

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus Fehlern lernen“

Versehentliche intrathekale Applikation von Vincristin

Das Vincaalkaloid Vincristin ist zugelassen zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, insbesondere hämatologischer Neoplasien (z. B. akute lymphatische Leukämie, maligne Lymphome, multiples Myelom). Als „Spindelgift“ hemmt Vincristin die Zellteilung während der Metaphase, indem es die Funktion des Spindelapparates beeinträchtigt. Ferner kann es auf andere zelluläre Prozesse einwirken, wie beispielsweise die RNA- und DNA-Synthese (1). Vincristin ist neurotoxisch. Bei intravenöser Anwendung passiert Vincristin jedoch nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke (1;2). Als häufige Nebenwirkung kann eine periphere Neuropathie auftreten (1). Aufgrund seiner ausgeprägten Neurotoxizität darf Vincristin niemals intrathekal verabreicht werden (1).

Auf die schwerwiegenden Folgen einer versehentlichen intrathekalen Applikation von Vincristin hatte die AkdÄ bereits 2005 hingewiesen (3). Aus aktuellem Anlass möchten wir erneut auf dieses vermeidbare Risiko aufmerksam machen.

Der AkdÄ wurde der Fall einer 65-jährigen Patientin gemeldet, die zur Abklärung einer Panzytopenie stationär aufgenommen wurde. Die differenzialdiagnostische Abklärung führte zur Diagnose einer blastischen, plasmazytoiden, dendritischen Zellneoplasie (BPDCN) mit kutaner und meningealer Beteiligung. Bei der BPDCN handelt es sich um eine sehr seltene, aggressiv verlaufende hämatologische Neoplasie. Da für diese Erkrankung keine Standardtherapie etabliert ist, wurde in Anlehnung an das GMALL-Elderly-Protokoll zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (4) eine chemotherapeutische Behandlung begonnen. Diese umfasste im Rahmen der Vorphase Cyclophosphamid (intravenös, Tag 3–5), Dexamethason (oral, Tag 1–5) und Methotrexat (intrathekal, Tag 1). Die Induktionsphase I sollte mit Vincristin, Idarubicin, Dexamethason und G-CSF fortgeführt werden. An Tag 7 erfolgte jedoch wegen des ZNS-Befalls zunächst eine intrathekale Dreifachtherapie (5) mit Cytarabin, Methotrexat und – vermeintlich – Dexamethason.

Als am Tag darauf (Tag 8) die intravenöse Behandlung erfolgen sollte, wurde das Fehlen der Spritze mit Vincristin bemerkt, die jedoch von der Apotheke ausgeliefert worden war. Stattdessen war eine Spritze mit Dexamethason überzählig. Offenbar war es am Vortag im Rahmen einer Verwechslung zur akzidentellen intrathekalen Applikation von Vincristin gekommen.

Trotz dann umgehend gelegter Lumbaldrainage verschlechterte sich der Zustand der Patientin. Sie entwickelte eine aufsteigende Spinalparalyse mit Atemlähmung und verstarb knapp drei Wochen nach der versehentlichen intrathekalen Injektion von Vincristin.

In der Literatur finden sich seit den 1960er Jahren zahlreiche Fallberichte zur akzidentellen intrathekalen Applikation von Vincristin, die auch bei zeitnah eingeleiteten neurochirurgischen Interventionen zumeist tödlich endeten (6–15). Die wenigen Überlebenden trugen schwere neurologische Folgeschäden davon (16–18).

Ursachen für versehentliche intrathekale Anwendungen können beispielsweise Verwechslungen mit regulär intrathekal zu verabreichenden Arzneimitteln oder eine falsche Beschriftung von Spritzen sein. Risikofaktoren sind vor allem das gleichzeitige Vorhandensein von intrathekalen und intravenösen Arzneimitteln in einem Behandlungsraum, die Verabreichung von Vincaalkaloiden in nicht spezialisierten onkologischen Abteilungen bzw. durch nicht ausreichend geschultes Personal oder die Applikation außerhalb der regulären Dienstzeiten. Wenn keine doppelte Kontrolle und keine Auszeit („Time-out“) vor intrathekalen Applikation von Arzneimitteln erfolgen, kann dies ebenfalls zu solchen Fehlern beitragen (19;20). Im vorliegenden Fall konnte durch das gleichzeitige Vorhandensein der intrathekalen Medikation und von Vincristin auf der Station die fatale Verwechslung geschehen.

Die akzidentelle intrathekale Gabe von Vincristin ist insgesamt selten. Ein solcher Fehler kann jedoch im Einzelfall desaströs oder sogar tödliche Folgen haben. Deshalb wurden von verschiedenen Autoren Maßnahmen zur Fehlervermeidung empfohlen (10;11;13;19;21–23). In Deutschland hat das Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS) im Jahr 2015 Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Vincristin zusammengestellt (*Tabelle 1*) (22).

