
| | | | | | A2d | 0 | 0,0 |
| | | | | | A2e | 34 | 61,8 |
| | | | | | A2f | 10 | 18,2 |
| | | | | | A2g | 0 | 0,0 |
| | | A3 | 146 | 36,4 | A3a | 6 | 4,1 |
| | | | | | A3b | 14 | 9,6 |
| | | | | | A3c | 46 | 31,5 |
| | | | | | A3d | 0 | 0,0 |
| | | | | | A3e | 61 | 41,8 |
| | | | | | A3f | 14 | 9,6 |
| | | | | | A3g | 5 | 3,4 |
| | | A4 | 71 | 17,7 | A4a | 17 | 23,9 |
| | | | | | A4b | 36 | 50,8 |
| | | | | | A4c | 17 | 23,9 |
| | | | | | A4d | 1 | 1,4 |
| A5 | 0 | 0 | | | | | |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Tab. 2.11: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2012 bezogen auf die Hauptkategorie A "Problem" mit den einzelnen Unter- und Subkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.3).

| Jahr: 2012 | | | | | | | |
|-------------------|--------------|-----------|--------------|-------------------|------------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) | SK | Summe | Anteil (%) |
| A | 225 | A1 | 73 | 32,4 | A1a | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1b | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1c | 0 | 0,0 |
| | | | | | A1d | 50 | 68,5 |
| | | | | | A1e | 19 | 26,0 |
| | | | | | A1f | 4 | 5,5 |
| | | A2 | 30 | 13,3 | A2a | 4 | 13,3 |
| | | | | | A2b | 3 | 10,0 |
| | | | | | A2c | 0 | 0,0 |
| | | | | | A2d | 0 | 0,0 |
| | | | | | A2e | 22 | 73,4 |
| | | | | | A2f | 1 | 3,3 |
| | | | | | A2g | 0 | 0,0 |
| | | A3 | 71 | 31,6 | A3a | 5 | 7,0 |
| | | | | | A3b | 0 | 0,0 |
| | | | | | A3c | 19 | 26,8 |
| | | | | | A3d | 1 | 1,4 |
| | | | | | A3e | 40 | 56,4 |
| | | | | | A3f | 2 | 2,8 |
| | | | | | A3g | 4 | 5,6 |
| | | A4 | 51 | 22,7 | A4a | 10 | 19,6 |
| | | | | | A4b | 38 | 74,5 |
| | | | | | A4c | 3 | 5,9 |
| | | | | | A4d | 0 | 0,0 |
| | | A5 | 0 | 0 | | | |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Betrachtet man die in Abb. 2.7 dargestellten prozentualen Anteile an Patienten mit bzw. ohne Interventionen für jedes Jahr einzeln, so ist eine deutliche Veränderung innerhalb der 4 Jahre erkennbar. Während im Jahr 2009 noch 52,9%, also mehr als die Hälfte aller Patienten, bei denen eine pharmazeutische Visite durchgeführt wurde, von mindestens einer Intervention betroffen war, intervenierte der Apotheker im Jahr 2012 nur noch bei 21,6%, also etwa bei einem Fünftel aller Patienten.

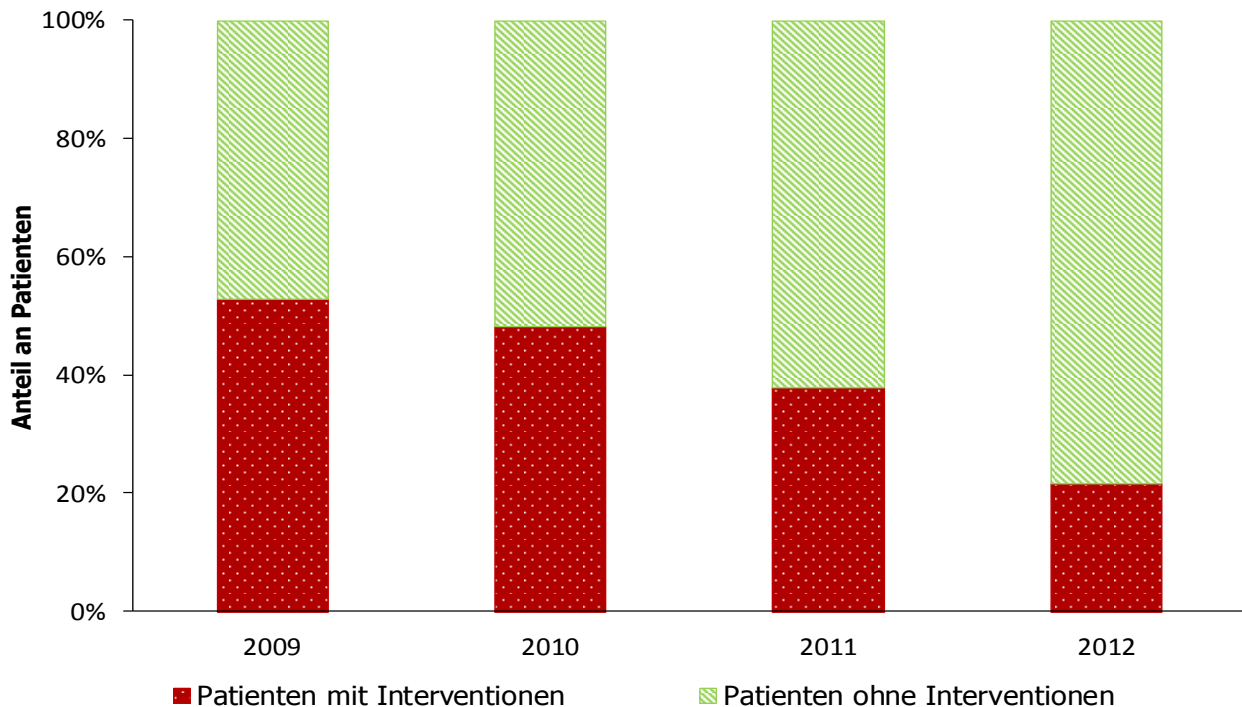


Abb. 2.7: Übersicht der prozentualen Anteile an Patienten mit keiner bzw. mindestens einer pharmazeutischen Intervention in den Jahren 2009 bis 2012.

Abb. 2.8 zeigt die Verteilung der arzneimittelbezogenen Probleme innerhalb der Hauptkategorie A. Der prozentuale Anteil der einzelnen Untergruppen zeigt zwischen 2009 und 2012 keine signifikanten Veränderungen, das Muster der Aufteilung bleibt relativ konstant. In den Jahren 2009-2011 traten die meisten arzneimittelbezogenen Probleme mit durchschnittlich 36,4% innerhalb der Untergruppe „Verordnung“ (A3) auf. Innerhalb der Untergruppe „Interaktionen“ (A1) waren es in diesen 3 Jahren durchschnittlich 31%. Eine leichte Änderung dieses Verhältnisses gab es im Jahr 2012, in dem mit 32,4% mehr Interventionen im Bereich „Interaktionen“ durchgeführt wurden, als mit 31,6% im Bereich „Verordnung“ (s. auch Tab. 2.11). Probleme bei der „Applikation“ (A4) kamen in allen 4 Jahren mit durchschnittlich 20,1% am dritthäufigsten vor, im Bereich „Dosierung“ (A2) mit 13,2% am seltensten.

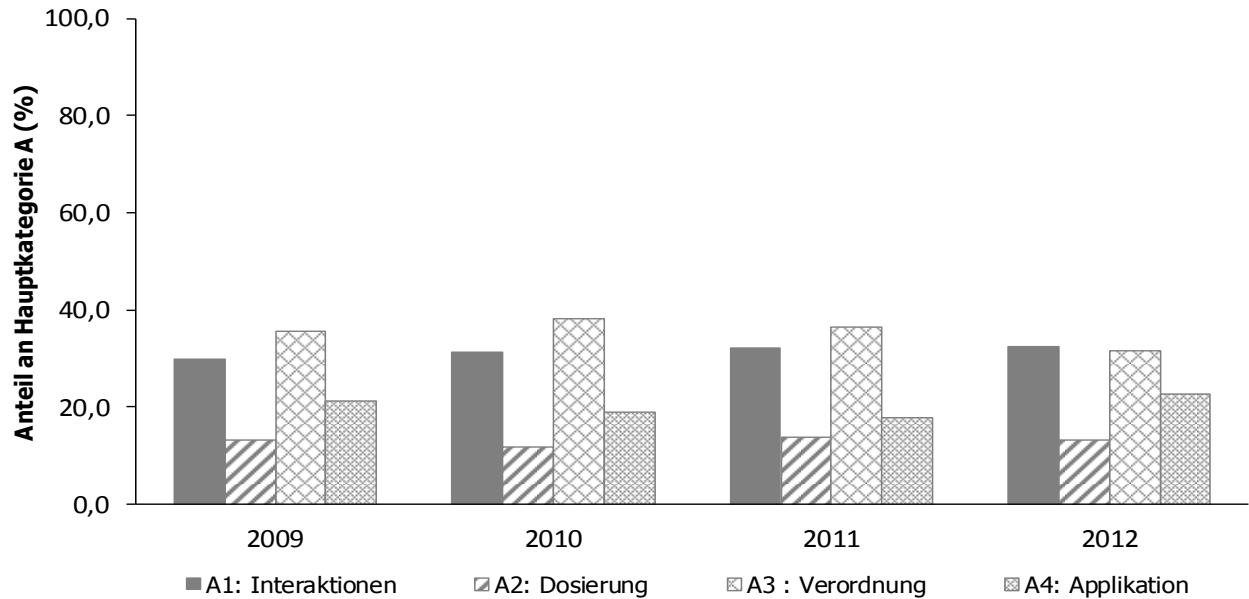


Abb. 2.8: Aufteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (Hauptkategorie A) in die einzelnen Unterkategorien in den Jahren 2009 bis 2012.

Während die Einteilung der arzneimittelbezogenen Probleme in die einzelnen Unterkategorien keinen signifikanten Veränderungen unterliegt (s. Abb. 2.8), sind bei der Aufteilung der Fälle der Untergruppe „Interaktionen“ (A1) in die unterschiedlichen Subkategorien (s. Tab. 2.2 und Abb. 2.9) in den Jahren 2009 bis 2012 deutliche Tendenzen erkennbar. Abb. 2.9 zeigt, dass die Fallanzahl innerhalb der Subkategorie A1d in allen 4 Jahren deutlich dominierte, obwohl sie von anfänglich knapp 90% auf unter 70% im Jahr 2012 sank. Die Anzahl an Interaktionen aufgrund der gemeinsamen Gabe vorsichtshalber kontraindizierter Arzneimittel (A1e) stieg dagegen von anfänglich 6,2% auf mehr als das Vierfache im Jahr 2012 an. Die Kategorie A1c war nur zu einem sehr kleinen Anteil bzw. in den Jahren 2010 und 2012 gar nicht vertreten. Der Anteil an Fällen mit absolut kontraindizierten Arzneimitteln (A1f) unterlag leichten Schwankungen im Bereich von 2,8 bis 7,8%. Die Subkategorien A1a und A1b waren in keinem der 4 Jahre vertreten (s. auch Tab. 2.8 bis Tab. 2.11).

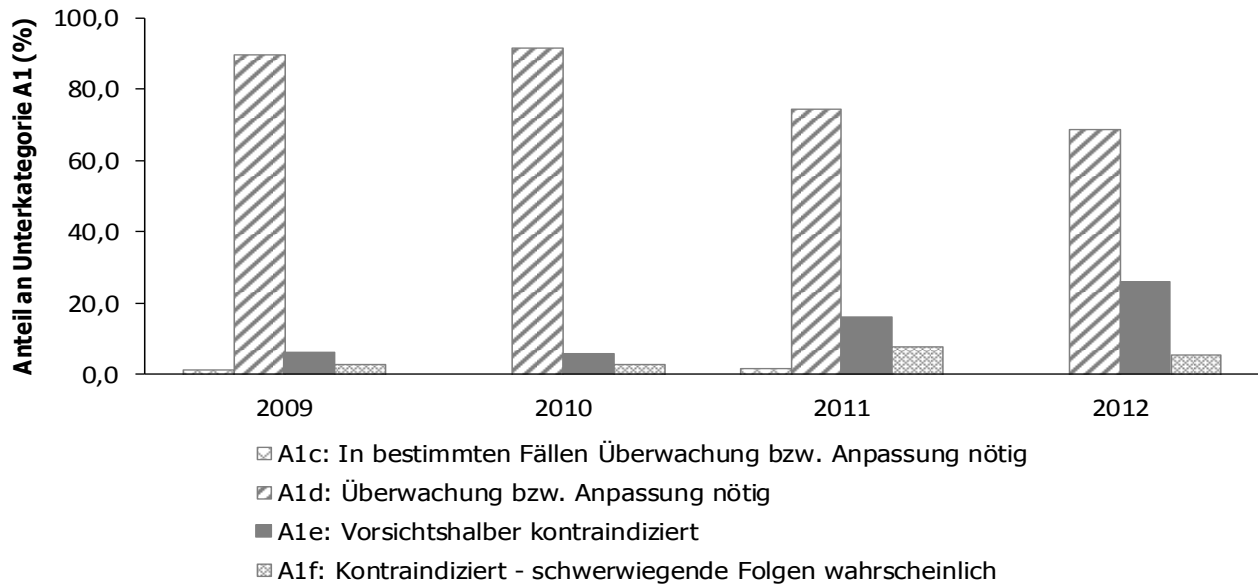


Abb. 2.9: Aufteilung der Untergruppe „Interaktionen“ (A1) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012.

Die Aufteilung der pharmazeutischen Interventionen innerhalb der Unterkategorie „Dosierung“ (A2) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009-2012 ist in Abb. 2.10 dargestellt. Die Anzahl an Überdosierungen (A2a) hat von anfänglich knapp 40% auf 13,3% im Jahr 2012 stark abgenommen. Die Anzahl an Interventionen aufgrund einer notwendigen Dosisanpassung an die Nierenfunktion des Patienten (A2e) steigt dagegen von Jahr zu Jahr. Der Anteil dieser Subkategorie lag 2009 noch unterhalb von 50%, 2012 nahm er bereits über 70% ein. Die Subkategorie „Unterdosierung“ (A2b) war im Jahr 2010 nicht vertreten, nahm aber innerhalb des Betrachtungszeitraumes tendenziell leicht zu. Die Teilbereiche A2c, A2d und A2f waren nur zu einem geringen Anteil bzw. in einigen Jahren gar nicht vertreten. Auch für die Subkategorie A2g gab es keine Fallzuordnung, sie ist daher nicht abgebildet (s. auch Tab. 2.8 bis Tab. 2.11).

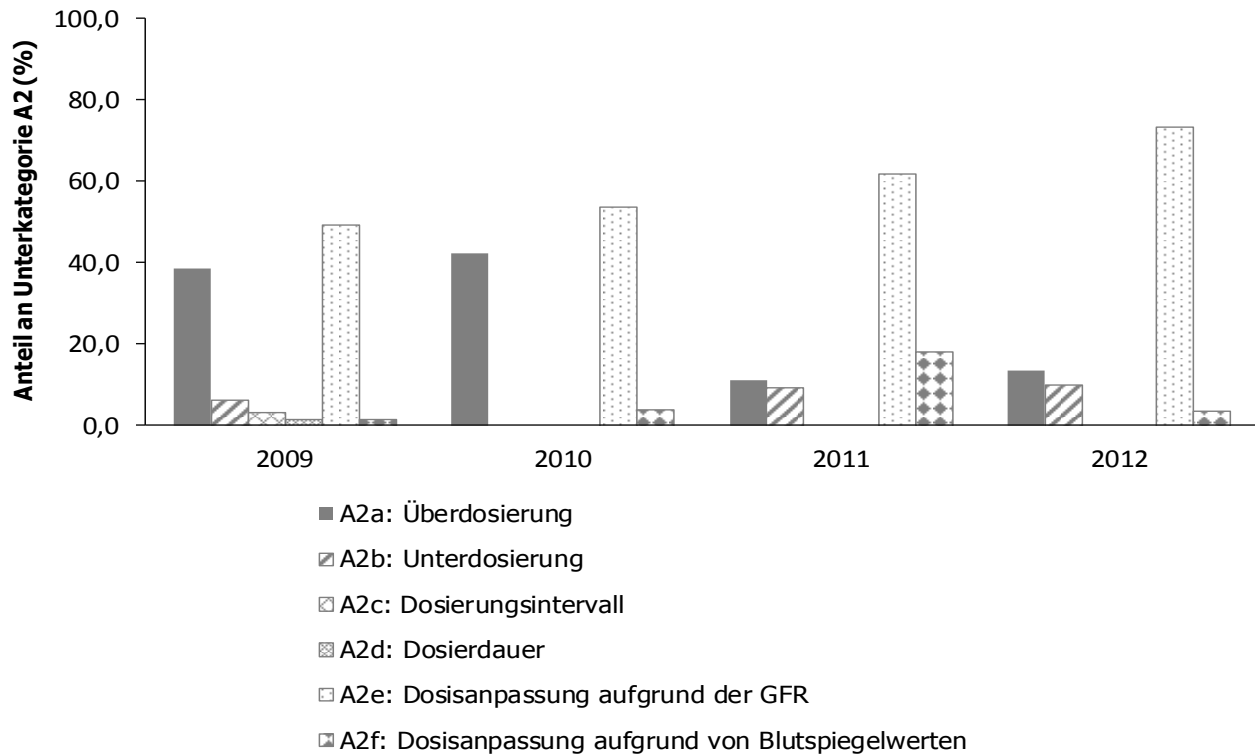


Abb. 2.10: Aufteilung der Untergruppe „Dosierung“ (A2) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012.

