

Handlungsempfehlungen bei
Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln

ORAL APPLIZIERTES METHOTREXAT



AKTIONSBÜNDNIS
PATIENTENSICHERHEIT



Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln

ORAL APPLIZIERTES METHOTREXAT

Dank gilt der Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und folgenden Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Apothekerkammern, die die Entstehung der Empfehlung maßgeblich unterstützt und fachlich beraten haben:

- Apothekerkammer Berlin
- Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
- Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V.
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
- Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V.
- Deutscher Pflegerat e.V.
- Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz



Diese Handlungsempfehlung wurde vor dem Druck von zahlreichen Experten und Praktikern aus unterschiedlichen Berufsfeldern gelesen und kommentiert. Für ihre wertvollen Hinweise danken wir allen Kommentatoren.

Inhalt

Vorwort.....	4
1. Einleitung.....	7
2. Anwendungshinweise für die orale Applikation von niedrig dosiertem Methotrexat.....	7
3. Handlungsempfehlungen für den stationären Bereich.....	8
Allgemeine Hinweise.....	8
3.1 Patientenaufnahme, Arzneimittelanamnese und -umstellung.....	9
3.2 Rezept und Anforderung.....	10
3.3 Arzneimittelstellung, Lieferung und Dokumentation in der Apotheke.....	10
3.4 Aufbewahrung auf der Station und Applikation.....	11
3.5 Entlassmanagement und Koordination der Anschlussbehandlung.....	11
4. Handlungsempfehlungen für den ambulanten Bereich.....	12
Allgemeine Hinweise.....	12
4.1 Handlungsempfehlungen für Fachärzte und Hausärzte.....	12
4.2 Handlungsempfehlungen für Apotheker und Apothekenmitarbeiter.....	15
4.3 Handlungsempfehlungen zur Kommunikation mit Patienten und ihren Angehörigen.....	15
5. Handlungsempfehlungen für pharmazeutische Unternehmen.....	17
6. Was sind typische Anzeichen und Beschwerden bei einer Überdosierung von Methotrexat?.....	17
7. Literaturverzeichnis.....	18
8. Impressum.....	19



Vorwort

Die Veröffentlichungsreihe „Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln“

Die vorliegende Handlungsempfehlung bildet den Auftakt zu der neuen Veröffentlichungsreihe „Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln“ des Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. (APS). Hochrisikoarzneimittel sind Arzneimittel mit hohem Risikopotential bei falscher Anwendung. Medikationsfehler, die im Verlauf der Therapie mit diesen Arzneimitteln auftreten, können unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) mit schwerwiegenden Konsequenzen für den Patienten nach sich ziehen.

Ziel der neuen Veröffentlichungsreihe ist es, zum Wohle der Patienten die Aufmerksamkeit derjenigen zu schärfen, die Hochrisikoarzneimittel verschreiben, abgeben und verabreichen: das sind Ärzte, Apotheker, Apothekensachverständige und Pflegenden. Zwar sind die Fälle, in denen Patienten durch eine fehlerhafte Anwendung zu Schaden und im schlimmsten Falle auch zu Tode kommen, selten; dennoch sollte der Medikationsprozess grundsätzlich so gestaltet werden, dass Anwendungsrisiken minimiert und Anwendungsfehler vermieden werden.

Im Rahmen des Aktionsplans 2010-2012 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland (www.bmg.bund.de) widmet sich das APS deshalb der Erarbeitung von Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln. Die im APS seit 2005 bestehende Arbeitsgruppe AMTS hat diese Aufgabe übernommen. Sie kooperiert dabei mit der Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (Aktionsplan AMTS) und dem Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA).

Über diese Handlungsempfehlung

Methotrexat (MTX) wird in verschiedenen Indikationsgebieten nur einmal wöchentlich, niedrig dosiert verabreicht. Aufgrund dieser ungewöhnlichen Applikationsfrequenz kann es vorkommen, dass MTX versehentlich oder irrtümlich täglich statt einmal wöchentlich verschrieben, verabreicht oder eingenommen wird. In der Fachliteratur existieren zahlreiche Berichte von fehlerhaften Anwendungen von MTX wie auch die tägliche Einnahme von MTX an Stelle der korrekten einmal

wöchentlichen Einnahme mit resultierender Überdosierung [1-5].

Das Ziel dieser Handlungsempfehlung ist es deshalb, die Aufmerksamkeit für MTX als Hochrisikoarzneimittel zu schärfen und praktische Anleitung zu geben, wie Dosierungsfehler vermieden werden können. Die vorliegende Handlungsempfehlung umfasst:

- allgemeine Anwendungshinweise für die orale Applikation von niedrig dosiertem MTX
- Handlungsempfehlungen für den stationären Bereich
- Handlungsempfehlungen für den ambulanten Bereich
- Handlungsempfehlungen für pharmazeutische Unternehmen
- typische Anzeichen und Beschwerden bei einer Überdosierung

Das Dokument richtet sich an alle, die MTX verschreiben, abgeben und verabreichen: an Ärzte, Apotheker, Apothekenmitarbeiter und Pflegenden. Ergänzendes Informationsmaterial für Patienten finden Sie z.B. auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) unter www.dgrh.de/therapieueberwachen.html.