Um das Risiko für Verwechslungen zu minimieren, sollte die Trennung von intravenös zu applizierenden Arzneimitteln von intrathekal zu verabreichenden bei Transport, Lagerung und Applikation strikt eingehalten werden (22). Bei Zubereitung von Vincristin als Kurzinfusion sind bisher keine Fälle einer akzidentellen intrathekalen Verabreichung beschrieben (19). Mehrere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Vincristin-Paravasate insgesamt selten sind und, anders als häufig befürchtet, auch bei Gabe als Kurzinfusion nicht gehäuft auftreten (21;25–27). Auf einen sicher liegenden Venenzugang ist zu achten (24). Durch Verwendung von Non-Luer-Systemen sollen Fehler aufgrund der universell konnektierbaren Luer-Systeme vermieden werden (28;29). Für die Anwendung von Vincristin sollte ein einrichtungsinternes, standardisiertes Vorgehen entwickelt werden, um das Risiko einer Fehlapplikation zu mindern. Die Empfehlungen des APS sollten hierbei berücksichtigt werden (22).

Die intrathekale Applikation (anderer) Arzneimittel ist Bestandteil verschiedener onkologischer Protokolle. Da auch sie besondere Risiken (z. B. durch versehentliche Applikation von intravenös zu applizierenden Arzneimitteln) birgt, sollten auch hierfür abteilungsinterne Standards entwickelt und dabei verfügbare Empfehlungen berücksichtigt werden (z. B. Vier-Augen-Prinzip; Time-out vor Applikation; zeitliche und räumliche Trennung von intravenösen und intrathekalen Arzneimitteln bei Transport, Lagerung und Applikation; Verwendung von Non-Luer-Anschlüssen) (22;30–32).

Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ:

Das Risiko einer akzidentellen intrathekalen Applikation von Vincristin ist gut bekannt und es gibt entsprechende Handlungsempfehlungen (22). Dennoch kam es (erneut) zu einem Todesfall aufgrund einer versehentlichen intrathekalen Verabreichung von Vincristin.

TABELLE 1

Empfehlungen zum Umgang mit Vincristin (modifiziert nach (22))

Empfehlungen für Apotheker	Plausibilitätskontrolle, Dokumentation	<ul style="list-style-type: none"> • Plausibilitätskontrolle der ärztlichen Verordnung
	Herstellung	<ul style="list-style-type: none"> • Zubereitung nach standardisiertem Verfahren, zeitnah zum geplanten Applikationszeitpunkt • Zubereitung als Kurzinfusion und nicht als Bolusspritze • eindeutige Beschriftung, Warnhinweis (z. B. „Vincristin – ausschließlich zur intravenösen Applikation“) • optische Unterscheidbarkeit von Vincristin-haltigen Zubereitungen von anderen Zubereitungen
	Lieferung	<ul style="list-style-type: none"> • zeitlich und räumlich getrennte Lieferung von intrathekal und intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln
Empfehlungen für Ärzte, Pflegepersonal	Anforderung	<ul style="list-style-type: none"> • Anforderung durch entsprechend geschulten Arzt • Patientenindividuell unter Angabe der Dosis und des vorgesehenen Applikationswegs • Anforderung als Kurzinfusion
	Aufbewahrung auf Station	<ul style="list-style-type: none"> • keine Bevorratung auf Station • Lagerung getrennt von intrathekalen Zubereitungen
	Applikation	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation durch entsprechend geschultes Personal • zeitlich und räumlich getrennte Applikation von intrathekal und intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln • Gabe während regulärer Arbeitszeit • Applikation als Kurzinfusion • sicher liegender Venenzugang

Vincristin muss **ausschließlich intravenös** und darf niemals intrathekal verabreicht werden. Neben der konsequenten zeitlichen und räumlichen Trennung von intravenös und intrathekal zu applizierenden Arzneimitteln kann die generelle Bereitstellung und Applikation von Vincristin als Kurzinfusion risikomindernd wirken. Für die Anwendung von Vincristin sollte ein abteilungsinterner Standard etabliert werden. Dabei sollten auch die Empfehlungen des Aktionsbündnisses Patientensicherheit (je nach lokalen Gegebenheiten) berücksichtigt werden (22).

Die intrathekale Anwendung von (anderen) Arzneimitteln sollte nur mit äußerster Sorgfalt und unter Berücksichtigung verfügbarer Empfehlungen durchgeführt werden (22;30–32).

Die AkdÄ erfasst und bewertet Medikationsfehler (33), um ggf. risikomindernde Maßnahmen zu initiieren. Wir bitten um Meldung von Medikationsfehlern und anderen Nebenwirkungen, um weitere Erkenntnisse zum Risikoprofil von Arzneimitteln zu gewinnen.

