

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Ehem. Vorstand: Prof. Dr. med. W. Eisenmenger
Komm. Vorstand: Prof. Dr. M. Graw

**Methotrexat,
Untersuchung über die Ursachen einer tödlichen
Überdosierung.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt
von
Frank Balkow
aus
München
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Wolfgang Eisenmenger_____

Mitberichterstatter: Professor Dr. Martin Dreyling_____

Professor Dr. Thomas Gudermann_____

Mitteilungen durch den
promovierten Mitarbeiter _____

Dekan: Prof. Dr.med.Dr. h.c.Reiser,FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.2010_____

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
1. <u>Einleitung</u>	
1.1. Behandlungsfehler - historischer Rückblick	6-7
1.2. Behandlungsfehler als Systemfehler	7-14
1.3. Primär chronische Polyarthritis	14-16
1.4. Methotrexat-Therapie	17-20
2. <u>Problemstellung</u>	21
3. <u>Material / Methode</u>	
3.1. Auswertung der Krankenblattunterlagen und der Ermittlungsakte	22-23
3.2. Histologische Untersuchung	24
3.3. Chemisch-toxikologische Untersuchung	25-26
4. <u>Ergebnisse</u>	
4.1. Einzelfalldarstellung mit chronologischer Rekonstruktion anhand der Krankenblattunterlagen und Ermittlungsakten	
Fall 1	27-29
Fall 2	29-31
Fall 3	31-32
Fall 4	33-34
Fall 5	34-35
Fall 6	36-37
Fall 7	37-39
Fall 8	39-43
Chemisch-toxikologische Untersuchung	44-46
Histologische Untersuchung	47-48
Todesursachen	49

5. <u>Diskussion</u>	50
5.1. Fehleranalyse: gemeinsame Faktoren bei der fehlerhaften Anwendung von MTX	51
5.1.1. Aufgabe: Ungewöhnliche Fragestellung.	51-52
5.1.2. Individuum: Unerfahrenheit, Unwissenheit. Organisation und Management: suboptimale Weiterbildung	52-53
5.1.3. Team: Mangelhafte Kommunikation, unzureichende Kontrolle und Aufsicht.	53-54
5.1.4. Patient: Mangelhafte bzw. fehlende Aufklärung	54-55
5.1.5. Umgebung/ äußere Faktoren: Belastungsfaktor Arbeitszeit	55-56
5.1.6. "Deutsche Besonderheit": Arzneimittelgesetz in Deutschland	56-57
5.2. Strategien zur Fehlervermeidung	57-59
5.2.1. "Incident reporting" / Entwicklung einer Datenbank	59-60
5.2.2. EDV - gestütztes Rezeptieren	60-61
6. <u>Zusammenfassung</u>	62-63
7. <u>Literatur</u>	64-79
8. <u>Glossar</u>	80-89
9. <u>Danksagung</u>	90

Liste der Abkürzungen:

MTX	Methotrexat
CDP	Care delivery problems
PcP	primäre chronische Polyarthritits
MOV	Multiorganversagen
RA	rheumatoide Arthritis
TNF-a	Tumornekrosefaktor- a
IL-1b	Interleukin 1b
PGE 2	Prostaglandin E2
ACR	American College of Rheumatology
CRP	C-reaktives Protein
FDA	Food and Drug Administration
INR	International Normalized Ratio
MOV	Multiorganversagen

1. Einleitung

1.1. Behandlungsfehler – historischer Rückblick

"Jede Medizin war und ist Spiegelbild des Geistes und der Kultur, in der sie ausgeübt wird, das Arzt-Patient-Gespräch somit immer eine Beziehung zwischen Arzt und Patient in gesellschafts-politischer Hinsicht. Aus diesem Verhältnis lassen sich sonach auch Rückschlüsse auf unser heutiges Kunstfehlerverständnis" (Heinz G.W., 1978) ziehen. Der Ausdruck "ärztlicher Kunstfehler" ist per se unvollkommen und wird dem wahren Sachverhalt sprachlich nicht gerecht. Er ist vor allem auf Rudolf Virchow zurückzuführen. Doch schon 40 Jahre vor R. Virchow hatte J. H. F. von Autenrieth (1732-1835) in seiner posthum veröffentlichten Rede "Über die Bestrafung der Kunstfehler" geäußert: "Unstreitig fordert das natürliche Gefühl, daß auch der Arzt, wenn er strafbaren Schaden anrichtet, im Verhältnis (zu) seiner nachweisbaren Schuld die unmittelbaren Folgen jener durch Ersatz Folgen trage, wenn dies möglich ist...".

Virchow's Tübinger Zeitgenosse Otto von Oesterlein (1840-1918) verglich ärztliches Fehlverhalten mit einer Verletzung der Regeln in der Baukunst. Solche Verstöße zu erkennen und festzustellen sei leicht. Dagegen besitze die Heilkunde nicht wie die Baukunst solche allgemeine Regeln; sie könne sie auch gar nicht besitzen. Alles sei im Fluß, ständig würden neue Behandlungsmöglichkeiten entdeckt. Von allgemein anerkannten Kunstregeln könne in der Heilkunde nicht gesprochen werden. Oesterlein wandte sich entschieden gegen die von Virchow postulierten allgemein anerkannten Regeln der Heilkunst. Gemeint sein können allenfalls die Erfahrungssätze der Wissenschaft und Regeln der Kunst, welche als "axiomartige Wahrheiten" von niemandem geändert oder verschieden angesehen werden können wie z. B. die Lehre von der Maximaldosis eines bestimmten Arzneimittels. Es erscheine daher vollkommen sinnvoll, "wenn die Strafgesetzgebung diesen Begriff nicht, wie die technischen Baufehler der Bauleute, so auch für die Ärzte angenommen hat".

Da der Begriff ärztlicher Kunstfehler nicht exakt definiert ist, ist er in der Jurisprudenz und Medizin umstritten. In der Rechtssprechung hat sich in den letzten Jahren der Begriff des Behandlungsfehlers eingebürgert, der jedoch auch nicht eindeutig determiniert ist.

Vor vordergründigen, spektakulären und misserfolgsorientierten Kunstfehlervorwürfen haben Rechtssprechung und ein Teil der juristischen Literatur den Arzt stets geschützt. Aus dem Misserfolg einer ärztlichen Handlung kann nicht einmal die Vermutung abgeleitet werden, der Arzt habe eine Pflichtverletzung begangen. Wiederholt hat die Rechtssprechung klargestellt,

dass selbst dann, wenn ein Kunstfehler vorliegt, keineswegs der Schluss auf eine Schädigung erlaubt sei, da jeder Organismus unterschiedliche Reaktionsverläufe aufweist.

Aus der heutigen Sicht liegt ein Behandlungsfehler dann vor, wenn eine Behandlung vom Stand des Wissens ("state of the art") ohne eine begründende Erklärung abweicht und zu einem objektiv feststellbaren Schaden führt" (Klinkhammer G., 2003).

1.2. Behandlungsfehler als Systemfehler

Noch vor einigen Jahren herrschte in der Gesellschaft die Meinung, dass Ärzte schlichtweg unfehlbar und ihre Entscheidungen als stets richtig sind. In einer Zeit, die von einem Autoritätsverlust auf allen Ebenen geprägt ist, aber auch angesichts einer zunehmend informierten Öffentlichkeit, wird es immer mehr zur Gewissheit, dass auch Ärzte vor Fehlern nicht gefeit sind.

Die Fachdiskussion um Identifizierung und Vermeidung von Fehlern im Gesundheitswesen wurde im internationalen Schrifttum – gemessen an wissenschaftlich fundierten Studien – lange mit Zurückhaltung geführt (Buerhaus und Leap, 2004). Dies ist umso erstaunlicher als sich die Laienpresse seit langem umfassend dieser Problematik widmet.

Nach einer Analyse des US-amerikanischen "Institute of Medicine" (IOM) erleiden etwa vier von 100 stationär behandelten Patienten behandlungsbedürftige Gesundheitsschäden, die in der Mehrzahl der Fälle auf vermeidbare Behandlungsfehler zurückzuführen sind. Dabei kommt es immer wieder zu solchen Behandlungsfehlern, die zu Komplikationen mit einer zum Teil beträchtlichen Verlängerung der Behandlungsdauer oder sogar zum letalen Ausgang führen. Die Autoren des IOM-Reports schätzten die fehlerbedingten Todesfälle in den USA auf etwa 50 000 bis 100 000 pro Jahr. Selbst bei niedriger Schätzung ist diese Todesrate in den USA höher als z. B. bei Verkehrsunfällen, Brustkrebs oder AIDS. Die finanziellen Folgen vermeidbarer Fehler im US-amerikanischen Gesundheitswesen sollen sich auf umgerechnet 20 bis 35 Milliarden Euro pro Jahr belaufen (Kohn et al., 1999).

Als Antwort auf die Arbeiten aus den USA rief die englische Regierung die "National patient safety agency" ins Leben. Die Aufgabe dieser Agentur umfasst die Entwicklung eines "reporting system", ein fundiertes Training u. a..

In Deutschland fehlen bis jetzt aussagekräftige epidemiologische Untersuchungen zur Identifizierung des Problemausmaßes. Studien und Ergebnisse aus dem Ausland lassen nur tendenzielle Schlussfolgerungen zu (Taxis et al., 1999; Taxis et al., 2002; Dean und Barber 2001; Ferner und Aronson, 2005).

Nach einer Veröffentlichung des statistischen Bundesamtes hat es in Deutschland 1990 rund 335 Millionen Arzt-Patienten-Kontakte gegeben. Heute kann man hochgerechnet von 400 Millionen ambulanten Arztkontakten jährlich ausgehen. Bei diesen 400 Millionen Kontakten sollen ca. 400 000 Behandlungsfehler entstehen. Diese führen zu knapp 40 000 Anschreiben an Versicherungen, Schlichtungsstellen oder Staatsanwaltschaft. Die Hälfte davon wird vor Gericht verhandelt, so dass man letztendlich von 7000 bis 10 000 verurteilten Ärzten ausgehen könne (Klinkhammer G., 2003).

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts von 2001 wird die Zahl der vermuteten und angezeigten Behandlungsfehler in Deutschland auf rund 40 000 pro Jahr und die der anerkannten Schadensersatzansprüche auf ca. 12 000 geschätzt (Hansis M.L. und Hart D., 2001). Man vermutet jedoch, dass die Anzahl der Behandlungsfehler einem Eisbergmodell gleicht und tatsächlich viel höher ist (s. Abbildung 1.).



Abbildung 1. Das Eisbergmodell von Fehlern, kritischen Ereignissen, Komplikationen (Ständer S., 2001).

Seit dem IOM-Bericht entbrannte vor allem im englischsprachigen Raum eine rege öffentliche Diskussion dieser Thematik (Woloshynowych et al., 2003). In Deutschland ist dies aus verschiedenen, nicht zuletzt rechtlichen Gründen schwierig. Während englische und amerikanische Forscher den Begriff des Behandlungsfehlers, oder auch eines Fehlers im allgemeinen Sinne des Wortes, in mehrere Subbegriffe – je nach Schwere und Entstehungsmechanismus – aufgetrennt haben, ist in Deutschland die Definition selbst eines

Behandlungsfehlers seit Jahren unscharf und keinesfalls unumstritten (Ferner und Aronson, 2006). Darüber hinaus bereiten die englischen Begriffe in ihrer Vielfalt durchaus beträchtliche Schwierigkeiten bei der Suche nach einem deutschen Äquivalent. In diesem Zusammenhang wird auf das Glossar im Anhang verwiesen.

Im Gegensatz zur Vorstellung, dass Fehler vor allem individuell begründet sind (etwa durch Vergesslichkeit, Unwissen oder auch Intention), haben die Patientenversorgung und hier auftretende Fehler nahezu immer Systemcharakter (L. Leape, 1994 a). Das heisst, dass Fehlbehandlungen in einem komplexen System – wie dem Gesundheitssystem –, vergleichbar zur Luftfahrt nicht isoliert, sondern nur im Kontext der beteiligten Einflussfaktoren betrachtet werden dürfen.

Ebenso wie die Flugsicherheit nicht nur vom Piloten sondern vom technischen Zustand des Fluggerätes, vom Wetter, von der Professionalität des Fluglotsen etc. abhängt, ist Patientensicherheit nicht einfach nur das Resultat eines sorgfältig arbeitenden Arztes. Umgekehrt kann das Auftreten einer Komplikation nicht automatisch mit mangelnder individueller Sorgfalt oder Qualifikation gleichgesetzt werden. Patientensicherheit wird vom gesamten System der Krankenversorgung beeinflusst. Hierzu gehören u. a. beteiligte Personen (Betreuungsteam), technische Bedingungen (z.B. Arbeitsplatzgestaltung), organisatorische Elemente (Dienstanweisungen, Organisationsroutinen, Arbeitszeiten u.a.), gesellschaftliche Rahmenbedingungen (etwa finanzieller Rahmen der Krankenversorgung) (Tabelle 1).

- Arbeitsplatz mit hohem Technisierungsgrad
- Teamarbeit mit hohem Spezialisierungsgrad
- Hohe physische und psychische Belastung
- Häufig schnell wechselnde Arbeitsintensität
- Verarbeitung von großen Datenmengen
- Konfrontation mit zwingenden Entscheidungssituationen
- Kleine Fehler haben fatale Folgen

Tabelle 1. Fehlerunterstützende Systemfaktoren in der Medizin (Beispiel: Intensivbehandlung) und Luftfahrt (Beispiel: Cockpit).

In diesem System passiert ein unerwünschtes Ereignis selten wirklich plötzlich, sondern es hat im Allgemeinen eine Evolution hinter sich und wird üblicherweise nicht durch ein einziges Individuum (den "Schuldigen") verursacht. Verdeutlichen lässt sich dies gut anhand von Reason's "Schweizer Käse Models" (s. Abbildung 2).

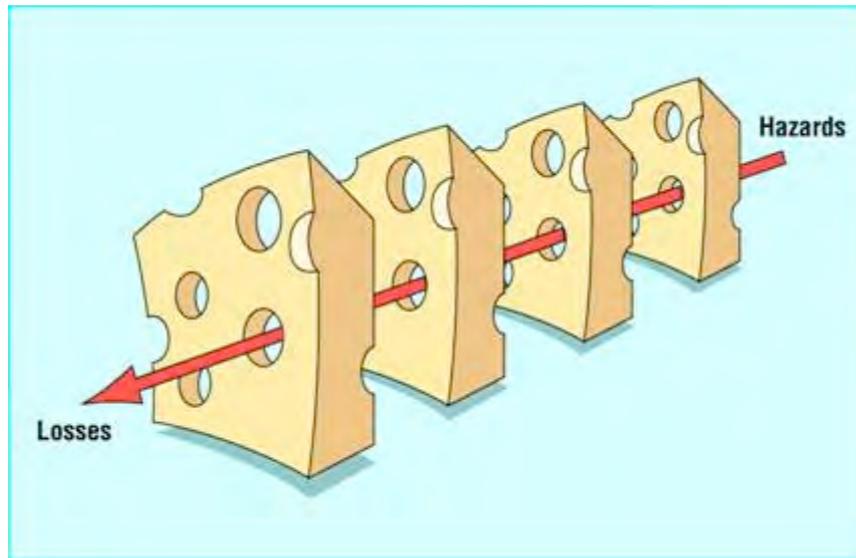


Abbildung 2. Schweizer-Käse-Modell (Reason, 2000).