Im Mittelpunkt dieser Handlungsempfehlung steht nicht die höher dosierte Gabe von MTX in der onkologischen Therapie. Vielmehr sollen die orale, einmal wöchentliche Gabe von niedrig dosiertem MTX bei rheumatologischen und dermatologischen Erkrankungen sowie Strategien zur Vermeidung von Überdosierungen mit MTX durch die versehentliche oder irrtümliche tägliche statt der vorgesehenen wöchentlichen Gabe beleuchtet werden.

Nützliche Hinweise

Diese Handlungsempfehlung ist ein gemeinsames Dokument des APS und der Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans AMTS, das Sie zum kostenlosen Download auf der APS-Homepage (www.aktionsbuendnis-patientensicherheit.de) und auf der Seite des Aktionsplans des Bundesministeriums für Gesundheit (www.ap-amts.de) finden. Die APS-Handlungsempfehlungen bedürfen bei der Implementierung der Anpassung an interne Vorgaben des Qualitäts- und Risikomanagements; sie wollen und können diese Vorgaben nicht ersetzen. Die APS-Handlungs-



empfehlungen stehen den Gesundheitseinrichtungen und den in der Gesundheitsversorgung tätigen Fachpersonen somit als Grundlage zur Verfügung und sollen bei der Erstellung betriebsinterner Richtlinien Unterstützung geben. Die spezifische Ausgestaltung und Anwendung entsprechend den jeweils geltenden Sorgfaltspflichten liegen in der ausschließlichen Eigenverantwortung der hier fachlich geeigneten Leistungserbringer.

Das bedeutet konkret, dass es sinnvoll und notwendig ist, die Handlungsempfehlungen an lokale Gegebenheiten anzupassen und inhaltlich adäquat auszugestalten. Wichtig ist dennoch - unabhängig von den jeweiligen Rahmenbedingungen vor Ort - das Prinzip der Vereinheitlichung. Alle Aktivitäten sollten somit den Grundsätzen entsprechend als standardisierte Verfahren in die örtlichen Arbeitsabläufe integriert werden. Dieses Vorgehen und die damit einhergehende Transparenz fördert zudem die Akzeptanz bei den Mitarbeitenden und Patienten.

Sollten Sie die vom APS zur Verfügung gestellten Materialien in gestalterisch ergänzter oder veränderter Form nutzen wollen, so bedarf dies der ausdrücklichen Zustimmung durch das APS.

Feedback

Die APS-Handlungsempfehlungen sind Instrumente zur Verbesserung der Patientensicherheit. Diese Instrumente bedürfen kontinuierlicher Weiterentwicklung und Anpassung. Rückmeldungen jedweder Art an das APS sind deshalb ausdrücklich erwünscht. Sollten Sie bei der Durchsicht und/oder dem Gebrauch dieser Handlungsempfehlungen auf Ungereimtheiten, Missverständliches oder Fehler stoßen, bitten wir Sie ebenso um einen Hinweis, wie wir auch gerne Verbesserungsvorschläge aufnehmen.

Zudem besteht für Sie die Möglichkeit, Fragen, die in der vorliegenden Handlungsempfehlung nicht behandelt werden, an das APS zu richten.

Hinweis: Die Handlungsempfehlung bedarf regelhaft nach 3 Jahren der Überarbeitung durch den Herausgeber.

Ihre Fragen, Anregungen und Rückmeldungen richten Sie bitte an:

Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V.
c/o Institut für Patientensicherheit (IfPS)
der Universität Bonn
Stiftsplatz 12
53111 Bonn

kontakt@aps-ev.de

1. Einleitung

Niedrig dosiertes Methotrexat (MTX) ist wegen seiner guten Verträglichkeit und Wirksamkeit das Basistherapeutikum der ersten Wahl zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [6, 7].

Als Immunsuppressivum wird es auch zur Behandlung weiterer Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis oder der Psoriasis vulgaris, eingesetzt [8, 9]. Anders als in der Tumorthherapie, in der MTX deutlich höher dosiert wird, wird MTX in der immunsuppressiven Behandlung rheumatologischer oder dermatologischer Erkrankungen nur niedrig dosiert, einmal wöchentlich angewandt. Auf Grund des ungewöhnlichen Applikationsintervalls kann es leicht zur täglichen Einnahme

von MTX an Stelle der korrekten, einmal wöchentlichen Einnahme kommen.

