

Handlungsempfehlung für die sichere Anwendung von Mischinfusionen

Im Rahmen der Maßnahme 35 aus dem 5. Aktionsplan AMTS 2021-2024:
Sichere Anwendung von Mischinfusionen: **Erhebung** zu üblichen
Mischinfusionen und **Überprüfung auf pharmazeutische** und
pharmakologische Eignung sowie **Ableitung von Empfehlungen**

Stand 06.09.2024

Version 11

Inhaltsverzeichnis

I.	HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG.....	1
II.	ANWENDUNGSBEREICH UND ZIELGRUPPE.....	5
III.	EMPFEHLUNGEN.....	5
IV.	LITERATUR.....	8
V.	ANHANG 1.....	10
VI.	ANHANG 2.....	11

I. Hintergrund und Zielsetzung

In bestimmten Versorgungssituationen kann die intravenöse oder subkutane Applikation mehrerer Arzneistoffe in Form einer Mischinfusion sinnvoll sein. Die Effektivität der angewendeten Arzneimittel kann verbessert und teilweise durch synergistische Wirkung die Dosis der Einzelkomponenten und damit deren Toxizität reduziert werden (Dickman & Schneider, 2016; Nestor et al., 2022). Die Kombination mehrerer Arzneistoffe kann helfen, Flüssigkeitsvolumen zu sparen und die Behandlung der Patient:innen zu erleichtern (Dickman & Schneider, 2016). Gleichzeitig besteht das Risiko, dass sich die Arzneistoffe in der Mischinfusion in ihrer Wirkung abschwächen oder sogar inaktivieren (Greger & Schwenker, 1995). Die verminderte Wirkung der einzelnen Arzneistoffe kann dabei Folge der Inkompatibilität (Unverträglichkeit) und / oder Instabilität der Mischinfusion sein. Unter Inkompatibilität wird die Unverträglichkeit zwischen zwei oder mehreren Arzneistoffen / Wirkstoffen verstanden, die potenziell zu einer negativen Beeinflussung der Wirkung oder Qualität führt. So können physikalische Inkompatibilitäten zur Bildung von Partikeln und Niederschlägen oder nichtsichtbaren, schädlichen Reaktionsprodukten führen, die die Patient:innen gefährden können (Newton, 2009; Rémi, 2017). Darüber hinaus sind eine unzureichende Symptomkontrolle, die Applikation zu großer Arzneistoffmengen und damit höhere Kosten beschrieben (LMU Kompetenzzentrum Palliativpharmazie, 2023; Rose & Currow, 2009). Bei der Anwendung einer Mischinfusion sind zudem rechtliche Aspekte zu beachten. Gemäß dem 5. Aktionsplan Arzneimitteltherapiesicherheit sollen spezifische Handlungsempfehlungen für die sichere Anwendung von Mischinfusionen erstellt werden (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2021).

Ziel der Handlungsempfehlung ist es, die sichere Anwendung von medizinisch notwendigen Mischinfusionen, zu fördern. Hierzu wurden die bekannten Risiken identifiziert und Strategien zur Risikominimierung und Empfehlungen zur Anwendung formuliert, die in der klinischen Praxis als Hilfestellung Verwendung finden können. Hierbei wurden insbesondere die Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit inkl. des therapeutischen Nutzens, die pharmazeutische Plausibilität, und die einwandfreie Qualität der Mischinfusion berücksichtigt.

Unter gemeinsamer Federführung des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA) und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e.V. (DKG) wurde gemeinsam mit Vertreter:innen aus der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI) und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) in 5 Workshops dieser Bericht und die Empfehlungen zusammengetragen.

Teilnehmende der Expert:innengruppe (alphabetisch sortiert nach Nachnamen)

Acikgöz, Özlem (DKG)
 Boldt, Kerstin (DKG) Koordination
 Grabenhorst, Ulrich (DGP)
 Hach, Michaela (DGP)
 Hilgarth, Heike (ADKA) Koordination
 Kaltwasser, Arnold (DIVI)
 Krämer, Irene (ADKA)
 Meyn, Damaris (ADKA)
 Rémi, Constanze (DGP)
 Riessen, Reimer (DIVI)

Einsatz von Mischinfusionen in den verschiedenen Bereichen der Versorgung

Wie eine nicht systematische Literatursuche vermuten lässt, besteht die medizinische Notwendigkeit für Mischinfusionen insbesondere in der Palliativversorgung, der Schmerztherapie (insbesondere regionale und rückenmarksnahe Verfahren) sowie bei der parenteralen Ernährung. In diesen Bereichen wurden von der Expert:innengruppe relevante Publikationen zu Art, Häufigkeit sowie zur Kompatibilität und Stabilität eingesetzter Mischinfusionen identifiziert. Es wird darauf hingewiesen, dass die Übertragbarkeit publizierter Untersuchungsergebnisse auf eine in Frage stehende Mischinfusion geprüft werden kann, aber wegen unterschiedlicher Zusammensetzung, unterschiedlicher eingesetzter Fertigarzneimittel und unterschiedlicher Konzentrationen oft nicht gegeben ist.