Ausgehend von latenten Fehlern im System, entwickelt sich ein Fehler entlang der "Flugbahn der Zwischenfallsmöglichkeit" durch verschiedene Schutzbarrieren des Systems hindurch und führt, gerade wenn alle Löcher übereinander passen, zum Zwischenfall. Man muss sich die Abbildung 2. dreidimensional und dynamisch vorstellen: Schutzbarrieren kommen und gehen, Löcher in den Barrieren öffnen und schliessen sich.

In der Nuklear-, Ölindustrie und Luftverkehr ist eine formale Untersuchung der Zwischenfälle sehr gut etabliert. Studien aus diesen Bereichen belegen, dass einem Zwischenfall meist eine komplexe Kette von Ereignissen vorausgeht.

In der letzten Dekade hat man jedoch auch in der Medizin angefangen, die Problematik global zu sehen, so dass das Thema der „Patientensicherheit“ in den Vordergrund rückte (Amoore J. und Ingram P., 2002; L. Leape 2004). Den Arbeiten von Leape aus den frühen 90-er Jahren liegt eine große populationsbasierte Studie zugrunde, die zeigte, daß ca. 4% der Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen der Behandlung konfrontiert waren und 2/3 dieser unerwünschten Nebenwirkungen durch Fehler zustande kamen. Letzten Endes kam man von einer einzelnen Person (Pflegerkraft, Arzt) als Fehlerquelle ab und analysierte das System des Gesundheitswesens, das das Auftreten von Fehlern erlaubt (Ferner R.E. 2000; Steiner M, 2001, Leape et al., 2002; Ferner und McDowell 2006).

In der Routineversorgung sind solche Behandlungsfehler am ehesten zu identifizieren, die im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie, diagnostischen Maßnahmen und chirurgischen

Interventionen auftreten (Lomaestro et al., 1992, Classen et al., 1997; Giger et al., 2001; Gandhi et al., 2003). So betrifft die Mehrzahl der registrierten Fehlervorwürfe die operativ tätigen ärztlichen Disziplinen einschließlich Gynäkologie und Geburtshilfe, vermutlich, weil fehlerhafte Behandlungsabläufe hier für den Laien einfacher erkennbar erscheinen, als bei konservativen Therapieverfahren (G. Klinkhammer, 2003).

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen im stationären Bereich und – der Analyse von Leape und Mitarbeitern folgend – auch zu den häufigsten vermeidbaren Problemen (Leape LL. 1994 b, Seite 13) gehören international Arzneimittelkomplikationen. Ursachen sind insbesondere Fehler bei der Verordnung oder Anwendung von Medikamenten und nur selten patientenbezogene Risikofaktoren (Bates et al. 1995, 1999) (Tabelle 2.).

- | | |
|----------------------|--|
| I. Produktfehler | <ul style="list-style-type: none"> - Falscher Inhalt - Überschrittenes Verfallsdatum - Verunreinigung |
| II. Ärztliche Fehler | <ul style="list-style-type: none"> - Falsche Indikation - Fehlende Indikation - Missachten von Kontraindikationen - Missachten potentieller Interaktionen - Relativ falsche Dosierung - Falsche Applikation (Lokalisation/Zeitpunkt) - Inadäquate Überwachung |
| III. Patientenfehler | <ul style="list-style-type: none"> - Selbstmedikation mit falschem Arzneimittel - Selbstmedikation mit falscher Dosierung - Nichtbefolgen ärztlicher Anweisungen |

Tabelle 2. Fehler in der Pharmakotherapie

Die in den USA durchgeführten Studien zeigen, dass Verschreibungsfehler mit einer Häufigkeit von 0,4 % bis 1,9 %, auf sämtliche ärztliche medikamentöse Verordnungen bezogen, auftreten (Leape et al., 1995; Lesar et al., 1997, Steven et al., 2004). Dean et al. untersuchten 2002 insgesamt 88 potenziell schwerwiegende Verschreibungsfehler und konnten 41 der betreffenden Ärzte zu den Ursachen der fehlerhaften Verschreibung befragen (Dean et al., 2002). Die meisten Fehler kamen aufgrund der so genannten "Ausrutscher" und "Aussetzer" zustande. Unter einem "Ausrutscher" (im englischen Sprachgebrauch "Slip") versteht man eine versehentliche, falsche Durchführung einer eigentlich richtigen Maßnahme. Man möchte zum Beispiel den Verdampfer am Narkosegerät schliessen, dreht ihn stattdessen aber ganz auf.

Als ein Aussetzer (im englischen Sprachgebrauch "Lapse") wird das Vergessen einer einzelnen notwendigen Tätigkeit innerhalb eines Ablaufs von Maßnahmen aufgefasst. Zum Beispiel wird nach Anschließen einer Infusion vergessen, die Rollenklemme am Infusionssystem zu öffnen.

Die Beteiligten konnten nicht erklären, wie es zu den "Ausrutschern" bzw. "Aussetzern" kam. Die Mehrzahl der Ärzte (70%) gab jedoch an, dass sie zu diesem Zeitpunkt sehr beschäftigt war. Ca. 30% der Befragten wurden während des Verschreibens unterbrochen. Doch auch Irrtümer (im englischen Sprachgebrauch "Mistake") kamen in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz (39%) vor.

Bei einem Irrtum handelt es sich um eine geplante Vorgehensweise, die nicht plangemäss vollendet wird, bzw. Anwendung einer Vorgehensweise, die zum Erreichen eines gesetzten Ziels ungeeignet ist.

In den meisten Fällen wurden jedoch multiple Faktoren genannt, die zu einer fehlerhaften Verschreibung geführt haben, so zum Beispiel eine überdurchschnittliche Arbeitsbelastung, ein ungeeignetes oder unerfahrenes Team, vertretungsweise Behandlung eines zuvor unbekanntem Patienten, Müdigkeit, Hunger, schlechter Gesundheitszustand.

Ein großes Problem bei der Interpretation der Studien zum medikamentösen Behandlungsfehler stellt die Definition eines Verschreibungsfehlers dar. In vielen Arbeiten ist die Begriffsbestimmung, wenn überhaupt eingeführt, unklar oder mehrdeutig. Auch die gängige Definition, dass ein Verschreibungsfehler dann vorliegt, wenn beide, Arzt und Pharmakologe, zu der Schlussfolgerung kommen, dass dies der Fall sei, ist häufig nicht praktikabel, da die Differenzen im Wissensstand und der Ansichten bezüglich der medikamentösen Therapie bei praktizierenden Ärzten zum Teil beträchtlich sind. Andere Studien benutzen den outcome-basierten Ansatz und gehen nur dann von einem Verschreibungsfehler aus, wenn dieser im Schaden für den Patienten resultierte. Hierbei wird eine große Anzahl von Verschreibungsfehlern nicht miteinbezogen, die rechtzeitig vom klinischen Pharmakologen erkannt wurden oder nicht zu einem erkennbaren Schaden bei dem Patienten führten (Dean et al., 1999 b).

Von der Arbeitsgruppe um Dean wurde der Verschreibungsfehler als das Ergebnis einer Verschreibungsentscheidung oder der Verschreibungsausführung, gefolgt von einer unbeabsichtigten, signifikanten Verminderung der Therapieeffektivität oder von einem gesteigerten Nebenwirkungsrisiko definiert (Dean, 2000). Diese Definition ist auf den ersten

Blick logisch nachvollziehbar, bei näherer Betrachtung ist jedoch auch sie mit einer beträchtlichen Subjektivität behaftet. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Verschreibungsfehler z. B. in UK durch die klinischen Pharmakologen überprüft und rechtzeitig entdeckt werden (Cotter et al., 1994). In Deutschland besteht keine flächenhafte Deckung des Bedarfes an klinischen Pharmakologen (Dean et al., 1999 a).

Wenngleich das komplexe Bild eines Behandlungsfehlers im medizinischen Bereich zunehmend mehr Akzeptanz findet und eine detaillierte Analyse in den meisten Fällen zeigt, dass einem Vorfall üblicherweise eine Serie von Ereignissen vorausgeht, die von der Arbeitsplatzumgebung im weiten Sinne beeinflusst wird, geht man bei gutachterlicher Tätigkeit nur selten auf personenunabhängige Umstände ein.

C. Vincent und Kollegen stellten ein Protokoll zu einer internen systematischen, umfassenden und effizienten Analyse von Zwischenfällen im klinischen Bereich vor. Das Protokoll sollte in erster Linie eine einseitige Betrachtungsweise des Problems verhindern. Nur dann kann man aus den gemachten Fehlern lernen und diese in der Zukunft vermeiden (Vincent et al, 1998, 2000).

Die Analyse der Problematik nach Vincent et al., erfordert ein detailliertes Studium der Krankenblattunterlagen und auch der Stellungnahmen aller Beteiligten, was sich gerade in Deutschland auf einer internen Ebene aus rechtlicher Sicht doch sehr kompliziert, bzw. unmöglich gestaltet. Ein weiteres Problem bei einer umfassenden Fehleranalyse stellt die Aufklärung der kausalen Verbindung zwischen Behandlungsfehler und Behandlungskomplikation dar. Werden rechtsmedizinische Institute beauftragt, ein Gutachten im Hinblick auf einen Behandlungsfehler zu erstellen, stehen sämtliche Krankenblattunterlagen sowie Zeugen- bzw. Beschuldigtenaussagen im Rahmen der Ermittlungen zur Verfügung, wenngleich diese unter Umständen einer differenzierten Betrachtung unterzogen werden müssen. Darüber hinaus ist es das Recht und unter Umständen auch die Pflicht eines (rechtsmedizinischen) Sachverständigen, die polizeilichen Ermittlungen auszuweiten, bzw. zusätzliche, zur Klärung des Sachverhalts erforderlichen Untersuchungen, beispielsweise eine histologische oder eine umfangreiche chemisch-toxikologische Untersuchung anzuregen bzw. durchzuführen. Auch kann und wird meistens ein klinischer Kollege zur Bearbeitung bestimmter Fragestellungen herangezogen. Insofern liegt einem rechtsmedizinischen Gutachter eine optimale, kaum noch verbesserungsfähige Datenlage zugrunde.

Da Arzneimittelkomplikationen nach L. Leape zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen im stationären Bereich und zu den häufigsten vermeidbaren Problemen gehören, wurden auch in der vorliegenden Arbeit Arzneimittelkomplikationen untersucht, wobei für die Studie eine zytotoxische Substanz – Methotrexat (MTX) – mit einer relativ straff geregelten Dosierung ausgewählt wurde. Die Mehrzahl der Patienten, die mit MTX behandelt wurden, litt an einer primären chronischen Polyarthrititis.

1.3. Primäre chronische Polyarthrititis

Bei der primär chronischen Polyarthrititis (PcP, auch rheumatoide Arthritis (RA)) handelt es sich um eine chronisch-progressive, schubweise exazerbierende, entzündliche Systemerkrankung multifaktorieller, letztlich unbekannter Ätiologie. Bei einer Prävalenz von einem Prozent beträgt die jährliche Inzidenz in Europa etwa 0,05 Prozent. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer (Gabriel SE, 2001). Die RA kann in jedem Lebensalter auftreten, der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahrzehnt, es besteht eine familiäre Häufung. Spezielle Verlaufsformen sind die juvenile RA und die sogenannte Alters-RA („late onset RA“).

Typisch ist eine symmetrische Synovitis am Bewegungsapparat und hier bevorzugt an den Fingergrund- und Fingermittelgelenken. Zu Beginn treten häufig auch Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, leichte Temperaturerhöhungen und morgendliche Steifigkeit der Finger auf. Eine Beteiligung extraartikulärer Organe ist möglich. Vorrangig betroffen sind dann der Knochen (Osteoporose) und die Haut, gefolgt von Auge, Niere und Myokard. Bei bis zu 60 Prozent der seropositiven RA-Patienten treten Rheumaknoten, bevorzugt an den Gelenkstreckseiten, auf. Auch eine Beteiligung der serösen Häute ist möglich. Über eine Vaskulitis kann jedes Organ von dem Entzündungsprozess betroffen sein (Harris ED, 1990). Das pathomorphologische Korrelat ist eine Synovitis mit sekundären, fokalen Erosionen des Gelenkknorpels, Zerstörungen des subchondralen Knochens durch invasives Pannusgewebe und Destruktion des Kapselbandapparates. Durch die häufig gleichzeitig bestehenden Tendovaginitiden wird die Funktion der befallenen Gelenke zusätzlich bedroht. Neben der entzündlichen Alteration des gelenknahen Knochengewebes in Form von Zysten und Usuren findet sich eine periartikuläre Minderung der Knochendichte. Das Krankheitsgeschehen ist gekennzeichnet durch die Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Zytokine, allen voran TNF-a und IL-1b, sowie von PGE2. Lediglich ein verschwindend geringer Anteil der RA-Kranken erfährt ohne therapeutische Intervention eine spontane Remission. In aller Regel schreitet der Krankheitsprozess ohne adäquate Behandlung stetig voran, führt zur

Behinderung und vermindert die Lebenserwartung.

Den ACR-Richtlinien entsprechend (American College of Rheumatology 2002) müssen, um die Diagnose RA zu stellen, von sieben Kriterien mindestens vier erfüllt sein (Tabelle 3.). Das Vorliegen von vier beliebigen dieser sieben Kriterien hat eine Sensitivität von 93 Prozent und Spezifität von 90 Prozent zum Nachweis einer RA.

Die Kriterien des American College of Rheumatologie (ACR-Kriterien) zur Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis

- Morgensteifigkeit über eine Stunde über mehr als 6 Wochen
- Schwellung von mindestens drei Gelenkregionen über mehr als 6 Wochen
- Schwellung der Fingermittel-, Fingergrund- oder Handgelenke über mehr als 6 Wochen
- Symmetrische Gelenkschwellungen
- Typische Veränderungen im Röntgen, typischerweise an den Händen
- Rheumafaktor ist positiv
- Rheumaknoten

Tabelle 3.: Kriterien der RA

In Abhängigkeit von der Erkrankungsaktivität, dem Therapieerfolg und den Nebenwirkungen kommen verschiedene Substanzklassen zum Einsatz (Zink et al., 2001).

Als antiinflammatorische Basis wird eine Dauertherapie mit „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARD) und/oder den so genannten Biologica empfohlen (American college of rheumatology 2002). Grade für Patienten die nicht auf die MTX Therapie ansprechen, nach Yazici (6/2009) sind es rund 30 – 40% die keine zufriedenstellende Reaktion auf die MTX Therapie erleben, ist die zusätzliche Gabe von Biologica dringend indiziert.

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich den selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, sind ebenso wie die Corticosteroide, Phasen gesteigerter entzündlicher Aktivität vorbehalten („Symptomkontrolle“). Im Vergleich zu den DMARD/Biologica profitieren die Betroffenen hier von einem schnelleren Wirkeintritt. Bei radiologischem Nachweis arthritischer Destruktionen sowie bei unbehandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis sollte eine DMARD-Therapie so rasch wie möglich eingeleitet werden. Die auf einer Vielzahl medizinischer Erwägungen und Faktoren fassende Auswahl eines speziellen DMARD sollte dem Rheumatologen überlassen bleiben.