In der Fachliteratur wurde dieser Fehler mit zum Teil tödlichem Ausgang berichtet [1, 2]. In Deutschland berichteten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das Critical Incident Reporting-System des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (CIRSmedical.de) sowie das Fehlerberichts- und Lernsystem für Hausarztpraxen (www.jeder-fehler-zaehlt.de) über fehlerhafte tägliche Einnahmen von MTX [10-12]. Da dieser Fehler sowohl in der ambulanten als auch der stationären Behandlung mit MTX berichtet wurde, werden im Folgenden sowohl Empfehlungen für den stationären als auch für den ambulanten Bereich gegeben [1-3].

2. Anwendungshinweise für die orale Applikation von niedrig dosiertem Methotrexat

Die Behandlung rheumatologischer oder dermatologischer Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der idiopathischen juvenilen Arthritis oder der Psoriasis vulgaris soll dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Die Leitlinien der Fachgesellschaften wie die der DGRh, der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendrheumatologie (GKJR) und der Deutschen Dermatologischen Ge-

sellschaft (DDG) geben u.a. Hinweise zur Dosierung von MTX und sollten beachtet werden [6, 8, 9].

Folgende Anwendungshinweise der Fach- und Gebrauchsinformationen der Medikamente, die den Wirkstoff Methotrexat (MTX) niedrig dosiert beinhalten und zur oralen Applikation bestimmt sind, sind für diese Handlungsempfehlung relevant:



- Die Einnahme von niedrig dosiertem MTX zur Therapie von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur einmal wöchentlich erfolgen.
- Auf die Besonderheit der nur einmal wöchentlichen Einnahme ist der Patient ausdrücklich hinzuweisen.
- Es sollte gemeinsam mit dem Patienten ein für ihn geeigneter, bestimmter Wochentag als Tag der Einnahme festgelegt werden.
- Während der Behandlung mit MTX muss der Patient engmaschig beobachtet werden. Die klinischen und laborchemischen Kontrolluntersuchungen müssen regelmäßig in den empfohlenen Zeitabständen durchgeführt werden.
- Die individuelle Konstitution des Patienten, z.B. eine verminderte Leber- und/oder Nierenfunktionsleistung oder pathologische Flüssigkeitsansamm-
lungen in Körperhöhlen, sollte bei der Dosierung von MTX berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten im Alter von über 60 Jahren.
- Die Befähigung sowie Bereitschaft zur ausreichenden oralen Flüssigkeitsaufnahme muss in jedem Fall gegeben sein.
- Der Patient sollte über den Nutzen, aber auch über die Risiken, inklusive der frühen Anzeichen und Symptome von Vergiftungserscheinungen, aufgeklärt und über die Notwendigkeit, beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen unmittelbar den Arzt aufzusuchen, informiert werden.
- Die Therapie rheumatologischer und dermatologischer Erkrankungen mit MTX sollte nur von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über ausreichend Erfahrung in der Therapie der betreffenden Erkrankungen mit MTX verfügen.

3. Handlungsempfehlungen für den stationären Bereich

Allgemeine Hinweise

Durch die fehlerhafte tägliche Einnahme an Stelle der korrekten, einmal wöchentlichen Einnahme von niedrig dosiertem Methotrexat (MTX) ist es in der Vergangenheit auch im Krankenhaus zu Überdosierungen (s. Fallbericht 1) mit teilweise tödlichem Ausgang gekommen [1, 2, 11].

Um diesen Fehler zu vermeiden, sollte MTX ausschließlich patientenbezogen auf besondere Anforderung ausgegeben werden. Hierzu bedarf es:

- logistischer Vorgaben durch Beschluss der verantwortlichen Gremien (Klinikumsvorstand, Arzneimittelkommission etc.) und

- einer individuellen, patientenbezogenen Anforderung wie z.B. über sogenannte Sonderrezepte/Oberarztrezepte oder über möglicherweise vorhandene elektronische Anforderungs-/Verordnungssysteme.

