

Nebenwirkungen aktuell

Medikationsfehler: falscher Applikationsweg Akzidentelle intravenöse statt oraler Applikation

Der Fall	Der AkdÄ wurde ein Fall gemeldet, bei dem einer 55-jährigen Patientin vor der Operation eines Glioblastoms das Arzneimittel Gliolan® versehentlich intravenös appliziert wurde, anstatt wie vorgesehen per os verabreicht zu werden. Aus Sicht des Meldenden war die Kennzeichnung der Flasche nicht eindeutig, um zu erkennen, dass das Arzneimittel nur oral bzw. enteral über eine Magensonde anzuwenden ist. Zudem wurde das Design / die Aufmachung des Fläschchens als missverständlich und irreführend vom Meldenden eingestuft.
Bewertung	<p>Gliolan® enthält als Wirkstoff 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl) und ist indiziert bei Erwachsenen zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms (WHO-Grad III und IV) (1). Das Arzneimittel muss vor Anwendung mit 50 ml Trinkwasser rekonstituiert werden. Pro Patienten kann die Anwendung mehrerer Flaschen notwendig sein (siehe Hinweis am Seitenrand). Die Lösung sollte oral drei Stunden (Zeitspanne: zwei bis vier Stunden) vor der Anästhesie eingenommen werden.</p> <p>Gliolan® ist in einer Flasche aus farblosem Glas verfügbar, mit Butyl-Gummistopfen wie es unter anderem bei Arzneimitteln für die parenterale Gabe der Fall ist (1) (Abbildung 1 und 2). Dies kann irreführende Annahmen mit der Folge von Medikationsfehlern begünstigen.</p> <p>Auf der Primärverpackung (Glasflasche) sowie auf der Sekundärverpackung (Umkarton) findet sich die Angabe „Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“. Auf der Primärverpackung ist zudem die Angabe angebracht: „Zum Einnehmen nach Rekonstitution“ – allerdings eingebettet in einem längeren Text mit weiteren Angaben (Abbildung 1). Bis 2022 wurde Gliolan® in Deutschland mit ausschließlich englischer Aufschrift auf der Glasflasche und Angaben auf Englisch und Deutsch auf dem Umkarton vertrieben. Restbestände können sich noch im Handel befinden. Mittlerweile sind die Angaben auf der Glasflasche auf Deutsch, auf dem Umkarton aber weiterhin auf Englisch und Deutsch (Abbildung 1). Auch dieser Umstand kann Medikationsfehler begünstigen, wenn z. B. nur die englischsprachige Beschriftung wahrgenommen und nicht verstanden wird.</p> <p>Gliolan® wurde 2007 zentralisiert in der EU zugelassen mit der Auflage im Risikomanagement-Plan, dass es nur von erfahrenen Neurochirurgen angewendet wird, die mit der Operation maligner Gliome vertraut sind, über umfassende Fachkenntnisse in funktioneller Hirnanatomie verfügen und die eine Fortbildung zur fluoreszenzgestützten Operation absolviert haben (1-3). Diese Fortbildung wird vom Zulassungsinhaber angeboten (4) (siehe übernächste Seite). Diese Vorgabe betrifft aber die grundsätzliche Verordnung und Anwendung von Gliolan® zur Visualisierung von malignem Gewebe während einer Operation; wer das Arzneimittel rekonstituieren und dem Patienten verabreichen sollte, ist nicht vorgegeben.</p> <p>In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen finden sich einige Meldungen zu Medikationsfehlern unter Gliolan® (Stand: 02.04.2024): zwei Meldungen zu „falschem Verabreichungsweg“, zwei Meldungen zu „Fehler bei der Produktverabreichung“, eine Meldung zu „Problem mit der Produktpräparation“ sowie eine Meldung zu „falscher Technik beim Produktverwendungsprozess“ (5). 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.</p>
Fazit	Die bestimmungsgemäße Applikationsart von Gliolan® sollte bei den Anwendenden bekannt sein, weil sie in der Fachinformation sowie auf der Primär- und Sekundärverpackung angegeben ist. Jedoch kann das „Verpackungsdesign“ zu einer Irreführung verleiten: Die Auswahl einer Glasflasche mit Gummistopfen als Primärverpackung „verleitet“ möglicherweise zur parenteralen Anwendung, da sie mit einem Infusionsfläschchen verwechselt werden kann. Sinnvoll und zweckmäßig wäre daher eine Änderung der Primärverpackung zu z. B. einer Glas-