Die Aufteilung der pharmazeutischen Interventionen innerhalb der Unterkategorie „Verordnung“ (A3) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009-2012 ist in Abb. 2.11 dargestellt. Fehlende bzw. unvollständige Angaben in der ärztlichen Verordnung (A3e) waren in allen 4 Jahren der häufigste Grund für das Einschreiten des Apothekers, wobei eine steigende Tendenz erkennbar ist. Medikamente, die der Arzt trotz vorliegender Indikation des Patienten nicht verordnet hatte (A3c), waren für den Apotheker der zweithäufigste Anlass zur Optimierung der Arzneimitteltherapie. Für die Fallzahl innerhalb dieser Subkategorie ließ sich im Jahr 2011 ein leichter Anstieg verzeichnen, in den anderen Jahren lag er relativ stabil bei rund 25%. Während sich die Anzahl an Interventionen aufgrund einer Verordnung nicht gelisteter Arzneimittel (A3b) von 2009 auf 2010 fast verdoppelte, sank diese auf unter 10% im Jahr 2011. 2012 gab es innerhalb dieser Subgruppe gar keine Interventionen mehr.

Die restlichen Subgruppen (A3a, A3d, A3f und A3g) bildeten in den Jahren 2009 bis 2012 zusammen einen Anteil von weniger als einem Viertel und unterlagen im Zeitverlauf nur minimalen Schwankungen (s. auch Tab. 2.8 bis Tab. 2.11).

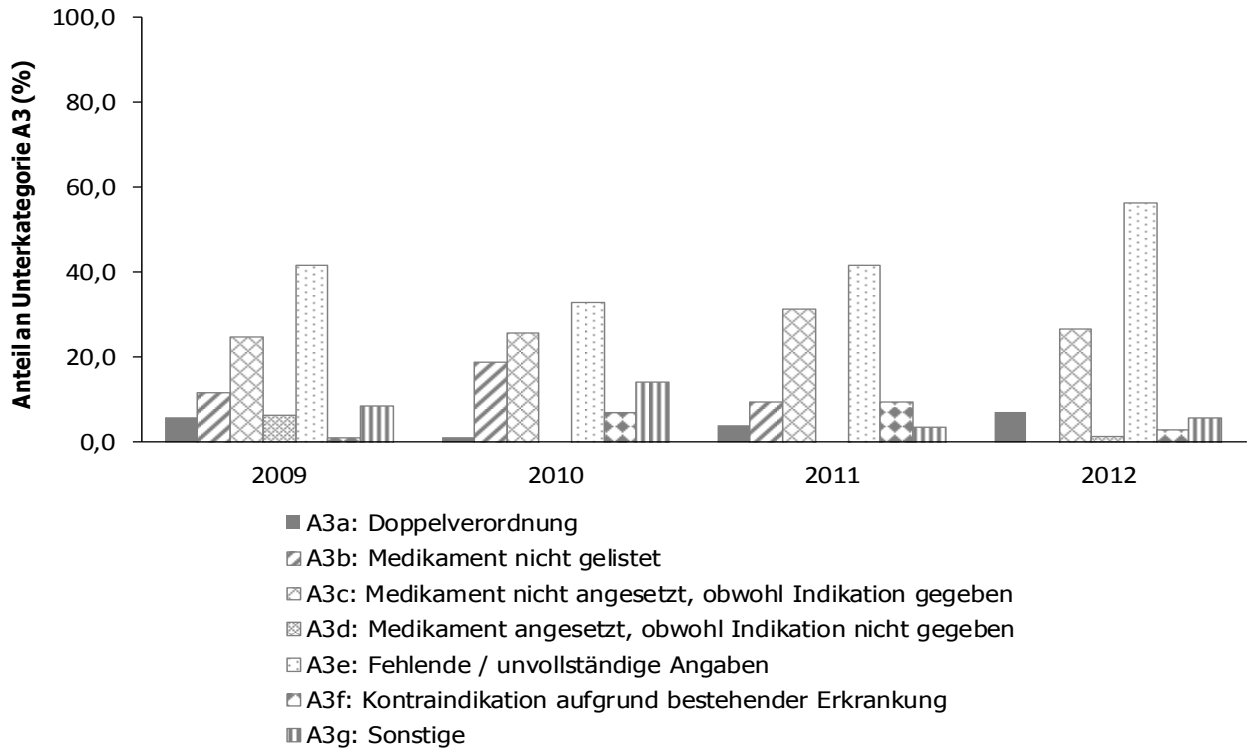


Abb. 2.11: Aufteilung der Untergruppe „Verordnung“ (A3) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012.

Die Aufteilung der pharmazeutischen Interventionen innerhalb der Unterkategorie „Applikation“ (A4) in den Jahren 2009-2012 ist in Abb. 2.12 dargestellt. Die unterschiedlichen Subkategorien waren in den einzelnen Jahren sehr inhomogen verteilt. Während eine fehlerhafte Applikation von Medikamenten über eine Magensonde (A4a) im Jahr 2009 der häufigste Grund für das Einschreiten des Apothekers war, stand diese Subkategorie im Jahr 2010 nur noch an dritter Stelle und blieb mit einem Anteil von etwa einem Fünftel bis einschließlich 2012 konstant. Der prozentuale Anteil an Interventionen aufgrund eines falsch gewählten Applikationszeitpunktes (A4b) lag im Jahr 2009 bei knapp 27% und stieg bis 2012 auf etwa den dreifachen Wert an. Die Fälle, in denen die Applikationsroute für ein Medikament von intravenös auf oral umgestellt wurden (A4c), stiegen von 2009 mit knapp 32% auf 50% im Jahr 2010. In den Folgejahren sank der Anteil auf unter 6%. Die Subkategorie „Sonstige“ (A4d) bildete einen Anteil von maximal 1,4% bzw. war in den Jahren 2010 und 2012 gar nicht vertreten (s. auch Tab. 2.8 bis Tab. 2.11).

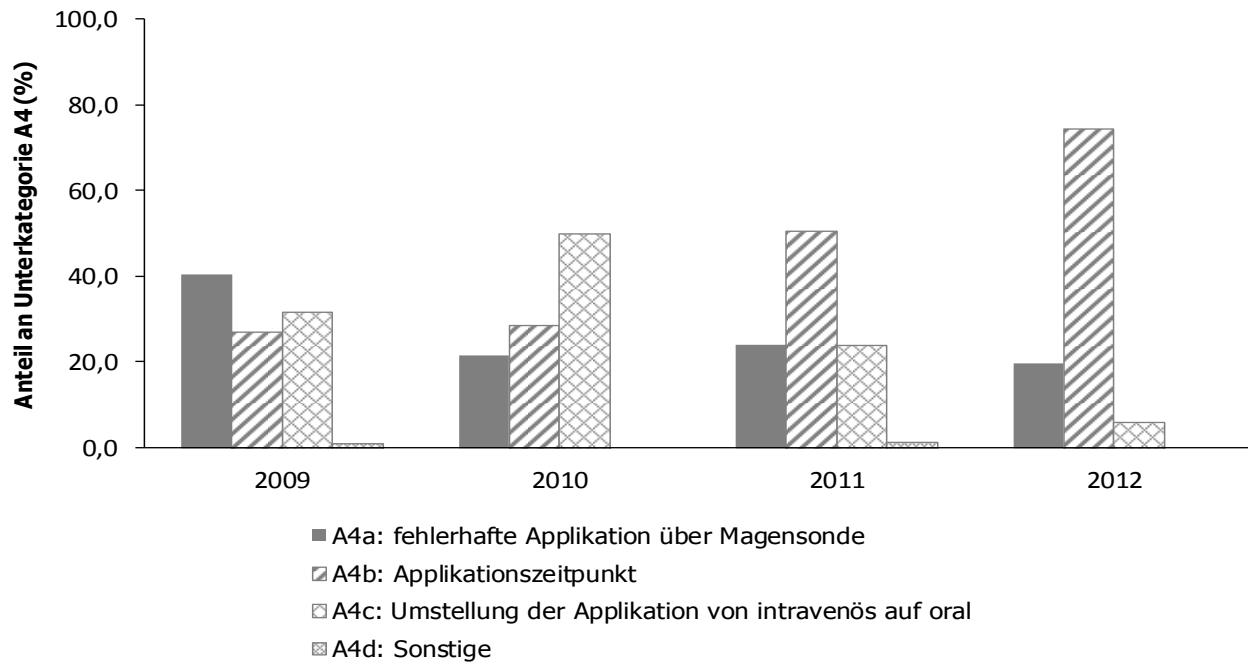


Abb. 2.12: Aufteilung der Untergruppe „Applikation“ (A4) in die einzelnen Subkategorien in den Jahren 2009 bis 2012.

Ordnet man die einzelnen Subgruppen aller arzneimittelbezogenen Probleme, die zwischen 2009 und 2012 detektiert wurden, nach ihrer Häufigkeit, so erhält man die in Abb. 2.13 dargestellte Rangordnung. Interaktionen mit der Klassifikation „Überwachung bzw. Anpassung nötig“ (A1d) waren mit 340 von insgesamt 1336 Fällen (25,5%) der häufigste Grund für eine pharmazeutische Intervention, gefolgt von fehlenden bzw. unvollständigen Angaben innerhalb der Verordnung (A3e) mit 201 (15,0%) und nicht therapierter Indikationen (A3c) mit 130 (9,7%) Fällen. Die Subkategorien A4b, A2e, A4a und A4c waren in 114 (8,5%), 102 (7,6%), 78 (5,8%) bzw. 74 (5,5%) Fällen Auslöser für das Einschreiten des Apothekers. Der Anteil an Interaktionen aufgrund vorsichtshalber kontraindizierter Arzneimittel (A1e), nicht gelisteter Medikamente (A3b) oder aufgrund von Überdosierungen lag jeweils unterhalb von 5% (s. auch Tab. 2.8 bis Tab. 2.11).

Die in Abb. 2.13 nicht dargestellten Subkategorien A3g, A3f, A3a, A1f, A2f, A2b, A3d, A1c, A2c, A4d, A2d (nach abnehmender Fallzahl geordnet) waren mit jeweils weniger als 3% und somit nicht mehr innerhalb der 10 am häufigsten aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme vertreten.

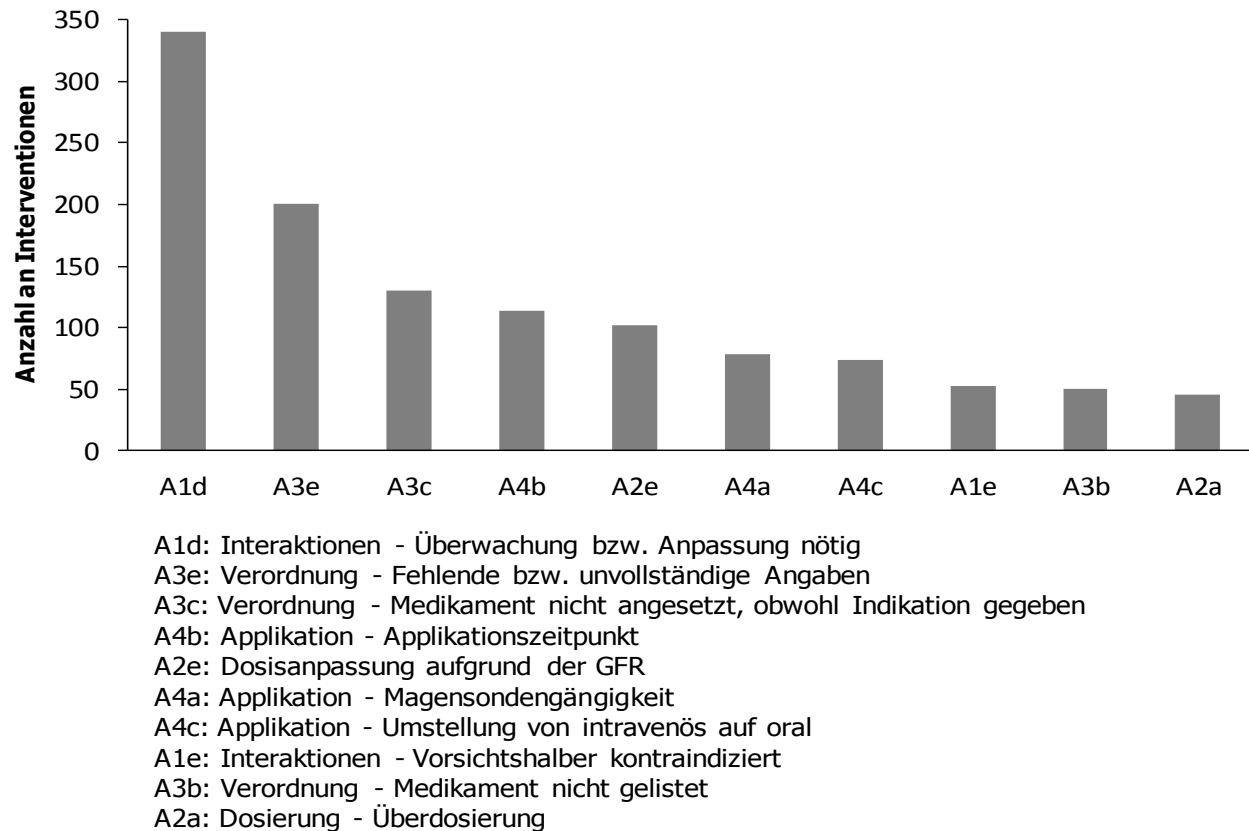


Abb. 2.13: Ordnung der 10 am häufigsten aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme im gesamten Untersuchungszeitraum.

An den 340 Fällen der Subkategorie A1d waren insgesamt 687 Medikamente beteiligt. In 7 Fällen waren demnach nicht nur 2, sondern 3 Arzneimittel an einer Interaktion beteiligt. Insgesamt waren 120 unterschiedliche Arzneistoffe von mindestens einer Wechselwirkung dieser Kategorie betroffen. Darunter waren Simvastatin (37 Fälle), Phenytoin (34 Fälle) und Valproinsäure (27 Fälle) die 3 am häufigsten involvierten Arzneistoffe.

Eine Auswertung der Subkategorie A3e bezüglich der betroffenen Arzneistoffe ist nicht möglich. Da sich die fehlenden bzw. unvollständigen Angaben meist auf einen größeren Teil der verordneten Arzneimittel des Patienten bezogen, wurden diese in der Spalte „Medikamente“ (s. Abb. 2.5) pro Visite und Patient einmalig mit „Diverse“ gekennzeichnet. Der Apotheker intervenierte bei fehlenden bzw. unvollständigen Angaben pro Patient einmalig, unabhängig von der Anzahl der betroffenen Arzneimittel im Medikationsplan.

Interventionen, die aufgrund eines nicht verordneten Medikamentes trotz bestehender Indikation (A3c) vorgenommen wurden, bestanden mit einem Anteil von 47,7% fast zur

Hälfte in der Empfehlung zur Anordnung einer Ulkusprophylaxe mit Pantoprazol bzw. im Falle einer potentiellen Interaktion mit Ranitidin oder Famotidin (s. Kap. 2.3.1.2.4.1). In 13,1% der Fälle riet der Apotheker zur Anordnung einer Thromboseprophylaxe mit Heparin bzw. niedermolekularem Heparin (s. Kap. 2.3.1.2.4.2).

An den 114 Fällen der Subkategorie A4b waren insgesamt 24 verschiedene Arzneistoffe beteiligt. Dabei waren die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Simvastatin und Pravastatin mit zusammen fast 47% die mit Abstand am häufigsten falsch applizierten Arzneimittel bezüglich des Applikationszeitpunktes.

Eine notwendige Dosisanpassung aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion (A2e) führte bei 39 verschiedenen Arzneimitteln zur Intervention des Apothekers. Die am häufigsten vertretenen Arzneistoffe waren Ramipril (18,3%), Simvastatin (9,5%) und Metoclopramid (6,7%). Rechnet man den Anteil von Pravastatin und Simvastatin zusammen, so ergibt sich für die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ein Gesamtanteil von 15,4%.

Von einer falschen Handhabung bei der der Arzneimittelapplikation über die Magensonde eines Patienten (A4a) waren 30 verschiedene Arzneistoffe betroffen. Vor allem retardierte Formulierungen von Pantoprazol (26,0%) und Molsidomin (14,3%) waren hierbei vertreten.

Die Umstellung eines zuvor intravenös verabreichten Medikamentes auf eine orale Applikation (A4c) empfahl der Apothekers besonders häufig im Fall von Pantoprazol (35,4%), Metoclopramid (21,5%) und Levetiracetam (19%). Insgesamt waren 10 unterschiedliche Arzneistoffe von dieser Art der Intervention betroffen.

Interaktionen der Subkategorie A1e „Vorsichtshalber kontraindiziert“ wurden hauptsächlich verursacht durch Clopidogrel (17,9%), Amiodaron, Fluconazol und Esomeprazol (jeweils 8,5%) in Kombination mit einem zweiten, interagierenden Arzneistoff. Insgesamt waren innerhalb dieser Subkategorie 33 unterschiedliche Arzneistoffe vertreten.

Unter den Medikamenten, die zum Zeitpunkt der ärztlichen Verordnung nicht in der klinikinternen Arzneimittelliste registriert waren (A3b), nahm Nexium® (Esomeprazol in Form magensaftresistenter Tabletten) mit 38,3% neben 20 weiteren Arzneistoffen den mit Abstand größten Anteil ein.

Eine Überdosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (A2a) kam vor allem bei der Verabreichung von Pantoprazol (31,9%) vor. Daneben waren die B-Vitamine Cyanocobalamin und Thiamin mit jeweils 8,5% sowie 20 weitere Arzneistoffe vertreten.

2.4.2.2 Art, Umsetzung und Bewertung der Interventionen

Die Einteilung der Interventionsart, die Umsetzung durch den zuständigen Arzt und die Bewertung hinsichtlich pharmakoökonomischer Aspekte bzw. der Arzneimitteltherapiesicherheit sind in Tab. 2.12 - Tab. 2.15 für jedes Jahr separat dargestellt.