Palliativversorgung

Auswahl an Literaturstellen: Al-Tannak et al. (2012); Braun (2011); Costello et al. (2008); Destro et al. (2012); Espinosa- Bosch et al. (2022); Espinosa-Bosch et al. (2018); Fusi-Schmidhauser et al. (2016); Schrijvers et al. (1998); Vermeire and Remon (1999)

Im **Bereich der Palliativversorgung** berichtet eine 2006 in Deutschland durchgeführte Umfrage, dass 62% (135/218) der befragten Einrichtungen (74%, [64/87] der Palliativstationen, 64% [62/97] der stationären Hospize, 26% [9/34] der onkologischen Kliniken) zur Symptomkontrolle regelmäßig Arzneistoffe für die subkutane Gabe mischen (Braun, 2011). Mehrheitlich (63%) bestehen diese Mischungen aus weniger als drei Arzneimitteln, wohingegen Mischungen von 3-6 Arzneimitteln weniger häufig (26%) und „so viel wie nötigen Arzneimitteln“ selten (10%) eingesetzt werden. Die häufigsten benannten Mischungen sind Morphin / Haloperidol, Morphin / Butylscopolamin, Morphin / Midazolam und Metamizol / Butylscopolamin. Als Gründe für den Verzicht auf Mischinfusionen wurden unzureichende Kompatibilitätsdaten (19%), fehlende Zustimmung des Arztes (10%) und die Furcht vor einem Wirkungsverlust der Mischungen (8%) angegeben. Auch wird herausgestellt, dass die subkutane Applikation und auch die Mischung der Arzneimittel häufig nicht der Zulassung entspricht.

Häufig in der Palliativmedizin eingesetzte Mischinfusionen, deren Eignung für die subkutane Gabe sowie Angaben zur Stabilität und Kompatibilität finden sich in neueren Publikationen (Dickman & Schneider, 2016; Espinosa- Bosch et al., 2022)

Schmerztherapie (insbesondere regionale und rückenmarksnahe Verfahren) / Anästhesie/ Intensivmedizin

Auswahl an Literaturstellen: Destro et al. (2012); Espinosa- Bosch et al. (2015); Goerenc et al. (2015); Koller et al. (2020); Lara-Cátedra et al. (2023); Müller et al. (2011); Nestor et al. (2022); Tauste-Hernandez et al. (2021)

Im **Bereich der Anästhesie / Intensivmedizin** wird die Mischung von Lokalanästhetika miteinander und mit anderen Arzneistoffen (z.B. Epinephrin, Ketamin, Korticosteroide, Midazolam) angewendet, um einen schnellen Wirkungseintritt und verlängerte Wirkung zu erreichen (Nestor et al., 2022). Der Einsatz von Mischungen wird aufgrund fehlender Angaben zur Kompatibilität und chemisch-physikalischen Stabilität sowie der Anwendung außerhalb der Zulassung auch als kritisch angesehen (Abrolat et al., 2018). Für die postoperative Akutschmerztherapie in Form der Epidural- oder Peridural-Analgesie sind binäre Mischinfusionen aus Bupivacain oder Ropivacain und Fentanyl oder Sufentanil etabliert. Durch Zugabe von Epinephrin entstehen ternäre Mischinfusionen zur kontinuierlichen Applikation. In der Akutschmerztherapie werden auch Mischinfusionen aus Opioiden mit nicht-steroidalen Analgetika angewendet. Eine spanische Übersichtsarbeit berichtet von 137 verschiedenen Kombinationen mit zwei (41%), aber auch mit drei (38%), vier (15%) und fünf (6%) Arzneimitteln (Lara-Cátedra et al., 2023). Die am häufigsten genannten Kombinationen waren Morphin / Midazolam / Butylscopolamin (7%), Fentanyl / Levobupivacain (6%), Morphin / Midazolam (5%) und Fentanyl / Ropivacain (5%). Es wurde eine hohe Variabilität der Konzentrationen, sowie unterschiedliche Volumina und Trägerlösungen beobachtet (Lara-Cátedra et al., 2023). Zur Kompatibilität und Stabilität ausgewählter Mischinfusionen liegen internationale Publikationen vor (z.B. Brodner et al. (2002); Destro et al. (2012);

Espinosa- Bosch et al. (2015, 2022); Fusi-Schmidhauser et al. (2016); Lin et al. (2020); Nestor et al. (2022); Oster Svedberg et al. (2002); Priston et al. (2004)). Untersuchungen zur Kompatibilität und Stabilität von Mischinfusionen zur Akutschmerztherapie sind auch Gegenstand von Publikationen aus deutschen Krankenhausapotheken, hier wird zu Opioid-Metamizol-Mischungen und zu Kombinationen aus Sedativa und Analgetika berichtet (Knudsen et al., 2014; Koller et al., 2020; Müller et al., 2011).

Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung

Auswahl an Literaturstellen Boullata et al. (2022); Cardona et al. (2013); Farhan et al. (2023); Tomczak et al. (2019); Trissel et al. (1999).

Mischinfusionen **zur parenteralen Ernährung** sind komplex aus Makronährstoffen (Aminosäuren, Kohlenhydrate, Fette) und Mikronährstoffen (Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine) zusammengesetzt. Bevorzugt sollten standardisierte Ernährungslösungen, zugelassen als Zweikammerbeutel (ohne Fett) oder Dreikammerbeutel (mit Fett) angewendet werden. Die Zugabe von Vitaminen und Spurenelementen zu den Ernährungslösungen ist entsprechend der Zulassung möglich. Patientenindividuelle Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung (beispielsweise für pädiatrische Intensivpatienten) aber auch standardisierte All-in-two und All-in-one Mischinfusionen (ohne Zulassung) sollen im planbaren Regelfall von pharmazeutischem Personal unter geeigneten Bedingungen in der zuständigen (Krankenhaus-)Apotheke hergestellt werden. Die Kompatibilität und Stabilität der verordneten Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung muss von der verantwortlichen Apothekerin bzw. dem Apotheker geprüft werden. Besonders zu beachten sind mögliche Inkompatibilitäten von mehrwertigen Kationen (Calcium-, Magnesium-Kationen, Spurenelemente) mit Phosphatanionen sowie mit den Lipidtröpfchen. Valide Informationen zur Kompatibilität und Stabilität ausgewählter Mischinfusionslösungen zur parenteralen Ernährung finden sich in der Fachliteratur (Boullata et al., 2022; Cardona et al., 2013; Farhan et al., 2023; Tomczak et al., 2019; Trissel et al., 1999). Von der Zumischung weiterer Arzneistoffe ist aus Vorsichtsgründen abzuraten (Boullata et al., 2022; Garcia et al., 2021; Trissel et al., 1999). Dies gilt auch für Heparin. Die Untersuchungsergebnisse für Zumischungen von Arzneistoffen und auch Infusionsmischungen im Infusionszubehör gelten für die untersuchten Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung und sind nicht zweifelsfrei übertragbar.