Literatur

1. Teva GmbH: Fachinformation „Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung“. Stand: März 2011.
2. Kellie SJ, Barbaric D, Koopmans P et al.: Cerebrospinal fluid concentrations of vincristine after bolus intravenous dosing: a surrogate marker of brain penetration. *Cancer* 2002; 94: 1815–1820.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Vincristin: Tödliche Zwischenfälle nach versehentlicher intrathekaler Gabe. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A 1615.
4. Goekbuget N, Beck J, Brüggemann M et al.: Moderate Intensive Chemotherapy Including CNS-Prophylaxis with Liposomal Cytarabine Is Feasible and effective in Older Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of a Prospective Trial From the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2012; 120 (ASH Annual Meeting Abstracts): Abstract 1493.
5. Gökbüget N, Baldus C, Brüggemann M et al.: DGHÖ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.): Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), C91.00: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aku-te-lymphatische-leukaemie-all/@view/html/index.html> (letzter Zugriff: 28. Februar 2018). Stand: Februar 2018.
6. Schochet SS, Jr., Lampert PW, Earle KM: Neuronal changes induced by intrathecal vincristine sulfate. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968; 27: 645–658.
7. Slyter H, Liwnicz B, Herrick MK, Mason R: Fatal myeloencephalopathy caused by intrathecal vincristine. *Neurology* 1980; 30: 867–871.
8. Gaidys WG, Dickerman JD, Walters CL, Young PC: Intrathecal vincristine. Report of a fatal case despite CNS washout. *Cancer* 1983; 52: 799–801.
9. Williams ME, Walker AN, Brackowski JP et al.: Ascending myeloencephalopathy due to intrathecal vincristine sulfate. A fatal chemotherapeutic error. *Cancer* 1983; 51: 2041–2047.
10. Fernandez CV, Esau R, Hamilton D et al.: Intrathecal vincristine: an analysis of reasons for recurrent fatal chemotherapeutic error with recommendations for prevention. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 587–590.
11. Dettmeyer R, Driever F, Becker A et al.: Fatal myeloencephalopathy due to accidental intrathecal vincristin administration: a report of two cases. *Forensic Sci Int* 2001; 122: 60–64.
12. Alcaraz A, Rey C, Concha A, Medina A: Intrathecal vincristine: fatal myeloencephalopathy despite cerebrospinal fluid perfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 557–561.
13. Hennipman B, de Vries E, Bokkerink JP et al.: Intrathecal vincristine: 3 fatal cases and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 816–819.
14. D'Addario A, Galuppo J, Navari C et al.: Accidental intrathecal administration of vincristine. *Am J Forensic Med Pathol* 2010; 31: 83–84.
15. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Wongchanchailert M: Two Fatal Cases of Accidental Intrathecal Vincristine Administration: Learning from Death Events. *Chemotherapy* 2016; 61: 108–110.
16. Dyke RW: Treatment of inadvertent intrathecal injection of vincristine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1270–1271.
17. Michelagnoli MP, Bailey CC, Wilson I et al.: Potential salvage therapy for inadvertent intrathecal administration of vincristine. *Br J Haematol* 1997; 99: 364–367.
18. Al Ferayn A, Russell NA, Al Wohaibi M et al.: Cerebrospinal fluid lavage in the treatment of inadvertent intrathecal vincristine injection. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 87–89.
19. Grissinger M: Death and Neurological Devastation From Intrathecal Vinca Alkaloids. *P* 2016; 41: 464–525.
20. Gilbar PJ: Intrathecal chemotherapy: potential for medication error. *Cancer Nurs* 2014; 37: 299–309.
21. Gilbar P, Chambers CR, Larizza M: Medication safety and the administration of intravenous vincristine: international survey of oncology pharmacists. *J Oncol Pharm Pract* 2015; 21: 10–18.
22. Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V.: Handlungsempfehlung: Intravenöse Applikation von Vincristin sicherstellen: http://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/08/APS_HE_Vincristin.pdf (letzter Zugriff: 10. Januar 2018). Berlin, Dezember 2015.
23. World Health Organization: Information Exchange System: Alert No. 115: Vincristine (and other vinca alkaloids) should only be given intravenously via a minibag: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_115_vincristine.pdf (letzter Zugriff: 20. Februar 2018). Genf, 18. Juli 2007.
24. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/054OL: 11. Paravasate: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=95&type=0> (letzter Zugriff: 20. Februar 2018). April 2017; 326–347.
25. Gilbar PJ, Carrington CV: The incidence of extravasation of vinca alkaloids supplied in syringes or mini-bags. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12: 113–118.