Tab. 2.12: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2009 bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.4 bis Tab. 2.6).

| Jahr: 2009 | | | | |
|-------------------|------------------------------|-----------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) |
| B | 487 | B1 | 144 | 29,6 |
| | | B2 | 199 | 40,8 |
| | | B3 | 144 | 29,6 |
| C | 487 | C1 | 381 | 78,3 |
| | | C2 | 60 | 12,3 |
| | | C3 | 24 | 4,9 |
| | | C4 | 22 | 4,5 |
| D | 548 (61 Doppel-nennungen) | D1 | 439 | 80,1 |
| | | D2 | 109 | 19,9 |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Tab. 2.13: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2010 (mit Ausnahme der Monate Mai bis August) bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.4 bis Tab. 2.6).

| Jahr: 2010 | | | | |
|-------------------|----------------------------------|-----------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) |
| B | 223 | B1 | 66 | 29,6 |
| | | B2 | 102 | 45,7 |
| | | B3 | 55 | 24,7 |
| C | 223 | C1 | 180 | 80,7 |
| | | C2 | 12 | 5,4 |
| | | C3 | 17 | 7,6 |
| | | C4 | 14 | 6,3 |
| D | 237 (14 Doppel- nennungen) | D1 | 184 | 77,6 |
| | | D2 | 53 | 22,4 |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Tab. 2.14: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2011 bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.4 bis Tab. 2.6).

| Jahr: 2011 | | | | |
|-------------------|----------------------------------|-----------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) |
| B | 401 | B1 | 95 | 23,7 |
| | | B2 | 187 | 46,6 |
| | | B3 | 119 | 29,7 |
| C | 401 | C1 | 327 | 81,5 |
| | | C2 | 14 | 3,5 |
| | | C3 | 32 | 8,0 |
| | | C4 | 28 | 7,0 |
| D | 413 (12 Doppel- nennungen) | D1 | 375 | 90,8 |
| | | D2 | 38 | 9,2 |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Tab. 2.15: Ergebnisse der pharmazeutischen Interventionen aus dem Jahr 2012 bezogen auf die Hauptkategorien B "Art der Intervention", C „Ergebnis“ und D „Pharmakoökonomische Bewertung“ mit den einzelnen Unterkategorien (Bedeutung der Ziffern s. Tab. 2.4 bis Tab. 2.6).

| Jahr: 2012 | | | | |
|-------------------|---------------------------------|-----------|--------------|-------------------|
| HK | Summe | UK | Summe | Anteil (%) |
| B | 225 | B1 | 48 | 21,3 |
| | | B2 | 118 | 52,4 |
| | | B3 | 59 | 26,3 |
| C | 225 | C1 | 183 | 81,3 |
| | | C2 | 8 | 3,6 |
| | | C3 | 23 | 10,2 |
| | | C4 | 11 | 4,9 |
| D | 229 (4 Doppel- nennungen) | D1 | 221 | 96,5 |
| | | D2 | 8 | 3,5 |

HK: Hauptkategorie

UK: Unterkategorie

SK: Subkategorie

Für die gesamten Untersuchungszeitraum berechnet erhielt der zuständige Arzt in 26,4% der Fälle einen Hinweis zur Beobachtung (B1). Mit 45,4% resultierte knapp die Hälfte aller Interventionen in einer Empfehlung zur Änderung der Arzneimitteltherapie. In 28,2% der Fälle wurde der Arzt aufgefordert eine Änderung vorzunehmen.

Die in Abb. 2.14 dargestellte Aufteilung der Interventionsart innerhalb der einzelnen Jahre zeigt, dass der Anteil an Empfehlungen zur Änderung der Arzneimitteltherapie stetig gestiegen ist, während der Anteil an Hinweisen zur Beobachtung bestimmter Parameter im Laufe der Zeit leicht gesunken ist. Die Häufigkeit der Interventionsart B3, einer Aufforderung an den Arzt die Therapie aufgrund des Schweregrades eines Problems bzw. der daraus möglicherweise resultierenden Folgen zu ändern, unterlag in den Jahren 2009 bis 2012 leichten Schwankungen zwischen 24,7 - 29,7% (s. auch Tab. 2.12 bis Tab. 2.15).

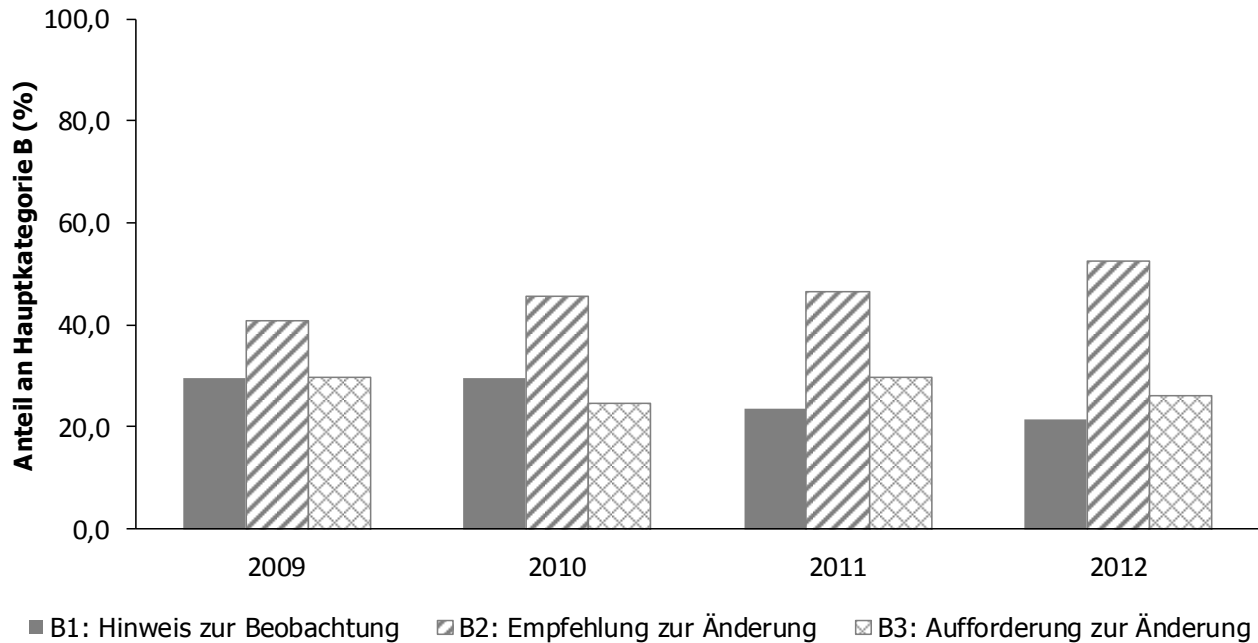


Abb. 2.14: Aufteilung der Interventionsart (Hauptkategorie B) in die einzelnen Unterkategorien in den Jahren 2009 bis 2012.

Die Umsetzung der pharmazeutischen Interventionen bzw. der sich daraus ergebenden Hinweise, Empfehlungen und Aufforderungen lagen für den Gesamtzeitraum im Durchschnitt bei 80,2%. In 5,6% der Fälle war die Umsetzung nicht bekannt. 7,2% der Vorschläge setzte der Arzt nach Abwägen von Nutzen und Risiko nicht um. 7,0% der pharmazeutischen Interventionen resultierten aufgrund fehlender ärztlicher Kooperation nicht in der vom Apotheker vorgeschlagenen Änderung der Arzneimitteltherapie.

Abb. 2.15 zeigt die Entwicklung der Umsetzungsrate in den Jahren 2009 bis 2012 (s. auch Tab. 2.12 bis Tab. 2.15). Während der Anteil der umgesetzten Interventionen (C1) in den 4 Jahren von 78,2% auf 81,3% anstieg, sank die Rate der aufgrund fehlender Kooperation nicht umgesetzten Vorschläge (C2) von anfänglich 12,3% auf letztendlich 3,6%. Die Anzahl an aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung nicht umgesetzten Interventionen (C3) stieg mit der Zeit leicht an. Der Anteil an Interventionen mit unbekanntem Ausgang variierte in einem Bereich unterhalb von 10%.

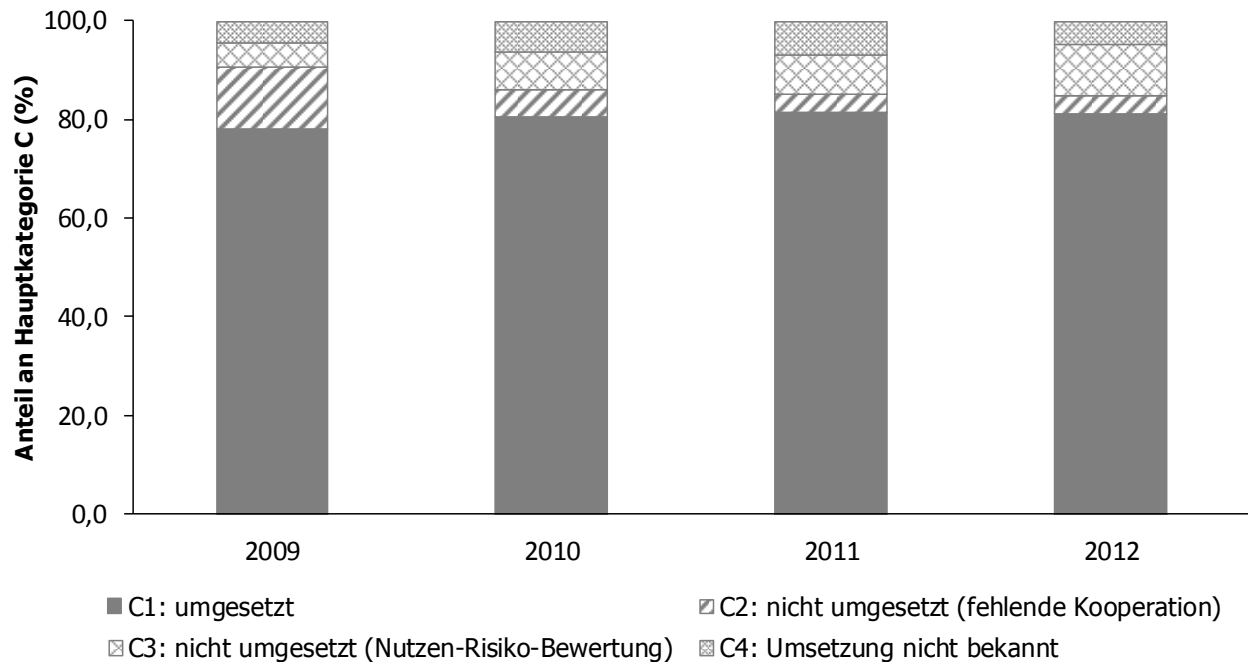


Abb. 2.15: Aufteilung der Ergebnisse (Hauptkategorie C) hinsichtlich der Umsetzung der pharmazeutischen Interventionen in den Jahren 2009 bis 2012.

Das Ergebnis einer genaueren Untersuchung der Umsetzung solcher pharmazeutischer Interventionen, die aufgrund des Schweregrades der potentiellen Folgen mit B3 eingestuft wurden, ist in Abb. 2.16 dargestellt. Die Umsetzungsrate dieser besonders relevanten Interventionen, die in Form von Aufforderungen an den Arzt herangetragen wurden, lag für den gesamten Untersuchungszeitraum bei durchschnittlich 88,8% und somit höher als die in Abb. 2.15 gezeigte Umsetzungsrate von 80,2%. Zwar schwankte der Anteil an mit B3 kategorisierten und umgesetzten Interventionen im Zeitverlauf, jedoch ist eine steigende Tendenz erkennbar. Insgesamt steigt die Umsetzungsrate von anfänglich 82,6% auf 94,7% im Jahr 2012 (s. Abb. 2.16).

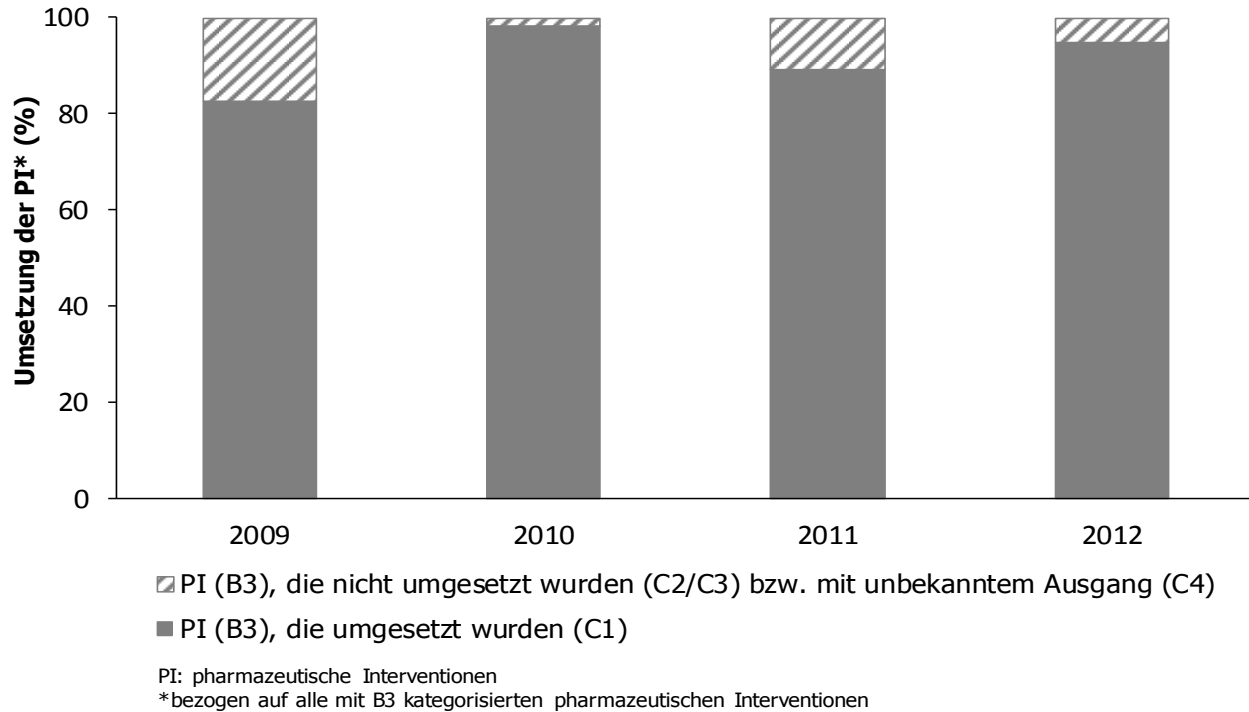


Abb. 2.16: Umsetzung der pharmazeutischen Interventionen, die mit B3 kategorisiert wurden, in den Jahren 2009 bis 2012.

2.4.2.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Apotheker bei seiner wöchentlichen Visite innerhalb von etwa 3,5 Jahren auf der neurologischen Intensivstation 1336 arzneimittelbezogene Probleme detektierte, die in einer pharmazeutischen Intervention resultierten. Während sich die Verteilung dieser Interventionen auf die einzelnen Hauptkategorien innerhalb der Jahre im Verhältnis nur wenig unterschieden, zeichneten sich bei den Fallzahlen innerhalb der einzelnen Subkategorien im Jahresvergleich Veränderungen ab, aus denen sich Tendenzen ablesen lassen. So wurde der relative Anteil an Interaktionen mit den Folgen einer notwendigen Überwachung tendenziell geringer. Gleichzeitig wuchs der prozentuale Anteil an Interaktionen von Arzneimitteln, die vorsichtshalber kontraindiziert sind. Interventionen bezüglich der Dosisanpassung aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion wurden mit steigender Tendenz ausgeübt, während sich eine sinkende Anzahl an Überdosierungen verzeichnen ließ. Fehlende bzw. unvollständige Angaben in den ärztlichen Verordnungen wurden innerhalb des Untersuchungszeitraumes in Bezug auf alle jährlich durchgeführten Interventionen mit steigender Häufigkeit detektiert. Ebenso stieg der Anteil an Interventionen, die aufgrund eines falschen Applikationszeitpunktes durchgeführt wurden.

Die Auswertung der am häufigsten detektierten arzneimittelbezogenen Probleme ergab, dass sich mehr als die Hälfte der damit verbundenen Interventionen auf die 3 Subkategorien A1d, A3e und A3c (nach absteigender Fallzahl geordnet) aufteilen lässt, wobei die Hauptkategorien „Interaktion“ und „Verordnung“ vertreten waren.

Die durchschnittliche Umsetzungsrate der vom Apotheker vorgeschlagenen Therapieänderungen lag innerhalb der Jahre 2009 bis 2012 bei über 80%. Dieses Resultat, sowie die fallende Tendenz der aufgrund fehlender Kooperation nicht umgesetzten Empfehlungen in diesem Zeitraum, zeugen von einer hohen Akzeptanz seitens der Ärzte. Innerhalb von etwa 3,5 Jahren wurde der Anteil an Patienten, bei denen aufgrund eines detektierten arzneimittelbezogenen Problems mindestens eine pharmazeutische Intervention notwendig war, um deutlich mehr als die Hälfte reduziert.

2.4.3 Pharmakoökonomische Aspekte

2.4.3.1 Berechnung direkter Arzneimitteltherapiekosten ohne vs. mit pharmazeutischen Interventionen

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden Arzneimittelkostensparnisse (drug cost savings) von insgesamt 4.177,08 € für einen Zeitraum von 7 Monaten ermittelt, die den Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers im Wert von 1.680 € übersteigen¹⁷¹. Die resultierenden Netto-Kostensparnisse (net cost savings) bezogen auf die direkt berechenbaren Kosten liegen somit bei 2.497,08 € für einen Zeitraum von 7 Monaten. Bei Umsetzung aller vom Apotheker vorgeschlagenen Maßnahmen hätten in diesem Zeitraum Netto-Einsparungen von 2.826,77 € erzielt werden können. Die auf Grundlage dieser Daten basierende Hochrechnung auf einen Zeitraum von 12 Monaten ergibt Arzneimittelkostensparnisse (drug cost savings) im Wert von 7.160,71 €. Abzüglich des ebenfalls für ein Jahr hochgerechneten Kostenaufwandes für den Apotheker (2.880 €) ergibt sich eine Netto-Kostensparnis (net cost savings) von 4.280,71 € pro Jahr. Eine graphische Veranschaulichung dieser Daten ist in Abb. 2.17 dargestellt.