Begrifflichkeiten

Die folgenden Definitionen für Mischinfusionen werden durchgehend für dieses Dokument zugrunde gelegt.

Der Begriff „**Mischinfusion**“ ist in der medizinischen und pharmazeutischen Gesetzgebung nicht definiert (Wolf, 2018). Die Mischinfusion ist in der Regel eine Arzneimittelherstellung. Das wird auch in der Abgrenzung zur Rekonstitution¹ oder der Verdünnung entsprechend der Herstellerinformation deutlich (vgl. Stebner (2020); §4 Abs 31 AMG). In der Auslegungshilfe der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) werden Mischinfusionen wie folgt beschrieben: „Mischinfusion sind Parenteralia, die in aseptischer Herstellung aus mehreren sterilen Komponenten „zusammengefügt“ werden“. Im klinischen Alltag wird der Begriff Mischinfusion verstanden als die Mischung zweier oder mehrerer steriler (Fertig-) Arzneimittel und anschließender Applikation aus dem gleichen Infusionsbehältnis. (<https://www.zlg.de/arzneimittel/service/dokumente>, p. vgl. S. 30)

Mischinfusion/Mischinjektion (vgl. englisch: drug mixture, admixture)

Infusionslösung oder Injektionslösung, die durch Mischen von zwei oder mehr sterilen Arzneimittellösungen im gleichen Endbehältnis, z.B. in einem (großvolumigen) Infusionsbeutel, einer Infusionsspritze, einer (Elastomer-)Pumpen oder einem Infusionspumpenreservoir zubereitet wird. Die Konzentrationen der Kombinationspartner sowie die Kontaktzeiten können unterschiedlich sein.

Davon abzugrenzen ist die **Infusionsmischung** bei Parallelinfusion über ein Y-Verbindungsstück (vgl. englisch: Y-site administration). Bei der simultanen (gleichzeitigen) Applikation werden zwei oder mehr verschiedene Infusionslösungen in verschiedenen Endbehältnissen über eine gemeinsame Endstrecke im Infusionszubehör und im gleichen Katheterlumen appliziert. Das Volumenverhältnis der Infusionsmischung ist variabel und die Kontaktzeit kurz. Als Infusionszubehör zur Infusionsmischung werden Infusionsleitungen mit Y-förmigen Infusionsverbindern, Dreiwegehähne und Hahnbänke eingesetzt.

Besondere Aspekte bei Mischinfusionen

Zusätzlich zu den im Aktionsplan beschriebenen allgemeinen Risiken der Infusionstherapie (wie z.B. fehlerhafte Verordnung, mangelnde aseptische Arbeitsweise, fehlerhafte Applikation) sind bei Mischinfusionen insbesondere die folgenden Aspekte zu betrachten:

- besondere Sicherheitsaspekte: fehlende pharmakologische Plausibilität, Therapieredundanzen, erhöhtes Toxizitätspotential durch Abbau- bzw. Reaktionsprodukte der Komponenten, mangelnde Wirksamkeit durch Inkompatibilität, Instabilität
- fehlende Informationen und Evidenz zur Stabilität und Kompatibilität der Mischinfusion z.B. zur Eignung von Trägerlösungen und der Notwendigkeit bestimmter Volumina
- steigendes Risiko in einem komplexen Zubereitungsprozess mit steigender Anzahl von Handhabungen von risikoarm zu risikoreich /kompliziert (*siehe Anhang 2, Seite 11*)

¹ Definition Rekonstitution (vgl. §4 Abs 31 AMG) Die Rekonstitution eines Fertigarzneimittels ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans

- besondere rechtlichen Voraussetzungen: Anzeigepflicht für die erlaubnisfreie Herstellung nach Arzneimittelgesetz², Beachtung der Vorschriften zur Guten Herstellungspraxis, Qualitätssicherung, Delegationsrechte

II. Anwendungsbereich und Zielgruppe

Die Handlungsempfehlung richtet sich insbesondere an die am Medikationsprozess beteiligten Berufsgruppen im stationären und ambulanten Versorgungsbereich. Die Anwendung von Mischinfusionen in verschiedenen ambulanten und stationären Bereichen der Medizin ist gängige Praxis z. B. in der Anästhesie-, Intensiv- und Palliativmedizin sowie in der Neonatologie.

III. Empfehlungen

Als Beitrag zur Patient:innen- und Arzneimitteltherapiesicherheit werden zur sicheren Anwendung von Mischinfusionen im stationären und ambulanten Versorgungsbereich die nachfolgenden Maßnahmen empfohlen:

Empfehlungen für die beteiligten Berufsgruppen/Anwender*innen

(1) Prüfung auf Notwendigkeit von Mischinfusionen

Es wird empfohlen die nachfolgenden Punkte zu prüfen (*siehe Flowchart Schritt 1 – Anhang 1, Seite 10*):

- die Notwendigkeit der parenteralen Therapie (Prüfung alternativer Applikationswege)
- den Einsatz geeigneter therapeutischer Alternativen
- die Möglichkeit der Verabreichung der einzelnen Arzneistoffe nacheinander oder über eine Y-Verbindung (Cave: Kompatibilität prüfen)

Mischinfusionen sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn eine plausible Indikation sowie ausreichende Daten zu Stabilität und Kompatibilität vorliegen. Aufgrund fehlender Daten zu Stabilität und Kompatibilität kann das Risiko des Auftretens eines Therapieversagens durch Wirkverluste in der Mischinfusion oder vermeidbarer unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen erhöht werden. In enger Abstimmung mit den beteiligten Berufsgruppen sollte vor Anwendung einer Mischinfusion nach geeigneten therapeutischen Alternativen gesucht werden.