Literatur

- 1 photonamic GmbH & Co. KG: Fachinformation “Gliolan® 30 mg/ml medac”; April 2023.
- 2 European Medicines Agency: Gliolan. EPAR – Scientific Discussion. London; 24.9.2007. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/gliolan-epar-scientific-discussion_en.pdf.
- 3 European Medicines Agency: Gliolan. EPAR – Product Information. Amsterdam; 28.4.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/gliolan-epar-product-information_de.pdf.
- 4 medac GmbH: Gliolan: Trainings [Stand: 2.4.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gliolan-medac.com/trainings> (Zugang nach Login als medizinische Fachkraft).
- 5 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen [Stand: 2.4.2024]. Verfügbar unter: <https://www.adrreports.eu>.

1 ml rekonstituierte Lösung enthält 30 mg 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl). Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg 5-ALA HCl pro Kilogramm Körpergewicht. Somit benötigt ein 70 kg schwerer Patient 1.400 mg 5-ALA HCl, dies entspricht 47 ml rekonstituierte Lösung. Für manche Patienten sind dementsprechend mehrere Packungen Gliolan® zu rekonstituieren. Das Applikationsvolumen, das für die geplante Dosis des jeweiligen Patienten benötigt wird, kann anhand der folgenden Gleichung errechnet werden:

$$\text{Applikationsvolumen [ml]} = \frac{\text{Körpergewicht des Patienten [kg]} \times 20 \text{ [mg/kg]} / 30 \text{ [mg/ml]}}$$

Gliolan® ist nur zur einmaligen Anwendung geeignet und nicht verbrauchter Inhalt ist nach der ersten Anwendung zu entsorgen.

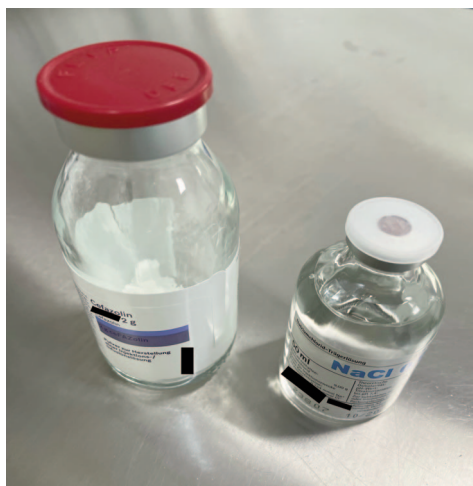
flasche mit Drehverschluss, wie beispielsweise bei antibiotikahaltigen Trocken-säften üblich ist, die auch vor Gebrauch zu rekonstituieren sind.

Möglicherweise sind die Hinweise „Pulver zur Herstellung einer **Lösung zum Einnehmen**“ sowie „**Zum Einnehmen nach Rekonstitution**“ nicht ausreichend unmissverständlich, um im hektischen klinischen Alltag alle am Medikationsprozess Beteiligten – von Pflegekräften auf Station, über OP-Personal und Anästhesisten bis zum Neurochirurgen – auf die orale Verabreichung durch „Trinken“ hinzuweisen und dadurch eine fehlerhafte Anwendung zu vermeiden. In neurochirurgischen Abteilungen sollte das gesamte Personal zur Gabe von Gliolan® geschult werden. Zudem sollte das Packungsdesign und das deutsche Wording der Primär- und Sekundärverpackung angepasst werden z.B. durch auf Verständlichkeit geprüfte Piktogramme oder andere geeignete Angaben.