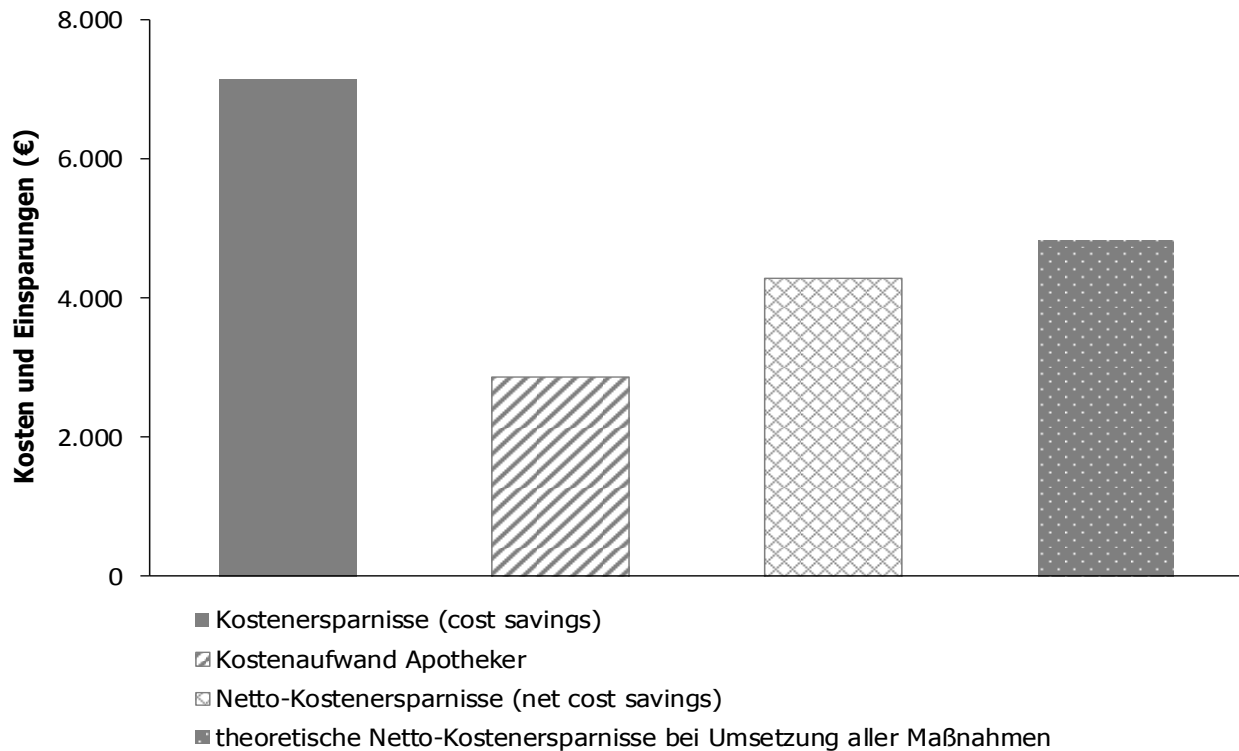


Abb. 2.17: Übersicht über die tatsächlich erzielten und die theoretisch möglichen Nettokostensparnisse unter Angabe des Kostenaufwandes.

2.4.3.2 Berechnung indirekter Kosten

2.4.3.2.1 Potentiell vermiedene Kosten (cost avoidance)

Zur Berechnung der potentiell vermiedenen Kosten (cost avoidance) wurde zunächst die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines UAE im Falle einer ausbleibenden pharmazeutischen Intervention anhand verfügbarer Studiendaten für die in Tab. 2.16 dargestellte Auswahl an Fallbeispielen bestimmt.

Tab. 2.16: Fallbeispiele, für die eine Berechnung der potentiell vermiedenen Kosten (cost avoidance) durchgeführt wurde, mit Angabe der absoluten Anzahl und des entsprechenden prozentualen Anteils.

| Subkategorie | Fallbeispiel | Fall- nummer | Absolute Fallzahl | Anteil* (%) |
|--|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------|
| A3c: Medikament nicht angesetzt, obwohl Indikation gegeben | fehlende Ulkuspro- phylaxe | 1 | 62 | 4,64 |
| | fehlende Throm- boseprophylaxe | 2 | 18 | 1,35 |
| A1e: Vorsichtshalber kont- raindiziert | Clopidogrel + Esome- prazol | 3 | 9 | 0,67 |
| | Clopidogrel + Flucona- zol | 4 | 6 | 0,45 |
| | Amiodaron + Domper- idon | 5 | 4 | 0,30 |
| A1f: kontraindiziert | Simvastatin + Clari-/ Erythromycin | 6 | 9 | 0,67 |
| gesamt | | | 108 | 8,08 |

*bezogen auf die Anzahl aller durchgeführten Interventionen

Die ermittelten Daten bezüglich der Eintrittswahrscheinlichkeit eines UAE mit den entsprechenden Literaturangaben, den einzelnen DRGs, sowie der mittleren Verweildauer für die einzelnen Jahre sind der Tab. 2.17 zu entnehmen.

Tab. 2.17: Fallbeispiele mit den dazugehörigen Angaben bezüglich UAE, Eintrittswahrscheinlichkeit mit den entsprechenden Literaturangaben, DRG und mittlerer Verweildauer (Fallnummer s. Tab. 2.16).

| Fall -nr. | UAE | EWS | Lit. | DRG | mittlere Verweildauer | | | |
|--------------|---|------------|--|------|-----------------------|----------|----------|----------|
| | | | | | 200 9 | 201 0 | 201 1 | 201 2 |
| 1 | Ösophagitis, | 0,05 | Tryba ¹⁶⁵ | G67A | 6,1 | 6,1 | 6,0 | 5,6 |
| | Gas- troenteritis | – | Schuster <i>et al.</i> ¹⁷⁹ | G67B | 5,2 | 5,0 | 5,0 | 4,7 |
| | u. ver- schiedene | 0,25 | Basso <i>et al.</i> ¹⁸⁰ | G67C | 4,5 | 4,4 | 4,7 | 3,6 |
| | Erkran- kungen | | Friedmann <i>et al.</i> ¹⁸¹ | G67D | 4,1 | 3,9 | 3,7 | / |
| | d. Verau- ungsorgane o- der gastrointestinale Blutungen | | Khan <i>et al.</i> ¹⁸² | G73Z | 7,4 | 6,6 | 6,4 | 6,2 |
| | Mittelwert | 0,15 | | | 5,5 | 5,2 | 5,2 | 5,0 |
| 2 | Venenthrombo- se mit bzw. | 0,10 | Wetsch <i>et al.</i> ¹⁶⁶ | F63A | 9,9 | 9,0 | 9,1 | 8,7 |
| | ohne äußerst schwere oder schwere CC | – | Geerts <i>et al.</i> ¹⁶⁷ | F63B | 7,1 | 6,6 | 6,3 | 6,2 |
| | | 0,80 | Lowe <i>et al.</i> ¹⁶⁸ | | | | | |
| | | | Gogarten <i>et al.</i> ¹⁶⁹ | | | | | |
| | | Mittelwert | 0,45 | | | 8,5 | 7,8 | 7,7 |
| 3 | Akuter Myokard- infarkt mit bzw. | 0,071 | D'Ugo <i>et al.</i> ¹⁸³ | F41A | 13,8 | 13,1 | 12,4 | 13,2 |
| | ohne invasive kardiologische Diagnostik | | Kreutz <i>et al.</i> ¹⁸⁴ | F41B | 7,8 | 6,9 | 6,5 | 5,2 |
| | mit bzw. ohne äußerst schwere CC | | | F60A | 12,6 | 12,0 | 11,7 | 9,9 |
| | | | | F60B | 8,9 | 8,1 | 7,7 | 7,2 |
| | | Mittelwert | 0,071 | | | 10,8 | 10,0 | 9,6 |
| 4 | Akuter Myokard- infarkt mit bzw. | | Zvyaga <i>et al.</i> ¹⁸⁵ | F41A | 13,8 | 13,1 | 12,4 | 13,2 |
| | ohne invasive kardiologische Diagnostik mit bzw. ohne äu- | 0,071 | Debruyne <i>et al.</i> ¹⁸⁶ | F41B | 7,8 | 6,9 | 6,5 | 5,2 |
| | | | Lu <i>et al.</i> ¹⁸⁷ | F60A | 12,6 | 12,0 | 11,7 | 9,9 |
| | | | | F60B | 8,9 | 8,1 | 7,7 | 7,2 |
| | | | | | | | | |

| Fall -nr. | UAE | EWS | Lit. | DRG | mittlere Verweildauer | | | |
|--------------|---|----------------------------|--|--------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | | 200 9 | 201 0 | 201 1 | 201 2 |
| 5 | Berst schwere CC | | Niwa <i>et al.</i> ¹⁸⁸ | | | | | |
| | Mittelwert | 0,071 | | | 10,8 | 10,0 | 9,6 | 8,9 |
| | Schwere Ar- rhythmie und Herzstillstand mit bzw. ohne äußerst schwere CC | 0,006 7 – 0,010 5 | Malek <i>et al.</i> ¹⁸⁹ Straus <i>et al.</i> ¹⁹⁰ | F70A F70B | 10,9 5,9 | 11,1 5,4 | 11,3 5,4 | 11,0 5,1 |
| Mittelwert | 0,008 6 | | | 8,4 | 8,3 | 8,4 | 8,0 | |
| 6 | Rhabdomyolyse →Niereninsuffi- zienz, ein Bele- gungstag mit Dialyse | 0,001 | Fachinfor- mation Simvastatin ¹⁹¹ Cziraky <i>et al.</i> ¹⁹² Patel <i>et al.</i> ¹⁹³ Lee <i>et al.</i> ¹⁹⁴ | | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| | Mittelwert | 0,001 | | | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

Fortsetzung von Tabelle 2.17

EWS: Eintrittswahrscheinlichkeit CC: Komplikationen oder Komorbiditäten
 UAE: unerwünschtes Arzneimittelereignis Lit.: Literatur

Die potentiell vermiedenen Kosten (cost avoidance), die im gesamten Bewertungszeitraum von 3 Jahren und 7 Monaten für die 108 ausgewählten Fallbeispiele berechnet wurden, beliefen sich auf insgesamt 158.792,29 €. Tab. 2.18 zeigt die Aufschlüsselung dieser Kosten bezogen auf die einzelnen Fallbeispiele in den jeweiligen Jahren, sowie die entsprechenden minimalen bzw. maximalen Ersparnisse bei Einbeziehung der jeweils niedrigsten bzw. höchsten Werte bezogen auf die Eintrittswahrscheinlichkeit, die Kosten pro Intensivtag und die Verweildauer.

Tab. 2.18: Minimale, maximale und durchschnittliche potentielle Kostenersparnisse für die einzelnen Fallbeispiele in den Jahren 2009 bis 2012.

| Jahr | Fall | Anzahl | Ersparnis (€) | Sensitivitätsanalyse | |
|------------------|-------------|-------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | | Ersparnis minimal (€) | Ersparnis maximal (€) |
| 2009 | 1 | 21 | 21.756,74 | 4.929,23 | 55.400,10 |
| | 2 | 11 | 53.224,88 | 12.469,05 | 89.096,48 |
| | 3 | 1 | 968,21 | 634,10 | 1.397,19 |
| | 4 | 0 | / | / | / |
| | 5 | 1 | 91,17 | 45,06 | 162,89 |
| | 6 | 0 | / | / | / |
| | ges. | 34 | 76.041,00 | 18.077,44 | 146.056,67 |
| 2010 | 1 | 8 | 7.893,60 | 1.786,20 | 18.823,20 |
| | 2 | 5 | 22.200,75 | 3.778,50 | 51.336,00 |
| | 3 | 0 | / | / | / |
| | 4 | 0 | / | / | / |
| | 5 | 2 | 179,09 | 82,48 | 331,77 |
| | 6 | 0 | / | / | / |
| | ges. | 15 | 30.273,44 | 5.647,18 | 70.490,97 |
| 2011 | 1 | 18 | 17.623,98 | 3.812,85 | 41.068,80 |
| | 2 | 2 | 8.766,45 | 2.083,90 | 14.374,08 |
| | 3 | 5 | 4.302,14 | 2.642,09 | 6.277,25 |
| | 4 | 3 | 2.581,28 | 1.585,25 | 3.766,35 |
| | 5 | 1 | 90,63 | 41,24 | 168,87 |
| | 6 | 7 | 8,86 | 8,02 | 9,98 |
| | ges. | 36 | 33.373,34 | 10.173,35 | 65.665,33 |
| 2012 | 1 | 15 | 14.316,64 | 3.091,50 | 33.154,50 |
| | 2 | 0 | / | / | / |
| | 3 | 3 | 2.392,67 | 1.268,20 | 4.009,34 |
| | 4 | 3 | 2.392,67 | 1.268,20 | 4.009,34 |
| | 5 | 0 | / | / | / |
| | 6 | 2 | 2,53 | 2,29 | 2,85 |
| | ges. | 23 | 19.104,51 | 5.630,19 | 41.176,03 |
| 2009-2012 | 108 | 158.792,29 | 39.528,16 | 323.389,01 | |

Die Kosten für die Behandlung (ohne Einbeziehung der Fallanzahl und Eintrittswahrscheinlichkeit) eines Myokardinfarktes (Fall 3 bzw. 4) sind mit 12.397 € für eine über den Gesamtzeitraum von 2009-2012 durchschnittlich berechnete Verweildauer von 9,8 Tagen am größten, gefolgt von den Behandlungskosten einer schweren Arrhythmie (Fall 5) und einer Venenthrombose (Fall 2) mit 10.499,5 € und 8,3 Tagen bzw. 9.993,5 € und 7,9 Tagen (s. Tab. 2.17 und Kap. 2.3.3.3.2).

Bedingt durch die vergleichsweise hohen Werte bezüglich der Fallanzahl und der Eintrittswahrscheinlichkeit, ergeben sich die größten Einsparungen in der Subkategorie A3c durch Verhinderung einer Venenthrombose mit insgesamt 84.192,08 € (minimal 18.331,45 €, maximal 121.110,18 €) und Verhinderung eines Ulkus im Gastrointestinalbereich mit 61.590,95 € (minimal 13.619,78 €, maximal 148.446,60 €). Die hohen Kosten für die Behandlung eines Myokardinfarktes bzw. einer schweren Arrhythmie fallen aufgrund der relativ geringen Fallanzahlen kombiniert mit geringen Eintrittswahrscheinlichkeiten weniger stark ins Gewicht. Das Risiko für das Eintreten einer durch Rhabdomyolyse bedingten Niereninsuffizienz ist am geringsten und bringt in Verbindung mit einer recht kurzen Verweildauer die kleinsten indirekten Kostenersparnisse.

2.4.3.2.2 Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers

Der ermittelte Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers betrug für den gesamten Zeitraum bei Annahme eines Zeitaufwandes von 2 Stunden pro wöchentlicher Visite und insgesamt 173 durchgeführten Visiten 10.380 €. Bei Verdoppelung des Wertes für den zeitlichen Aufwand im Rahmen der Sensitivitätsanalyse, also bei einer Berechnung der Arbeitszeit von 4 Stunden pro Visite beläuft sich der Kostenaufwand auf 20.760 €. Bei Halbierung der Arbeitszeit ergeben sich Kosten von 5.190 €. Tab. 2.19 zeigt den Zeit- sowie den daraus folgenden Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers in den einzelnen Jahren.

Tab. 2.19: Übersicht über den Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers bei einer Arbeitszeit von 1, 2 bzw. 4 Stunden pro Visite.

| Jahr | Anzahl pharmazeutischer Visiten | Kosten bei 2h/Visite (€) | Sensitivitätsanalyse | |
|---------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | Kosten bei 1h/Visite (€) | Kosten bei 4h/Visite (€) |
| 2009 | 52 | 3.120 | 6.240 | 6.240 |
| 2010 | 27 | 1.620 | 3.240 | 3.240 |
| 2011 | 48 | 2.880 | 5.760 | 5.760 |
| 2012 | 46 | 2.760 | 5.520 | 5.520 |
| gesamt | 173 | 10.380 | 5.190 | 20.760 |

2.4.3.2.3 Netto-Kostensparnis (net cost savings)

Die ermittelte Netto-Kostensparnis beträgt für den gesamten Untersuchungszeitraum 2009 bis 2012 insgesamt 148.412,27 €. Die Kostenaufschlüsselung der Netto-Ersparnisse der einzelnen Jahre ist in Tab. 2.20 dargestellt.

Tab. 2.20: Übersicht über die Netto-Kostensparnisse im Gesamtzeitraum und innerhalb der einzelnen Jahre 2009-2012.

| Jahr | NKE (€) | Sensitivitätsanalyse | |
|---------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | | NKE minimal (€) | NKE maximal (€) |
| 2009 | 72.920,99 | 11.837,44 | 144.496,67 |
| 2010 | 28.653,44 | 2.407,18 | 69.680,97 |
| 2011 | 30.493,33 | 4.413,35 | 64.225,34 |
| 2012 | 16.344,51 | 110,19 | 39.796,04 |
| gesamt | 148.412,27 | 18.768,16 | 318.199,01 |

NKE: Netto-Kostensparnisse

Die Sensitivitätsanalyse hat ergeben, dass der Apotheker unter Einbeziehung der jeweils niedrigsten Werte für die Verweildauer, die Eintrittswahrscheinlichkeit und die Kosten für

den Aufenthalt auf der Intensivstation, sowie des höchsten Wertes für die Kosten bezüglich des Zeitaufwandes, eine minimale Netto-Kostensparnis von 18.768,16 € erzielen konnte. Dieser Wert beträgt etwa ein Achtel der anhand der jeweiligen Durchschnittswerte berechneten Einsparungen.

Ausgehend von dem niedrigsten Wert für den Zeitaufwand des Apothekers und den jeweils höchsten Werten für die restlichen 3 Parameter, lässt sich eine maximale Netto-Kostensparnis von 318.199,01 € berechnen, die etwa doppelt so groß ist, wie die anhand der Durchschnittswerte berechneten Einsparungen.

Abb. 2.18 zeigt die Kosteneinsparungen im gesamten Untersuchungszeitraum sowie in den einzelnen 4 Jahren und stellt jeweils den Kostenaufwand für den Apotheker gegenüber, woraus sich die entsprechenden Netto-Kostensparnisse ableiten lassen.