Ungeachtet der ausgewiesenen, therapeutischen Effizienz der DMARD, können Fälle von primärem Therapieversagen oder nachlassender Wirksamkeit im Therapieverlauf zu einem Präparatewechsel innerhalb der Substanzklasse, einer Kombinationstherapie oder zu einem Umsteigen auf oder zu einer Kombination mit Biologica zwingen (Pharma et al., 2004).

Explizit empfohlen werden Anti TNF Biologica als erste Wahl bei Patienten die von einer DMARD Therapie nicht profitieren. Insbesondere, wenn die Therapie früh begonnen wird, werden die besten klinischen Reaktionen erzielt. (Wiens et al., (5/2009) Journal of Immunology 70, 337-334)

1.4. Methotrexat-Therapie

Als Folsäureantagonist inhibiert MTX unspezifisch und kompetitiv die dihydrofolatabhängige Biosynthese der Purine als Baustein der DNA; hierdurch wird die RA-spezifische Proliferation oder Aktivierung von Lymphozyten begrenzt (Hoekstra et al., 2003).

MTX wird deshalb bei bösartigen Geschwulsterkrankungen angewendet, auch wenn eine Entfernung des Tumors durch Resektion (Operation) oder Bestrahlung nicht vollständig möglich ist. Ferner sind Leukämien, in erster Linie bei Kindern, eine wesentliche Behandlungsindikation. Auch schwere bzw. schwerste Verlaufsformen von Hauterkrankungen (Schuppenflechte) sowie entzündliche Gelenkerkrankungen können mit gegenüber der Tumorthherapie erheblich niedrigeren Dosierungen mit diesem Medikament behandelt werden.

Das kostengünstige Methotrexat (orale Tagestherapiekosten circa 0,3 Euro/d) ist insbesondere bei stark ausgeprägten Fällen (aktiver RA) das Mittel erster Wahl (Josting et al., 1998; O'Dell et al., 2004). Mehrere prospektiv randomisierte Studien belegen unter MTX sowohl eine Beschwerdelinderung als auch eine Verzögerung der radiologisch nachweisbaren Gelenkveränderungen (Schnabel et al., Choi et al., 2002).

Die Mehrheit der Patienten beendet die MTX-Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen, nicht aber wegen mangelnder oder abnehmender Wirksamkeit (Bologma et al., 1997). Komplikationen wie Übelkeit, Stomatitiden, Diarrhö oder Alopezie kann ohne signifikanten Verlust an Wirkpotenz mit Folsäurepräparaten (1 bis 3 mg pro Tag) begegnet werden (Morgan et al., 2004). Als schwere Nebenwirkung werden MTX-induzierte Myelosuppression sowie Hepatopathie mit konsekutiver Erhöhung der Serumtransaminasen beobachtet (Gutierrez-Urena et al., 1996; Calvo-Romero JM, 2001).

Salliot und van der Heijde berichten von einer Studie (21 Progressive Studies) in der 15 von 3463 eingebundenen Patienten mit einer mittleren Therapiedauer von 36,5 Monaten eine MTX induzierte Pneumonie entwickelt haben. Allerdings wird dies als eine hypersensible Reaktion auf MTX verstanden, da sie ausschließlich zu Beginn der Therapie auftraten und nie im weiteren Verlauf der Therapie mit MTX.

Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen machen, neben einer strengen Alkoholkarenz, entsprechende Verlaufskontrollen erforderlich. Auch Braun / Rau machen sich Gedanken zu der Alkoholkarenz und meinen, bevor ein Patient wegen der Alkoholkarenz die Behandlung ablehnt, könne man, eine konsequente Laborkontrolle vorausgesetzt, bei einer moderaten Trinkmenge größere Probleme als unwahrscheinlich ansehen!

Letzteres gilt auch für niereninsuffiziente Patienten, die toxisch erhöhte MTX-Serumspiegel entwickeln können. Als seltene, aber schwere Komplikation sind pulmonale Schädigungen (Alveolitis) beschrieben (Mazokopakis et al., 2004). Die Potenz von MTX zur Induktion hämatologischer Malignome wird kontrovers diskutiert.

Die initiale, orale Einmaldosis von 15 mg einmal wöchentlich kann bei Bedarf bis zu 30 mg gesteigert werden (Weinblatt 2003, 2004, Willburger et al., 2006). Wird der gewünschte Effekt nicht auf oralem Weg erreicht, kann MTX alternativ subkutan oder intramuskulär appliziert werden. Die parenterale Gabe ist teuer, hilft aber mögliche Fehleinnahmen zu vermeiden.

Nach der Fachinformation für das Medikament Lantarel (Fachinformation, Stand März 2006) wird die Behandlung der primär chronischen Polyarthritits mit einer Einzeldosis von 7,5 mg einmal wöchentlich empfohlen. Bei guter Verträglichkeit der Initialdosis werden je nach Krankheitsaktivität 10 – 15 mg MTX einmal wöchentlich verabreicht, wobei eine Wochendosis von 20 mg MTX nicht überschritten werden sollte (s. Fachinformation).

Kim et al sprechen von MTX als Standardtherapie bei einer RA, wobei die Dosis an die individuelle Wirksamkeit im Organismus des Patienten angepasst werden muß. Die Wirkung und Nebenwirkungen werden auch als eindeutig dosisabhängig und intraindividuell unterschiedlich, durchschnittlich bei 60% aller behandelten Patienten. Diese sind nach Braun / Rau sowie Kim et al. erheblich abhängig von Mutationen der Gene die an dem aktiven Transportsystem von MTX in die Zelle beteiligt sind. MTX Wirkung ist auf dieses Transportsystem angewiesen.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion soll bei der Verabreichung von MTX unbedingt berücksichtigt werden. Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes, der Leberenzyme, der Nierenfunktionsparameter soll, sowohl bei einer hochdosierten, als auch bei einer niedrigdosierten MTX-Therapie erfolgen (Buschmann, 2007). Da der Standardparameter der Nierenfunktion, das Serum Kreatinin, altersabhängig falsch physiologische Werte, besonders in höherem Lebensalter, zeigen kann, sollte, gerade bei dieser Risikogruppe die Glomeruläre Filtrationsrate als Parameter für die Nierenfunktion zu rate gezogen werden (D. Grandt, 2006).

Auch Cheung et al. nennen Patienten mit Niereninsuffizienz, aber auch schon Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, prädisponierte Patienten für die Entwicklung von ernsthaften Komplikationen. Sie raten von einer MTX Gabe bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance von unter 10ml/min ab.

Bei einer hochdosierten MTX-Therapie im Rahmen einer bösartigen Erkrankung wird gleichzeitig Leukovorin® verabreicht.

Leukovorin® (wirksamer Bestandteil: Calciumfolinat) ist indiziert, um die Toxizität und die Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie MTX bei der zytotoxischen Therapie und Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern zu verringern oder diesen entgegenzuwirken (Heinemann et al., 2001). In der zytotoxischen Therapie ist dieses Vorgehen allgemein als "Leucovorin-rescue" bekannt.

Die "Leucovorin-rescue" wird notwendig, wenn MTX in Dosen über 500 mg/m^2 Körperoberfläche gegeben wird und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m^2 Körperoberfläche in Erwägung gezogen werden.

Die Dosierung und Dauer der Calciumfolinat-Rescue hängen in erster Linie von der Art und Dosierung der MTX -Therapie, dem Auftreten von Symptomen der Toxizität und der individuellen Exkretionskapazität für MTX ab. Als eine Regel sollte die erste Dosis Calciumfolinat 15 mg ($6 - 12 \text{ mg/m}^2$) 12 – 24 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach dem Beginn der MTX -Infusion gegeben werden. Die gleiche Dosis wird während der folgenden 72 Stunden alle 6 Stunden verabreicht. Nach mehreren parenteralen Dosen kann auf die orale Form übergegangen werden. Zusätzlich zur Anwendung von Calciumfolinat sind Maßnahmen, die eine prompte Ausscheidung von MTX sicherstellen (Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses und Alkalisierung des Urins), integrale Bestandteile der Calciumfolinat-Rescue. Die Nierenfunktion sollte durch tägliche Messungen des Serumkreatinins überwacht werden (Bressole et al., 1998; Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group, 1995). In der BMGS-Studie fanden 57 Fälle tödlicher Medikamentenüber- bzw. Fehldosierungen, 4 davon mit MTX. In allen Fällen war die vorbestehende Nierenerkrankung nicht berücksichtigt worden (Preuß, Bettmeyer, Madea, 2006). 48 Stunden nach dem Start der MTX - Infusion sollte der verbliebene MTX -Spiegel gemessen werden. Wenn der verbliebene MTX -Spiegel $\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$ beträgt, sollten die Calciumfolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener MTX- Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der MTX-Anwendung:	Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewandt werden sollte oder bis der MTX- Spiegel niedriger ist als 0,05 $\mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

Tabelle 4: Anpassung der Calciumfolinat-Dosierungen abhängig vom MTX-Spiegel.

Calciumfolinat hat keinen Einfluss auf die nicht-hämatologische Toxizität von MTX, wie die Nephrotoxizität oder der Ausfällung von Metaboliten in der Niere. Bei Patienten mit einer verzögerten frühen MTX -Elimination besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein reversibles Nierenversagen und alle mit MTX verbundenen Toxizitäten entwickeln. Das Vorhandensein einer vorbestehenden oder MTX-induzierten Niereninsuffizienz ist möglicherweise mit einer verzögerten Exkretion von MTX verbunden und kann die Notwendigkeit höherer Dosen oder einer länger dauernden Anwendung von Calciumfolinat notwendig machen.

Eine versehentliche Überdosierung eines Folsäure-Antagonisten wie MTX sollte als medizinischer Notfall behandelt werden. Je länger das Zeitintervall zwischen der MTX-Anwendung und der Calciumfolinat-Rescue ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Calciumfolinat als Gegenmaßnahme zur Verminderung der Toxizität.

2. Problemstellung

Zur Prüfung der Hypothese, dass medizinische Behandlungsfehler nicht isoliert durch einzelne Personen herbeigeführt werden, sondern durch bestehende Lücken im Gesundheitssystem bzw. der Organisation im klinischen Alltag in unterschiedlichem Maße begünstigt werden, wurde in der vorliegenden Studie ein kleines Patientenkollektiv ausgewählt, das mit einem bekannten Zytostatikum "Methotrexat" behandelt wurde. Im ersten Arbeitsschritt sollte die Datenbank des Instituts für Rechtsmedizin der LMU der letzten 15 Jahre auf sämtliche Fälle einer fehlerhaften Methotrexat-Applikation überprüft werden.

In einem zweiten Arbeitsschritt sollte ferner untersucht werden, ob eine umfassende Analyse der Vorfälle anhand der zur Verfügung stehenden Datenlage überhaupt möglich ist. Sodann sollte geprüft werden, ob zwischen der fehlerhaften letalen Medikamentapplikation und dem Patientenschaden ein kausaler Zusammenhang besteht, wobei der Nachweis von Kausalität mit der im Strafrecht erforderlichen Sicherheit erfolgen sollte.

Anschließend sollte geklärt werden, ob ein Behandlungsfehler vorliegt, wobei hier wiederum, entsprechend dem Strafrecht, kein vernünftiger Zweifel an einem Behandlungsfehler bestehen durfte.

Letztendlich sollten die Faktoren, die zu einem Behandlungsfehler geführt haben, möglichst vollständig identifiziert und analysiert werden.

3. Material und Methode

3.1. Auswertung der Krankenblattunterlagen und der Ermittlungsakte

Von 1992 bis 2006 wurden sämtliche im Institut für Rechtsmedizin der LMU München bearbeiteten Fälle einer MTX-Überdosierung, unabhängig von der Grunderkrankung, erfasst. Die Obduktionsergebnisse, die Ergebnisse der chemisch-toxikologischen und histologischen Untersuchung sowie die Krankenblattunterlagen und Ermittlungsakten wurden ausgewertet. Darüber hinaus konnte eine histologische Untersuchung, sofern nicht vorhanden, nachträglich durchgeführt werden. In 3 Fällen wurde keine histologische Nachbearbeitung der Proben durchgeführt, da seinerzeit kein entsprechender Auftrag der Staatsanwaltschaft erteilt wurde und die Proben nach Ablauf von 5 Jahren vernichtet wurden.

Als Grundlage für die Fehleranalyse wurde die, von der Gruppe um Vincent vorgeschlagene Vorgehensweise, auch als „London-Protokoll“ bekannt, gewählt.

Das "London-Protokoll" (Taylor-Adams und Vincent, 2004) wurde für die lokalen Bedürfnisse dahingehend modifiziert, dass die ersten zwei Schritte – der Entschluss zu einer Untersuchung und Selektion der Untersucher – weggefallen sind, da sowohl der Entschluss zu einer Untersuchung, als auch die Benennung der Gutachter durch die jeweils zuständige Staatsanwaltschaft erfolgen. Allerdings wurden seitens der Gutachter in einigen Fällen zusätzliche Informationen angefordert und die polizeilichen Ermittlungen, falls erforderlich, ausgeweitet. Der dritte Schritt bei der Untersuchung eines Vorfalls – Organisation und Informationsbeschaffung- beinhaltet entsprechend dem „Londoner Protokoll“ folgende Punkte (s. Tabelle 3.). Schritt 7 ("Empfehlungen und Entwicklung eines Aktionsplans") nach Tabelle 3 entfiel in der vorliegenden Arbeit, da die Entwicklung eines Aktionsplans primär in den klinischen und nicht in den gerichtsmedizinischen Bereich gehört.