² Erläuterung (Vgl. hierzu Meldeformulare der Bundesländer z.B. Rheinland-Pfalz [(Rheinland-Pfalz Landesamt für Soziales, 2018)]: Eine Person, die Arzt ist oder sonst zur Ausübung der Heilkunde beim Menschen befugt ist, bedarf keiner Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG, soweit die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung (des Arztes /der Ärztin) zum Zweck der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden. In diesem Fall ist eine Anzeige nach § 67 Abs. 2 AMG erforderlich. Bei der Herstellung sind die anerkannten pharmazeutischen Regeln zu beachten (vgl. § 55 Abs. 8 AMG). Nicht anzuzeigen sind: die Rekonstitution von Arzneimitteln (Überführen in die anwendungsfähige Form) nach Angabe der Packungsbeilage, z.B. das Auflösen von Lyophilisaten mit NaCl 0,9% etc. zur Injektion/ Infusion, z.B. die Verdünnung von Injektionslösungen zur Infusion usw. Dabei muss nicht das dem Fertigarzneimittel beige packte Lösungs-/Verdünnungsmittel verwendet werden, der Prozess muss jedoch in der Packungsbeilage beschrieben sein.

(2) Auswahl von Mischinfusionen und Standardisierung

Es wird empfohlen, soweit möglich standardisierte Mischinfusionen einzusetzen, die auf der Grundlage von pharmakologischem Wissen als plausibel und sicher in der Herstellung und Applikation beschrieben sind (*siehe Flowchart Schritt 4 in Anhang 1, Seite 10*). Für Informationen zu Daten zur Stabilität, Kompatibilität und Applikation von Mischinfusionen kann auf geeignete Literatur zurückgegriffen werden und sollten Apotheker:innen konsultiert werden. Für die Literatursuche können die Datenbanken pall-iv, stabilis.org, ASHP® Injectable Drug Information™ sowie weitere spezifische Datenbanken als geeignet betrachtet werden. Es wird empfohlen, klare Regelungen (Verfahrensweisungen, SOPs) zu Zuständigkeiten, Zubereitungsschritten/-abläufen sowie der Applikation in der jeweiligen Einrichtung zu vereinbaren.

(3) Risiko-adaptiertes Vorgehen bei begrenzter Datenlage

Im begründeten Einzelfall, wenn nur begrenzte bzw. unzureichende Daten zur Stabilität der Mischinfusion vorliegen, wird empfohlen, die Anwendung auf maximal 24 h zu begrenzen und den Einsatz von Partikelfiltern (0,2 µm) in Betracht zu ziehen. Dies ist sowohl wegen der physikalisch-chemischen als auch der mikrobiologischen Stabilität zu empfehlen. Ansonsten sollte in enger Abstimmung mit den beteiligten Berufsgruppen nach geeigneten therapeutischen Alternativen gesucht werden.

(4) Risikoanalyse

Es wird empfohlen eine standardisierte Risikoanalyse (risikoarm, risikoreich) zum Beispiel entsprechend *Anhang 2, Seite 11ff.* oder nach Krämer et al. (2022) durchzuführen (*siehe Flowchart Schritt 5 in Anhang 1, Seite 10*).

Empfehlungen an Apotheken, pharmazeutische Unternehmer, Gesetzgeber

(5) Besondere Regelungen bei Palliativpatient:innen

Es wird empfohlen, für Palliativpatient:innen, mit komplexen Symptomgeschehen, deren Lebenszeit auf wenige Tage oder Wochen begrenzt ist, Verfahrensregelungen zu treffen, die gewährleisten, dass eine unverzügliche und praktikable Versorgung mit indizierten Mischinfusionen auch zu Hause erfolgen kann. Dies betrifft insbesondere Palliativpatient:innen, die keine erneute Krankenhauseinweisung wünschen und bei denen situationsbedingt eine kurzfristige Herstellung der benötigten und indizierten Mischinfusion in einer Apotheke nicht möglich ist.

Die Anzeigepflicht und die damit zusammenhängenden behördlichen Überwachungsmaßnahmen behindern derzeit in den genannten Ausnahmefällen die sachgerechte und patient:innenzentrierte Behandlung. Dazu sollten gesetzliche Sonderregelungen etabliert werden, indem beispielsweise in Ausnahmesituationen hergestellte Mischinfusionen rechtlich der Rekonstitution gleichgestellt werden.

(6) Generierung von Evidenz und pharmakologischen Erkenntnissen

Es wird empfohlen, von den pharmazeutischen Unternehmern bzw. seitens des Gesetzgebers Untersuchungen zu fördern, die Informationen zur Plausibilität, Stabilität und Kompatibilität von Mischinfusionen als auch zu sicheren Herstellungsprozessen generieren. Die pharmazeutischen Unternehmer sind zu entsprechenden Maßnahmen zu verpflichten und sollen Erkenntnisse zeitnah, auch außerhalb der Zulassungsunterlagen für Fachpersonal offenlegen.

(7) Einsatz von applikationsfertigen Zubereitungen

Es wird empfohlen, dass durch die pharmazeutischen Unternehmer plausible, standardisierte Mischinfusionen applikationsfertig zur Verfügung gestellt werden. Dazu können auch geeignete Applikationssysteme wie z.B. Zwei-Kammer-Beutel oder auch applikationsfertige Spritzen (Ready-To-Use oder Ready-To-Administer) beitragen.