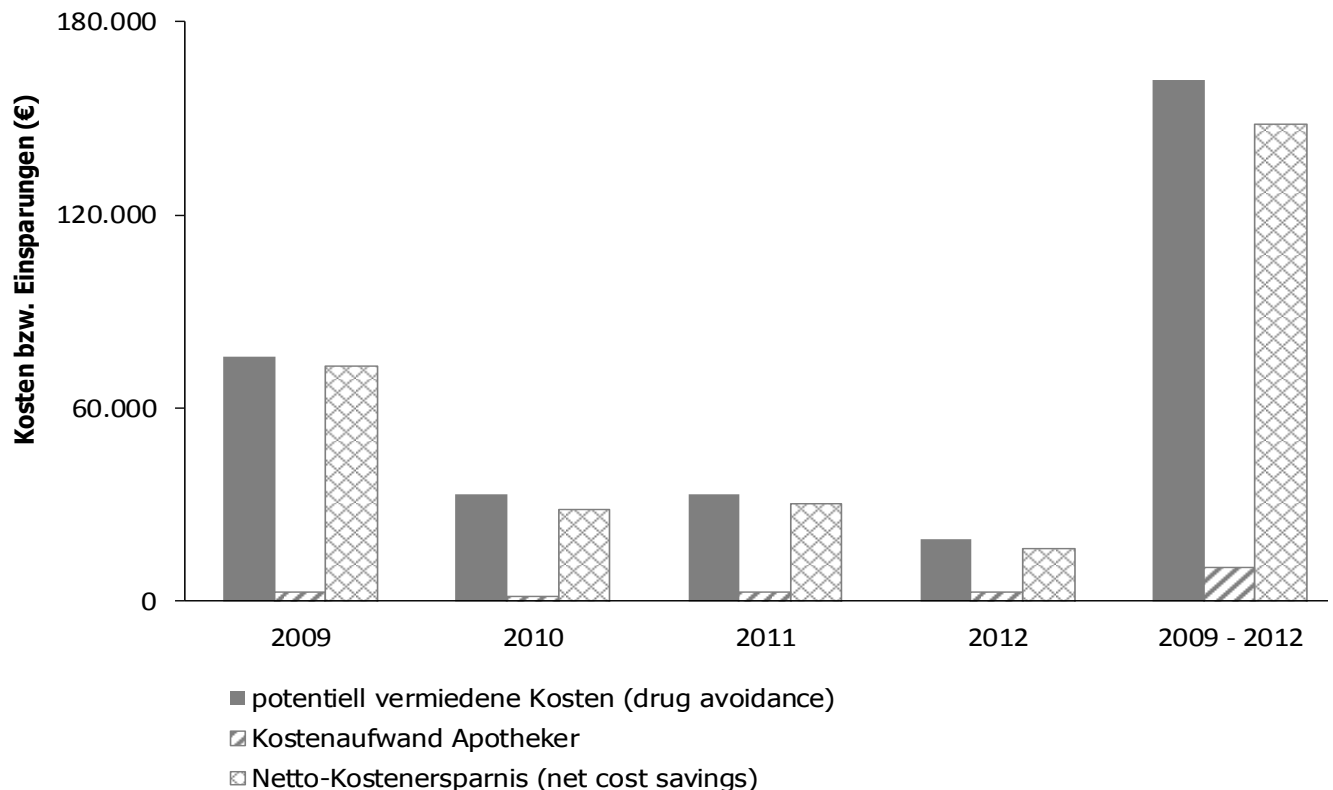


Abb. 2.18: Überblick über die Kosteneinsparungen, den Kostenaufwand und die daraus resultierenden Netto-Kosteneinsparungen bezogen auf indirekte Kosten im Gesamtzeitraum und in den einzelnen Jahren 2009–2012.

Die Werte für die Kosteneinsparungen sind in jedem Jahr deutlich größer, als der dafür notwendige Kostenaufwand.

Die über die Jahre offensichtlich sinkenden Netto-Kosteneinsparungen korrelieren mit dem in Abb. 2.7 dargestellten sinkenden Anteil an pharmazeutischen Interventionen.

2.4.3.3 Zusammenfassung

Für die 108 berechneten Beispielfälle konnte der Apotheker unter Annahme der jeweiligen Durchschnittswerte für die mittlere Verweildauer, den Tagekostensatz für den Aufenthalt auf der Intensivstation und die Eintrittswahrscheinlichkeit sowie mit einem Arbeitseinsatz von 346 Stunden im Zeitraum von 2009 bis 2012 insgesamt 148.412,27 € an potentiellen Kosten einsparen. Diese Kosten hätten bei ausbleibenden pharmazeutischen Interventionen entstehen können und sind durch den Einsatz des Apothekers potentiell vermieden worden, wobei der Kostenaufwand für dessen Arbeitseinsatz bereits im genannten Wert enthalten ist. Selbst unter Annahme minimaler Kosteneinsparungen und eines maximalen Kostenaufwandes für den Einsatz des Apothekers ergaben sich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse für alle 4 Jahre positive Werte bezüglich der Netto-Kosteneinsparungen.

Die direkten Arzneimittelkostensparnisse, die der Apotheker innerhalb eines Jahres durch seine pharmazeutischen Interventionen erzielen konnte, sind mit 4.280,71 € vergleichsweise niedrig angesiedelt. Auch in diesem Wert ist der Kostenaufwand für den Einsatz des Pharmazeuten bereits einberechnet (net cost savings).

Berechnet man die Gesamt-Netto-Kostensparnisse (total net cost savings) aus direkten Arzneimittelkosteneinsparungen (drug cost savings) und potentiell vermiedenen Kosten (cost avoidance) für den Zeitraum von einem Jahr (Januar 2009 bis einschließlich Dezember 2009) unter Berücksichtigung des Kostenaufwandes für die 52 in diesem Zeitraum durchgeführten Visiten, so ergibt sich ein Wert von 80.081,71 € (7.160,71 € direkte Einsparungen (inklusive Kostenaufwand für erhöhten Arzneimittel- und Pflegebedarf) + 76.041,00 € potentiell vermiedene Kosten – 3.120,00 € Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers) für diese 12 Monate.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz des Stationsapothekers auf einer neurologischen Intensivstation neben einem positiven Effekt bezüglich der Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit auch einen deutlichen wirtschaftlichen Nutzen für die betreute Station erzielen konnte.

2.5 Diskussion pharmazeutisches Medikationsmanagement in der Klinik

2.5.1 Klassifikationssystem

Ein Klassifikationssystem dient der systematischen und einheitlichen Dokumentation pharmazeutischer Interventionen sowie einer eindeutigen Kategorisierung der damit verbundenen arzneimittelbezogenen Probleme. Insgesamt sollten möglichst viele Interventionen eindeutig zugeordnet werden können, wobei die Handhabung zeitsparend und unkompliziert sein sollte.

Das innerhalb dieser Arbeit entwickelte Klassifikationssystem zur Einteilung pharmazeutischer Interventionen und arzneimittelbezogener Probleme konnte im Rahmen der Validierung 99,2% der 120 und im gesamten Untersuchungszeitraum 97,2% der insgesamt 1336 Fälle eindeutig abbilden. Lediglich 38 Fälle wurden einer Subkategorie „Sonstige“ zugeordnet (36 in A3g, 2 in A4d). Betrachtet man die in Tab. 2.8 bis Tab. 2.11 gezeigte Kategorisierung der Interventionen für den gesamten Untersuchungszeitraum, so fällt auf, dass es für die Subkategorien A1a (Interaktion - In der Regel keine Maßnahmen erforderlich) und A1b (Interaktion - Vorsichtshalber überwachen) keine zugeordneten Fälle gibt. Der Grund hierfür ist einfach nachvollziehbar: Es haben keine pharmazeutischen Interventionen mit dieser Subkategorisierung stattgefunden, da der Arzt aufgrund der geringen klinischen Relevanz derartiger Interaktionen keinen Hinweis erhalten hat. Da auch zukünftig mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Interventionen in diese Subkategorien entfallen werden, könnten sie theoretisch gestrichen werden. Um die von der ABDA festgelegte Einteilung der Schweregrade von Interaktionen vollständig abzubilden, sind diese Subkategorien noch immer in dem hier verwendeten Klassifikationssystem vertreten.

Auch für die Unterkategorie A5 „Sonstige“ gab es im gesamten Untersuchungszeitraum keine Zuordnung. Für potentielle zukünftige Erweiterungen des Klassifikationssystems ist diese Kategorie jedoch sinnvoll und sollte daher bestehen bleiben. So hat der Anwender jederzeit die Möglichkeit, Ergänzungen unkompliziert und ohne großen Zeitaufwand zu implementieren.

Die Ursache für das Auftreten eines arzneimittelbezogenen Problems wurde aufgrund der komplizierten Beurteilung bewusst nicht in das Klassifikationssystem einbezogen. Im Rahmen der in dieser Arbeit bewerteten pharmazeutischen Interventionen bestand in der Regel nicht die Möglichkeit, diese zu erfassen. Zudem gestaltet es sich in den meis-

ten Fällen schwierig, zwischen der Ursache für die Entstehung eines Problems und dem eigentlichen Problem selbst zu unterscheiden. Diese Schwierigkeit beschrieben auch Ganso *et al.* bei der Erstellung des Klassifikationssystems für die Mainzer Uniklinik¹⁵⁷. Demnach ergab eine Untersuchung, in der beurteilt werden sollte, ob festgelegte Subkategorien Ursachen oder Probleme beschreiben, ein sehr heterogenes Bild. So konnten für 37% der Subkategorien keine relevanten Übereinstimmungen ermittelt werden, und auch für die restlichen 63% wurden Übereinstimmungen von lediglich 65% nachgewiesen. Die Aufnahme der Ursache scheint daher nicht sinnvoll und ist zudem für den klinischen Alltag von untergeordneter Bedeutung. Im Gegensatz zu anderen Klassifikationssystemen, wie beispielsweise dem PI-Doc, welches eine Kategorisierung lediglich hinsichtlich des Problems und der Intervention zulässt, bietet das in dieser Arbeit erstellte System zusätzlich die Möglichkeit, ein Ergebnis hinsichtlich der Umsetzung und des pharmakoökonomischen Nutzens genauer zu bewerten.

Das Klassifikationssystem, welches gleichzeitig der Dokumentation dient, ist nicht direkt patientenbezogen. Jeder Fall kann aber anhand des Datums und der dokumentierten Intervention mittels Durchsicht der archivierten Akten dem entsprechenden Patienten zugeordnet werden. Die Namen selbst werden aus Anonymitätsgründen nicht hinterlegt. Das System ermöglicht durch die direkte graphische Darstellung, die monats- und jahresweise angezeigt wird, die Identifikation von arzneimittelbezogenen Problembereichen.

Insgesamt ist das Klassifikationssystem anwenderfreundlich, zeitsparend in der Handhabung und zeichnet sich durch eine hohe Verlässlichkeit, Vollständigkeit und Eindeutigkeit aus. Es entspricht allen Kriterien, die Schäfer *et al.* für ein geeignetes Klassifikationssystem fordern¹⁵¹.

2.5.2 Arzneimitteltherapiesicherheit und arzneimittelbezogene Probleme

2.5.2.1 Anteil an Patienten mit arzneimittelbezogenen Problemen

Die Auswertung hat gezeigt, dass die Stationstätigkeit des Apothekers in Form der pharmazeutischen Visite durchaus sinnvoll ist und auch zukünftig weiter betrieben werden sollte. Insgesamt ließ sich eine deutliche Abnahme des Patientenanteils verzeichnen, bei dem eine pharmazeutische Intervention aufgrund arzneimittelbezogener Probleme notwendig war. Während dieser im Jahr 2009 noch bei über der Hälfte lag, intervenierte der Apotheker 2012 nur noch bei etwa einem Fünftel aller Patienten.

Innerhalb von etwa 3,5 Jahren ist es gelungen, den Anteil um mehr als 50% zu senken. Das ist eine enorme Leistung. Trotzdem ergab sich auch für das Jahr 2012 noch eine signifikante Anzahl von 141 Patienten mit 224 arzneimittelbezogenen Problemen. Dieses Ergebnis zeigt, dass der Apotheker seinen Platz im interdisziplinären Team auch in der Zukunft beibehalten sollte.

2.5.2.2 Arzneimittelbezogene Probleme

Das Hauptaugenmerk bei der Bewertung der pharmazeutischen Interventionen wurde auf die Evaluation der arzneimittelbezogenen Probleme gelegt. Durch die Kategorisierung aller Interventionen, die der Apotheker zwischen Januar 2009 und November 2012 durchführte, konnten Problembereiche detektiert und genauer untersucht werden.

Bei der Ausarbeitung der innerhalb des Untersuchungszeitraumes am häufigsten aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme fiel besonders der Bereich Interaktionen mit notwendiger Überwachung bzw. Anpassung (A1d) auf. Interaktionen aufgrund vorsichtshalber kontraindizierter Arzneimittel lagen anteilmäßig zwar weit darunter, sind aber trotzdem unter den „Top 10“ der häufigsten Subkategorien vertreten. Diese Ergebnisse korrelieren in etwa mit den Angaben der ABDA¹⁵⁸. Im Rahmen der Einführung der neuen Interaktionsklassifikation im Jahr 2009 wurden mehr als 960 Interaktionen den neuen Kategorien zugeordnet. Fast die Hälfte aller Wechselwirkungen entfiel dabei auf den Bereich „Überwachung bzw. Anpassung notwendig“. Für die Kategorien „Vorsichtshalber kontraindiziert“ und „Kontraindiziert - schwerwiegende Folgen wahrscheinlich“ waren es 11% bzw. 6%.

Auf der neurologischen Intensivstation ist die Arzneimitteltherapie durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet. Zum einen benötigen Patienten im intensivmedizinischen Bereich eine große Anzahl an Medikamenten, zum anderen sind die enthaltenen Arzneistoffe meist hochwirksam und mit einem hohen Risiko für potentielle Wechselwirkungen behaftet^{140, 141}. Daher überrascht es nicht, dass ein recht großer Anteil an Interventionen in dieses Gebiet fällt.

Auch Medikationsfehler im Bereich „Verordnung“ führten in vielen Fällen zu pharmazeutischen Interventionen. Diese erfolgten vor allem aufgrund fehlender bzw. unvollständiger Angaben im Medikationsplan einzelner Patienten. So war beispielsweise das Arzneimittel vermerkt, jedoch ohne weitere Angaben zur Stärke, Applikationsart, -zeit und -häufigkeit. Der Apotheker prüfte die Pläne, indem er die einzelnen Patienten anhand eines Bettenbelegungsplans am Station-PC aufrief und die entsprechenden Daten ausdrückte. Einträge, die in der in Papierform am Patientenbett

vorliegenden Patientenkurve vermerkt und noch nicht in den PC übertragen wurden, konnten somit nicht aufgenommen werden. Es ist daher wahrscheinlich, dass zumindest ein Teil dieser fehlenden bzw. unvollständigen Angaben, die besonders für die Umsetzung der Arzneimitteltherapie durch das Pflegepersonal wichtig sind, in aktualisierter und vollständiger Form vorlagen.

In die Unterkategorie „Verordnung“ fielen auch Arzneimittel, die trotz bestehender Indikation nicht angeordnet waren, wobei der Fokus vor allem auf die Verordnung einer Ulkus- und Thromboseprophylaxe gelegt wurde. In einer Studie von Ganso *et al.* aus dem Jahr 2009 erwiesen sich unbehandelte Indikationen sogar als das am häufigsten aufgetretene arzneimittelbezogene Problem¹⁵⁷.

Ein weiterer Bereich, der bei der Auswertung der pharmazeutischen Interventionen auffiel, war die notwendige, aber nicht durchgeführte Dosisanpassung aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion vieler Patienten. Bei genauerer Betrachtung dieser Subkategorie in den einzelnen Jahren fällt auf, dass die Anzahl an Interventionen in diesem Bereich stetig zunimmt. Diese Zunahme korreliert mit der absoluten Zahl der Patienten, die eine verminderte GFR (< 60 ml/min) aufwiesen. Diese ist in knapp vier Jahren von 14% auf fast 20% gestiegen. Ein Anstieg der absoluten Zahlen in diesem Bereich ist daher nicht verwunderlich. Bates *et al.* deckten in einer Studie Dosierungsfehler als häufigste Fehlerart auf¹⁹⁶. Dieses Resultat wird in der Literatur mehrfach bestätigt^{145, 197}. Auch Grandt *et al.* zeigten in einer skandinavischen Studie, dass es sich bei über der Hälfte der detektierten Medikationsfehler um inkorrekte Arzneimitteldosierungen handelte⁹². Eine nicht berücksichtigte Nierenfunktionsstörung ist dabei oftmals die Ursache, wobei überwiegend ältere Patienten betroffen sind.

Die Schwankungen, die sich in den Jahren 2009 bis 2012 innerhalb der einzelnen Hauptkategorien teilweise ergaben, können durch die hohe Fluktuation der zuständigen Assistenzärzte auf der neurologischen Intensivstation erklärt werden. So legten die unterschiedlichen Ärzte verschiedene Schwerpunkte innerhalb der Arzneimitteltherapie, was wiederum zu einer unterschiedlichen Aufteilung der Interventionen auf die einzelnen Subgruppen führte. Die Verteilung der Untergruppen selbst blieb zwischen 2009 und 2012 jedoch relativ homogen.

Neben den Problembereichen, innerhalb derer besonders viele Interventionen auftraten, konnten potentielle Risikoarzneimittel detektiert werden. Hierbei sind vor allem Simvastatin und Pantoprazol zu nennen. Während bei der Anwendung von Simvastatin besonders auf schwerwiegende potentielle Interaktionen sowie auf einen optimalen Applikationszeitpunkt geachtet werden sollte, ist bei der Verordnung von Pantoprazol

vor allem die korrekte Art der Applikation von großer Bedeutung. Aufgrund der Galenik der Arzneiform darf diese nicht über eine Magensonde verabreicht werden. Auch bei den Interaktionen war dieser Arzneistoff vertreten, jedoch nur zu einem geringen Anteil. Eine größere Rolle spielte hierbei ein anderer PPI, nämlich das Esomeprazol, welches bei gleichzeitiger Einnahme mit Clopidogrel zu schweren kardiovaskulären Ereignissen führen kann. Durch eine Hemmung von CYP2C19 wird die Umsetzung des Prodrugs Clopidogrel zu seinem wirksamen Metaboliten verringert. Dieselbe Art der Interaktion ergibt sich auch bei gleichzeitiger Gabe von Clopidogrel mit Fluconazol, einem weiteren CYP2C19-Inhibitor. Auch dieser Arzneistoff ist daher als potentiell riskant bezüglich des Auftretens von Wechselwirkungen einzustufen. Verordnungen, die derartige Arzneistoffe enthalten, sollten künftig in einem besonderen Fokus stehen.