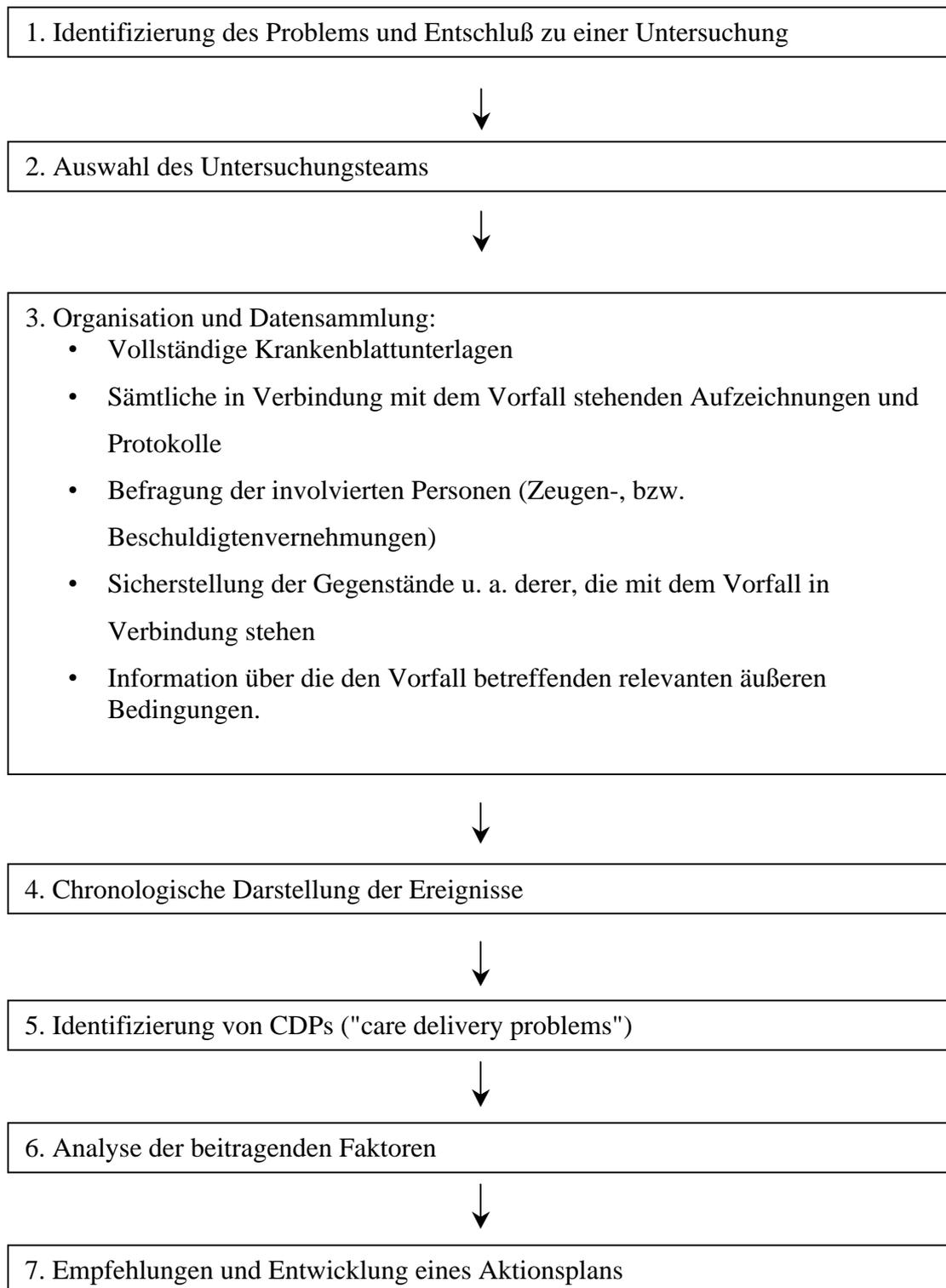


Tabelle 3: Vorgehensweise bei der Analyse eines Behandlungsfehlers ("The London protocol", Taylor-Adams und Vincent, 2004).

3.2. Histologische Untersuchung

Von dem im Rahmen der Leichenöffnung gewonnenen Gewebematerial wurden nach Härtung in Formalin kleine Gewebstückchen zugeschnitten und nach gründlicher Entwässerung in Paraffin eingebettet. Nach Anfertigung von Dünnschnittpräparaten erfolgte die Anfärbung mittels Hämatoxylin-Eosin, Elastica van Gieson, PAS- (Periodic Acid Schiff) und Giemsa sowie Durchführung einer Eisen-Reaktion. Für die Knochenmarkuntersuchung war zunächst eine Entkalkung in Salpetersäure (5%) erforderlich.

Der Tabelle 5 ist zu entnehmen in welchen Fällen und in welchem Umfang im Hinblick auf die Anzahl der asservierten Organe eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde.

	Lunge	Herz	Lufttröhre	Knochenmark	Nasenrachenraum	Speiseröhre	Magen	Dünndarm	Leber	Pankreas	Niere	Milz	Neuropathologie
Fall 1 (1992)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fall 2 (1995)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Fall 3 (1998)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Fall 4 (1999)	+	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+	+	+	+
Fall 5 (2000)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Fall 6 (2003)	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø
Fall 7 (2005)	+	+	+	+	Ø	Ø	+	Ø	+	+	+	+	+
Fall 8 (2006)	+	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+	+	+	+

Tabelle 5. Umfang der histologischen Untersuchung der einzelnen Fälle; Ø- keine Untersuchung.

3.3. Chemisch-toxikologische Untersuchung

Die asservierten Blut- und Urinproben wurden in erster Linie auf das Vorhandensein von zentralwirksamen Substanzen analysiert. Darüber hinaus wurde, je nach Fragestellung, auch auf weitere Substanzen eingegangen. Die postmortale MTX-Bestimmung war je nach Fall im Hinblick auf eine länger zurückliegende letzte MTX-Applikation nicht mehr wegführend, so dass die in den Krankenblattunterlagen enthaltenen MTX-Bestimmungen bei den betroffenen Personen für die Auswertung herangezogen wurden.

Im Folgenden wird nun auf die Bestimmungsmethodik des Hauses (Institut für Rechtsmedizin der Universität München) eingegangen.

1. Oberschenkelvenenblut/Herzblut

Proben des Blutes wurden nach Aufarbeitung mit einem immunchemischen Verfahren (Liganden-Assay) auf folgende Arznei- und Suchtstoffgruppen untersucht:

Benzodiazepine	Methadon
Morphin-Derivate	Amphetamine
Trizyklische Antidepressiva	Cannabis-Inhaltsstoffe
Cocain	

Fanden sich Hinweise für das Vorliegen derartiger Substanzen, wurde die Analyse ausgeweitet.

Proben des Blutes wurden sodann nach Zugabe eines internen Standards und Extraktion hochdruckflüssigkeitschromatographisch mittels registrierendem UV-Detektor mit vollständiger Spektrenaufzeichnung auf das Vorliegen von Arzneistoffen und Suchtstoffen untersucht.

2. Urin

Proben des Urins wurden nach Aufarbeitung mit einem immunchemischen Verfahren (Liganden-Assay) auf folgende Arznei- und Suchtstoffgruppen untersucht:

Benzodiazepine	Methadon
Morphin-Derivate	Amphetamine
Trizyklische Antidepressiva	Cannabis-Inhaltsstoffe
Cocain	LSD (Lysergsäurediethylamid)
Barbiturate	

Falls erforderlich, wurden Proben des Urins nach Extraktion hochdruckflüssigkeitschromatographisch mittels registrierendem UV-Detektor mit vollständiger Spektrenaufzeichnung auf das Vorliegen von Arznei- und Suchtstoffen untersucht.

Zusätzlich wurden in einigen Fällen Urinproben nach Extraktion mit Essigsäureanhydrid derivatisiert und gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

Die im Chromatogramm aufgezeigten Substanzen wurden automatisch, einzeln mit einer kommerziellen Spektrenbibliothek verglichen (Pfleger/Maurer/Weber, 1992).

4. Ergebnisse

Zwischen 1992 und 2006 fanden sich insgesamt acht Fälle einer fatal verlaufenden MTX-Überdosierung, bzw. einer fehlerhaften MTX-Applikation. Bei den Betroffenen handelte sich um sieben Frauen und einen Mann. Sieben der acht Patienten litten seit Jahren an einer primär chronischen Polyarthrit (PcP). Bei einer Patientin bestand Zustand nach einem operierten und chemotherapierten Rektumkarzinom.

In sieben Fällen mit PcP standen sämtliche Krankenblattunterlagen für die Auswertung im Originalzustand zur Verfügung.

Da jeder der untersuchten Fälle zahlreiche zu berücksichtigende Besonderheiten aufwies, wird im Folgenden jeder einzelne Fall komprimiert geschildert.

4.1 Einzelfalldarstellung mit chronologischer Rekonstruktion

• Fall 1: 75 Jahre, männlich

Der Patient mit einer hohen Krankheitsaktivität der PcP wurde von seinem Orthopäden zur Einleitung der MTX-Therapie stationär eingewiesen. Die rheumatologische Abteilung einer Klinik der Zentralversorgung war jedoch der Meinung, dass die Basistherapie mit Resochin, Azulfidine und Decortin noch nicht ausgereizt war. Die Basistherapie wurde daraufhin für weitere acht Monate beibehalten. Bei einer deutlich angestiegenen Erkrankungsaktivität ersetzte der Orthopäde die Basistherapie durch MTX, wobei eine niedrig dosierte Corticoidgabe sowie zusätzlich Dolgit (antientzündliches Medikament) beibehalten wurden. In den Unterlagen des Orthopäden fand sich zu diesem Zeitpunkt der handschriftliche Vermerk: "Methotrexat 10 mg (1/0/0)".

Das Rezept für MTX wurde am 24.11.1992 eingelöst. Im Rahmen der MTX-Therapie wurde vom Hausarzt am gleichen Tag eine Blutbild-Untersuchung vorgenommen. Am 04.12.1992 notierte der Orthopäde, dass die Therapie mit MTX gut vertragen werde. Am 07.12.92 stellte der Patient schmerzhafte Bläschen im Mund fest. Etwa 4-5 Tage später suchte er seine Hausärztin auf, die eine Herpes-Zoster-Infektion diagnostizierte. Zehn Tage nach Beginn der MTX-Therapie fand eine Kontrolle bei dem Orthopäden statt, die keine besorgniserregenden Befunde ergeben haben soll. Allerdings bestanden zu diesem Zeitpunkt Veränderungen der Mundschleimhaut. Am 10.12., 14.12., 15.12. und 16.12. stellte sich der Patient bei seiner Hausärztin (praktische Ärztin) vor. Zwei Wochen nach Beginn der Therapie bekam der Patient blutige Durchfälle. Am 18.12.1992 wurde der Patient von einem HNO-Arzt untersucht und behandelt. Letztendlich wurde er von seiner Hausärztin am 21.12.1992 bei "einer ausgeprägten Gingivostomatitis unter Cortisontherapie bei chronischer Polyarthrit und

Schluckbeschwerden" stationär eingewiesen. Hier fiel eine MTX-Überdosierung sofort auf. Die Leukozytenzahl betrug zu diesem Zeitpunkt 0,5/nl (Norm: 4,0-9,4/nl) bei einer späteren Blutabnahme am selben Tag nur noch 0,2/nl. Der Patient bekam u.a. Leucovorin. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich rapide. Er verstarb am 26.12.1992 an einer Sepsis.

Im Rahmen der gerichtsmedizinischen Untersuchung des Leichnams wurden Befunde erhoben, die sich mit den Folgen einer MTX-Überdosierung in Einklang bringen ließen. So zeigten sich u.a. zahlreiche Ulzerationen der Mundschleimhaut, eine Schockleber, Zeichen einer generalisierten Blutgerinnungsstörung, denaturiertes Blut in oberen Dünndarmanteilen sowie eine Lungenentzündung, wobei die Lungenentzündung im Zusammenhang mit MTX-Überdosierung als Ausdruck der Immunschwäche aufgefasst wurde.

Die Gesamtdosis von MTX betrug 230 mg innerhalb von 23 Tagen. Insofern besteht zwischen der MTX-Überdosierung und dem Tod des Patienten ohne vernünftigen Zweifel ein kausaler Zusammenhang.

Vor der stationären Aufnahme des Patienten mit Überdosierungszeichen von MTX waren in seine Behandlung 3 Ärzte – seine Hausärztin, ein Orthopäde und ein HNO-Arzt – involviert. Das Ermittlungsverfahren wurde primär gegen die Hausärztin, den Orthopäden und auch den Apotheker eingeleitet. Nach der Schilderung der Hausärztin wurde sie vom Orthopäden nicht beauftragt, die medikamentöse Therapie zu überwachen.

Im Falle des Apothekers und der Hausärztin wurde von der Strafverfolgung abgesehen.

Chronologie Fall 1

	Care delivery problems	Begünstigende Faktoren	
Zeitachse	24.11.1992 Beginn der MTX-Einnahme	10 mg tgl. statt wöchentlich	Begünstigende Faktoren Mangelhafte Erfahrung mit der MTX- Therapie von PcP, fehlende Aufklärung des Patienten auch durch Apotheker am 24.11.1992 und 05.12.1992
	04.12.1992 Vorstellung beim Orthopäden- gutes Vertragen der MTX- Therapie	10 mg tgl. statt wöchentlich	
	07.12.1992 Ulcera der Mundschleimhaut, Durchfälle, Vorstellung bei der Hausärztin (Diagnose einer Herpes-Zoster- Infektion), Überweisung an einen HNO-Arzt	10 mg tgl. statt wöchentlich, fehlende Kontrolle der Blutparameter, unzureichende Medikamentenanamnese	Mangelhafte Erfahrung mit der MTX- Therapie von PcP, mangelhafte Kommunikation zwischen den Leistungserbringern
	21.12.1992 Stationäre Einweisung durch die Hausärztin mit „Gingivostomatitis unter Cortisontherapie bei chronischer Polyarthritits und Schluckbeschwerden“		

Tabelle 6.

• Fall 2: 54 Jahre, weiblich

Bei einer 54jährigen Frau wurde 1994 eine anteriore Rektumresektion mit Lebersegmentresektion bei einem mäßig differenzierten Adenokarzinom des Rectums ((pT3 pN1 (3 von 33), M1 (Leber, Lunge)) durchgeführt. 1995 wurde eine Lungenmetastase chirurgisch entfernt. Im Juni 1995 wurden im Rahmen einer Röntgen-Untersuchung sowie koloskopisch keine tumorverdächtigen Veränderungen festgestellt. Die nachfolgende ambulante Chemotherapie nach Ardan-Schema von Februar bis Juli musste wegen Unverträglichkeit vor der letzten Infusion abgebrochen werden. Der Hausarzt der Patientin empfahl eine Therapie mit MTX, obwohl die Pat. offensichtlich in einem „desolaten Zustand“ befunden haben soll. Die Patientin bekam 5000 mg MTX an jeweils zwei Tagen mit einem Abstand von 3 Tagen, wobei die zweite Infusion aufgrund des schlechten Allgemeinzustands der Patientin, nach Aussage des behandelnden Arztes, als unzumutbar erachtet und nicht vollständig verabreicht wurde. Zwei Tage später suchte die Patientin den ärztlichen Notdienst auf und klagte über plötzlich aufgetretene Blasen palmoplantar, sowie im Bereich der

Mundschleimhaut, Durchfall und Fieber. Sie wurde stationär aufgenommen. Es bestand eine Agranulozytose mit einer Leukozytenzahl von $800/\mu\text{l}$ (Norm $4000\text{-}10000/\mu\text{l}$). Eine Leucovorin-Therapie wurde eingeleitet. Wiederholte Nachfragen bei dem Hausarzt über die begleitende "leukovorin-rescue" im Rahmen der MTX-Therapie blieben unbeantwortet. Der Zustand der Patientin verschlechterte sich zunehmend. Invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen waren nicht mehr möglich. Die Patientin verstarb neun Tage nach der stationären Aufnahme an Multiorganversagen.

Im Rahmen der gerichtsmedizinischen Untersuchung des Leichnams wurden kein lokales Tumorrezidiv und auch keine Metastasen des Rektumkarzinoms, insbesondere in der Leber und Lungen, festgestellt. Insofern bestand keinerlei medizinische Indikation für eine Chemotherapie. Auch wenn tatsächlich eine Lebermetastase des bekannten Rektumkarzinoms vorgelegen hätte, so wäre eine Monotherapie mit MTX auch nicht indiziert gewesen.