© medac GmbH

Abbildung 1: Primär- und Sekundärverpackung von Gliolan® (Aufmachung seit Juni 2022; Quelle: medac GmbH, persönliche Kommunikation)



© AkdA

Abbildung 2: Gängige Arzneimittel zur parenteralen Gabe wie z. B. Antibiotika oder Kochsalz-Lösungen sind häufig in Glasflaschen mit Gummistopfen erhältlich.

Risikomanagement-Plan (RMP) von Gliolan® (Auszug)

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung laut Risikomanagement-Plan (RMP) von Gliolan® (3)

Gliolan® sollte laut RMP ausschließlich von Neurochirurgen verwendet werden, die eine vom Zulassungsinhaber umgesetzte Fortbildung absolviert haben. Diese Fortbildung hat das Ziel, Risiken zu minimieren und einen sicheren und wirksamen Gebrauch des Arzneimittels zu unterstützen. Die Fortbildung findet an qualifizierten Ausbildungsstätten unter der Leitung qualifizierter Ausbilder statt. Die Fortbildung soll Maßnahmen beinhalten, durch die die Risiken von Nebenwirkungen durch eine fluoreszenzgestützte Operation mit Gliolan® minimiert werden (insbesondere schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen). Dies erfolgt über eine angemessene Ausbildung über:

- a) Theorie und Grundprinzipien der fluoreszenzgestützten Operation sowie der Resektion des malignen Glioms, einschließlich Methoden zur Identifizierung eloquenter Areale;
- b) Anleitung vor Ort zur Verwendung des Fluoreszenzmikroskops, einschließlich Gefahrenquellen und Problemerkennung;
- c) Differenzierung der Fluoreszenzintensität, Einhalten von sicheren Abständen zu eloquenten Arealen;
- d) Anwendung der fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan® (einschließlich Teilnahme an mindestens einer fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan® im Operationssaal mit Anleitung vor Ort zur Verwendung des Mikroskops oder Demonstration einer fluoreszenzgestützten Resektion anhand eines Videos);
- e) das gegenwärtige Verständnis der Nutzen und Risiken einer zytoreduktiven Operation in der Behandlung von Patienten mit malignen Gliomen;
- f) die theoretischen Grundlagen der Porphyrin-Akkumulation in malignen Gliomen;
- g) die technischen Grundlagen der fluoreszenzgestützten Resektion mit Gliolan®;
- h) Identifizierung geeigneter Kandidaten für fluoreszenzgestützte Resektionen mit Gliolan®;
- i) Anwendung von Gliolan® in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt sowie Verständnis der Bedeutung der gleichzeitigen Gabe von Kortikosteroiden;
- j) Identifikation von Patienten mit einem Risiko für neurologische Defizite bei fluoreszenzgestützten Resektionen mit Gliolan® mit besonderem Schwerpunkt auf Aphasien und anderen kritischen fokalen Defiziten;
- k) Methoden zur Verminderung intraoperativer Risiken (mikrochirurgische Technik, neurophysiologische Überwachung, Wahl der Vorgehensweise) und wie diese einzusetzen sind;
- l) Erkennung von Fluoreszenz für die Resektion mit Hilfe des Operationsmikroskops in einem praktischen Rahmen im Operationssaal;
- m) Nutzen und Risiken fluoreszenzgestützter Resektionen mit Gliolan®.

Mindestanforderungen für einen qualifizierten Fortbildungsleiter sind:

- behördliche Zulassung als Neurochirurg gemäß lokalen, nationalen Anforderungen;
- vorherige erfolgreiche Teilnahme an einer Fortbildung oder einem vergleichbaren Lehrgang während einer Phase-III-Studie;
- Erfahrung mit fluoreszenzgestützter Operation mit Gliolan® in mindestens 20 Fällen.

Mindestanforderungen für eine qualifizierte Ausbildungsstätte sind:

- ein für die fluoreszenzgestützte Resektion modifiziertes Mikroskop;
- eine ausreichende Anzahl an Fällen (mindestens 10 Patienten pro Jahr) mit malignen Gliomen (WHO-Grade III und IV);
- neurophysiologische Überwachungsmethoden für die Operation in eloquenten Hirnarealen.

AVP@baek.de