

Medikationsfehler und das „Schweizer Käse“-Modell: schwerwiegende Verwechslung

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines 15-jährigen Patienten berichtet, der zur Behandlung einer Tonsillopharyngitis mit Halsschmerzen, Rhinitis, Husten und Fieber Cefaclor (CEC®) vom Hausarzt verordnet bekommt. Anamnestisch sind keine weiteren Erkrankungen bekannt. Etwa zwei Wochen später stellt sich der Junge erneut vor mit persistierenden Halsschmerzen, Abgeschlagenheit und weiter bestehendem Fieber. Der Test auf Influenza A fällt positiv aus. Es wird eine symptomatische Therapie mit Schmerzmittel, Hustensaft und Vitaminpräparaten (B12, C, D) angesetzt. Nach einer weiteren Woche kommen zum weiterhin hohen Fieber Synkopen, Petechien und Blutblasen enoral bei reduziertem Allgemeinzustand dazu. In der Notfallambulanz wird die Verdachtsdiagnose einer Epstein-Barr-Virus-Infektion gestellt und der Patient mit dem Zielauftrag einer serologischen Diagnosesicherung an den Hausarzt zurücküberwiesen. Zwei Tage später zeigen sich in der vom Hausarzt angesetzten Blutuntersuchung eine ausgeprägte Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie und Neutropenie. Im Krankenhaus erfolgt eine umfangreiche Diagnostik und Therapie, u. a. mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie Immunglobulinen. Zudem werden mehrere Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Aufgrund der anhaltenden Trizytopenie und Verdacht auf Leukämie wird eine Knochenmarkpunktion angesetzt, die eine komplette Aplasie des Knochenmarks ergibt. Bei der Befundbesprechung mit der Familie werden mögliche Ursachen der Aplasie angesprochen. Der Vater des Patienten berichtet von der Einnahme von Vitaminen und einem „Antibiotikum“. Er zeigt ein Handyfoto, auf dem das vermeintliche Antibiotikum zu sehen ist: Es handelt sich um Cecenu® mit dem Wirkstoff Lomustin (1).

Medikationsfehler

Es stellt sich also heraus, dass statt Cefaclor (CEC®) fälschlicherweise das Zytostatikum Lomustin (Cecenu®) eingenommen wurde mit der Folge einer ausgeprägten sekundären Knochenmarkaplasie. In der ärztlichen Praxisverwaltungssoftware (PVS) sowie im Warenwirtschaftssystem der Apotheke (z. B. Lauer-Taxe) werden CEC® und Cecenu® aufgrund der alphabetischen Anordnung direkt untereinander dargestellt. Cecenu® wurde versehentlich statt CEC® verordnet und in der Apotheke auch abgegeben. Der Patient nahm wie verordnet 3 x täglich eine Kapsel für 7 Tage ein. Damit ergibt sich eine kumulative Dosierung von 430 mg/m² Körperoberfläche in 7 Tagen, was auch bei korrekter Indikation überdosiert wäre: Die reguläre Dosierung in onkologischen Indikationen beträgt 70–100 mg/m² Körperoberfläche alle 6 Wochen. Bei dem Medikationsfehler erhielt der Junge 800 mg Lomustin in 1 Woche, die übliche Dosis wäre bei dem Körpergewicht des Jungen 2 mg/kg entsprechend 144 mg in 6 Wochen gewesen.

Dicheva-Radev, S.

Köberle, U.

Vogt, B.

Lindner, O.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Lindner O, Rotari N, Yoshimi A, Niemeyer CM, Hettmer S. Case Report: Lomustine overdose in a 15-year-old, healthy adolescent-a prescription failure. *Front Pediatr* 2024; 12:1339597. doi: 10.3389/fped.2024.1339597.

Arzneimittel

Lomustin ist ein Alkylanz und führt zu Quervernetzungen zwischen den Einzelsträngen der DNA. Die Replikation wird gehemmt und die DNA- und Proteinbiosynthese gestört. Dadurch kommt es zur Inhibierung des Zellwachstums und zur Apoptose. Lomustin wird in Kombinationstherapie eingesetzt zur Therapie von Hirntumoren und Hirnmetastasen anderer Tumoren, von bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierten, malignen Melanomen), von kleinzelligen Bronchialkarzinomen und bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. Die Einnahme erfolgt als **einzelne orale Dosis** (70–100 mg/m² Körperoberfläche = 1,6–2,3 mg/kg Körpergewicht) **alle 6 Wochen**. Patienten müssen laut Fachinformation ausdrücklich darauf hingewiesen sowie angewiesen werden, keine höheren Dosen als die vom Arzt empfohlene Dosis einzunehmen (2).

2 medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation "Cecenu 40 mg Kapseln"; Januar 2024.