Vor der Durchführung der Therapie wurde von dem betreffenden Facharzt für Allgemeinmedizin lediglich ein EKG durchgeführt. Eine aktuelle und zwingend erforderliche Untersuchung der Blutparameter vor Therapiebeginn und im Verlauf zur Kontrolle, wurde nicht vorgenommen. Auch ein exakter Therapieplan mit MTX lag nicht vor. Eine Bestimmung des MTX-Spiegels, nach dem sich eine Leucovorin-Therapie hätte richten müssen, wurde ebenfalls nicht vorgenommen.

Die Krankenblattunterlagen der Patientin wurden nach Angaben des behandelnden Arztes von Angehörigen abgeholt, was seitens der Angehörigen jedoch verneint wurde. Der Behandlungsablauf konnte dennoch durch staatsanwaltschaftliche Ermittlungen lückenlos rekonstruiert werden.

Nach eigenen Angaben führte der betreffende Arzt seit 1971 MTX-Infusionen auf einer hämatologischen Station eines Krankenhauses der Zentralversorgung durch.

Die Patientin befand sich seit 1989 in der Behandlung bei dem betreffenden Arzt.

Seine kassenärztliche Zulassung ruhte von 1991 bis 1994 wegen eines Auslandsaufenthalts.

Seit 1994 praktizierte der betreffende Arzt privat.

Chronologie Fall 2

Zeitachse	Care delivery problems	Begünstigende Faktoren
04.11.1995 Beginn der intravenösen MTX-Gabe 5000 mg	Fehlende Indikation zur MTX-Therapie, Fehlen der „leukovorin-rescue“, Unterlassung der Baseline- Laboruntersuchung	Mangelhafte Kommunikation zwischen den Leistungserbringern
08.11.1995 Zweite Gabe von MTX, vermutlich ebenfalls 5000 mg	Fehlende Indikation, fehlende „leukovorin- rescue“, fehlende Kontrolle der Blutparameter, keine Messung des MTX-Spiegels	Unterbrechung der ärztlichen Tätigkeit
17.11.1995 Stationäre Einweisung durch den notärztlichen Dienst bei toxischer Epidermolyse und Gingivostomatitis		
26.11.1995 Tod an Multiorganversagen		

Tabelle 7.

• Fall 3: 56 Jahre, weiblich

Eine Patientin mit einer seit 15 Jahren bestehenden chronischen Niereninsuffizienz im Stadium II (Kreatininwert 3,47 mg/dl) und mit chronischer Polyarthritits erhielt im Rahmen einer stationären Diagnostik einer unklaren Anämie eine neue Medikation mit MTX (MTX 20 mg 1 x wöchentlich, unter regelmäßiger Kontrolle des Blutbildes) anstatt wie bisher mit NSAR Präparaten. Der stationäre Aufenthalt dauerte vom 04.05.1998 bis zum 19.05.1998. Nach diesem 16-tägigen Aufenthalt folgte am 22.05.1998 eine Wiederaufnahme wegen einer Zunahme der Unterschenkelödeme.

Für den 25.05.1998 ist ein Leukozytenwert von $8,9 \times 10^9/l$ (Erythrozyten $2,31 \times 10^{12}$, Hämoglobin 6,1 g/dl, Kreatinin 3,2 mg/dl) dokumentiert. Identische Werte finden sich für den 23.5. (Kreatinin 3,2; Leukozyten 8,9; Erythrozyten 2,31; Hämoglobin 6,1). Eine jederzeit mögliche Antidotgabe, also Gabe eines Gegenmittels gegen Methotrexat in Form von Kalziumfolinat oder Leucovorin, erfolgte jedoch trotz des eindeutig zu interpretierenden Laborbefundes vom 26.5.98 (Leukozyten $2,2 \times 10^9/l$, Kreatinin 3,3 mg/dl, die Erythrozytenanzahl $2,79 \times 10^{12}/l$ bei einem Hämoglobinwert von 7,5 g/dl) nicht. Die Nebenwirkungen der MTX Therapie wurden konsiliarisch von einem Dermatologen und einem HNO-Arzt am 28.05.1998 gesehen. Im Rahmen des dermatologischen Konsils wurden

flächige, flüssigkeitsgefüllt Blasen, sowie Erosionen an den unteren Extremitäten und am Stamm dokumentiert. Bei der HNO-Untersuchung wurden aphtöse Läsionen buccal rechts, mit Eiterbelägen sowie eine Schleimhautrötung im Bereich der Mund- und Rachenhöhle festgestellt und symptomatisch behandelt, ohne dass eine Verbindung zur MTX-Einnahme hergestellt wurde. Bei einer schweren Mukositis und Panzytopenie erfolgte am 29.05.1998 die Verlegung der Patientin ein Krankenhaus der Zentralversorgung. Dort verstarb sie am 08.06.1998, d.h. 10 Tage nach der letzten MTX-Medikation, laut klinischen Angaben an einer MTX-Intoxikation mit Methotrexat-induzierter Knochenmarksaplasie mit schwerster Mucositis bei chronischer Polyarthrit. Es wurde ferner eine multilokuläre ischämische Hirnschädigung, Stauungsdermatitis und Erysipel beider Unterschenkel diagnostiziert.

Unter Berücksichtigung des Obduktionsbefundes ist festzustellen, dass aus rechtsmedizinischer Sicht kein vernünftiger Zweifel an einem Kausalzusammenhang zwischen der Gabe des Wirkstoffes Methotrexat und dem Ableben der Patientin besteht.

Chronologie Fall 3

	Care delivery problems	Begünstigende Faktoren
12.05.1998 Innere Abteilung, KKH Beginn der MTX-Einnahme 20 mg	Fragliche Indikation, primär hohe Dosis 20 mg, Nichtberücksichtigung der Nierenfunktion	Mangelhafte Erfahrung mit der MTX- Therapie von PcP, fehlende Aufklärung der Patientin
19.05.1998 Innere Abteilung, KKH MTX-Einnahme 20 mg MTX, Entlassung mit 20 mg MTX wöchentlich		
22.05. - 29.05.1998 Innere Abteilung, KKH 20 mg MTX		
28.05.1998 HNO-Konsil: Dermatologisches Konsil: Stauungsdermatitis, V.a. Erysipel, Prurigo subacuta bei Leberschaden, V.a. Soor		
29.05. - 08.06.1998 Behandlung und Tod KH München-Schwabing		

Tabelle 8.

- Fall 4: 71 Jahre, weiblich

Die Patientin wurde nach einem Sturz in der chirurgischen Abteilung eines Lehrkrankenhauses behandelt und zur Anschlußheilbehandlung in eine regionale Krankenanstalt verlegt. Bei einer seit mehreren Jahren bestehenden chronischen Polyarthritits bekam die Patientin seit 9 Monaten 15 mg MTX wöchentlich. Die Dosierung sollte weiterhin beibehalten werden. Ein begleitender Arztbericht lag zum Verlegungszeitpunkt nicht vor. Die Angaben zur Vorgeschichte und zur Medikation machte die Patientin selbst. Im Hinblick auf die MTX-Dosierung wurde telephonisch Rücksprache mit der zuletzt behandelnden Klinik gehalten. Da kein Arzt erreichbar war, wurden Angaben von einer Krankenschwester gemacht, die eine wöchentliche MTX-Dosis von 50 mg angegeben haben soll. Bei der erneuten Nachfrage am darauf folgenden Tag soll die wöchentliche MTX-Dosierung von 50 mg von einem Arzt bestätigt worden sein. Am 21.06.1999 nahm die Patientin 50 mg MTX ein.

Am 23.06.1999 wurden eine deutliche Leuko- und Thrombopenie, am 25.06.99 zahlreiche Hämatome festgestellt. Über die Möglichkeit einer MTX-Nebenwirkung wurde im Rahmen der Visite am 23.06.1999 (Assistenzärztin und Chefarzt) gesprochen. Als Konsequenz wurde Clivarin abgesetzt, da diese Substanz für die festgestellte Thrombopenie verantwortlich gemacht wurde. Dennoch erfolgte am 28.06.1999 eine erneute MTX-Gabe in einer Dosis von 50 mg. Am 30.06.1999 wurde die Patientin aufgrund einer Thrombo- und Leukopenie sowie des Fiebers und des Anstiegs der Retentionsparameter zur optimalen Therapie zurück in das betreffende Lehrkrankenhaus verlegt. Hier wurden Ulzerationen der Mundschleimhaut festgestellt. Es erfolgte die Maximaltherapie und u.a. die sog. Leukovorin-Rescue. Vier Tage später erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation unter dem Bild einer Sepsis. Am 08.07.1999 wurde die Patientin bei infauster Prognose auf eine Normalstation rückverlegt, wo sie am 11.07.1999 verstarb.

Nach dem Ergebnis der gerichtsmedizinischen Untersuchung des Leichnams ist die Patientin letzten Endes an akutem Rechtsherzversagen bei einer rechtsseitigen zentralen und parazentralen Lungenembolie verstorben.

In der Krankenanstalt (KH der Grundversorgung, I. Versorgungsstufe) wurden zu diesem Zeitpunkt zwei Fachärzte für Innere Medizin, drei Assistenzärzte und ein Arzt im Praktikum beschäftigt. Die Stationsärztin war im betreffenden Klinikum bis zum Vorfallszeitpunkt drei Monate lang beschäftigt. Sie befand sich im zweiten Jahr ihrer klinischen Tätigkeit. Zuvor soll sie 18 Monate auf einer Transplantationsstation verbracht haben. Sie hatte keinerlei

Erfahrungen mit der MTX-Therapie, weder bei Tumorerkrankungen, noch bei der Behandlung der PcP.

Bei dem Chefarzt der betreffenden Klinik handelte sich um einen Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie.

<u>Chronologie Fall 4</u>			
	Care delivery problems	Begünstigende Faktoren	
Zeitachse	21.06.1999 Innere Abteilung, Fortsetzung der MTX- Einnahme 50 mg statt 15 mg	hohe Dosis 50 mg	Fehlender begleitender Entlassungsbrief, falsche Übermittlung der MTX- Dosis, fehlende Rückversicherung im Hinblick auf die mitgeteilte Dosis
	23-25.06.1999 Blutbildveränderungen, Hämatome		
	Besprechung/Visite: Absetzen des Antibiotikums		
	28.06.1999 Innere Abteilung, MTX-Einnahme 50 mg MTX, statt 15 mg	primär hohe Dosis 50	Mangelhafte Erfahrung mit der MTX-Therapie von PcP, fehlende Aufklärung des Patienten
	Tod in einem Lehrkrankenhaus		

Tabelle 9.

• Fall 5: 74 Jahre, weiblich

Eine 74-jährige Frau wurde am 23.08.2000 auf eine gefäßchirurgische Station eines Lehrkrankenhauses wegen Ulcera crures aufgenommen. Wegen einer PcP nahm die Patientin unter Aufsicht ihres Hausarztes (Facharzt für Innere Medizin) seit 5 Jahren 10 mg Lantarel® wöchentlich ein. In der Patientenakte des Hausarztes wurde als Medikation u.a. "Lantarel z. Zeit 10 mg 1 x die Woche, z.B. Freitag" aufgeführt. Die sog. Medikamentenliste der Patientin wurde in schriftlicher Form durch den Hausarzt an die weiterbehandelnde Klinik übergeben. Hierin war allerdings kein eindeutiger Hinweis zu finden, dass die Gabe von Lantarel® nur wöchentlich erfolgen sollte ("Lantarel z. Zeit 10 mg"). Dem Kadex der gefäßchirurgischen Station war zu entnehmen: "MTX 10 mg ab dem 25.08.2000".

Am zweiten Aufnahmetag wurde bei der Patientin juckender Hautauschlag festgestellt, der in den nächsten Tagen eine deutliche Progredienz erfuhr. Am 26.08.2000 kam Durchfall hinzu. Am 30.08.2000 wurde dokumentiert, dass die Patientin "auch im Mund Allergie habe". Die Veränderungen wurden bei bekannten allergischen Reaktionen auf Pflaster, Penicillin und Cephalosporin als eine Allergie gewertet. Daraufhin wurden die Antibiotika abgesetzt

(Augmentan). Lantarel® wurde weiterhin bis zum 02.09.2000 verabreicht, so dass eine Gesamtdosis von 100 mg MTX aufgenommen wurde (23.08.2000-02.09.2000).

Ein Aufenthalt von weiteren zwei Tagen auf der internistischen Station (03.09.2000-05.09.2000) desselben Krankenhauses unter Umkehrisolation, Antibiotikagabe und medikamentöser Therapie der Leukopenie brachte keine Zustandsverbesserung.

Die Patientin wurde am 05.09.2000 in ein Klinikum der Maximalversorgung verlegt. Fünf Tage auf Normalstation bei weiterer Verschlechterung des Zustands machten eine Verlegung auf die Intensivstation notwendig. Im Laufe der folgenden zwei Tage trübte die Patientin weiter ein und die Blutungsneigung nahm zu. Zehn Tage nach der letzten Gabe von MTX, am 11.09.2000 verstarb die Patientin unter dem Bild eines Multiorganversagens.

Laut der gerichtsmedizinischen Untersuchung des Leichnams trat der Tod der Patientin letztendlich an einer Lungenentzündung in Kombination mit Blutaspilation ein. Darüber hinaus wurden Befunde erhoben, die mit dem klinischen Bild einer MTX-Überdosierung zwanglos in Einklang zu bringen waren.

Bei der Überprüfung der Krankenblattunterlagen wurde festgestellt, dass eine MTX-Therapie bei der Patientin indiziert war. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der MTX-Überdosierung und dem Ableben der Patienten wurde bejaht.

Bei der Auswertung der Unterlagen fiel jedoch auf, dass bei bekannter Allergie gegen Penicillin und Cephalosporine eine Gabe von Augmentan kontraindiziert war.

An der Behandlung der Patientin waren insgesamt drei Ärzte, d.h. zwei Assistenzärzte und ein Oberarzt beteiligt.

Chronologie Fall 5

	Care delivery problems	Begünstigende Faktoren
Zeitachse	25.08.2000 Innere Abteilung, Fortsetzung der MTX- Einnahme 10 mg tgl. statt wöchentlich	falsche Übermittlung der MTX-Dosis, fehlende Rückversicherung im Hinblick auf die mitgeteilte Dosis
	03. - 05.09.2000 Blutbildveränderungen, Mucositis Erkennen der Überdosierung	
	05.- 12.09.2000 KH der Maximalversorgung	Mangelhafte Erfahrung mit der MTX- Therapie von PcP,
	12.09.2000 Tod	fehlende Aufklärung des Patienten

Tabelle 10.

- Fall 6: 26 Jahre, weiblich

Eine 26-jährige Frau, körperlich und geistig schwerstbehindert (Trisomie 21, Epilepsie, cerebrale Schädigung, angeborener Herzfehler) bekam wegen der Polyarthritits eine MTX-Therapie durch einen Rheumatologen verordnet. Innerhalb von sechs Tagen wurde in einem Pflegeheim eine Gesamtdosis von 90 mg MTX (zuletzt am 07.10.03) verabreicht. Angeordnet war eine Wochendosis von insgesamt 15mg (2 x 7,5mg) jeweils an einem Donnerstag.

Die Patientin wurde zunächst in ein kleines Krankenhaus mit einer deutlichen Leukopenie von nur 1500/ μ l verlegt, weil sie das Essen und Trinken zwei Tage lang verweigerte.