3.1 Patientenaufnahme, Arzneimittelanamnese und -umstellung

Bei allen stationär aufgenommenen Patienten sollte eine Arzneimittelanamnese mit anschließender Plausibilitätskontrolle der Arzneimitteltherapie, eine Überprüfung auf Arzneimittelinteraktionen und ein Abgleich im Rahmen einer Umstellung der ambulanten

Fallbericht 1

Altersgruppe:	81-90 Jahre
Geschlecht:	Männlich
Zuständiges Fachgebiet:	Chirurgie
Wo ist das Ereignis passiert?	Krankenhaus
Was ist passiert?	
Aus altem Arztbrief, welcher durch Kollegin in der Notaufnahme ausgedruckt wurde, wurde seitens des Pflegepersonals MTX 10 mg übernommen. Im alten Brief stand die Anordnung MTX 10 mg 1-0-0 freitags PAUSE. Hieraus machte das Pflegepersonal auf Station Gabe von MTX 10 mg täglich bis auf Freitag.	
Was war das Ergebnis?	Leukopenie und Knochenmarksdepression
Wo sehen Sie Gründe für dieses Ereignis und wie könnte es in Zukunft vermieden werden?	
Mangelnde Rücksprache Pflegepersonal - ärztliches Personal. Bessere Kontrolle der medikamentösen Anordnung durch ärztliches Personal.	
Wie häufig tritt ein solches Ereignis ungefähr auf?	Erstmalig
Kam der Patient zu Schaden?	Passagerer Schaden schwer
Wer berichtet?	Arzt/Ärztin, Psychotherapeut/in



Medikation (Medication Reconciliation) routinemäßig durchgeführt werden. Die Verantwortlichkeiten sollten dafür klar definiert sein.

Folgende Informationen sind insbesondere bei Patienten, die eine orale, niedrig dosierte MTX-Therapie erhalten, unerlässlich:

- Welche Indikation liegt vor, und welcher Facharzt hat diese Indikation gestellt?
- Welche Dosis soll in welcher Frequenz und an welchem Wochentag verabreicht werden, und wer hat diese Dosis festgelegt?
- Wer begleitet die Therapie, und welche Parameter werden regelmäßig kontrolliert?
- Wie ist die Verträglichkeit des Arzneimittels?

Diese Informationen wie auch die verantwortliche Person, die die Arzneimittelanamnese inklusive der Überprüfung von Plausibilität, Arzneimittelinteraktionen und Medikationsumstellung durchgeführt hat, sollten dokumentiert werden.

3.2 Rezept und Anforderung

Geeignete patientenbezogene Anforderungsmöglichkeiten sind vorzuhalten. Die Anforderung von MTX kann wie folgt durchgeführt werden:

- handschriftlich, auf speziellen, standardisierten Formularen (Sonderanforderung/Oberarztanforderung)
- innerhalb von elektronischen Anforderungssystemen, z.B. Krankenhausinformationssystemen (KIS), Computerized-Physician-Order-Entry (CPOE)-Systemen, Online-Systemen oder Unit-Dose-Anforderungssystemen.

3.3 Arzneimittelstellung, Lieferung und Dokumentation in der Apotheke

Die Liefermengen an die Stationen sollten an die voraussichtliche Verweildauer der einzelnen Patienten angepasst sein.

Die Rücknahme von nicht verabreichtem MTX sollte sichergestellt sein, beispielsweise in Form einer engmaschigen, routinemäßig stattfindenden Retourlieferung an die Apotheke.

Es sollten möglichst einzelne Tabletten (Unit-Dose) an die Stationen ausgeliefert werden. Diese Tabletten können z.B. in Blistern (Sichtverpackungen) oder auch in Arzneigläsern verpackt sein. Diese Verpackungen müssen mindestens mit den folgenden Angaben versehen sein: Inhalt der Verpackung, Nachname, Vorname und Geburtsdatum des Patienten, darüber hinaus wäre das Aufbringen der Dosierung empfehlenswert. Die Apotheke sollte

das ausgegebene MTX mit Patientenbezug dokumentieren.

Der Lieferung sollten standardisierte Therapiepläne beigelegt werden, welche wesentliche Hinweise zur Applikation und zu Supportivmaßnahmen enthalten.

3.4 Aufbewahrung auf der Station und Applikation

MTX-Vorräte sollten auf der Station nicht zulässig sein.

- MTX ist kein Notfallmedikament! Vorräte auf der Station sind deshalb nicht erforderlich.
- Die Rücknahme von nicht appliziertem MTX durch die Apotheke muss sichergestellt sein.

Bei der Applikation von MTX ist auf den korrekten Umgang mit MTX zu achten; insbesondere darf kein Teilen oder Mörsern der Tabletten erfolgen.

3.5 Entlassmanagement und Koordination der Anschlussbehandlung

An der Schnittstelle stationär/ambulant kann es insbesondere durch Probleme im Bereich der Kommunikation zu Behandlungsdiskontinuitäten und -feh-

lern kommen. Krankenhausärzte und -apotheker können durch ein strukturiertes Entlassmanagement Kommunikationsdefizite beseitigen und somit zu einer lückenlosen und sachgerechten Versorgung ihrer Patienten nach dem Krankenhausaufenthalt beitragen.