„Schweizer-Käse“-Modell

Der englische Psychologe James Reason entwickelte in den 1990er das *Swiss Cheese Model of System Accidents* (3, 4). Das „Schweizer-Käse“-Modell beschreibt, dass aus einer Gefahrensituation nur dann ein Unfall oder ein unerwünschtes Ereignis entstehen kann, wenn die dazwischen liegenden Sicherheitsbarrieren (Menschen, technische Vorrichtungen, Kontrollstellen) versagen. Jede Barriere entspricht im Modell einer Käsescheibe. Versagt eine Sicherheitsbarriere, entsteht ein „Loch“ (ähnlich dem Schweizer Käse). Wenn mehrere Barrieren versagen und die einzelnen „Löcher“ dann in einer Achse liegen, ist ein „Durchrutschen“ eines Fehlers möglich – eventuell mit erheblichen Konsequenzen. Die „Löcher“ entstehen durch aktives und latentes Versagen, werden durch beitragende Faktoren beeinflusst und sind außerdem „dynamisch“, d. h. sie öffnen, schließen oder verschieben sich über die Zeit (Abbildung 1).

3 Reason J. Understanding adverse events: human factors. *Qual Health Care* 1995; 4(2):80–9. doi: 10.1136/qshc.4.2.80.

4 Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320(7237):768–70. doi: 10.1136/bmj.320.7237.768.

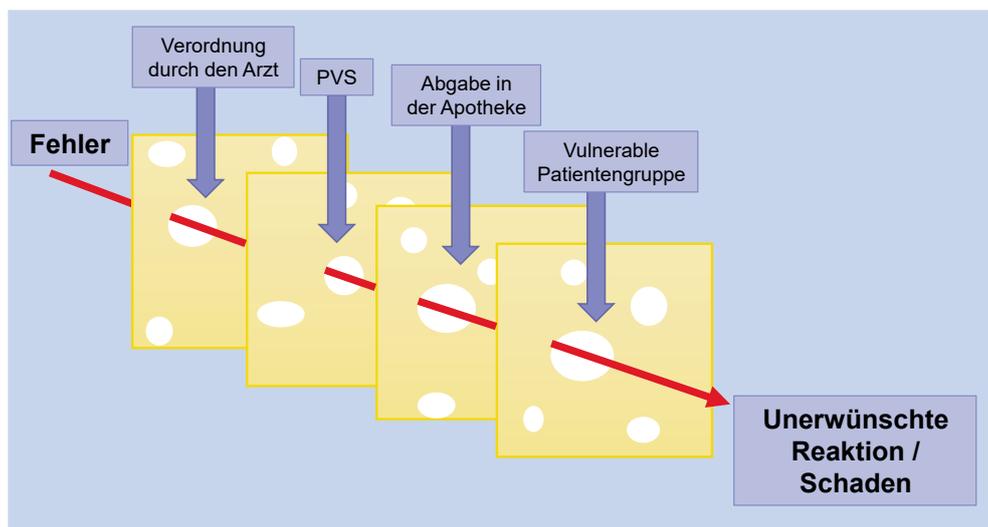


Abbildung 1: Schematische Darstellung des „Schweizer-Käse“-Modells: Barrieren und Sicherheitsvorkehrungen (dargestellt als Käsescheiben) können versagen und „Löcher“ entstehen lassen, die von einer Unfallflugbahn eines Fehlers (hier roter Pfeil) durchdrungen werden, wenn sie in einer Achse liegen (modifiziert nach (4)).

Anhand dieses Modells lassen sich folgende Schritte im Medikationsprozess und Sicherheitsbarrieren feststellen, bei denen Fehler aufgetreten sind, die durch die nachgeschalteten Sicherheitsmechanismen nicht aufgefangen werden konnten:

Verordnung durch den Arzt:

Bei der Verordnung wird versehentlich das falsche Arzneimittel rezeptiert: Cecenu® statt CEC®.

Auswahl des Arzneimittels in der Praxisverwaltungssoftware (PVS):

Im Verordnungsmenü der ärztlichen PVS werden die Arzneimittel alphabetisch gemäß des Fertigarzneimittelnamens und nicht nach Wirkstoffbezeichnung an erster Stelle aufgeführt. Der enthaltene Wirkstoff wird nicht automatisch auf der obersten Bedienungsfläche angezeigt.

Abgabe in der Apotheke:

In der Apotheke erfolgt die Abgabe des verordneten Cecenu®. Die Angabe der Diagnose auf dem Rezept ist bis auf wenige derzeit geltende Ausnahmen nicht verpflichtend, dies erschwert aber die kritische Prüfung der Plausibilität der Verordnung seitens der Apotheke. Aus diesem Grund ist es anzunehmen, dass die offensichtlich falsche Dosierung (1–1–1) nicht bemerkt bzw. nicht hinterfragt wird.

Patient: Vulnerable Patientengruppe (Kinder und Jugendliche, Menschen mit Migrationsgeschichte)

Beim jugendlichen Patienten und seiner Familie besteht eine Sprachbarriere, die die Kommunikation erschwert. Dies ist möglicherweise auch der Grund, warum die Gebrauchsinformation des Arzneimittels den Patienten bzw. die Eltern nicht „alarmiert“.

Notfallambulanz:

Bei der erstmaligen Vorstellung in der Notfallambulanz fällt die Einnahme von Lomustin als vermeintliches Antibiotikum nicht auf, obwohl sie von den Eltern angegeben wird. Es erfolgt zudem keine Blutbilduntersuchung trotz bereits bestehender Petechien und Blutblasen enoral und hohem Fieber.