Derartige Interaktionen und eine ganze Bandbreite weiterer arzneimittelbezogener Probleme, sowie deren Identifizierung und Aufklärung, sind das spezielle Fachgebiet des klinischen Pharmazeuten. In keinem anderen Fachbereich werden arzneimittelbezogene Themen so umfangreich gelehrt, wie bei der Ausbildung des Apothekers. Schulungen von Ärzten und Pflegepersonal in diesem Bereich sind zwar sinnvoll und können dazu beitragen, das Auftreten bestimmter Problem zu verringern, jedoch kann die Fachkompetenz des Apothekers niemals gänzlich ersetzt werden. Daher sollte dieser auch zukünftig ein fester Bestandteil des interdisziplinären Teams bleiben.

2.5.3 Umsetzungsrate

Aus der hohen Umsetzungsrate von insgesamt 80,2% für den gesamten Zeitraum ließ sich eine große Akzeptanz für die Tätigkeit des Apothekers seitens der Ärzte und des Pflegepersonals ableiten. Der Anteil an Interventionen, der mit C2 „nicht umgesetzt aufgrund fehlender Kooperation“ eingestuft wurde, sank von anfänglich über 12% auf 3,6% im Jahr 2012. Dieser vergleichsweise hohe Anfangswert könnte dadurch begründet sein, dass der Apotheker seine Stationstätigkeit im Jahr 2009 erstmals aufgenommen hat, um pharmazeutische Visiten durchzuführen. Sowohl der Apotheker, als auch die Ärzte mussten sich in der ersten Zeit auf eine neue Situation einstellen. In die Zusammenarbeit als interdisziplinäres Team mussten sich beide Seiten zunächst einfinden.

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelte Umsetzungsrate bestätigt Angaben aus der Literatur, die für unterschiedliche Länder und Kliniken zwischen 71% und 97% liegen^{109, 195, 198, 199}. Hieraus lässt sich ableiten, dass der Beitrag des Apothekers auf der

Station geschätzt und die durchgeführten Interventionen aus ärztlicher Sicht durchaus als klinisch relevant eingestuft wurden.

2.5.4 Berechnung der potentiellen Kostenersparnisse

Der ökonomische Nutzen klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen, wie die in dieser Arbeit durchgeführte pharmazeutische Visite, ist in diversen Studien dargelegt worden^{22, 31, 32, 47, 49, 104, 128}. In vielen Publikationen wurden jedoch lediglich die direkten Arzneimittelkosteneinsparungen (drug cost savings) bewertet, die beispielsweise durch das Absetzen eines Arzneimittels oder die Substitution auf ein kostengünstigeres Präparat erreicht wurden^{80, 128}. Nur in wenigen Studien wurden potentielle Einsparungen im Bereich der indirekten Kosten (cost avoidance) betrachtet, die durch Verhinderung eines UAE aufgrund der Intervention des Apothekers erzielt werden konnten^{90, 110, 172}. Oftmals fehlt eine genaue Beschreibung der Kostenkalkulation, so dass die verwendete Methodik nur schwer bzw. gar nicht nachvollziehbar ist und in den wenigsten Fällen auf die eigene Problematik übertragen werden kann. Zudem wird der Kostenaufwand, der durch den Einsatz des Apothekers und dessen Arbeitszeit entsteht, sowie durch die Substitution einer kostengünstigeren Arzneimitteltherapie auf eine kostenintensivere, häufig außer Acht gelassen²⁰⁰. Zur korrekten Bewertung der Netto-Kosteneinsparungen (net cost savings) ist die Einberechnung dieses Kostenaufwandes jedoch unabdingbar.

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl die direkten als auch die indirekten Kostenersparnisse betrachtet. Die Methodik zur Berechnung der direkten Kosten, die durch die Tätigkeit des Apothekers eingespart werden konnten, wurde bereits im Rahmen einer Diplomarbeit „Der pharmakoökonomische Nutzen eines Apothekers auf einer neurologischen Intensivstation“ entwickelt und für die hiesige Studie übernommen.

2.5.4.1 Zeitaufwand für die pharmazeutische Visite

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der mittlere Zeitbedarf für eine pharmazeutische Visite, die die Beschaffung der Patienten- und Medikationsdaten, deren Durchsicht hinsichtlich arzneimittelbezogener Probleme und die anschließende Rücksprache mit dem zuständigen Arzt beinhaltet, mit 2 Stunden berechnet. Im gesamten Untersuchungszeitraum führte der Apotheker 173 Visiten durch. Pro Visite ergaben sich im Schnitt 7,7 pharmazeutische Interventionen, woraus sich ein Zeitaufwand von etwa 15 Minuten pro Intervention ergibt. Ähnliche Werte ermittelten Ganso *et al.*, die in ihrer Veröffentlichung für 79 bis 89% der Fälle, je nach Art der Klinik, einen Wert von weniger als 15 Minuten

pro Intervention angeben¹⁵⁷. Daher ist der hier verwendete Durchschnittswert von 2 Stunden pro pharmazeutischer Visite plausibel.

2.5.4.2 Direkte Kosten

Nur in wenigen Studien werden die tatsächlichen Kosten im Krankenhaus als Grundlage für die Berechnung der direkten Kosten verwendet¹²⁸. Oftmals werden stattdessen die Apothekenverkaufspreise als Berechnungsgrundlage gewählt. Lampert *et al.* nahmen beispielsweise das Arzneimittelkompendium der Schweiz als Berechnungsgrundlage und kalkultierten zudem die Tagestherapiekosten mittels Berechnung über die Defined Daily Dose bei gesunder Leber- und Nierenfunktion, statt die Therapiekosten auf Grundlage der tatsächlichen Tagesdosis zu ermitteln²⁰¹.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Berechnung der direkten Kosten, die durch die pharmazeutischen Interventionen des Apothekers eingespart werden konnten, für einen Zeitraum von 7 Monaten angeführt und auf 12 Monate hochgerechnet. Dabei dienten die tatsächlich applizierten Dosen, die tatsächliche Therapiedauer der geänderten Arzneimitteltherapie nach Intervention des Apothekers sowie die tatsächlichen Arzneimittelpreise des UKSH als Berechnungsgrundlage. Außerdem wurde der entstandene Kostenaufwand einbezogen, indem zum einen die Arbeitszeit des Apothekers und die damit verbundenen Kosten einkalkuliert wurden. Zum anderen wurden erhöhte Therapiekosten, die erst durch die Maßnahmen des klinischen Pharmazeuten entstanden, wie beispielsweise durch das Ansetzen eines zusätzlichen Arzneimittels, von den Ersparnissen abgezogen. Auf diese Weise wurde versucht eine vollständige und möglichst realitätsgetreue Darstellung der tatsächlichen Netto-Kostenersparnisse zu ermöglichen.

2.5.4.3 Potentiell vermiedene Kosten (cost avoidance)

Die Berechnung der potentiell vermiedenen Kosten erfolgte auf der Grundlage einiger unsicherer Parameter. Zum einen sind die Eintrittswahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines UAE zu nennen, die aus verfügbaren Studien zum jeweiligen Ereignis übernommen wurden. Zum anderen muss die Zuordnung der Ereignisse zu den entsprechenden DRGs und die damit verbundene mittlere Verweildauer erwähnt werden. Da nicht mit Sicherheit festgelegt werden konnte, mit welchem Schweregrad bzw. mit welcher Wahrscheinlichkeit ein UAE bei ausbleibender pharmazeutischer Intervention eintreten würde, wurden jeweils mehrere zum Ereignis passende DRGs aus dem Fallpauschalenkatalog übernommen. Als Berechnungsgrundlage wurde der Mittelwert gewählt. Der

jeweils höchste und niedrigste Wert für die Verweildauer fand bei der Kalkulation der minimalen bzw. maximalen Kostenersparnis im Rahmen der Sensitivitätsanalyse Anwendung. Ebenso wurde bei der Kalkulation der Eintrittswahrscheinlichkeit verfahren, sofern in der Literatur eine Spanne für diesen Wert angegeben war.

Auch die Versorgungskosten für einen Tag auf der Intensivstation wurden auf Basis eines gemittelten Wertes festgelegt. Andere Autoren veröffentlichten ähnliche Werte^{202, 203}. Eine genaue Zuordnung der Anzahl an Tagen mit bzw. ohne Beatmung auf das jeweilige UAE war nicht möglich. Um diesem Unsicherheitsfaktor Rechnung zu tragen, wurden die minimalen bzw. maximalen Kosten für einen Tag intensivmedizinischer Behandlung ohne bzw. mit Beatmung ebenfalls einbezogen und in die Sensitivitätsanalyse aufgenommen.

Potentiell vermiedene gesundheitliche Beeinträchtigungen des Patienten durch die Intervention des Apothekers können niemals mit 100%-iger Sicherheit abgebildet, sondern nur theoretisch betrachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde mittels einer Sensitivitätsanalyse in Form einer Extremwertanalyse der Versuch unternommen, die bestehenden Unsicherheiten innerhalb der einzelnen Parameter durch das Einbeziehen der jeweils minimalen bzw. maximalen Werte zu verringern. Aber auch die Extremwerte innerhalb dieser Sensitivitätsanalyse müssen kritisch betrachtet werden, da die aus der Literatur übernommenen Werte teilweise lediglich Mittelwerte abbilden. Theoretisch könnten die berechneten Netto-Kosteneinsparungen somit unter- bzw. oberhalb der in dieser Arbeit berechneten Minimal- bzw. Maximalwerte liegen. Selbst auf Grundlage der jeweils niedrigsten Werte für die Kostenersparnis in Kombination mit einem maximalen Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers konnten jedoch noch indirekte Einsparungen im Wert von rund 19.000 € errechnet werden.

Der in dieser Studie berechnete Wert für die Netto-Kosteneinsparungen (net cost savings) bildet nur einen geringen Anteil dessen ab, was theoretisch eingespart wurde. Der wahre Wert liegt sehr viel höher. Die kalkulierten Fallbeispiele decken nicht einmal 10% der Interventionen ab, die im Untersuchungszeitraum durchgeführt wurden. Da es für einen Großteil der Fälle aufgrund mangelnder Studien jedoch nicht möglich war, die resultierenden UAE realistisch abzuschätzen bzw. diesen eine Eintrittswahrscheinlichkeit zuzuordnen, sind diese Fälle nicht in der Berechnung inbegriffen. Für die vorliegende Arbeit wurde es vorgezogen, einen kleinen Anteil der potentiellen Einsparungen möglichst realitätsgetreu und genau abzubilden, statt eine umfassende Berechnung unter Einbeziehung großer Unsicherheiten anzustellen, deren Ergebnis letztendlich eine deutlich geringere Aussagekraft besäße.

2.6 Zusammenfassung

Die pharmazeutischen Interventionen, die ein Apotheker auf der neurologischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, in Zusammenarbeit mit den zuständigen Ärzten und dem Pflegepersonal im Rahmen einer wöchentlichen pharmazeutischen Visite im Zeitraum von Januar 2009 bis November 2012 (unter Ausnahme der Monate Mai bis August 2010) durchgeführt hat, wurden dokumentiert, kategorisiert und hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit und des pharmakoökonomischen Nutzens ausgewertet. Die potentiellen Kosten, die der Apotheker durch seine Interventionen vermeiden konnte, wurden anhand ausgewählter Fallbeispiele berechnet. Die Einsparung der direkten Kosten wurde exemplarisch für einen Zeitraum von 7 Monaten ermittelt und für ein volles Jahr kalkuliert. Außerdem wurde ermittelt, welche Art von arzneimittelbezogenen Problemen besonders häufig auftrat und welche Arzneimittel vorrangig involviert waren. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Klassifikationssystem entwickelt, das speziell auf die innerhalb des neurologischen Intensivbereiches auftretenden arzneimittelbezogenen Probleme zugeschnitten ist und eine einheitliche und reproduzierbare Dokumentation und vor allem eine Kategorisierung der Interventionen ermöglicht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Apotheker bei seiner wöchentlichen Visite innerhalb des Untersuchungszeitraumes von etwa 3 Jahren und 7 Monaten auf der neurologischen Intensivstation 1336 arzneimittelbezogene Probleme detektierte, die in einer pharmazeutischen Intervention resultierten. Die am häufigsten aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme und die damit verbundenen Interventionen ließen sich hauptsächlich auf 3 Subkategorien aufteilen, die zusammen mehr als die Hälfte aller Fälle abbildeten: Interaktionen, bei denen eine Überwachung bzw. Anpassung notwendig war, fehlende bzw. unvollständige Angaben im Medikationsplan und eine fehlende Arzneimitteltherapie trotz vorliegender Indikation. Insgesamt wurde der Anteil an Patienten, bei denen aufgrund eines detektierten arzneimittelbezogenen Problems mindestens eine pharmazeutische Intervention notwendig war, um deutlich mehr als die Hälfte reduziert. Die durchschnittliche Umsetzungsrate der vom Apotheker vorgeschlagenen Maßnahmen lag bei über 80%. Dieses Resultat, sowie die fallende Tendenz der aufgrund fehlender Kooperation nicht umgesetzten Empfehlungen in diesem Zeitraum, zeugen von einer hohen Akzeptanz seitens der Ärzte.

Die direkten Kosteneinsparungen (drug cost savings), die der Apotheker innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten durch seine pharmazeutischen Interventionen erzielen konnte, lagen bei 7.160,71 €. Durch Addition der in diesem Zeitraum potentiell vermiedenen Kosten (cost avoidance: 76.041,00 €) ergibt sich unter Berücksichtigung des Kostenaufwandes für den Einsatz des Apothekers eine Gesamt-Netto-Kostenersparnis (total net cost savings) von 80.081,71 € innerhalb des Jahres 2009.

Für insgesamt 108 berechnete Beispielfälle konnte der Apotheker in einem Zeitraum von etwa 3,5 Jahren 148.412,27 € an potentiellen Kosten einsparen, wobei der Kostenaufwand für den Einsatz des Apothekers in diesem Wert bereits enthalten ist. Selbst unter Annahme minimaler Kosteneinsparungen und eines maximalen Kostenaufwandes für den Einsatz des Apothekers ergaben sich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse insgesamt, und auch für jedes einzelne Jahr berechnet, positive Werte für die Netto-Kostenersparnisse.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz des Stationsapothekers neben einem positiven Effekt bezüglich der Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit auch einen enormen wirtschaftlichen Nutzen für die betreute Station erzielen konnte.

3 Literaturverzeichnis

1. Schröder F. Compatibility problems in intensive care medicine. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21:52–8.
2. Motsch J. Leitfaden für die zentralvenöse Punktion; 2005. Available at: http://www.bbraun.com/documents/Knowledge/CVC-Partner_1.pdf.
3. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin*. 4th ed.: Springer Berlin, 1997.
4. Moss AH, McLaughlin MM, Lempert KD, Holley JL. Use of a silicone catheter with a Dacron cuff for dialysis short-term vascular access. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:492-8.
5. Lind T. Stability of intravenous catheter in long-term use. *Lancet* 1981; 1:673.
6. Bach, IA, Borneff M. Infections from intravascular catheterization. *Anaesthesist* 1996; 45:1111–26.
7. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andreumont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, Galicier C, Veron M, Boisivon A, Bouvier AM. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990; 28:2520–5.
8. Wenzler S, Ebner W, Zehender M, Rüden H, Daschner F. Sinnvolle und nicht sinnvolle Hygienemaßnahmen in der internistischen Intensivmedizin. *Intensivmedizin* 2002; 39:265–73.
9. Warren D, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006; 34:2084–9.
10. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271:1598–601.
11. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:645–57.
12. Collignon PJ. Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. The Australian Study on Intravascular Catheter Associated Sepsis. *Med J Aust* 1994; 161:374–8.
13. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med* 2002; 28:1–17.

14. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. *Intensive Care Med* 2002; 28:18–28.
15. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348:1123–33.
16. Gastmeier P, Weist K, Weigt O, Ruden H. Prevention of nosocomial infections in the intensive care unit and the operating room. *Anaesthesist* 1999; 48:575–90.
17. Kähny-Simonius J. Drug incompatibilities. Problems in the simultaneous administration of drugs in infusions. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993; 82:1320–7.
18. v. Hintzenstern U. *i.v. Infusion, Transfusion, Parenterale Ernährung*. 3rd ed. München: Urban und Fischer, 2004.
19. Striebel HW. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin*. 7th ed. Stuttgart: Schattauer, 2009.
20. Sasse M, Jack T. Strategien zur Vermeidung von Infusionstherapie-assoziierten Komplikationen: Sicherheit in der Infusionstherapie. *Healthcare Journal* 2009:13–9.
21. Frank P, Heinzl S. *Taschenbuch der Krankenhauspharmazie*. 1st ed. Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag, 1985.
22. Illgen B KD. Zusatz von Injektionslösungen zu Infusionsmischungen. *Krankenhauspharmazie* 1988; 9:187–205.
23. Litterst SC, Trittler R, Strehl E. Inkompatibilitäten parenteral verabreichter Arzneimittel. *Krankenhauspharmazie* 2011; 32:345–51.
24. Andrea Klettke. Aufbau eines Infusions-und Medikamenten-Applikationsregimes bei kritischen Kranken auf der Intensivstation. *intensiv* 2009; 17:192–203. Available at: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1235142>.
25. Schuster HP. Gebrauch von Arzneimittel auf Intensivstationen. In: *Aspekte der Arzneimitteltherapie bei Intensivpatienten*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1988.
26. Dean B, Poolmann R. Are incompatibilities a problem? A study into the administration of multiple drug infusions in an ICU. *Pharmacy in Practice* 1996; 6:371–2.
27. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25:353–9.
28. Hoppe-Tichy T, Simon K, Hentze BW. Drug interactions in practice. *Ther Umsch* 2000; 57:563–7.