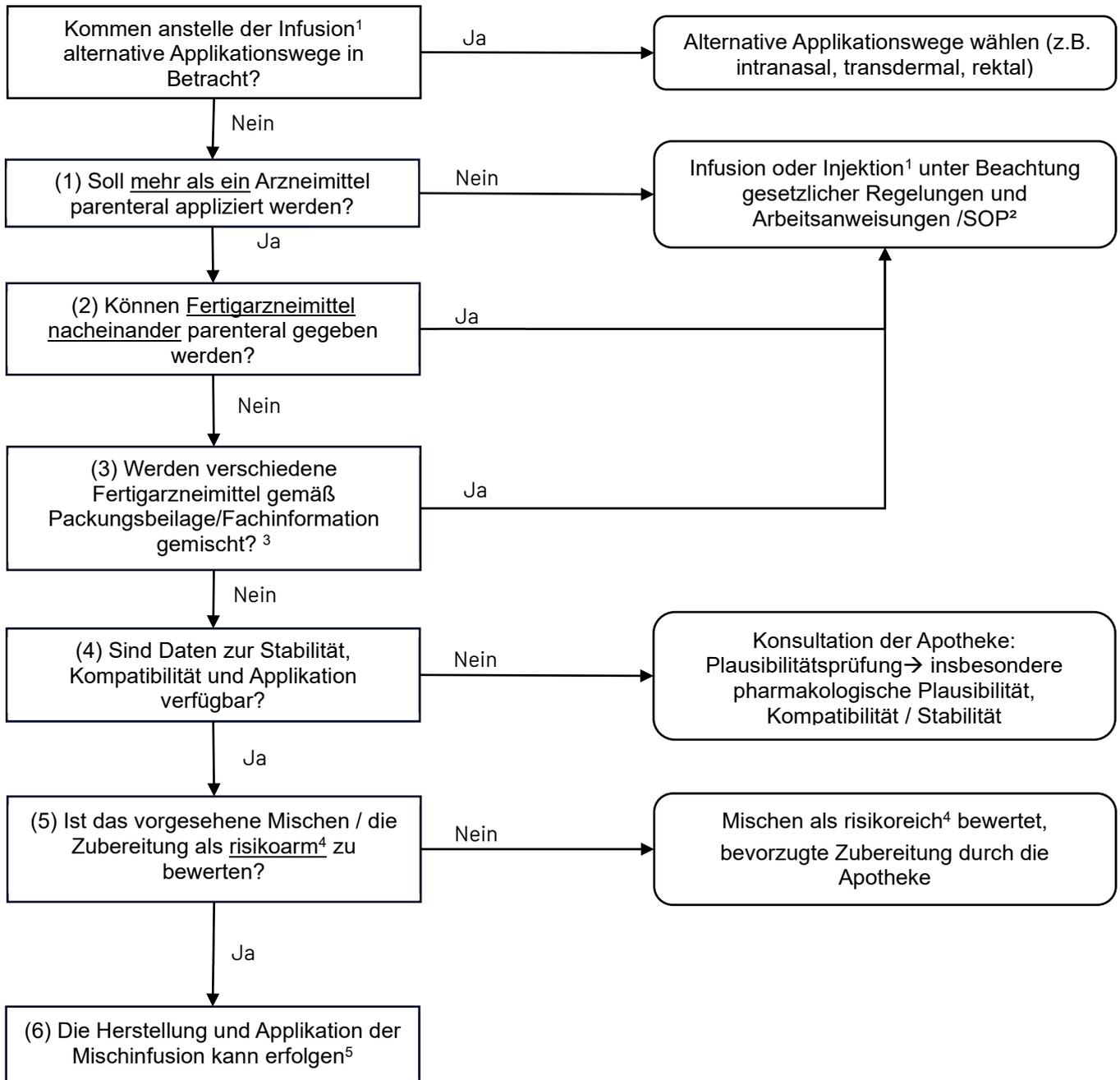
IV. Literatur

- Abrolat, M., Eberhart, L., Kalmus, G., Koch, T., Nardi-Hiebl, S., Sechzer, P., Forrest jr, W., Smethurst, P., Kienitz, M., & Hackl, W. (2018). Patientenkontrollierte analgesie: methoden, handhabung und ausbaufähigkeit. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, 53(04), 270-280.
- Al-Tannak, N. F., Cable, C. G., McArthur, D. A., & Watson, D. G. (2012). A stability indicating assay for a combination of morphine sulphate with levomepromazine hydrochloride used in palliative care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(1), 71-73. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01252.x
- Boullata, J. I., Mirtallo, J. M., Sacks, G. S., Salman, G., Gura, K., Canada, T., Maguire, A., & Committee, A. P. N. S. (2022). Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 46(2), 273-299. doi:10.1002/jpen.2306
- Braun, M.-S. (2011). *Praxis der subkutanen Gabe von Medikamenten und Flüssigkeit bei Palliativstationen, Hospizen und onkologischen Abteilungen – eine Umfrage in Deutschland*. Ludwig-Maximilians-Universität München, München.
- Brodner, G., Ermert, T., Van Aken, H., Westphal, M., Marcus, M., Gogarten, W., Goeters, C., & Bürkle, H. (2002). Stability of a sufentanil-ropivacaine mixture in a glass and a PVC reservoir. *European Journal of Anaesthesiology*, 19(4), 295-297.
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG). (2021). Aktionsplan 2021–2024 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. Retrieved from <https://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/index.html>
- Cardona, D., Nadal, M., Estelrich, J., & Mangués, M. A. (2013). Review of drug stability in parenteral nutrition admixtures. *e-SPEN Journal*, 8(4), e135-e140. doi:10.1016/j.clnme.2013.06.001
- Costello, J., Nyatanga, B., Mula, C., & Hull, J. (2008). The benefits and drawbacks of syringe drivers in palliative care. *International Journal of Palliative Nursing*, 14(3), 139-144. doi:10.12968/ijpn.2008.14.3.28894
- Destro, M., Ottolini, L., Vicentini, L., & Boschetti, S. (2012). Physical compatibility of binary and ternary mixtures of morphine and methadone with other drugs for parenteral administration in palliative care. *Supportive Care in Cancer*, 20(10), 2501-2509. doi:10.1007/s00520-011-1363-x
- Dickman, A., & Schneider, J. (2016). *The syringe driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care* (4th Revised edition ed.): Oxford University Press (Verlag)
- Espinosa-Bosch, M., Sánchez-Rojas, F., & Bosch-Ojeda, C. (2015). Binary Mixtures of Morphine and Furosemide: Compatibility and Stability at Different Concentrations. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 49(4s), s75-s81. doi:10.5530/ijper.49.4s.9
- Espinosa-Bosch, M., Sánchez-Rojas, F., & Bosch-Ojeda, C. (2022). Compatibility and stability of drug mixtures: An overview. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 18(2), 295-325.
- Espinosa-Bosch, M., Sánchez-Rojas, F., & Bosch-Ojeda, C. (2018). Determination of compatibility and stability of haloperidol and morphine mixtures used in palliative care. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(2). doi:10.1590/s2175-97902018000217352
- Farhan, M., McCallion, N., Bennett, J., Cram, A., & O'Brien, F. (2023). Stability and compatibility of parenteral nutrition solutions; a review of influencing factors. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 187, 87-95. doi:10.1016/j.ejpb.2023.04.002