Fazit

Schwerwiegende Medikationsfehler werden wie im vorliegenden Fall häufig von einer ungünstigen Aneinanderreihung mehrerer ursächlicher Handlungen und Faktoren bedingt.

Um Verwechslungen bei der Verordnung zu vermeiden, könnten zukünftig automatische Sicherheitskontrollen in die ärztliche PVS integriert werden, die bei ausgewählten, kritischen Arzneimitteln auf fehlende Plausibilität der Verordnung hinweisen. Zudem wäre es sinnvoll, vermehrt Wirkstoffverordnungen auszustellen, um Verwechslungen mit sogenannten „Sound-alikes“ vorzubeugen.

Apothekerinnen und Apotheker müssen die Plausibilität jeder Verordnung vor Abgabe aktiv überprüfen (siehe Seitenrand). Bei Verständigungsproblemen wie z. B. Sprachbarriere sollten Hilfsmittel in die Beratung einbezogen werden (Übersetzungsprogramme, Informationen in anderen Sprachen, gebildete, auf Patientenverständlichkeit geprüfte Einnahmeanleitungen).

Kinderformularium.DE

Bei pädiatrischen Patienten ist die Behandlung mit Arzneimitteln oft anders gelagert als bei Erwachsenen. Deswegen wurde u. a. ein spezielles Arzneimittelinformationssystem für Kinder und Jugendliche entwickelt (www.kinderformularium.de), in dem neben den für Kinder zugelassenen Dosierungen der Wirkstoffe auch evidenzbasierte Dosisangaben für eine sinnvolle Off-Label-Anwendung bei Kindern zu finden sind. Die Evidenz ist hinterlegt, damit pädiatrische Patienten dem Stand der Wissenschaft entsprechend sicher und wirksam behandelt werden können. Das Projekt wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit im Rahmen des [Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland](#) entwickelt und wird aktuell durch die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) und Spenden finanziell unterstützt.

Orale Tumorthapeutika, wie Lomustin-haltige Arzneimittel, kommen immer häufiger zur Anwendung in onkologischen Indikationen und ermöglichen die Therapie zu Hause. Bei Oralien besteht aber je nach verfügbarer Packungsgröße und Primärverpackung (z. B. Plastikdose versus Blister) durchaus ein Risiko einer akzidentellen Überdosierung mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen (5–7). Zudem ist die besondere Therapierichtung nicht immer auf Anhieb auf der äußeren Umhüllung der Arzneimittel erkennbar.

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen finden sich einige Meldungen zu Medikationsfehlern unter Lomustin wieder (Stand: 12.03.2024): 23 Meldungen zu Überdosierung, 6 Meldungen zu falschem Dosierintervall/Einnahmeschema sowie zwei Meldungen zur Verabreichung einer inkorrekten Dosis (www.adrreports.eu). Die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen erlaubt zwar keinen direkten Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit von Medikationsfehlern, weist aber darauf hin, dass bei der Anwendung Probleme auftreten können. Daher sollten auch bei Lomustin zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen erwogen werden, um die potenziellen Risiken zu verringern. Denkbar wären die Anpassung des Packungsdesigns (z. B. Aufschrift „Zytostatikum“, Verblisterung statt Plastikbehälter mit Schraubverschluss) sowie die Reduktion der Packungsgröße oder die Einführung von Schulungsmaterial für Patienten. Auch sollte bei der Benennung von Fertigarzneimitteln zukünftig verstärkt auf sogenannte „Sound-alikes“ und „Look-alikes“ geachtet werden, um Verwechslungen vorzubeugen.

Von besonderer Relevanz erscheint, Medikationsfehler offen zu diskutieren und im Sinne einer konstruktiven Fehlerkultur darüber zu berichten, um die Arzneimitteltherapiesicherheit und dadurch die Patientensicherheit zu erhöhen. Verdachtsfälle von Medikationsfehlern und Nebenwirkungen sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Vitamin-D3-Überdosierung bei einem Säugling. Dtsch Arztlbl 2022; 119:A 1486-1487.

6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Drug Safety Mail: Überdosierung von Methotrexat durch versehentliche tägliche anstatt wöchentliche Gabe; 2023. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arnzeimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2023-50>.

7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Akzidentelle Überdosierung von Colchicin mit Todesfolge. Dtsch Arztlbl 2017; 114(4):A 184-185.

Apothekerinnen und Apotheker sind nach § 20 Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO) verpflichtet, Information und Beratung über Arzneimittel insbesondere zu Aspekten der Arzneimittelsicherheit anzubieten. Enthält eine Verschreibung einen für den Abgebenden erkennbaren Irrtum oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist (§ 17 ApoBetrO).

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin
stanislava.dicheva-radev@baek.de

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

Dipl.-Pharm. Birgit Vogt, MSc, Berlin

Dr. med. Ole Lindner, Freiburg

Prof. Dr. med. Wolfgang Rascher, Erlangen