Folgende Informationen sollten an den weiterbehandelnden Fach- und/oder Hausarzt, insbesondere bei einer Neueinstellung des Patienten auf MTX, übermittelt werden:

- die vorliegende Indikation
- die aktuell eingenommene Dosis, das Applikationsintervall und der Wochentag der Applikation
- Hinweise auf Kontrolltermine (klinische Untersuchung, Laborkontrolle), insbesondere:
 - zur Erkennung von möglichen Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Überdosierung
 - zur ggf. notwendigen Dosisanpassung im Fall der Änderung der Nierenfunktion oder der Änderung der Komedikation
 - zur Prüfung der fortbestehenden Indikation

Folgende Informationen, Materialien und Hinweise sollten an den Patienten und/oder seine Angehörigen, insbesondere bei einer Neueinstellung des Patienten auf MTX, persönlich und in einer für den individuellen Patienten verständlichen Art und Weise weitergegeben werden:



- ein Medikationsplan mit Angabe der Dosis, des Applikationsintervalls, des Wochentags der Applikation und der Indikation von MTX,
- ein Behandlungsausweis zur Dokumentation des Behandlungsverlaufs mit Angaben zum Datum, zur Dosis, zur Symptomatik und zu Laborwertkontrollen wie z.B. der Rheuma-Pass des Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.,
- eine auf der Basis der Gebrauchsinformation geeignete Patienteninformation,
- ein deutlicher Hinweis auf das wöchentliche Applikationsintervall,
- der Hinweis darauf, dass die fehlerhafte Dosierung von MTX zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender Nebenwirkungen, führen kann,
- Informationen zu frühen Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung und
- die Information, dass beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen unmittelbar der Arzt aufgesucht werden muss.

4. Handlungsempfehlungen für den ambulanten Bereich

Allgemeine Hinweise

Fehler im Umgang mit einer Methotrexat (MTX)-Therapie haben ein hohes Risiko schwerwiegender Konsequenzen. Die Behandlung mit MTX und die Überwachung einer solchen Therapie erfordern daher in besonderem Maße die Informiertheit aller Beteiligten (s. Fallbericht 2), insbesondere die Informiertheit der Patienten, da deren Behandlung im Vergleich zum stationären Bereich einer geringeren Kontrolle unterliegt [12].

4.1 Handlungsempfehlungen für Fachärzte und Hausärzte

- Das Prüfen von Gegenanzeigen (Schwangerschaft und Stillzeit), die Abklärung einer Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff, die Berücksichtigung möglicher Interaktionen durch gleichzeitig eingenommene Medikamente sowie der Hinweis auf die Notwendigkeit der wirksamen Verhütung einer Schwangerschaft sind notwendige Voraussetzung für die Verordnung von MTX. Sollte dennoch eine Einnahme während der Schwangerschaft oder Stillzeit

erfolgt sein, so wird die Kontaktaufnahme mit einem Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie (www.embryotox.de) empfohlen.

- Bei einer Neueinstellung soll zusammen mit dem Patienten der Wochentag festgelegt werden, an dem die einmal wöchentliche Einnahme erfolgt. Damit eine versehentliche

Fallbericht 2

Fallbericht aus einer Hausarztpraxis:

Was ist passiert?

Die vom Rheumatologen empfohlene MTX-Therapie wurde als Tagesdosis statt als Wochendosis gegeben. Rückblickend war mir dies bekannt, nicht aber im Moment der Verordnung.

Was war das Ergebnis?

Der Patient stellte sich wg. Thoraxbeschwerden in einer Klinik vor. Alle Laboruntersuchungen waren unauffällig, insbesondere das Blutbild. MTX-Spiegel nahe der Nachweisgrenze. Es erfolgt weitere Beobachtung.

Mögliche Gründe

Die Umsetzung der Therapieempfehlung basierte auf einem e-mail-Kontakt. Dort war nur die Dosis erwähnt, nicht aber Tag oder Woche.

Wie hätte man das Ereignis verhindern können?

Während der Verordnung spürte ich einen Hauch von Unsicherheit, ohne diese benennen zu können. Es reichte aber nicht bis zu dem Schritt, mir Gewißheit zu verschaffen. Ein solches Ereignis ist zu verhindern, wenn ich nur Maßnahmen treffe, die mir absolut vertraut und geläufig sind, andernfalls muß ich mich absichern.

Wie häufig tritt dieser Fehler ungefähr auf?

Erstmalig

Kommentar des Frankfurter Instituts für Allgemeinmedizin

Ein weiterer Bericht zu einer versehentlichen Überdosierung, die hier auf einem Kommunikationsproblem zwischen Fach- und Hausarzt beruhte: Die Therapieempfehlung vom Facharzt wurde nur via Email vermittelt und ohne exakte Angabe des Dosierungsintervalls.

Interessant ist auch das unsichere Gefühl, das der Berichtende schildert.