Im Fremdlabor wurde MTX in einer Konzentration $< 0,01 \mu\text{mol/L}$ (Referenzbereich 24 Stunden nach Gabe $< 10,0$; 48 Stunden nach Gabe $< 1,0$; 72 Stunden nach Gabe $< 0,1$) (Medizinisch-diagnostisches Labor Haas in Kempten, 09.10.2003) festgestellt.

Bei Fortschreiten der Leukopenie, Stomatitis und Fieber wurde sie von dort aus 3 Tage später, am 10.10.03, in ein Lehrkrankenhaus der LMU-München verlegt. Die Leukozytenzahl betrug zu diesem Zeitpunkt zwischen 600 und 700/ μ l.

Die offenen Schleimhäute wurden medikamentös behandelt, zudem erhielt die Patientin Antibiotika wegen eines Infekts. In der Nacht vom 11.10.2003 auf den 12.10.2003 wurde die Patientin tief komatös im Bett liegend aufgefunden. Bei Herz-Kreislauf-Stillstand mit Asystolie wurden standardmäßige Reanimationsmaßnahmen durchgeführt. Die Ursache der Asystolie blieb klinischerseits unklar. Eventuell wurde eine Cardiomyopathie bei Vollbild des Morbus Down in Betracht gezogen. Man bescheinigte eine unaufgeklärte Todesart, da man aufgrund des veränderten Blutbildes von einer MTX-Überdosierung ausging. Nach der Todesbescheinigung der zuletzt behandelnden Klinik wurde ein Lungenödem als Folge von Panzytopenie, als Folge von MTX-Überdosierung für todesursächlich angesehen.

Aufgrund ihrer Vorerkrankungen musste der Patientin eine Vielzahl von Medikamenten verabreicht werden. So soll die Patientin Metex 7,5 jeden Donnerstag Abend 2x, Fol jeden Freitag abend 1, Prednisolon 2 x 5mg und Indomet rat 75 erhalten haben. Die Möglichkeit der Überdosierung durch die Patientin selbst war absolut ausgeschlossen.

Chronologie Fall 6

	Care delivery problems	Begünstigende Faktoren	
Zeitachse	02.10. - 07.10.2003 Pflegeheim MTX-Einnahme 15 mg tgl. statt wöchentlich je 2 x 7,5 mg	MTX-Überdosierung	Begünstigende Faktoren Kurze Dauer der MTX- Einnahme, geistig schwer behinderte Patientin
	08. - 09.10.2003 Blutbildveränderungen, Mucositis Erkennen der Überdosierung		
	10. - 12.10.2003 KH der Maximalversorgung		Mangelhafte Erfahrung mit der MTX- Therapie von PcP
	12.10.2003 Tod		

Tabelle 11.

• Fall 7: 64 Jahre, weiblich

Bei einer 64-jährigen Patientin bestand ca. 3 1/2 bis 4 Jahre lang die PcP. Nach der Erstdiagnose kam es im Verlauf unter Glukokortikoiden zu einer raschen Verschlechterung, weshalb mit MTX begonnen worden sei. Die Patientin war u.a. aufgrund einer seropositiven rheumatoiden Arthritis vom 17.09. bis 15.10.2004 im Krankenhaus Neuwittelsbach. Aufgrund eben dieser Erkrankung war die Applikation von 15 mg Methotrexat pro Woche (jeweils dienstags) eingeleitet worden.

Die Patientin war nicht ausschließlich an einer rheumatoiden Arthritis erkrankt. Vor dem Hintergrund der Aktenlage musste sie als polymorbid eingeschätzt werden. U. a. soll sie an einer entzündlichen Erkrankung der unteren Gliedmaßen (Erysipel) gelitten haben, die Anlass gewesen war zu einer antibiotischen Behandlung. Auch seitens der Lunge waren krankhafte Befunde bereits in der Vergangenheit festgestellt worden im Sinne einer Lungenfibrose.

Im Juli 2005 war eine Gesundheitsverschlechterung von der Patientin offensichtlich Anlass zur Vorstellung bei ihrem Hausarzt. Bei einer am 19.07.2005 veranlassten Laboruntersuchung waren am Blutbild keine krankhaften Veränderungen realisiert, die als Folge der Methotrexat-Therapie angesehen werden könnten.

Folgt man den Angaben der Angehörigen, so war im erweiterten zeitlichen Intervall eine weitere Zustandsverschlechterung gegeben, die zumindest in der zweiten Hälfte des August 2005 mit einer zunehmenden, schmerzhaften Stomatitis einherging. Nach den

Behandlungsunterlagen vom Hausarzt soll am 22.08.05 eine Blutungsanämie festgestellt worden sein, wobei in den Unterlagen keine diesbezüglichen, diese Diagnose erhärtenden bzw. beweisenden Laborunterlagen aufscheinen.

Die Patientin wurde am 12.09.05 in das Krankenhaus München-Schwabing verlegt, nachdem sie am gleichen Tage von ihrem Hausarzt in das Klinikum Dachau eingewiesen worden war. Anlass der Verlegung in das Krankenhaus München-Schwabing war nach Aktenlage die Diagnose einer Agranulozytose unter MTX-Therapie.

Bei der Aufnahme am 12.09.2005 zeigte sich eine deutliche Alteration der Laborwerte: Leukozyten 0,1; Erythrozyten 3,22; Hämoglobin 9,3; Hämatokrit 27,7; Thrombozyten 3; Harnsäure 14,4; Bilirubin gesamt 1,41; Harnstoff 174; Kreatinin (Serum) 1,92; Cholinesterase 2,45; LDH 283; Gesamteiweiß 5,6; C-reaktives Protein 49,86.

Bei einer Laboruntersuchung vom gleichen Tage, 18:19 Uhr, sei ein MTX-Spiegel von $< 0,05$ $\mu\text{mol/L}$ festgestellt worden. Die letzte MTX-Aufnahme fand eine Woche vor der Aufnahme statt.

Der stationäre Aufenthalt der Patientin im Krankenhaus München-Schwabing bis zum Ableben am 21.09.2005 war von zahlreichen Komplikationen gezeichnet. Die Panzytopenie war trotz entsprechender Substitution von Blutprodukten und Gabe von Neupogen nicht wesentlich zu beeinflussen. Es traten immer wieder Blutungen, vornehmlich auch aus dem Nasen-Rachenraum, auf. In den ersten Tagen der Behandlung stand eine Lungenentzündung im Vordergrund. Auch hat möglicherweise eine Blutvergiftung (Sepsis), zumindest jedoch eine Bakteriämie, vorgelegen. Hinzu traten am 14.09.2005 und 15.09.2005 erhebliche Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauf-Funktion, zunächst in Gestalt einer hypertonen Blutdrucksituation. Diese Phase wurde abgelöst von einer erheblichen hypotonen Kreislaufsituation. Wegen einer damit in Zusammenhang stehenden Vigilanzstörung, Hemisymptomatik und Anisokorie (ungleiche Pupillen) war eine Intubation der Patientin erforderlich. Computertomographisch waren frische Ischämien u.a. am Kleinhirn und auch am hinteren Mediaversorgungsgebiet rechts nachweisbar.

Vor dem Hintergrund des klinischen Verlaufes war Todesursache letzten Endes ein prolongiertes, final foudroyantes Versagen des cardiopulmonalen Funktionskreises als Folge einer Lungenentzündung. Diese Lungenentzündung wurde ausgelöst durch eine erhebliche Abwehrschwäche bei Panzytopenie als Folge der Methotrexattherapie.

Es besteht kein vernünftiger Zweifel an einem Kausalzusammenhang zwischen der Methotrexat-Therapie, einer hierdurch induzierten Panzytopenie, den mittelbaren Folgeerkrankungen und dem Tode der Patientin.

Nach der vom Hausarzt vorgelegten Aktenlage ist die Methotrexat-Therapie über nahezu ein Jahr fast ohne persönlichen Kontakt mit der Patientin und insbesondere ohne (regelmäßige) Blutbildkontrollen vorgenommen worden.

<u>Chronologie Fall 7</u>			
Zeitachse		Care delivery problems	Begünstigende Faktoren
	Hausarzt MTX-Einnahme 15 mg wöchentlich	Fehlende Überwachung der Blutparameter über ein 3/4 Jahr Rel. MTX-Überdosierung	Mangelhafte Aufklärung der Patientin über die Nebenwirkungen der MTX Therapie
	05.09.2005 Mucositis 12.09. - 21.09.2005 KH der Maximalversorgung		
	21.09.2005 Tod		

Tabelle 12.

• Fall 8: 82 Jahre, weiblich

Die 82 Jahre alt gewordene, schwer demente Frau war vom 20.06. bis 19.07.2006 im KH Vinzentinum Ruhpolding wegen schlechten Allgemeinzustandes und einem zunächst unklaren fieberhaften Infekt stationär untergebracht. Seit Jahren bestand bei ihr eine rheumatoide Arthritis, die auch mit Methotrexat behandelt wurde. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde die Methotrexatdosis nach vorübergehender Pause wieder angesetzt. Die Patientin wurde aus dem KH Vinzentinum Ruhpolding am 19.07.2006 mit einer Methotrexatdosierung von 7,5mg pro Woche in ihre Seniorenbetreuung PUR VITAL entlassen. In dem Seniorenpark wurde ihr zumindest ab dem 21.07.2006 täglich die Wochendosis von 7,5mg Methotrexat in Form des Medikamentes Lantarel® verabreicht. Die Medikamentengabe erfolgte mindestens über 9 Tage, zuletzt offenbar am Morgen des 29.07.2006. Die falsche Dosierung von Lantarel® im Seniorenpark beruhte möglicherweise auf einem Fehler, zu dem es in der Praxis der Hausärztin der Patientin kam. Da sie am 29.07.2006 im Seniorenpark Zeichen eines sog. Herpes aufwies, wurde ihr von einer Ärztin der Anstalt das Medikament Acic 200 verordnet. Noch am selben Tag kam es nach der Medikamenteneinnahme gegen 16.00 Uhr zu einer Reaktion, offensichtlich auf dieses Medikament. Eine allergische Reaktion wurde vermutet. Letztlich wurde die Patientin am Morgen des 30.07.2006 mit Verdacht auf Pneumonie unter Immunsuppression mit Lantarel® bei Stomatitis wiederum ins KH Vinzentinum Ruhpolding eingeliefert. Bei der Aufnahme

wurde auf dem übergebenen Medikamentenplan die falsche Medikation des Lantarel® bemerkt. Die Patientin hatte zu diesem Zeitpunkt einen hochgradig reduzierten Wert an weissen Blutkörperchen (s. Tabelle 14). Sie verstarb am selben Tage, wobei aus klinischer Sicht das unmittelbar zum Tode führende Leiden eine Sepsis war, die auf einer Neutropenie/Leukopenie bei versehentlicher Medikamentenüberdosierung beruhte. Bei der Obduktion wurde, soweit beurteilbar, der Verdacht auf eine beidseitige Entzündung der Lungenunterlappen bei Bronchitis geäußert. Dieser Befund wurde als Todesursache angesehen.

Im Zusammenhang mit anderen Obduktionsbefunden (s. Abb. 4) erschien ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Methotrexat-Überdosierung und dem Todeseintritt infolge der Lungenentzündung letztlich durchaus gegeben.

Von der Hausärztin der Patientin existiert eine nicht unterschriebene "Medikamentenverordnungsübersicht" vom 19.07.2006, in der das Lantarel® als tägliche, nicht als wöchentliche Dosierung ausgewiesen ist. Möglicherweise war diese Übersicht Grundlage des Medikamentenplans im PUR VITAL Seniorenpark, in dem sich derselbe Fehler findet. Der Kurzzeitpflegeeinrichtung lagen offensichtlich am 19.07.2006 drei Dokumente vor, in denen jedoch die richtige Lantarel®-Dosierung angegeben war, darunter auch der ärztliche Kurzbrief, der anlässlich der Entlassung aus dem KH Vinzentinum am 19.07.2006 ausgestellt worden war (Abb. 5-7).

<u>Chronologie Fall 8</u>		
Zeitachse	Care delivery problems	Begünstigende Faktoren
20.06.2006 - 19.07.2006 KH stationär Verordnung von Lantarel wöchentlich 1 x 7,5mg		Kurze Dauer der MTX-Einnahme
20.07.2006 - 27.07.2006 Altenheim Versehentliche Applikation von 7,5mg MTX täglich	MTX-Überdosierung	Mangelhafte Erfahrung mit der MTX-Therapie von PcP im Altenheim
27.07.2006 KH der Maximalversorgung		
30.07.2006 Tod		

Tabelle 13.



Abbildung 4. Autoptisch festgestellte ausgeprägte Gingivostomatitis.

	Patientenwert	Normalwert
CRP	35,3	0 - 0,8
Eiweiß	4,5	6,4 - 8,4
Kreatinin	1,83	0 - 1,0
Harnstoff	122	10 - 50
Hämoglobin	9,9	11,7 - 15,7
Erythrozyten	3,1	4,2 - 5,5
Thrombozyten	30	140 - 440
Leukozyten	0,1	4 - 10
Quick - Wert	48	70 - 130
INR	1,58	0,91 - 1,24

Tabelle 14: Ergebnisse der Laboruntersuchungen am 30.07.2006, 10.35 Uhr.

Metamizol Tropf.	(z. B. Novalgin Tropf.)	3 x 20
Methotrexat 7,5 mg	(z. B. Lantarel 7,5 mg)	1 x/Woche (Donnerstag)
Folsäure	(z. B. Folsan 5 mg)	1 x/Woche (24 h nach MTX)
Mit freundlichen kollegialen Grüßen		

Abbildung 5: Entlassungsbrief des KH mit einer korrekten MTX-Dosierung

19.7. Medikamentenplan d. Seniorenheimes

sende zu/Verabreichungsform
 Braus/tablette D= Dragées G= Gel Kt= Kautablette K= Kapseln L= Lösung Pa= Paste Pu= Puder S= Saft Sa= Salbe T= Tabletten Tr= Tropfen Z= Zäpfchen

Jahr 2006 Nr. 1

i. Arzt	Medikament	Verabr. form	mor.	vorm.	mitt.	nächm.	abends	nachts	Hdz. Arzt	Hdz. Pfl.	Absetzdatum	Hdz. Arzt	Hdz. Pfl.	Bemerkungen	Hdz.
2	Re Bisoprolol 5mg FTA	Tbl.	1	-	-	-	-	-							
	Re Folsäure 5mg	Tbl.	1	-	-	-	-	-							
	Re Nexium Pups 30mg	Tbl.	1	-	-	-	-	-							
	Re Lantarel 7,5 mg	Tbl.	1	-	-	-	-	-							
	Re L-Thyroxin 50	Tbl.	1	-	-	-	-	-							
	Re Decortin 7,5 mg	Tbl.	1	-	-	-	-	-							
	Re Ramipril 5 mg	Tbl.	0,5	-	-	-	-	-							
	Re Nivamisulfon	Tp.	20	20	20	-	-	-							
	Re Oxygesic 5 mg	Tbl.	1	-	-	-	-	-							
	Re Marcumar TAB	Pause													BTH!

Abbildung 6: Medikationsverordnung des Pflegeheims mit der fehlerhaften Eintragung der Lantarel® Dosis

Sehr geehrte Frau Kollegin! Sehr geehrter Herr Kollege!