29. American Society of Health-System Pharmacists, editor. Handbook on injectable drugs. 14th ed., 2007.
30. Bauer K, Frömring K, Führer C, editor. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. 7th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.
31. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:348–57.
32. Pecar A, Dirks B. Mixtures of infusion solutions and drugs. Compatibility and incompatibility. *Anaesthesist* 1995; 44:793–803.
33. Dirks B, Schmitz JE, Kilian J. In vitro drug interactions and their importance in anesthesiologic practice. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991; 26:315–20.
34. Murney P. To mix or not to mix – compatibilities of parenteral drug solutions. *Australian Prescriber* 2008; 31:98–101.
35. Allen LV Jr, Levinson RS, Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34:939–43.
36. Newton DW. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35:1213–22.
37. Newton DW, Driscoll DF, Goudreau JL, Ratanamaneichatara S. Solubility characteristics of diazepam in aqueous admixture solutions: theory and practice. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38:179–82.
38. Burkiewicz JS. Incompatibility of ceftriaxone sodium with lactated Ringer's injection. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:384.
39. Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Propofol compatibility with other intravenous drug products: two new methods of evaluating IV emulsion compatibility. *Ann Pharmacother* 1996; 30:228–32.
40. Turco S. Sterile dosage forms, their preparation and clinical application. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994.
41. Fachinformation Ceftazidim-Actavis 2g, 2012.
42. Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:369–73.
43. d. Rudder D, Remon JP, Neyt EN. The sorption of nitroglycerin by infusion sets. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39:556–8.

44. Hancock BG, Black CD. Effect of a polyethylene-lined administration set on the availability of diazepam injection. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42:335–9.
45. D'Arcy PF. Drug interactions with medical plastics. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17:726–31.
46. Kuert C, Stauffacher W, Bachofen M. Loss of insulin during the infusion of insulin in glucose and nutrient solutions. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107:398–401.
47. van Haslinger-Matzenauer M, Karger H, Kirchdorfer K, Petcold L, Rosmann Goethem J, Kerbl H, Zadavec S. Infusion mixtures - study of clinical practice in Austria. *Infusionstherapie* 1991; 18:114–20.
48. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:1648–54.
49. Höpner JH, Schulte A, Thiessen J, Knuf M, Huth RG. Preparation of a compatibility chart for intravenous drug therapy in neonatal and pediatric intensive care units. *Klin Padiatr* 2007; 219:37–43.
50. Halstenson CE, Wong MO, Herman CS, Heim-Duthoy KL, Teal MA, Affrime MB, Kelloway JH, Keane WF, Awni WM. Effect of concomitant administration of piperacillin on the dispositions of isepamicin and gentamicin in patients with end-stage renal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1832–6.
51. Hale DC, Jenkins R, Matsen JM. In-vitro inactivation of aminoglycoside antibiotics by piperacillin and carbenicillin. *Am J Clin Pathol* 1980; 74:316–9.
52. Neftel KA, Walti M, Spengler H, de Weck AL. Effect of storage of penicillin-G solutions on sensitisation to penicillin-G after intravenous administration. *Lancet* 1982; 1:986–8.
53. Nicholas E, Hess G, Colten HR. Degradation of penicillin, ticarcillin, and carbenicillin resulting from storage of unit doses. *N Engl J Med* 1982; 306:547–8.
54. Jack T, Brent B, Boehne M, Müller M, Sewald K, Braun A, Wessel A, Sasse M. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010; 36:707–11.
55. Schmitz JE, Falk H. Particles in infusion solutions. *Infusionsther Klin Ernähr* 1983; 10:250–3.
56. Boehne M, Jack T, Koditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, Bertram H, Sasse M. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr* 2013; 13:21.
57. Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care* 2012; 2:28.

58. Lamontagne C, Brouillette D, Hardy JF. Incompatibility of propofol emulsion with anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1998; 89:1609.
59. Bertolini G, Confalonieri M, Rossi C, Rossi G, Simini B, Gorini M, Corrado A. Costs of the COPD. Differences between intensive care unit and respiratory intermediate care unit. *Respir Med* 2005; 99:894–900.
60. Gianino MM, Vallino A, Anselm E, Minniti D, Abbona F, Mineccia C, Silvaplana P, Zotti CM. A method to determine hospital costs associated with nosocomial infections. *Ann Ig* 2007; 19:381–92.
61. Fachinformation Cordarex[®]-Injektionslösung Sanofi Aventis, 2011.
62. Mutschler E, editor. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 8th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001.
63. Mielke B. Einfluss von 5-Hydroxymethylfurfural auf Infusionszusätze. *Krankenhauspharmazie* 1981; 5:121–3.
64. Allen LV Jr, Stiles ML. Compatibility of Various Admixtures with Secondary Additives at Y-Injection Sites of Intravenous Administration sets. Part 2. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38:380–1.
65. Humbert-Delaloye V, Berger-Gryllaki M, Voirol P, Gattlen L, Pannatier A. In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration. *EJHP Practice* 2013:110–6.
66. Yamashita SK, Walker SE, Choudhury T, Iazzetta J. Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:1048–51.
67. Jim LK. Physical and chemical compatibility of intravenous ciprofloxacin with other drugs. *Ann Pharmacother* 1993; 27:704–7.
68. Veggeland T. Visual compatibility of clonidine with selected drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1968–9.
69. Forman JK, Souney PF. Visual compatibility of midazolam hydrochloride with common preoperative injectable medications. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44:2298–9.
70. v. Swart EL, Mooren RAG, Loenen AC. Compatibility of midazolam hydrochloride and lorazepam with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52:2020–2.
71. Humbert-Delaloye V, Berger M, Voirol P, Pannatier A. In vitro compatibility of remifentanyl hydrochloride and sufentanyl citrate with selected drugs. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2012:57–64.
72. Chiu M, Schwartz MLF. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:64–5.

73. Horrow JC, Digregorio GJ, Barbieri EJ, Rupp E. Intravenous infusions of nitropruside, dobutamine, and nitroglycerin are compatible. *Crit Care Med* 1990; 18:858-61.
74. Koves EM. Use of high-performance liquid chromatography-diode array detection in forensic toxicology. *J Chromatogr A* 1995; 692:103–19.
75. 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. *Crit Care Med* 2010; 38:1890–8.
76. Vigneron J. Compatibilities of mixtures of medicines administered by the parenteral route: how can we tackle the problem? *EJHP Practice* 2005:52–3.
77. Kretz FJ, Schäffer J. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 5th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
78. Fachinformation Clonidin-ratiopharm[®], 2012.
79. Fachinformation Paracefan[®]-Injektionslösung, 2006.
80. Reinecke MF. Qualitätssicherung bei parenteraler Kombinationstherapie - eine prospektive, theoretische und experimentelle Untersuchung über die Kompatibilität und die Mischbarkeit von Substraten in Infusionsbehältern, Schlauch- und Kathetersystemen zum Patienten sowie patientenbezogen hergestellten Lösungsmischungen auf einer operativen Intensivstation [Dissertation]. Heidelberg: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2002.
81. Fachinformation Dexdor[®] Orion Pharma, 2011.
82. Fachinformation Somsanit[®] Köhler Chemie, 2010.
83. Fachinformation KetanestS[®] Pfizer, 2011.
84. Litterst SC. Erfassung und analytische Bewertung von Inkompatibilitäten parenteral verabreichter Arzneimittel [Diplomarbeit]. Freiburg: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 2008.
85. Fachinformation Sedalam[®] Köhler Chemie, 2011.
86. Fachinformation Midazolam-hameln, 2006.
87. Fachinformation Dipidolor[®] Janssen, 2010.
88. Fachinformation Ultiva[®] Glaxo Smith Kline, 2012.
89. Fachinformation Sufenta[®] Janssen, 2010.

90. Vogel Kahman I. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system". *Anaesthesist* 2003; 52:409–12.
91. Serrurier C, Chenot ED, Vigneron J, May I, Demoré B. Assessment of injectable drugs' administration in two intensive care units and determination of potential physico-chemical incompatibilities. *EJHP Science* 2006; 12:96–9.
92. Kohut J, Trissel LA, Leissing NC. Don't ignore details of drug-compatibility reports. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:2339.
93. Trissel LA. Everything in a compatibility study is important. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:2990.
94. Christie JM, Jones CW, Markowsky SJ. Chemical compatibility of regional anesthetic drug combinations. *Ann Pharmacother* 1992; 26:1078–80.
95. Gottschalk A, Freitag M, Steinacker E, Kreissl S, Rempf C, Staude HJ, Strate T, Standl T. Pre-incisional epidural ropivacaine, sufentanil, clonidine, and (S)-ketamine does not provide pre-emptive analgesia in patients undergoing major pancreatic surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100:36–41.
96. Trissel LA, Saenz CA, Ingram DS, Williams KY, Retzinger JP. Compatibility Screening of Precedex During Simulated Y-Site Administration with Other Drugs. *Int J Pharm Compd* 2002; 6:230–3.
97. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2006; 39:71–5.
98. Lechner MD KH. The physical compatibility of ketamine and diazepam in infusion solutions. *Anaesthesist* 1989; 38:418–20.
99. v. Hintzenstern U. *Lightfaden Infusionstherapie*. 2nd ed. Jena, Lübeck, Ulm: Fischer, 1997.
100. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Kim MC. Compatibility of remifentanil hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:2192–6.
101. Andersin R Tammilehto S. Photochemical decomposition of midazolam IV. Study of pH-dependent stability by high-performance liquid chromatography. *international Journal of pharmaceutics*; 1995:229–35.
102. Andersin R. Solubility and acid-base behaviour of midazolam in media of different pH, studied by ultraviolet spectrophotometry with multicomponent software. *J Pharm Biomed Anal* 1991; 9:451–5.

103. Di Gikic M, Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000; 22:88–91.
104. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of Medications With 3-in-1 Parenteral Nutrition Admixtures. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999; 23:67–74.
105. Leissing NC, Story KO, Zaske D. Inline fluid dynamics in piggyback and manifold drug delivery systems. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46:89–97.
106. Hines S, Pleasance S. Compatibility of an injectable high strength oxycodone formulation with typical diluents, syringes, tubings, infusion bags and drugs for potential co-administration. *EJHP Practice* 2009; 15:32–8.
107. Vermeire A, Remon JP, Schrijvers D, Demeulenaere P. A new method to obtain and present complete information on the compatibility: study of its validity for eight binary mixtures of morphine with drugs frequently used in palliative care. *Palliat Med* 2002; 16:417–24.
108. Hadzija BW, Lubarsky DA. Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52:997–9.
109. Dasta JF, Hale KN, Stauffer GL, Tschampel MM. Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short-term compatibility of intravenous critical-care drugs. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45:2361–6.
110. Vigneron J. Stability studies: ten pieces of advice. *EJHP Science* 2008; 14:2.
111. Jurica J, Dostalek M, Konecny J, Glatz Z, Hadasova E, Tomandl J. HPLC determination of midazolam and its three hydroxy metabolites in perfusion medium and plasma from rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852:571–7.
112. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:533–43.
113. Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. *Klinischen Pharmazie - Grundlagen und Anwendung*. 3rd ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2010.
114. ADKA-Statement. Krankenhausapotheker unterstützen Klinikärzte: ADKA-Statement. *Krankenhauspharmazie* 2008; 29:203–4.
115. Koch S. *Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach aortokoraner Bypassoperation - eine Pilotstudie [Dissertation]*. Erlangen/Nürnberg: Friedrich-Alexander-Universität, 2009.
116. Klein A, Otto G, Krämer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective,

- randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2009; 87:839–47.
117. Hohmann C, Radziwill R, Walter A, Klotz JM, Stock A, Jacobs AH. Pharmaceutical care for a patient with ischemic stroke. *Med Monatsschr Pharm* 2008; 31:61–6.
 118. Hohmann C, Radziwill R, Klotz JM, Jacobs AH. Health-related quality of life after ischemic stroke: the impact of pharmaceutical interventions on drug therapy (pharmaceutical care concept). *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:59.
 119. Surugue J, Vulto AG. Workforce of EU hospitals and pharmacy services: a direct patient safety issue. *EJHP Practice* 2006; 12:31–4. Available at: http://www.researchgate.net/publication/228794423_Workforce_of_EU_hospitals_and_pharmacy_services_a_direct_patient_safety_issue.
 120. Frick B. Apotheker auf Station. Tätigkeitsprofil und Kosten-Nutzen-Betrachtung. *Krankenhauspharmazie* 1995; 9:367–72.
 121. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30:379–407.
 122. Anderson SV, Schumock GT. Evaluation and justification of clinical pharmacy services. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009; 9:539–45.
 123. Internetseite des NCCMERP: <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>, 2011.
 124. Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. *QJM* 2009; 102:513–21.
 125. v. d. Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf* 2000; 22:321–33.
 126. Leape LL. Preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52:379–82.
 127. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155:1949–56.
 128. Kunkel M. Einfluss einer klinisch-pharmazeutischen Betreuung auf klinische, soziale und ökonomische Ergebnisse einer klinisch-pharmazeutischen Betreuung bei elektiven herzchirurgischen Patienten [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität, 2011.
 129. v. Mil JW, Schaefer M, Verheyen F, Schulz M. Arzneimittelbezogene Probleme in der öffentlichen Apotheke. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146:24–30.
 130. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59:815–7.

131. Taxis K, Wild R. Medikationsfehler in deutschen Krankenhäusern. *Krankenhauspharmazie* 2004; 25:465–70.
132. Reng CM, Friedrich HJ, Timmer A, Scholmerich J. German physicians' access to professional knowledge. Acceptance, quality and availability of professional information with special reference to electronic information media. *Med Klin* 2003; 98:648–55.
133. Rolfe S, Harper NJ. Ability of hospital doctors to calculate drug doses. *BMJ* 1995; 310:1173–4.
134. Schnurrer JU, Stichtenoth DO, Frölich JC. Knowledge on drug dosages of ward physicians. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:65–7.
135. Bakshi M, Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods-critical review. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 28:1011–40.
136. 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. *BMJ* 2009; 338:b814.
137. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno RP, Dolanski L, Bauer P, Metnitz PGH. Patient safety in intensive care: results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. *Intensive Care Med* 2006; 32:1591–8.
138. Bracco D, Favre JB, Bissonnette B, Wasserfallen JB, Revely JP, Ravussin P, Chiole-ro R. Human errors in a multidisciplinary intensive care unit: a 1-year prospective study. *Intensive Care Med* 2001; 27:137–45.
139. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997; 25:1289–97.
140. Donchin Y, Gopher D, Olin M, Badihi Y, Biesky M, Sprung CL, Pizov R, Cotev S. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1995; 23:294–300.
141. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, Stone PH, Lilly CM, Katz JT, Czeisler CA, Bates DW. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33:1694–700.
142. Bertsche T. One-year follow-up on procedure to prevent i.v. drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66:1250, 1253.
143. Reißner P, Schnurrer JU, Müller M. Strategien zur Vermeidung von Risiken in der Arzneimitteltherapie. *Krankenhauspharmazie* 2008, 29:343-8.

144. Heyde C. Arzneimittelgabe über die Sonde. Möglichkeiten Probleme, Grenzen. Pharmazeutische Zeitung Prisma 2007; 14:21–5.
145. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. JAMA 1997; 277:312–7.
146. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash) 2001; 41:192–9.
147. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, Schneider T, Levy M, Hahn E, Brune K. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: Dimensions and consequences of a dilemma. Drug Saf 2003; 26:353–62.
148. Schönhöfer PS. Klinik-basiert Erfassung arzneimittelbedingter Erkrankungen im Pharmakovigilanzsystem (ZKH Bremen). Arzneimitteltherapie 1999; 17:83–6.
149. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. N Engl J Med 2003; 348:2526–34.
150. Barber ND, Batty R, Ridou, DA. Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. Am J Health Syst Pharm 1997; 54:397–405.
151. Schäfer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. Pharm World Sci 2002; 24:120–7.
152. Eckhardt M, Snyder A, Backes N, Homann J, Jaehde U. Der "Teacher-Practitioner" als Brücke zwischen Universität und Patient. Krankenhauspharmazie 2007; 28:5-10.
153. Gerdemann A, Griese N, Schulz M. Pharmaziepraktikanten auf Station. Pharmazeutische Zeitung 2005; 150:496–501.
154. Gerdemann A, Griese N, Schulz M. Pharmacy interns on the ward-a pilot study. Pharm World Sci 2007; 29:34–8.
155. Hohmann C, Radziwill R, Klotz JM, Jacobs AH, Eickhoff C, Schulz M. Entwicklung eines Dokumentationssystems für arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich (APS-Doc). Krankenhauspharmazie 2008; 29:435–41.
156. v. Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother 2004; 38:859–67.
157. Ganso M, Kunkel M, Krämer I. Dokumentation und Klassifikation der pharmazeutischen Betreuung im Krankenhaus - Problem, Intervention, Ergebnis - das PIE-System. Krankenhauspharmazie 2009; 30.
158. Zagermann-Muncke P. Neue Interaktionsklassifikation: ABDA-Datenbank als Wegweiser im Wechselwirkungsdschungel. Pharmazeutische Zeitung 2009; 154:26.