- oder irrtümliche tägliche Einnahme verhindert wird, soll jeder Patient einen Medikationsplan erhalten, aus dem eindeutig hervorgeht, wann die Einnahme zu erfolgen hat; die ungewöhnliche Applikationsfrequenz sollte besonders gekennzeichnet werden. Darüber hinaus sollte der Patient über frühe Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sowie deren Folgen umfassend aufgeklärt werden.
- Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung vermerken.
 - Eine zeitnahe, schriftliche Information der Mitbehandler, insbesondere des betreuenden Hausarztes, hinsichtlich Diagnose und Dosierung sollte gewährleistet sein.
 - Regelmäßige Laborkontrollen sind erforderlich. Zwischen den Behandlern und dem Patienten sollte geklärt sein, wer in welchen Abständen die erforderlichen klinischen und laborchemischen Untersuchungen durchführt. Eine Mitteilung dieser Ergebnisse sowie die Information über die eventuelle Notwendigkeit einer Dosisanpassung oder einer Therapieunterbrechung an die Mitbehandler sind erforderlich. Eine Blutbildkontrolle ist in definierten Zeitabständen notwendig. Nieren- und Leberfunktion sollten in den selben Zeitabständen überprüft werden.
 - Die Behandler sollten den Patienten aktiv in die Therapieüberwachung mit einbeziehen.
 - Bei jedem Arztbesuch muss der Behandler nach neu aufgetretenen Symptomen (z.B. Mundschleimhautentzündungen) und möglichen Anzeichen einer Überdosierung (s.a. Punkt 6) fragen.
 - Auch nach der Einnahme weiterer bzw. neu verordneter Arzneimittel und dem Konsum bestimmter Nahrungs(ergänzungs)mittel muss gefragt werden. Hier muss auch die Selbstmedikation des Patienten miteinbezogen werden. Patienten müssen insbesondere auf potentiell gefährliche Wechselwirkungen mit frei verkäuflichen Schmerzmitteln wie nichtsteroidale Antirheumatika, mit Folsäure angereicherten Präparaten, Nahrungsmitteln und Alkohol hingewiesen werden.
 - Der Ausschluss der rabattvertragsbedingten Substitutionspflicht der Apotheke sollte durch Ankreuzen des Aut-idem-Feldes auf dem Rezept durch den Arzt in medizinisch begründeten Fällen in Betracht gezogen werden.
 - Die Tablettenstärke des verordneten Präparates sollte der verordneten Dosis entsprechen.
 - Patienten müssen vom Arzt darauf hingewiesen werden, die MTX-Tabletten unzerkaut, als ganze Tabletten zu schlucken. MTX-Tabletten

- dürfen weder zerkaut noch geteilt, zermörsert oder zermahlen werden.
- Bei Patienten mit einer Ernährungs-sonde oder mit Schluckstörungen sollte der Arzt Fertigspritzen zur subkutanen Anwendung verschreiben.

4.2 Handlungsempfehlungen für Apotheker und Apothekenmitarbeiter

- Der Apotheker/Apothekenmitarbeiter muss sich vor Aushändigung des MTX-Präparates vergewissern, dass dem Patienten die korrekte Einnahme bekannt ist.
- Der Apotheker/Apothekenmitarbeiter sollte den Wochentag der Einnahme, der auf der Verordnung vom Arzt vermerkt sein sollte, auf der Arzneimittelverpackung dokumentieren.
- Eine Kontrolle auf mögliche Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten sollte zusätzlich zu den Besuchen beim Arzt auch in den ausgebenden Apotheken erfolgen.
- Patienten müssen darüber informiert werden, täglich adäquate Flüssigkeitsmengen zu sich zu nehmen.
- Patienten müssen vom Apotheker darauf hingewiesen werden, die MTX-Tabletten unzerkaut, als ganze Tabletten zu schlucken. MTX-Tabletten dürfen weder zerkaut noch geteilt, zermörsert oder zermahlen werden.

- Bei Patienten mit einer Ernährungs-sonde oder mit Schluckstörungen sollte der Arzt darauf hingewiesen werden, Fertigspritzen zur subkutanen Anwendung zu verschreiben.
- Die Kommunikation mit den Verordnern erfolgt idealerweise persönlich nach Absprache.
- Die Verordner sollten bei Bedarf darauf hingewiesen werden, Präparate zu verschreiben, deren Stärke der einzunehmenden Dosis entspricht.
- Von der rabattvertragsbedingten Substitutionspflicht kann im Fall pharmazeutischer Bedenken abgesehen werden. In diesem Fall muss eine Sonder-Pharmazentralnummer (PZN) und eine handschriftliche Begründung auf dem Rezept vom Apotheker/Apothekenmitarbeiter vermerkt werden.