- Fusi-Schmidhauser, T., Caronzolo, D., & Gamondi, C. (2016). Multidrug infusions in a Swiss palliative care unit: assessment of frequent combinations in terms of clinical effectiveness, compatibility, and stability. *Supportive Care in Cancer*, 24(12), 4971-4978. doi:10.1007/s00520-016-3357-1
- Garcia, J. H., Crespo, J. C. L., Handa, A. Y., Padilha, K. G., & Secoli, S. R. (2021). In (compatibility) of intravenous drugs in critical units: adult cohort. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74.
- Gerst, T. (2008). Delegation ärztlicher Leistungen. Notwendige Präzisierungen. *Dtsch Arztebl*, 105, A2138.
- Goerenc, K., Trittler, R., Hug, M., & Schubert, R. (2015). *Untersuchung von ternären PCA-Reservoiren: Welchen Einfluß hat Dexamethason auf die Stabilität einer Hydromorphon-Metamizol-Mischinfusionen?*. Poster: 40. wissenschaftlicher Kongress der ADKA, 29.05.2015 Mannheim
- Greger, G., & Schwenker, G. (1995). Pharmazeutische Probleme in der kombinierten parenteralen Arzneimitteltherapie. *PZ Prisma*, 2, 259-268.
- Knudsen, L., Eisend, S., Haake, N., & Kunze, T. (2014). Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 21(3), 161-166.
- Koller, A. K., Krebs, S., & Dorje, F. (2020). Medication Safety in Intravenous Therapy: A Compatibility Study of Clonidine with Drugs Frequently Used in Intensive Care. *Pharmaceutics*, 13(1). doi:10.3390/pharmaceutics13010021
- Krämer, I., R., G., C., G., C., H., Müller R., T., O., B., P., S., S., A., S., K., W., B., R., & M., E. (2022). Management der parenteralen Arzneimitteltherapie auf neonatologischen Intensivstationen – Positionspapier einer interdisziplinären Arbeitsgruppe. 47(6), 118-128.
- Lara-Cátedra, C., López-Cabezas, C., García-López, I., Elviro-Lloréns, M., Letéllez-Fernández, J., de Rosales-Cabrera, A. M. M., Alonso-Herreros, J. M., & SalaVilajosana, N. (2023). Mapa de utilización de mezclas analgésicas por vía parenteral en España. Proyecto MEDPAIN. *Farmacia Hospitalaria*.
- Lin, Q., Van Schepdael, A., & Adams, E. (2020). Six months stability investigation of sufentanil and ropivacaine/levobupivacaine admixtures in plastic containers by LC-UV. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 190, 113541. doi:10.1016/j.jpba.2020.113541
- LMU Kompetenzzentrum Palliativpharmazie. (2023). Frage des Monats Februars 2023. Retrieved from <https://cdn.lmu-klinikum.de/7b8f9e9d6f612561/135c56a9823f/Frage-des-Monats-Februar-2023f.pdf>
- Müller, S., Trittler, R., Schubert, R., & Strehl, E. (2011). Opioid-Metamizol-Mischungen Sind sie in Schmerzmittelreservoiren zur kontinuierlichen parenteralen Applikation stabil? *Krankenhauspharmazie*, 32, 89-96.
- Nestor, C., Ng, C., Sepulveda, P., & Irwin, M. (2022). Pharmacological and clinical implications of local anaesthetic mixtures: a narrative review. *Anaesthesia*, 77(3), 339-350. Retrieved from <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15641>
- Newton, D. W. (2009). Drug incompatibility chemistry. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(4), 348-357. doi:10.2146/ajhp080059
- Oster Svedberg, K., McKenzie, J., & Larrivee-Elkins, C. (2002). Compatibility of ropivacaine with morphine, sufentanil, fentanyl, or clonidine. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 27(1), 39-45. doi:10.1046/j.1365-2710.2002.00386.x
- Priston, M., Hughes, J., Santillo, M., & Christie, I. (2004). Stability of an epidural analgesic admixture containing epinephrine, fentanyl and bupivacaine. *Anaesthesia*, 59(10), 979-983.
- Rémi, C. (2017). *Mischinfusionen in der Palliativmedizin: Kompatibilität und Stabilität palliativmedizinisch-relevanter Arzneimittelmischungen*. Dissertation, München, Ludwig-Maximilians-Universität, 2017,