159. Hansten PD, Horn JR, Hazlet TK. ORCA: OpeRational ClassificAtion of drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41:161–5.
160. Interaktionen in der ABDA-Datenbank: Zum 1. Juli neue Klassifikationsstufen. *Pharmazeutische Zeitung* 2013; 158:26–8.
161. Himstedt S, Kirchhoff G. Pharmazeutische Dienstleistung für die Patienten. *Pharmazeutische Zeitung* 2004; 149.
162. Baldinger SL, Chow MS, Gannon RH, Kelly ET. Cost savings from having a clinical pharmacist work part-time in a medical intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:2811–4.
163. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:126–30.
164. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FKL, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlbom H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:701–10.
165. Tryba M. Role of acid suppressants in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15:447–61.
166. Wetsch WA, Böttiger BW. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Anästh Intensivmed* 2012; 53:422–32.
167. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S-453S.
168. Lowe A, Riess H. Medikamentöse Thromboseprophylaxe in der Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012; 47:254–62.
169. Gogarten W, v. Aken H. Die neue S3-Leitlinie zur Thromboembolieprophylaxe - Bedeutung für unser Fachgebiet. *Anästh Intensivmed* 2009; 50:316–23.
170. Schmidt D. Ist die Routine Schuld? *Healthcare Journal* 2009:29–33.
171. Knudsen L. Der pharmakoökonomische Nutzen eines Apothekers auf einer neurologischen Intensivstation [Diplomarbeit]. Kiel: Christian-Albrechts-Universität, 2009.
172. Steur M, Trojan M, Diewald V, Fank I, Fiederling M, Bernard R. Vermeidung von Inkompatibilitäten bei Infusionsregimen auf einer Intensivstation. 1. Kongress für Arzneimittelinformation Köln 2009.
Available at: http://www.aminfo2009.de/downloads/poster/Poster_Steur.pdf
173. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Infusionsmedizin.

- Erstellung einer Inkompatibilitätstabelle für Arzneimittelinfusionen für die Intensivstation, 2009.
174. Vigneron J, GIDMDBMPGSCENV. Stabilis 2: An international CD-ROM Database on stability and compatibility of injectable drugs. *EJHP Practice* 2004;59–60.
 175. Litters SC. Erfassung und analytische Bewertung von Inkompatibilitäten parenteral verabreichter Arzneimittel [Diplomarbeit]. Freiburg: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 2008.
 176. Fallpauschalenkataloge 2009-1012: http://www.g-drg.de/cms/inek_site_de/Archiv.
 177. Martin J, Neurohr C, Bauer M, Weiss M, Schleppers A. Cost of intensive care in a German hospital: cost-unit accounting based on the InEK matrix. *Anaesthesist* 2008; 57:505–12.
 178. Bertsche T. Erfolgreiche Intervention zur Vermeidung von Inkompatibilitäten auf einer gastroenterologischen Intensivstation. *Krankenhauspharmazie* 2008; 29:232.
 179. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, McGue MK, Zuckerman GR. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623–30.
 180. Basso N, Bagarani M, Materia A, Fiorani S, Lunardi P, Speranza V. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 141:339–41.
 181. Friedman CJ, Oblinger MJ, Suratt PM, Bowers J, Goldberg SK, Sperling MH, Blitzer AH. Prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1982; 10:316–9.
 182. Khan F, Parekh A, Patel S, Chitkara R, Rehman M, Goyal R. Results of gastric neutralization with hourly antacids and cimetidine in 320 intubated patients with respiratory failure. *Chest* 1981; 79:409–12.
 183. D'Ugo E, Rossi S, d. Caterina R. Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid? *Intern Emerg Med* 2014; 9:11–22.
 184. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30:787–96.
 185. Zvyaga T, Chang SY, Chen C, Yang Z, Vuppugalla R, Hurley J, Thorndike D, Wagner A, Chimalakonda A, Rodrigues AD. Evaluation of Six Proton Pump Inhibitors As Inhibitors of Various Human Cytochromes P450: Focus on Cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and disposition* 2012; 40:1698–711.

186. Debruyne D, Ryckelynck JP. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24:10–27.
187. Lu C, Berg Prakash SR, Lee FW, Balani SK. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions using human hepatocyte suspension in plasma and cytochrome P450 phenotypic data. III. In vitro-in vivo correlation with fluconazole. *Drug Metab Dispos* 2008; 36:1261–6.
188. Niwa T, Inoue-Yamamoto S, Shiraga T, Takagi A. Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2D6, and CYP2E1 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:1813–6.
189. Malek NM, Grosset KA, Stewart D, Macphee GJA, Grosset DG. Prescription of drugs with potential adverse effects on cardiac conduction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19:586–9.
190. Straus SMJM, Sturkenboom MCJM, Bleumink GS, Dieleman JP, v. d. Lei J, d. Graeff PA Kingma JH, Stricker BH. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26:2007–12.
191. Fachinformation Simvastation ratiopharm[®], 2012.
192. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006; 97:61C–68C.
193. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, Gomes T, Fleet J, Hwang YJ, Garg AX. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158:869–76.
194. Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2001; 35:26–31
195. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:1287–92.
196. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10:199–205.
197. Bates DW. Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract* 1999; 19:13–7.
198. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, Roubille R, Allenet B. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1095–103.

199. Shogbon AO, Lundquist LM. Student pharmacists' clinical interventions in advanced pharmacy practice experiences at a community nonteaching hospital. *Am J Pharm Educ* 2014; 78:50.
200. Mc Mullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, Tonn ME, Bailey TC. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med* 1999; 159:2306-2309
201. Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. *Pharm World Sci* 2008; 30:768–76.
202. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 2002; 28:1440–6.
203. Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Burchardi H. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007; 11:R69.

Anhang

Erklärung nach § 8 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 8 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen, als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden und hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Lena Knudsen
Kiel im Mai 2014

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Kunze für die freundliche Betreuung, die Überlassung der interessanten Aufgabenstellung, die unermüdliche Diskussionsbereitschaft in einer stets persönlichen Atmosphäre mit immer wieder konstruktiven Kommentaren bedanken.

Herrn Prof. Dr. Bernd Clement danke ich für die freundliche Aufnahme und in seinen Arbeitskreis.

Ebenso gilt ein große Dank Frau Dr. Swantje Eisend, Herrn Dr. Nils Haake, Herrn Michael v.d. Brelie, Herrn Michael Suraj, Frau Dr. Karen Tiede und Frau Dr. Schmidt-Lassen, die mich während der Zusammenarbeit mit der herz- und gefäßchirurgischen und der neurologischen Intensivstation betreut haben und stets für Fragen und Diskussionen offen waren.

Herrn Dr. Ulrich Girreser danke ich für seine Hilfestellung bei der Lösung von Problematiken im Bereich der NMR und Massenspektrometrie sowie Herrn Sven Wichmann für seine permanente Unterstützung bei Problemen in der HPLC-Analytik.

Thomas Behrendt danke ich für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei jeglichen Problemen, insbesondere für die ständige und großzügige Versorgung mit schokoladenhaltigen Materialien.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Antje, Ilka, Björn, Julia, Merle und Carmen für die unkomplizierte und stets erheiternde Zusammenarbeit bei der Betreuung des 1. Semesters.

Bei Franzi bedanke ich mich für eine tolle (Schlauch-)Büronachbarschaft und Freundschaft, für viele heitere Stunden, das immer gut gefüllte Süßigkeitenfach und das zügige Korrekturlesen meiner Arbeit.

Swetlana danke ich für ihre permanente mentale und organisatorische Unterstützung in jeder Lebenslage.

Ein großes Dankeschön geht an die besten Kollegen der Welt, die die Promotion zu einer ganz besonderen und unvergesslichen Zeit gemacht haben: Birte, Björn, Julia, Carmen, Chris, Franzi, Janis, Rebecca, Laura, Lukas, Ina, Swetlana, Tamara und Stefan.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen nicht namentlich erwähnten Kollegen und ehemaligen Kollegen für das tolle Arbeitsklima und die freundliche Zusammenarbeit

Peer danke ich für seine mentale Unterstützung und die vielseitige Hilfe außerhalb des Instituts, besonders für sein Vermögen, mich in den stressigsten Situationen immer wieder aufzufangen.

Ein riesengroßer Dank gilt meiner Familie, die mir diesen Weg ermöglicht, immer an mich geglaubt und mich in jeder Situation voll unterstützt hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------------|--------------|
| Name | Lena Knudsen |
| Geburtsdatum | 26.11.1983 |
| Geburtsort | Husum |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

Schulbildung

| | |
|---------------|-------------------------------|
| 1990 bis 1994 | Grundschule St. Michaelisdonn |
| 1994 bis 2003 | Gymnasium Marne |
| Juni 2003 | allgemeine Hochschulreife |

Studium

| | |
|--------------------------|--|
| Okt. 2003 bis Feb. 2004 | Studium der Zahnmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
| März 2004 bis Sept. 2004 | freiwilliges soziales Jahr im Domicil-Seniorenpflegeheim Kiel |
| Okt. 2004 bis Dez. 2008 | Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
| Jan. 2009 bis Jun. 2009 | Pharmaziepraktikum in der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel (inkl. Diplomarbeit unter Leitung von Prof. Dr. Kunze) |
| Jul. 2009 bis Dez. 2009 | Pharmaziepraktikum in der Apotheke im Familia Mettenhof |
| Februar 2010 | Erteilung der Approbation als Apothekerin |

Berufstätigkeit

| | |
|--------------------|---|
| Jan. bis Feb. 2010 | Anstellung als Apothekerin in der Apotheke im Familia Mettenhof |
| März bis Mai 2010 | Anstellung als Apothekerin in der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel |

Promotion und Weiterbildung

seit Jun. 2010

wissenschaftliche Mitarbeiterin am pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung einer Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. Thomas Kunze

seit Feb. 2011

Weiterbildung zur Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik

Kurzfassung

Im Bereich der Intensivmedizin ist das Risiko für Medikationsfehler aufgrund der Komplexität der Arzneimitteltherapie und der damit verbundenen hohen Anzahl an hochwirksamen Medikamenten besonders groß. Für die vorliegende Arbeit wurden 2 Projekte mit 2 Intensivstationen des UKSH, Campus Kiel, ins Leben gerufen, mit dem Ziel, die Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen und gegebenenfalls Kostenersparnisse zu erzielen.

Im Rahmen des ersten Projektes wurde eine Reihe klinisch relevanter Arzneimittelkombinationen mit den folgenden Arzneistoffen aus dem Bereich Analgetika und Sedativa, die auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation häufig Anwendung finden, auf physikalische und chemische Kompatibilität untersucht: Clonidin-HCl, Dexmedetomidin-HCl, γ -Hydroxybuttersäure, (S)-Ketamin-HCl, Lormetazepam, Midazolam-HCl, Piritramid, Remifentanyl-HCl und Sufentanyl-Citrat. Insgesamt wurden 36 Zweier- und 13 Mehrfachkombinationen visuell (makroskopisch), UV/VIS- spektralphotometrisch, mikroskopisch und mittels pH-Wert-Messung analysiert. Für 23 Kombinationen wurden außerdem HPLC-analytische Untersuchungen durchgeführt.

Für 44 der 49 getesteten Mischungen konnte die physikalische und für 21 dieser Mischungen zusätzlich die chemische Kompatibilität nachgewiesen werden. 7 Kombinationen erwiesen sich als physikalisch bzw. chemisch inkompatibel. Lediglich für eine dieser inkompatiblen Mischungen waren Daten in der Literatur verfügbar. Insbesondere für γ -Hydroxybuttersäure wurde ein hohes Risikopotential für Inkompatibilitäten ermittelt. Der Arzneistoff sollte daher mit keinem der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Arzneimittel kombiniert, sondern stets separat appliziert werden. Auch die Applikation von Clonidin-HCl und Sufentanyl-Citrat sollte nur mit Bedacht über ein gemeinsames Katheterlumen stattfinden, da für den Patienten die Gefahr einer inadäquaten Schmerztherapie aufgrund einer potentiellen Opioidunterdosierung besteht. Ebenso sollte die Kombination von (S)-Ketamin mit Dexmedetomidin vermieden werden, da bei einer Mischung dieser Arzneistoffe nadelförmige Präzipitate nachgewiesen wurden, die mit dem bloßen Auge kaum detektierbar sind.

Zusätzlich wurde die physikalische und chemische Stabilität von Amiodaron in Glucose-Lösung 5% und NaCl-Lösung 0,9% bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss untersucht. Der Arzneistoff ist in beiden Trägerlösungen über den klinisch relevanten Zeitraum von 8 Stunden ohne die Anwendung eines Lichtschutzes stabil.

Im Rahmen des zweiten Projektes wurden pharmazeutische Interventionen, die auf der neurologischen Intensivstation während der wöchentlich durchgeführten pharmazeutischen Visite zwischen 2009 und 2012 dokumentiert wurden, kategorisiert. Mit Hilfe eines speziell hierfür entwickelten Klassifikationssystems wurden die Interventionen und die arzneimittelbezogenen Probleme hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit und des pharmakoökonomischen Nutzens ausgewertet.

Insgesamt detektierte der Apotheker bei seiner wöchentlichen Visite innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 3 Jahren und 7 Monaten auf der neurologischen Intensivstation 1336 arzneimittelbezogene Probleme, die in einer pharmazeutischen Intervention resultierten. Der Anteil an Patienten, bei denen aufgrund eines detektierten arzneimittelbezogenen Problems mindestens eine pharmazeutische Intervention notwendig war, konnte deutlich reduziert werden (2009: 52,9%; 2012: 21,6%). Die durchschnittliche Umsetzungsrate der vom Apotheker vorgeschlagenen Therapieänderungen lag bei über 80%. Dieses Resultat, sowie die sinkende Tendenz der aufgrund fehlender Kooperation nicht umgesetzten Empfehlungen in diesem Zeitraum zeugen von einer hohen Akzeptanz seitens der Ärzte.

Die direkten Kostenersparnisse (cost savings), die innerhalb von 12 Monaten durch pharmazeutische Interventionen erzielt wurden, lagen bei 7.160,71 €. Durch Addition der in diesem Zeitraum eingesparten indirekten Kosten (cost avoidance: 76.041,00 €) ergibt sich eine jährliche Gesamtersparnis von 80.081,71 € für das Jahr 2009.

Für insgesamt 108 berechnete Beispielfälle konnte der Apotheker in etwa 3,5 Jahren 148.412,27 € an potentiellen Kosten (cost avoidance) vermeiden, wobei der Kostenaufwand für den Einsatz des Pharmazeuten in diesem Wert bereits enthalten ist. Selbst unter Annahme minimaler Kosteneinsparungen und eines maximalen Kostenaufwandes für den Einsatz des Apothekers ergaben sich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse Netto-Kostenersparnisse von 18.768,16 €. Bei Annahme maximaler Kosteneinsparungen und eines minimalen Kostenaufwandes ergaben sich sogar Netto-Kostenersparnisse von 318.199,01 €.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz des klinischen Pharmazeuten neben einem positiven Effekt bezüglich der Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit auch einen deutlichen wirtschaftlichen Nutzen für die betreute Station erzielen konnte. Aufgrund dieser Tatsache ist die Apotheke des UKSH in den vergangenen Jahren zu einem festen Bestandteil des interdisziplinären Teams geworden und betreut mittlerweile zahlreiche weitere Stationen auf dem Campus Kiel.

Abstract

In the intensive care medicine, the risk for medication errors due to the complexity of drug therapy and the associated huge number of potent drugs is particularly high. For the present work two projects with two intensive care units of the UKSH, Campus Kiel, were launched, with the aim of increasing patient safety and drug therapy safety and reducing drug therapy costs.

In the first project the physical and chemical compatibility was examined for a range of clinically relevant drug combinations with the following analgesics and sedatives, which are commonly used in the cardiovascular intensive care unit: Clonidine hydrochloride, dexmedetomidine hydrochloride, 4-Hydroxybutyric acid, (S)-ketamine hydrochloride, lorazepam, midazolam hydrochloride, piritramide, remifentanyl hydrochloride and sufentanyl citrate. A total of 36 two and 13 multiple drug combinations were analyzed visually (macroscopically), UV-VIS spectrophotometrically, microscopically and by pH-measurement. Furthermore, 23 combinations were analyzed by HPLC.

The physical compatibility could be demonstrated for 44 of the 49 tested combinations. In addition, the chemical compatibility for 21 of these combinations could be shown. Literature and the available data only provide information about one of these seven incompatible mixtures. A high risk for potential incompatibility reactions was detected especially for 4-Hydroxybutyric acid. The drug should therefore not be combined with any of the tested drugs, but always be administered separately. Because of the risk for the patient of not getting an adequate pain therapy due to a potential opioid underdosing, the simultaneous administration of clonidine hydrochloride and sufentanyl citrate should only occur with caution. The combination of (S)-ketamine and dexmedetomidine should be avoided as well, as a mixture of these drugs generates barely visible acicular precipitates.

In addition, the physical and chemical stability of amiodarone was tested in dextrose 5% and in sodium chloride 0.9% at room temperature and without protection of light. It could be demonstrated that the drug is stable in both solutions for a clinically significant time period of 8 hours.

For the second project pharmaceutical interventions, which have been carried out in the context of pharmaceutical ward rounds in the neurological intensive care unit, were categorized. Drug therapy safety and pharmacoeconomic benefits were evaluated by using a classification system for interventions and drug-related problems, which has been developed as a part of this work.

The pharmacist detected 1336 drug-related problems during the pharmaceutical ward rounds on the neurological intensive care unit within a study period of about 3.5 years. The percentage of patients in which at least one pharmaceutical intervention was necessary because of a detected drug-related problem could be reduced significantly (2009: 52,9%; 2012: 21,6%). The average rate of the recommended changes in drug therapy that was put into practice by the physicians amounted to more than 80%. This result, as well as the decreasing tendency of unreacted recommendations due to lack of cooperation, suggest a high acceptance by the physicians.

The direct cost savings that could be achieved within 12 months by implementing the pharmaceutical interventions amounted to 7,160.71 €. Adding up the net savings of potentially avoided costs in this period (76,041.00 €), the result is a total net cost saving of 80,081.71 € within the year 2009.

For a total of 108 exemplarily calculated cases, the pharmacist managed to avoid 148,412.27 € of potential costs. The expenditure for the work of the pharmacist is already included in this value. The sensitivity analysis demonstrated that net cost savings of 18,768.16 € could be achieved even under the assumption of minimal cost savings and maximal costs for the work of the clinical pharmacist. Assuming maximal cost savings and minimal costs for the pharmacist the net cost savings amounted to 318,199.01 €.

In conclusion it can be stated that the work of the clinical pharmacist implicated an economic benefit for the neurological intensive care ward. In addition patients' safety as well as drug therapy safety could be improved. Due to this fact, the pharmacy of the UKSH became a significant part of the multidisciplinary team in the recent years. Currently the pharmaceutical care is implemented on numerous wards on the Campus Kiel.