4.3 Handlungsempfehlungen zur Kommunikation mit Patienten und ihren Angehörigen

Vor allem Patienten in ihrer häuslichen Umgebung und/oder ggf. ihre Angehörigen/die sie betreuenden Fachpersonen müssen über die Wirkung von MTX, die Besonderheiten einer Behandlung mit MTX und die damit verbundenen Risiken in Kenntnis gesetzt werden.

Die Aufklärung der Patienten/ihrer Angehörigen und deren Einbeziehung in



die Therapieentscheidung, Therapie und Therapieüberwachung im Sinne eines kompetenten Partners sind wichtige Voraussetzungen, um die Adhärenz der Patienten zu erhöhen und Einnahmefehler zu vermeiden.

Dabei sind insbesondere folgende Informationen, Materialien und Hinweise an die Patienten und/oder ihre Angehörigen, insbesondere bei einer Neueinstellung der Patienten auf MTX, persönlich und in einer für den individuellen Patienten verständlichen Art und Weise weiterzugeben:

- ein deutlicher Hinweis auf die korrekte, nur einmal wöchentliche Einnahme von MTX,
- ein übersichtlicher Medikationsplan mit Angabe der Einzeldosis, des Dosierungsintervalls und des mit dem Patienten vereinbarten Wochentags der Einnahme von MTX,
- ein deutlicher Hinweis darauf, MTX-Tabletten nie zu teilen/zu mörsern, sondern immer als ganze Tablette zu schlucken,
- ein deutlicher Hinweis auf die notwendige ausreichende Flüssigkeitszufuhr und den Verzicht auf Alkohol während einer MTX-Therapie,
- eine umfassende Aufklärung über den möglichen Nutzen, aber auch über die Risiken und Nebenwirkungen einer MTX-Therapie, einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sowie deren Folgen,
- ein deutlicher Hinweis auf die Notwendigkeit eines engmaschigen klinischen und laborchemischen Monitorings und
- die Notwendigkeit, beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen unmittelbar einen Arzt aufzusuchen,
- der Hinweis, sich ggf. beim Richten der Tabletten von den Angehörigen/ den betreuenden Fachpersonen helfen zu lassen und
- bei Verdacht auf eine fehlerhafte Einnahme (größere Menge eingenommen/Einnahme vergessen) einen Arzt/Apotheker zu konsultieren und ggf. die Verpackung mit den entnommenen MTX-Tabletten gemeinsam zu überprüfen und die wöchentliche Einnahme retrospektiv zu plausibilisieren,
- ein deutlicher Hinweis darauf, freiverkäufliche Arzneimittel und/oder Nahrungsergänzungsmittel nie ohne Rücksprache mit einem Arzt/Apotheker zusätzlich einzunehmen und
- den Medikationsplan aktuell zu halten und bei jedem Arztbesuch und ggf. auch Apothekenbesuch vorzulegen,
- ein deutlicher Hinweis darauf, eine Schwangerschaft wirksam zu verhüten,
- eine verständliche schriftliche Patienteninformation auf Basis der Gebrauchsinformation und
- ein Behandlungsausweis, z.B. den Rheuma-Pass des Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., zur kontinuierlichen Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung durch den Patienten.

Für die Einhaltung der vorgenannten Hinweise durch die Patienten ist es von besonderer Bedeutung, dass die Patienten verstanden haben, warum ein Hinweis so und nicht anders gegeben wird. Die Patienten müssen wissen,

dass MTX bei falscher Anwendung ein hohes Risiko schwerwiegender Konsequenzen in sich birgt, bei richtiger Anwendung allerdings ein wirksamer und gut verträglicher Wirkstoff ist.

5. Handlungsempfehlungen für pharmazeutische Unternehmen

Im Einklang mit den Handlungsempfehlungen für den ambulanten wie den stationären Bereich können die pharmazeutischen Unternehmen die AMTS im Umgang mit Methotrexat (MTX) durch folgende Maßnahmen unterstützen:

- Aufbringen auffälliger Warnhinweise zur korrekten Anwendung, insbesondere der Hinweis zur einmal wöchentlichen Einnahme auf der Umverpackung und der Gebrauchsinformation
- Aufbringen eines Feldes zur Dokumentation des Wochentags der Einnahme auf der Umverpackung
- Entwicklung patientenverständlicher Gebrauchsinformationen
- sichere Vermeidung ähnlich klingender Präparatebezeichnungen sowie optisch verwechselbarer Packungsdesigns von Präparaten mit unterschiedlichen Wirkstoffen
- Verzicht auf Zierkerben in MTX-Tabletten, da diese die Teilbarkeit suggerieren
- firmenübergreifende einheitliche Farbgebung der Tabletten (z.B. Beibehaltung der substanzspezifischen Farbe gelb)
- Angebot anwenderfreundlicher Einzeldosisverpackungen, die eine vollständige Lesbarkeit der wichtigen Information zum Präparat gewährleisten