- Rheinland-Pfalz Landesamt für Soziales, J. u. V. (2018). Anzeige nach § 67 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) für die erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte und zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugten Personen nach § 13 Abs. 2 b AMG. Retrieved from https://lsjv.rlp.de/fileadmin/lsjv/Themen/Gesundheit/Pharmazie/AMG_Formblatt_67_2.pdf
- Rose, M., & Currow, D. C. (2009). The need for chemical compatibility studies of subcutaneous medication combinations used in palliative care. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 23(3), 223-230. doi:10.1080/15360280903098382
- Schrijvers, D., Tai-Apin, C., De Smet, M. C., Cornil, P., Vermorken, J. B., & Bruyneel, P. (1998). Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 23(4), 311-314. doi:10.1046/j.1365-2710.1998.00165.x
- Stebner, F. A. (2020). Stebner: Verdünnung von Injektionsarzneimitteln in der Arzt- oder Heilpraktikerpraxis: Herstellung eines neuen Arzneimittels und Off-Label-Use? *PharmR, RECHT*, 5, 229-208.
- Tauste-Hernandez, B., Cortinas-Saenz, M., Fernandez-Gines, F. D., & Exposito-Lopez, J. M. (2021). Review of binary, ternary and quaternary mixtures for induction and maintenance of opioid free anesthesia. *Farm Hosp*, 45(3), 135-141. doi:10.7399/fh.11614
- Tomczak, S., Stawny, M., Dettlaff, K., Kieliszek, M., Slominska, D., & Jelinska, A. (2019). Physicochemical Compatibility and Stability of Linezolid with Parenteral Nutrition. *Molecules*, 24(7). doi:10.3390/molecules24071242
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J. F., Baker, M. B., Walter, W. V., & Mirtallo, J. M. (1999). Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 23(2), 67-74. doi:10.1177/014860719902300267
- Vermeire, A., & Remon, J. P. (1999). Stability and compatibility of morphine. *International Journal of Pharmaceutics*, 187(1), 17-51.
- Wolf, Z. R. (2018). Strategies to Reduce Patient Harm From Infusion-Associated Medication Errors: A Scoping Review. *Journal of Infusion Nursing*, 36(1), 58-65. doi:10.1097/NAN.0000000000000263
- Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). (2018, 03.07.2018). Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG). Retrieved from <https://www.zlg.de/arzneimittel/service/dokumente>

V. Anhang 1

Flowchart für den Umgang mit Mischinfusionen



¹ Wenn die Mischinfusion nicht der Packungsbeilage /Fachinformation der eingesetzten Fertigarzneimittel entspricht, muss die Anzeige einer „erlaubnisfreien Herstellung“ durch den Arzt / die Ärztin oder die Einrichtung erfolgen.

² Wo der beschriebene Ablauf Infusionen erwähnt, ist dieser auch auf Injektionen anwendbar.

³ Arbeitsanweisungen können auch Anforderung an die Delegation /Durchführung durch Pflegefachpersonen enthalten (vgl. Gerst (2008))

⁴ siehe *Anhang 2* zur Bewertung und Reduzierung von Risiken bei der Herstellung (s. auch <https://www.zlg.de/anzweimittel/service/dokumente>)

⁵ Die Herstellung und Applikation erfolgt unter Beachtung gesetzlicher Regelungen und Arbeitsanweisungen

Disclaimer: Das Flowchart ist eine Arbeitshilfe und kann die Verantwortung für die sichere und insbesondere rechtssichere Herstellung und Applikation einer Mischinfusion oder -injektion den beteiligten Durchführenden nicht abnehmen. Dafür tragen die Durchführenden im Versorgungsprozess die Verantwortung.

VI. Anhang 2

Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen am Beispiel einer Rekonstitution eines klinischen Prüfpräparates oder Mischinfusion, entsprechend Anlage 1 zu Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) (beschlossen durch die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen AG AATB); Letzter Zugriff am 08.04.2024 <https://www.zlg.de/arzneimittel/service/dokumente>

Stand 10.02.2018

Anlage 1

Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen am Beispiel einer Rekonstitution eines klinischen Prüfpräparates oder Mischinfusion

(Quelle: Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use¹)

Allgemeine Hinweise, die bei der Durchführung der Risikobewertung berücksichtigt werden sollen.

Risikoidentifizierung

- Mikrobiologische Kontaminationsgefahr
- Nutritive¹ Eigenschaften des herzustellenden Arzneimittels
- Inkompatibilitäten bei Mischinfusionen
- Falsche Zusammensetzung (u.a. durch Verwendung von Konzentraten, komplexe Berechnungen, unvollständiges Auflösen, fehlerhafte Volumenmessungen)
- Pharmakologische Aktivität
- Risiken für die Mitarbeiter (z.B. Zytostatika)
- Vulnerabilität des Patienten

Risikominimierung (Beispiele)

- Nutzung von Vials statt Ampullen / richtige Konzentration / Behältnisgröße
- Nutzung von geeigneten Systemen, die die Gefahr der mikrobiellen Kontamination während der Zubereitung minimieren
- Nutzung doppelter Kontrollen durch eine zweite Person und / oder geeignete Software in Steuergeräten für Infusionspumpen und Perfusorspritzen
- Ergänzung geeigneter Ausrüstungen zum Produkt- und Personenschutz (Minimalforderung ist ein separater Platz zur Arzneimittelzubereitung, ggf. LAF-Box)
- Bereitstellung vorgedruckter Verschreibungen oder Label für Produkte mit höheren Risiken zur Sicherstellung vollständiger Angaben zu Zubereitung und Anwendung
- Verbesserung Personalschulung (Nährmediensimulationen!)
- Begrenzung der Anwendungsdauer (z.B. Laufzeit von Perfusorspritzen maximal 8 Stunden)