Oben genannte/r Patient(in) wurde in unserem Krankenhaus behandelt.

Diagnose(n): schwere Divertikulit mit Blutung im 6. Querschnitt ICD-Schlüssel
Masern
akute Hämorrhoiden (Ekt.)
chronische Arthritis
passagere Cholelithiasis

Vorgeschichte und aktuelle Beschwerden:
~~Kirchh. Pfeil~~ Rektalblutungen => Pensionäre des Alters
 => Masern bei Divertikulitblutung

Wesentliche Befunde (Labor, Röntgen, etc.):
Labor: untk. => Masernauslösung bei 10. Er-
 gänzung aber nicht infektiös.
 => Behandlung des Divertikulit
 Antihypertensivum gemäß mit Cotinonox
 => Beginn mit Lantarel bei
 chronischer Arthritis als
 Basistherapie

Therapievorschlag:
 Nexium 30 A-0-0
 Concor 15 A-0-0
 während der nächsten Wochen ist besonders zu beachten: chronische Arthritis als Basistherapie
 Decortin 7,5 mg A-0-0
 L-Thyroxin 50 µg A-0-0) => Vorliegen d. Kirbispfeils
 Ausführlicher Arztbrief folgt/folgt nicht. Außer
 Wir danken für die Überweisung/Übernahme des/der Patienten/in!
 Decortin 7,5 mg A-0-0 (von 20.7. d. nicht) (Kapseln: 100 (100) auf 2, 5mg (100))
 Folsäure 5mg 1x / Woche (am 13.7. d. nicht) Lantarel 7,5 mg 1x / Woche
 Oxygesic 5mg A-0-0
 Marcumar 20-20-20

Behandelnde(r) Arzt/Ärztin

Abbildung 7: Kurz-Entlassungsbrief des KH mit einer korrekten Lantarel®-Dosierung.

In der Tabelle 15 sind die oben berichteten Fälle im Hinblick auf die Therapieindikation und die Art der MTX-Überdosierung zusammengefasst.

Fall Nummer	Jahr	GS Nummer	Alter Geschlecht	Grund- erkrankung	MTX Indika- tion	Verordnete wöchentliche Ge- samtdosis MTX	Verabreichte Gesamtdosis MTX
1	1992	2524/92	65J. / m	PcP	ja	10mg	230mg in 23d (23 x 10 mg)
2	1995	2261/95	54J. / w	Z.n. Colon- CA	keine		5000mg i.v.
3	1998	1025/98	56J. / w	PcP	fraglich	20mg	60mg in 16d (3 x 20mg)
4	1999	1198/99	71J. / w	PcP	ja	15mg	100mg in 8d (2 x 50mg)
5	2000	1655/00	74J. / w	PcP	ja	10mg	100mg in 10d (10 x 10mg)
6	2003	1883/03	26J. / w	PcP	ja	7,5mg 2x/Wo (15mg)	90mg in 6d (6 x 15mg)
7	2005	1596/05	64J. / w	PcP	ja	15mg/Woche	15mg in 7d
8	2006	1347/06	82J. / w	PcP	Ja	7,5mg/Wo	52,5mg in 9d (9 x 7,5mg)

Tabelle 15. Übersicht der Fälle mit MTX-Überdosierung/fehlerhaften MTX-Applikation.

Ergebnisse der chemisch-toxikologischen Untersuchung

MTX-Bestimmung

Eine hausinterne chemisch-toxikologische Untersuchung wurde in zwei Fällen, und zwar im Fall der 26-jährigen Frau mit Down-Syndrom (2003) und im Fall der 82-jährigen Frau (2006) durchgeführt.

Die Bestimmung von MTX im Blut erfolgte ausnahmsweise in unterschiedlichen Labors außerhalb des Instituts für Rechtsmedizin. Zum Teil erfolgten Mehrfachbestimmungen, die in der Tabelle 13. zusammengefasst sind.

Fall Nummer	MTX - Level	MTX - Level (Doppelbestimmung)
1	am Tag der letzten MTX Aufnahme: 0,25 µmol/l	3 Tage nach der letzten Aufnahme >0,10µmol/l
2	keine postmortale Bestimmung nach 9d	
3	ca. eine Woche nach letzter Gabe 0,20 µmol/l	
4	48h nach letzter Gabe <0,10µmol/l	
5	48h nach letzter Gabe <0,10µmol/l	
6	8 Tage nach letzter Gabe 0,02µmol/l ¹	<0,01µmol/l (vor der letzten Verlegung) ²
7	7 Tage nach letzter Gabe <0,05µmol / l	
8	1 Tag nach letzter Gabe 0,79µmol/l	

¹ Bestimmung im Oberschenkelvenenblut (Institut für Klinische Chemie Großhadern)
Auf die Konzentrationen weiterer Substanzen (Medikamente) wird nicht eingegangen.

² Im Fremdlabor (Referenzbereich 24 Stunden nach Gabe <10,0;
48 Stunden nach Gabe <0,1; 72 Stunden nach Gabe < 0,1)

Tabelle 16. MTX-Level

Tag*- Tage nach Beendigung der Therapie

¹ Bestimmung im Oberschenkelvenenblut (Institut für Klinische Chemie Großhadern)

Auf die Konzentrationen weiterer Substanzen (Medikamente) wird nicht eingegangen.

² Im Fremdlabor (Referenzbereich 24 Stunden nach Gabe <10,0; 48 Stunden nach Gabe <0,1;
72 Stunden nach Gabe < 0,1)

Chemisch-toxikologische Analyse des asservierten Materials auf andere, insbesondere zentral-wirksame Substanzen zeigte folgende Ergebnisse:

Fall 6: 26 Jahre, weiblich

Im Oberschenkelvenenblut wurde Diazepam in einer Konzentration von 0,05 mg/L festgestellt. Der Rest der Blutprobe wurde im Institut für Klinische Chemie in Großhadern auf das Vorliegen von MTX untersucht, hierbei wurden Konzentrationen im Bereich von 0,02 µmol/l aufgefunden (s. u. Tabelle 16).

Im Herzblut wurde Morphin aufgefunden. Die quantitative Bestimmung ergab 0,42 mg/L.

Im Urin fanden sich Hinweise für das Vorliegen von Benzodiazepin- und Morphin-Derivaten in hoher Konzentration, ferner Fluconazol und drei Metamizol-Abbauprodukte.

Codein wurde im Spurenbereich aufgefunden.

Nach dem Krankenblatt wurde wegen Schmerzen nach vorheriger Gabe von Temgesic ein Morphin-Perfusor 50 mg/50 ml mit 1 ml/Stunde eingesetzt, entsprechend einer Gabe von 1 mg/Stunde. Die bei der chemisch-toxikologischen Untersuchung aufgefundene Konzentration von 0,43 mg/L im Herzblut erschien durch die angegebene Dosis von 1 mg/Stunde nicht ohne Weiteres erklärbar.

Morphin kann zwar auch nach Gabe von Heroin aufgefunden werden, allerdings ist die im gegenständlichen Fall aufgefundene zusätzliche Konzentration an Codein im Verhältnis zu Morphin so niedrig, wie man es nach Heroingabe nicht findet.

Die im Herzblut aufgefundene Konzentration an freiem Morphin erschien beim Vergleich mit der Literatur deutlich erhöht. Sie lag in einer Größenordnung, wie sie auch bei Herointodesfällen gefunden wird. Der Eintritt des Todes kann somit auf die festgestellte hohe Morphinkonzentration von 0,43 mg/L zurückgeführt werden. Dementsprechend deuteten die Befunde auf die Aufnahme einer höheren Morphindosis, als im Krankenblatt angegeben, hin. Die festgestellte Morphinkonzentration kann klinisch vermuteten und autoptisch bestätigten Lungenödem geführt haben.

Fall 8: 82 Jahre, weiblich

Die Untersuchung auf Methotrexat erfolgte im Institut für Klinische Chemie des Klinikums der Universität München.

Hierbei wurde eine Konzentration von 0,79 $\mu\text{mol/l}$ Methotrexat aufgefunden.

Proben des Blutes wurden nach Aufarbeitung mit einem immunchemischen Verfahren (Liganden-Assay) auf folgende Arznei- und Suchtstoffgruppen untersucht:

Benzodiazepine Methadon
Morphin-Derivate Amphetamine
Trizyklische Antidepressiva Cannabis-Inhaltsstoffe
Cocain

Hierbei ergab sich kein Hinweis für das Vorliegen derartiger Verbindungen.

Proben des Blutes wurden nach Zugabe eines internen Standards und Extraktion hochdruckflüssigkeitschromatographisch mittels registrierendem UV-Detektor mit vollständiger Spektrenaufzeichnung auf das Vorliegen von Arzneistoffen untersucht. Hierbei wurde Aminophenazon aufgefunden in einer Konzentration von 32 mg/L festgestellt.

Der bei der Toten im Oberschenkelvenenblut gemessene Methotrexatwert von 0,79 $\mu\text{mol/L}$ befand sich nicht in einem besonders hochtoxischen Bereich. Allerdings ist bei der Beurteilung dieses Wertes darauf hinzuweisen, dass es sich um Leichenmaterial handelte, an dem die Bestimmung des Methotrexatspiegels im Vergleich zum Lebenden im Allgemeinen erschwert ist.

Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Fall 1: 72 Jahre, männlich

Bei der feingeweblichen Untersuchung wurde ein hochgradiger Schwund der Knochenmarkszellen mit völligem Fehlen der Megakaryozyten und Blutungen im Knochenmark festgestellt (siehe Abb. 8).

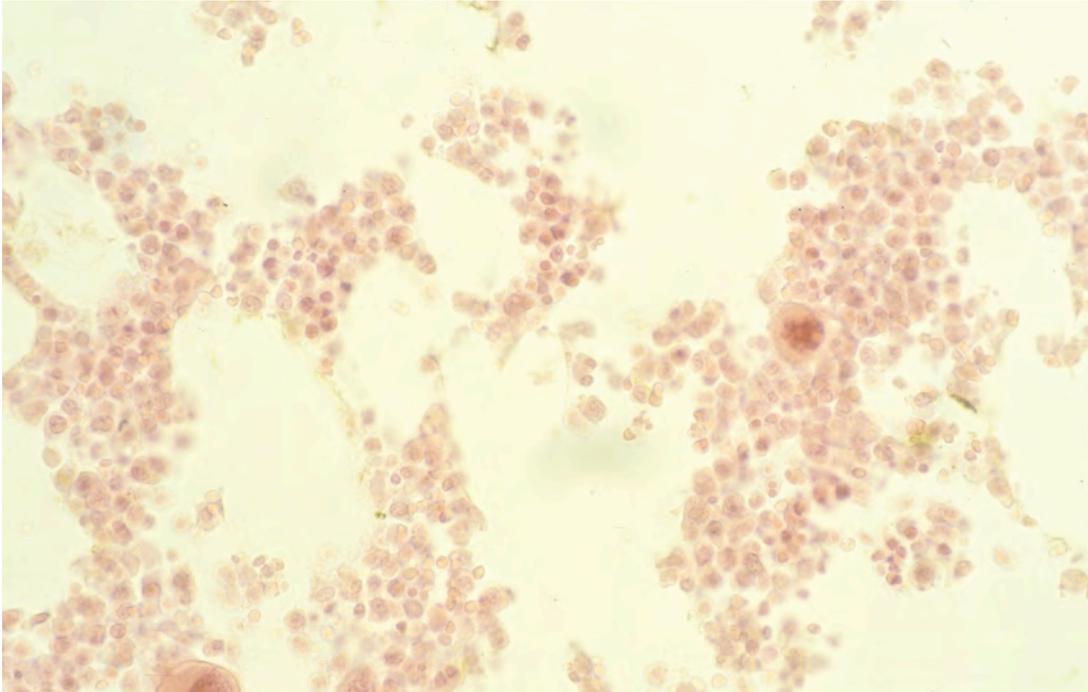


Abbildung 8: H&E, 200x

Fall 2, 3 und 5: hier wurde kein histologisches Material gewonnen.

Fall 4: 71 Jahre, weiblich

Bei der umfangreichen histologischen Untersuchung der asservierten Gewebeproben zeigten sich u.a. eine Reduzierung des blutbildenden Gewebes, eine ca. zwei Tage alte, in Organisation begriffene Lungenembolie, eine Myokardverschwielung, Schockleber und -niere sowie Zeichen einer hypoxischen Hirnschädigung. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der fehlerhaften MTX-Dosierung und der letztendlich tödlichen Lungenembolie wurde bejaht. Die Bildung der roten Blutzellen war gering, die Bildung der weißen deutlich vermindert. Das blutbildende Gewebe zwischen den spongiösen Maschen des Knochengewebes war insgesamt reduziert. Es zeigte sich eine geringe Vermehrung von Megakaryozyten.

Fall 6: 26 Jahre, weiblich

An der Lunge wurden lediglich fleckförmiges Ödem bei einem sehr unterschiedlichen Belüftungszustand ohne Zeichen einer Aspiration oder Entzündung festgestellt.

In der Milz fand sich eine ausgeprägte Depletion der weißen Pulpa.

Fall 7: Jahre, weiblich

Bei der histologischen Untersuchung der asservierten Proben fand sich eine ausgedehnte, weitgehend organisierte Pneumonie, ein Befund, der sich mit der in der Vorgeschichte bekannten Lungenentzündung in Einklang bringen ließ. Floride Entzündungsherde waren nirgends nachweisbar. Bei der Untersuchung des Knochenmarks fiel eine Depression aller drei Blutbildungsreihen mit einer deutlichen Vermehrung der fettgewebigen Anteile auf.

Fall 8: 82 Jahre, weiblich

An der Lunge fand sich eine deutliche Bronchopneumonie.

Bei der Untersuchung einer Beckenkammprobe zeigte sich bei regelrechter Kompakta und Spongiosa eine hochgradige allgemeine Verminderung des Zellgehaltes. Dabei war eine Vermehrung von Fettgewebe, sowie Erythrozytenextravasate erkennbar. Die Megakaryopoese fehlte fast vollständig. Lediglich ein einzelner reifer Megakaryozyt war in drei Schnitten auffindbar.

Die Granulopoese war hochgradig vermindert mit überwiegend reifen Segmentkernigen, diese jedoch zumeist nekrotisch, mit pyknotischen, teils übersegmentierten Kernen.

Die Erythropoese war am besten erhalten, jedoch auch mittel- bis hochgradig vermindert bei in weitem Abstand gelegenen Makroblasten und Normoblasten. Lymphozyten und Plasmazellen waren nur grenzwertig vermindert. (s. Abbildung 9).