26. Nurgat ZA, Smythe M, Al-Jedai A et al.: Introduction of vincristine mini-bags and an assessment of the subsequent risk of extravasation. *J Oncol Pharm Pract* 2015; 21: 339–347.
27. Institute for Safe Medication Practices (ISMP): Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals: Frequently Asked Questions: <http://www.ismp.org/Tools/BestPractices/faq/FAQ-BP1.pdf> (zuletzt geprüft: 10. Januar 2018). Horsham, Oktober 2014.
28. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Umstellung von einheitlichen „Luer-Konnektoren“ auf spezifische Konnektoren für verschiedene Anwendungsgebiete, um Verwechslungen vorzubeugen. *AkdÄ Drug Safety Mail* 2017–03 vom 24. Januar 2017.
29. Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V.: Hilfestellung zur Umstellung von Luer-Verbindern auf neue verwechslungssichere Verbindern: http://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/08/APS-HE_LUER-Verbinder_lang-1.pdf (letzter Zugriff: 10. Januar 2018). 1. Auflage; Berlin, Dezember 2016.
30. The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust: Intrathecal Cytotoxic Chemotherapy (ITC) Policy: <http://www.newcastle-hospitals.org.uk/IntrathecalCytotoxicChemotherapyPolicy201712.pdf> (letzter Zugriff: 20. Februar 2018). Version 4; 7. Dezember 2017.
31. National Cancer Control Programme: Guidance on the Safe Use of Intrathecal Chemotherapy in the Treatment of Cancer: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/safetyreview/itcguidance.pdf> (letzter Zugriff: 20. Februar 2018). Oncology Medication Safety Review. Implementation Resources. Rec. 71 Intrathecal Policies. 2. Dezember 2016.
32. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines for the Safe Prescribing, Dispensing and Administration of Cancer Chemotherapy: https://www.cosa.org.au/media/1093/cosa_guidelines_safeprescribingchemo2008.pdf (letzter Zugriff: 20. Februar 2018). November 2008.
33. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Nebenwirkungen durch Medikationsfehler. *Dtsch Arztebl* 2016; 113: A 1948–1950.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de

BUNDESÄRZTEKAMMER

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntgaben

Technische Anlage

Hinweise und Empfehlungen zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis¹

In der Ausgabe 10/2018 des Deutschen Ärzteblattes sind die „Hinweise und Empfehlungen zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis“ veröffentlicht worden (<http://daebl.de/YC26>). Diese -von den gesetzlichen Anforderungen abgeleiteten- Hinweise und Empfehlungen sollen mit der Technischen Anlage¹ in kompakter und weitgehend allgemein verständlicher Form überblicksartig um die ggf. zu tätigen Sicherheitsmaßnahmen ergänzt und konkretisiert werden.

Die Technische Anlage im Internet:
<http://daebl.de/MA27>

¹ vorläufig überarbeitete und an die DSGVO angepasste Fassung

„5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“

18.–19. Oktober 2018, Berlin

Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit, veranstaltet von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Kongressort: Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58/59, 10117 Berlin

Die Hauptthemen sind:

- 10 Jahre Aktionsplan AMTS: Erfolge und Perspektiven
- Interprofessionelle Zusammenarbeit als Schlüssel zu mehr AMTS?
- Medikationsplan: Forschungsprojekte, Status quo und Ausblick
- Nebenwirkungen durch Medikationsfehler
- AMTS in der Pädiatrie und Geriatrie
- AMTS in Therapieleitlinien
- Innovationsfonds – Untersuchungen zur AMTS

Fortbildungspunkte sind bei der Ärzte- und der Apothekerkammer Berlin beantragt.

Weitere Informationen finden Sie unter:
<http://www.patientensicherheit2018.de>

32. Mediweek Davos, Sommerseminarwoche

2. bis 6. Juli 2018 im Kongresszentrum Davos, Schweiz

Weiter- und Fortbildungsseminare der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin (SGIM) 2018

Die zuständigen Ärztekammern anerkennen die Fortbildungspunkte. In Deutschland und Österreich praktizierende Ärzte erhalten die Bestätigung nach Vorlage der Bescheinigung.

Wissenschaftliche Gestaltung/Kongressleitung:

Prof. Dr. Edouard Bategay, Prof. Dr. Cornel Sieber, Prof. Dr. Thomas F. Lüscher, Dr. Christian Buol, Dr. Walter Kistler, Dr. Gerd Stuckmann

Programm:

Allgemeine Innere Medizin, Diabetologie, Hepatologie, Rheumatologie, Onkologie, Infektiologie, etc.

Anmeldung und Auskünfte:

Destination Davos Klosters, Davos Congress, Talstraße 41, CH-7270 Davos Platz
Telefon: +41 (0)81 415 21 60, Fax: +41 (0)81 415 21 69
www.mediweekdavos.ch, E-Mail: info@davoscongress.ch