Risikoakzeptanz

- Entscheidung, welche Produktrisiken akzeptiert werden können
- Suche nach Alternativen bei zu hohem Risiko

Risikoüberprüfung

- Regelmäßige Wiederholung / Aktualisierung der Bewertung

Hinweise zur Benutzung der Checkliste

- Die Risikobewertung und die Festlegung der Maßnahmen erfolgen durch den verantwortlichen Arzt/Heilpraktiker und sollten nach Möglichkeit durch einen Apotheker verifiziert werden.
- Wenn in einem Punkt festgestellt wird, dass keine geeigneten Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden können, dann muss die Herstellung in einer Apotheke, die über Räume zur Herstellung von Parenteralia gemäß § 35 Apothekenbetriebsordnung verfügt, erfolgen.
- Die Bewertung muss archiviert und regelmäßig überprüft werden (mindestens jährlich)

¹ Nutritiv = das Keimwachstum fördernd

Checkliste zur Identifizierung, Bewertung und Reduzierung von Risiken bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Krankenhäusern und Arztpraxen
Bereich:

Arzneimittel:	Bewertung überprüft durch:	Datum:	Bestätigung/Freigabe:
Risiken, die die Qualität von Parenteralia beeinflussen können	Bewertung	Mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung bei ‚ja‘-Antworten	Maßnahmen geeignet?
1. Handelt es sich um eine komplizierte Zubereitung? - mehr als 3 aseptische Konnektierungen erforderlich? - die Rekonstitution des klin. Prüfpräparates enthält eine komplizierte Technik, z.B. Transfer von Spritze zu Spritze, Filtration.	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> Nutzung von geeignetem Zubehör zur Sicherstellung geschlossener Systeme bei der Zubereitung <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2. Ist das Produkt anfällig für mikrobielles Wachstum? z.B. Propofol, TPN	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> sofortige Anwendung und Reduzierung der Infusionsdauer <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
3. Müssen Teilmengen oder mehrere Behältnisse eingesetzt werden? z.B.: 5 ml aus einem 10ml Vial oder vier 5 ml Ampullen für eine Dosis.	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Optimale Konzentration / Stärke / Form / Behältnisgröße des Arzneimittels wird eingesetzt? <input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich und Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
4. Enthält die Zubereitung Prozessschritte mit direktem Kontakt des Produktes mit der Umgebungsluft? z.B. durch Einsatz von Ampullen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Umstellung auf Vials und geeigneter Systeme bei der Zubereitung, die die Gefahr der mikrobiellen Kontamination minimieren. <input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
*			

Arzneimittel:

Seite 3 von 4

<p>5. Werden mehrere Fertigarzneimittel gemischt?</p> <p>- Ist die Zubereitung in der Packungsbeilage nicht beschrieben?</p> <p>- Fehlen Informationen über Inkompatibilitäten?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Genehmigte Protokolle für off-label-use des Arzneimittels</p> <p><input type="checkbox"/> Bereitstellung zusätzlicher Anleitungen für Arzneimittel mit höheren Risiken</p> <p><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>6. Wird das zubereitete Arzneimittel zwischengelagert / nicht sofort angewandt?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich</p> <p><input type="checkbox"/> Vorgedruckte Etiketten unter Angabe des Patientennamens und der Dosierung</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>7. Wird bei der Zubereitung ein konzentriertes Arzneimittel eingesetzt?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Optimale Konzentration / Stärke / Form / Behältnisgröße des Arzneimittels wird eingesetzt</p> <p><input type="checkbox"/> Wechsel zu Applikations- oder anwendungsfertigen Zubereitungen möglich</p> <p><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>8. Ist für die Zubereitung eine komplizierte Berechnung erforderlich?</p> <p>- Berechnung mit mehr als einem Zubereitungsschritt (z.B. Serie von Verdünnungen);</p> <p>- Umrechnungen der Dosiereinheit erforderlich (z.B. mg in mmol, % in mg);</p> <p>- Komplizierte Brüche oder Dezimalstellen?</p> <p>- Müssen Korrekturwerte beachtet werden?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person und / oder geeigneter Software zur Dosiskontrolle</p> <p><input type="checkbox"/> Bereitstellung von Hilfsmitteln zur korrekten Dosisermittlung</p> <p><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>9. Gibt es ein besonderes therapeutisches oder pharmakologisches Risiko? z.B. Insulin, Opiate.</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person</p> <p><input type="checkbox"/> Bereitstellung von Hilfsmitteln zur korrekten Dosisermittlung</p> <p><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>10. Wirkstoffe mit geringer Stabilität, die spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Zubereitung benötigen wie z.B. monoklonale Antikörper?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>

Arzneimittel:

Seite 4 von 4

11. Handelt es sich bei der Dosisform, die zubereitet werden muss, um ein Pulver, Lyophilisat, eine Suspension oder Emulsion?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Risiken für Kreuzkontamination / Mitarbeitergefährdung mit hochtoxischen Substanzen			
12. Ist das Produkt zytotoxisch oder anderweitig gefährlich ?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Erweiterte Schutzmaßnahmen, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Sonstige Maßnahmen zur Risikominimierung:**Produkt für die Zubereitung im Bereich geeignet JA / NEIN****ggf. ergänzende Begründung der Entscheidung:****Datum, Unterschrift der verantwortlichen Person (Arzt/Heilpraktiker)**