6. Was sind typische Anzeichen und Beschwerden bei einer Überdosierung von Methotrexat?

Anzeichen und Beschwerden einer Überdosierung können unter anderem sein:

- Haut- und Schleimhautläsionen, z.B. im Mund
- Husten oder Brustschmerzen
- Grippeähnliche Symptome, z.B. Fieber
- Atembeschwerden
- Übelkeit, Erbrechen



- Benommenheit, Kopfschmerz
- Gelbfärbung der Augen und/oder der Haut
- Veränderungen des Blutbildes

Wenn der Patient eine oder mehrere der oben genannten Beschwerden feststellt, sollte er umgehend mit einem Arzt oder Apotheker Kontakt aufnehmen.

Zur Prävention und Therapie toxischer Nebenwirkungen steht als spezifisches Antidot Calciumfolinat zur Verfügung. Dessen Verfügbarkeit muss durch die pharmazeutischen Unternehmen und die Apotheken sichergestellt sein. Deren Anwender sollten sich über die örtlichen und regionalen Notfalldepots Kenntnis verschaffen.

7. Literaturverzeichnis

[1] I Sinicina et al.: Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. *J Rheumatol* 32 (10), 2005; 2009-2011.

[2] A Moisa et al.: Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 156 (2-3), 2006; 154-157.

[3] I Arnet, V Bernhardt, KE Hersberger: Methotrexate intoxication: the Pharmaceutical Care process reveals a critical error. *J Clin Pharm Ther* 37 (2), 2012; 242-244.

[4] TJ Moore, CS Walsh, MR Cohen: Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health Syst Pharm* 61 (13), 2004, 1380-1384.

[5] W Harris: Methotrexate-associated medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 61 (24), 2004; 2635.

[6] M Schneider et al.: Medikamentöse Therapie. In: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.): Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie-Leitlinie. Interdisziplinäre Leitlinie – Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, 38-39.

[7] C Fiehn: Methotrexat in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 68 (9), 2009, 747-757

[8] Therapieleitlinie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/

027-020I_S2K_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2011-10_02.pdf [abgerufen am 19.02.2013])

[9] Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf [abgerufen am 19.02.2013])

[10] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Methotrexat: Hinweise zur korrekten Dosierung (<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/RI-methotrexat.html> [abgerufen am 19.02.2013])

[11] www.cirsmedical.de [abgerufen am 08.03.2013]

[12] www.jeder-fehler-zaehlt.de [abgerufen am 08.03.2013]

8. Impressum

Herausgeber

Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. (APS) und Institut für Patientensicherheit (IfPS) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Konzept und Text

Dr. Amin-Farid Aly, Berlin; Dr. Torsten Hoppe-Tichy, Heidelberg; Prof. Dr. Ulrich Jaehde, Bonn; Rebekka Lessen, Aachen; Dr. Constanze Lessing, Bonn; Dr. Andrea Liekweg, Köln; Dr. Richard Lux, Bonn; Dr. Jochen Schnurrer, Hildesheim; Dr. Tilman Schöning, Heidelberg; Dr. Oliver Schwalbe, Münster; Dr. Hanna Seidling, Heidelberg; Christina Stockmann, Bonn, und weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe Arzneimitteltherapiesicherheit des APS e.V.

Redaktion, Gesamtkoordination

Christina Stockmann, APS
E-Mail: stockmann@aps-ev.de

Layout, Satz

Jörn Möller, JM Grafik, 50678 Köln
E-Mail: mail@jmgrafik.de

Birgit Jansen, bürgie Illustration & Grafik, 50678 Köln
E-Mail: Birgit@buergie.de

Illustration

Birgit Jansen, bürgie Illustration & Grafik, 50678 Köln
E-Mail: Birgit@buergie.de

Druck

Medienzentrum Universitätsklinikum Bonn

Vertrieb

Die Printversion kann bestellt werden bei:
Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V.
c/o Institut für Patientensicherheit
der Universität Bonn
Stiftsplatz 12
53111 Bonn
Tel: +49 (0)2 28 73 83 66
Fax: +49 (0)2 28 73 83 05
info@aktionsbuendnis-patientensicherheit.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage des Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. abgerufen werden unter:

www.aktionsbuendnis-patientensicherheit.de

Stand

März 2013
1. Auflage

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Die Verwendung geschlechtsneutraler Begriffe in dieser Handlungsempfehlung umfasst grundsätzlich die weibliche und männliche Person.

www.aktionsbuendnis-patientensicherheit.de



**AKTIONSBÜNDNIS
PATIENTENSICHERHEIT**