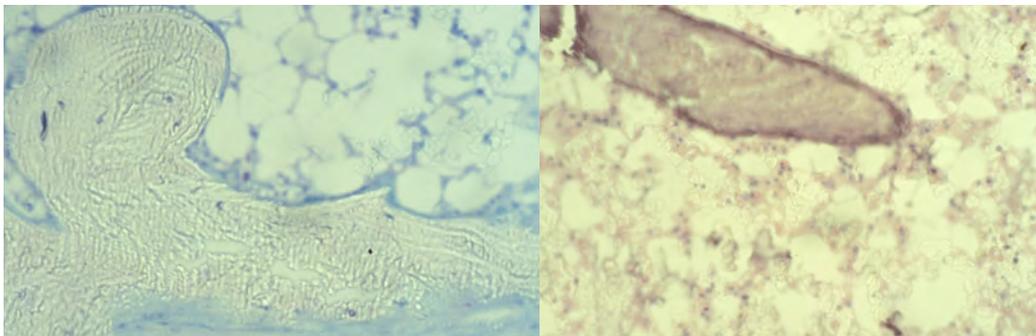


Abbildung 9. Hochgradige Depletion des Knochenmarks mit Depression sämtlicher blutbildender Reihen (a: Giemsa 200x, Myeloperoxidase 200x).

Todesursachen

Die Tabelle 17 fasst die Überlebenszeit und die Todesursache der Patienten.

Fall Nummer	Jahr	GS Nummer	Alter Geschlecht	Leucovorin Rescue	Todes- ursache
1	1992	2524/92	65J. / m	ja	Sepsis 5d.
2	1995	2261/95	54J. / w	ja ¹	MOV 11d
3	1998	1025/98	56J. / w	nein	Sepsis 14d.
4	1999	1198/99	71J. / w	ja	MOV 11d.
5	2000	1655/00	74J. / w	ja	Pneumonie 11d.
6	2003	1883/03	26J. / w	ja	Morphin intoxikation 5d
7	2005	1596/05	64J. / w	nein	Kard.Resp. Insuffizienz 5d
8	2006	1347/06	82J. / w	nein	Pneumonie 1d

¹ Leucovorin-Rescue erst mit Verspätung erfolgt

Tabelle 17

5. Diskussion

Bei den insgesamt acht vom Institut bearbeiteten Fällen handelte es sich um ausschließlich letale Verläufe infolge einer absoluten oder relativen MTX-Überdosierung. Da die MTX-Dosierung einerseits indikationsabhängig relativ straff geregelt ist, andererseits die MTX-Nebenwirkungen bei einer inadäquaten Dosierung und/oder Überwachung typisch und auch gravierend sind, bereitete der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer fehlerhaften MTX-Applikation und dem Todeseintritt keine Schwierigkeiten.

In den von uns untersuchten Fällen bestand bei sieben Patienten eine PcP, wobei vor MTX-Verordnung die Basistherapie in jedem Fall ausgereizt war. Die Indikation zur MTX-Therapie war in allen sieben Fällen gegeben. In einem Fall (Fall 2) handelte es sich um eine nicht indizierte, zweifache hochdosierte intravenöse MTX-Verabreichung bei Zustand nach Dickdarmkrebs.

Zur Analyse der Behandlungsfehler wurde das von Vincent et al. entwickelte sog. Londoner Protokoll herangezogen (Vincent et al., 2000). Die Vorgehensweise in Anlehnung an das Londoner Protokoll hat sich bei unserem Ansatz dahingehend bewährt, dass die Fälle systematisch, unter Berücksichtigung sowohl der personenbezogenen als auch nicht personenbezogenen Faktoren erfolgte. Die in allen Fällen vollständig verfügbaren Krankenblattunterlagen lieferten eine solide Grundlage für eine chronologische Rekonstruktion der Ereignisse und Fehlersuche. Die fehlenden ärztlichen Aufzeichnungen im Fall 2 (MTX-Verabreichung bei Z. n. Dickdarmkrebs) konnten durch die staatsanwaltschaftlichen Ermittlungen in der Arztpraxis und bei der zuständigen Krankenkasse weitgehend rekonstruiert werden. Auch die mit dem Vorfall assoziierten äußeren Bedingungen waren durch die Angaben des Praxispersonals im Rahmen der staatsanwaltschaftlichen Ermittlungen eruierbar.

Bei der Analyse der Fälle wurden mehrere, häufig parallel bestehende Faktoren identifiziert, die für das Zustandekommen des jeweiligen Behandlungsfehlers als verantwortlich anzusehen sind.

5. 1. Fehleranalyse: Gemeinsame Faktoren bei der fehlerhaften Anwendung von MTX

Zur Veranschaulichung der komplexen Problematik können die in Frage kommenden Faktoren in Form eines "Fishbonediagramms" dargestellt werden. Aus dem Diagramm und auch der chronologischen Aufzeichnung des Behandlungsablaufs in tabellarischer Form (s. Abschnitt "Ergebnisse") ist ersichtlich, dass gleichzeitig mehrere, das Auftreten von Fehlern begünstigende Faktoren vorlagen. Im Folgenden wird auf diese einzeln eingegangen.

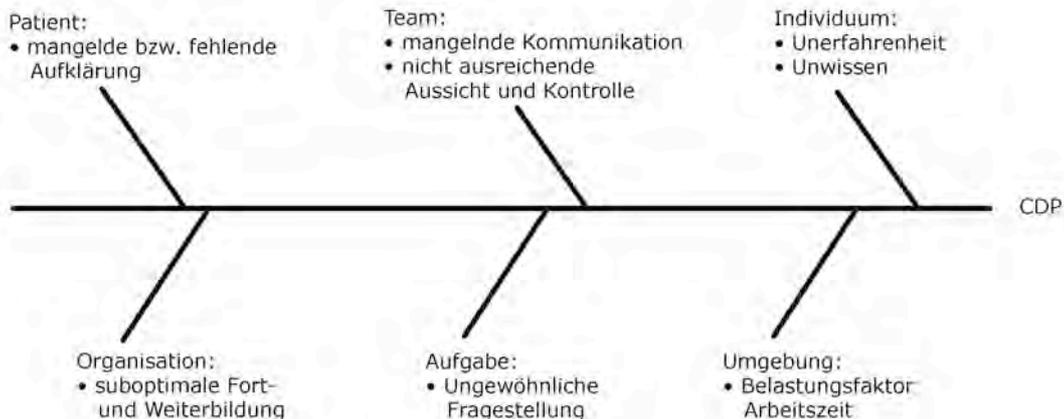


Abbildung 10.: "Fishbonediagramm"

5.1.1. Aufgabe: Ungewöhnliche Fragestellung

Bei keinem der Leistungserbringer handelte es sich bei der Behandlung mit MTX um eine Routine-Aufgabe. Im Fall Nr. 1 aus dem Jahr 1992 kann die MTX-Überdosierung durch die fehlende Erfahrung im Umgang mit MTX bei der Behandlung von PcP, bei einer zu diesem Zeitpunkt noch nicht allgemein etablierten Indikation diskutiert werden. Es konnte hier allerdings nicht eruiert werden, ob der betreffende Arzt MTX überhaupt zum ersten Mal zur Behandlung der PcP verordnete.

Bei der Patientin mit Z.n. Rektumkarzinom (Fall 2) wurde die nicht indizierte, intravenöse Behandlung mit MTX von einem Arzt vorgenommen, der seit mehreren Jahren seinen Beruf nicht mehr ausgeübt haben soll.

In keinem der untersuchten Fälle war ein Rheumatologe bei der MTX-Fehlmedikation involviert. Es fiel ferner auf, daß es sich bei den Leistungserbringern um Krankenhäuser der Regel-, Zentral- oder Grundversorgung, bzw. niedergelassene Ärzte und Pflege-/Altenhime handelte. Krankenhäuser der Maximalversorgung, d.h. Universitätskliniken und BG-Kliniken waren in keinem Fall primär involviert (Tabelle 17).

Fall Nummer	Jahr	GS Nummer	Alter Geschlecht	Verschrieben / verabreicht von / in	andere beteiligte Fachrichtungen
1	1992	2524/92	65J. / m	Niedergelassener Orthopäde	Praktische Ärztin
2	1995	2261/95	54J. / w	Niedergelassener Allgemeinarzt	keine
3	1998	1025/98	56J. / w	Internistische Abtei- lung KKH (Zentralversorgung)	HNO, Dermatologie
4	1999	1198/99	71J. / w	Internistische Abtei- lung KKH (Grundversorgung)	keine
5	2000	1655/00	74J. / w	Chir. Abt. Lehrkrankenhaus (Zentralversorgung)	keine
6	2003	1883/03	26J. / w	Pflegeheim	keine
7	2005	1596/05	64J. / w	Niedergelassener Allgemeinarzt	keine
8	2006	1347/06	82J. / w	Altenheim	keine

Tabelle 18: Leistungserbringer in Übersicht

5.1.2. Individuum: Unerfahrenheit, Unwissenheit . Organisation und Management: Suboptimale Weiterbildung

In sämtlichen Fällen trat als erstes klinisches Symptom der MTX-Überdosierung eine Stomatitis auf. In sechs der Fälle wurde die mit Blasenbildung einhergehende Entzündung der Mundschleimhaut, zum Teil auch nach einer HNO-ärztlichen Untersuchung, als Herpes interpretiert. In zwei Fällen wurden die "allergischen Veränderungen im Mund" mit Antibiotika wie Clivarin, Penicillin und Cephalosporin in Verbindung gebracht, worauf hin die antibiotische Therapie, jedoch nicht MTX, abgesetzt wurde.

Die Analyse der hier vorgestellten Fälle führte vor Augen, dass die Dauer der ärztlichen Tätigkeit, auch als Berufserfahrung bezeichnet, nicht unbedingt mit dem Wissenstand korreliert. Bei dem Fall 1 bzw. 2 handelte es sich z. B. um einen Facharzt für Orthopädie, bzw. für Allgemeinmedizin. Dieser Umstand macht gerade bei älteren Kollegen (Fall 1 und 2) deutlich, dass das während des Studiums erworbene Wissen für eine nachfolgende langjährige ärztliche Tätigkeit in vielen Bereichen offensichtlich nicht ausreicht. Die Etablierung neuer Therapieformen, wie auch im Fall von MTX, erfordert eine kontinuierliche Weiterbildung. In

keinem der untersuchten Fälle wurde eine entsprechende Schulung des u.U. jungen unerfahrenen Personals vorgenommen, ungeachtet der Tatsache, daß die MTX-Therapie nicht zum üblichen Leistungsspektrum des jeweiligen betroffenen Krankenhauses gehörte. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß hier, wie schon oben ausgeführt, keine Krankenhäuser der Maximalversorgung vertreten waren, die fast ausnahmslos über ein breites Spektrum von zahlreichen, vielfältigen und üblicherweise auch gut besuchten Fortbildungsveranstaltungen verfügen.

Im Fall 3 war eine junge, als unerfahren einzustufende Kollegin beteiligt, die in ihrer Tätigkeit von mehreren Fachärzten für innere Medizin hätte beaufsichtigt werden sollen.

Im Fall 7 war, vor dem Hintergrund der Krankenvorgeschichte und der diesbezüglichen Behandlungsunterlagen, die Indikation zur Gabe von Methotrexat in der Dosierung von 15 mg pro Woche bei der Grundkrankheit einer primär chronischen Polyarthritits (allgemeine Gelenksentzündung) durchaus gegeben. Nach der vom Hausarzt vorgelegten Aktenlage war die Methotrexat-Therapie über nahezu ein Jahr fast ohne persönlichen Kontakt mit der Patientin und insbesondere ohne (regelmäßige) Blutbildkontrollen vorgenommen worden. Zumindest in der zweiten Hälfte des August 2005 hätte aber die absolute Indikation zur sofortigen und umfassenden diagnostischen Abklärung bestanden.

5.1.3. Team: Mangelhafte Kommunikation, unzureichende Kontrolle und Aufsicht

Von insgesamt acht Fällen fand eine MTX-Überdosierung in drei Fällen in Krankenhäusern der Grund- bzw. Regelversorgung, in einem Altenheim sowie in einem Pflegeheim jeweils in einem Fall und in drei Fällen bei der Behandlung durch niedergelassene Ärzte statt. Bei sog. Krankenhausfällen war in zwei Fällen primär eine internistische und in einem Fall primär eine chirurgische Station beteiligt. Gerade in diesen Fällen war die falsche MTX-Dosierung im Cadex der kritischen Betrachtung mehrerer behandelnder Ärzte zugänglich, wurde jedoch offensichtlich nicht erkannt.

Im Fall 3 handelte es sich zwar um eine junge Ärztin, die allerdings eine 18-monatige Erfahrung im Umgang mit Immunsuppressiva gehabt haben soll.

Im 1. Fall (1992) und Fall 8 (2006) wurden die Symptome einer MTX-Überdosierung missdeutet, so dass auch bei gleichzeitiger Behandlung durch zwei Fachärzte die ausgeprägten klassischen Symptome einer MTX-(Neben-)Wirkung nicht als solche erkannt wurden. Auch im Fall Nr. 2 wurde vom behandelnden Arzt (Facharzt für Innere Medizin) der nach eigenen Angaben mehrere Jahre lang Chemotherapeutika bei onkologischen

Erkrankungen verabreicht haben soll, keine zum Vorfallszeitpunkt anerkannte und auch übliche „Leukovorin-rescue“ vorgenommen. Desweiteren wurde die Indikationsstellung nicht ausreichend geprüft, was aufgrund der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren auch aus der Sicht ex ante möglich und auch zwingend erforderlich war.

5.1.4. Patient: Mangelhafte bzw. fehlende Aufklärung

In vier von acht Fällen handelte es sich um eine Neumedikation von MTX (s. Tabelle 19). Für die anderen vier Patienten stellte MTX kein neues, unbekanntes Medikament dar. So nahm eine Patientin MTX seit fünf Jahren, eine andere seit Jahren (eine nähere Eingrenzung war nicht möglich) und zwei weitere Patientinnen jeweils seit 3/4 Jahr (s. Tabelle 19). Bei zwei Patientinnen war eine aktive Teilnahme an der Medikation, d.h. eine selbständige Überwachung der Medikation aufgrund einer jeweils gravierenden cerebralen Schädigung nicht möglich. Die Patienten wurden offensichtlich nicht über die möglichen Komplikationen einer MTX-Medikation, vor allem in Gestalt einer Schleimhautentzündung und eines Durchfalls, aufgeklärt. Zumindest wurden die Symptome von keinem der Patienten als eine mögliche Folge der Medikation mit den jeweils behandelnden Ärzten oder auch nur im Familienkreis diskutiert.

In vielen Ländern stellt die Aufklärung des Patienten in einer für ihn verständlichen Form z. B. in Gestalt von Handzetteln, ein festes Hilfsmittel der ärztlichen Versorgung dar. Diese Aufklärung soll eine fehlerhafte MTX-Überdosierung durch den Patienten selbst vermeiden (Brown MA und Corrigan AB, 1991; Porawska W., 1995; Hordon et al., 1999, Yeoh, S. und Siderov, J., 2001). Üblicherweise wird einem Patienten ein fester Wochentag genannt, an dem MTX einzunehmen ist. Diese Strategie kann jedoch eine Überdosierung durch Ärzte- bzw. Pflegepersonal kaum verhindern. So nahm die Patientin im Fall 4 ihre Medikation bis zur stationären Aufnahme immer an einem festen Tag ein. Bei der in Krankenhäusern üblichen Medikamentenstellung durch den Leistungserbringer verliert der Patient zum einen den Überblick über seine Medikation, zumal viele Medikamente durch Generika ersetzt werden, und für den Patienten eine ungewöhnliche Form und/oder Farbe aufweisen. Zum Anderen haben die meisten Patienten Vertrauen in das in ihre Behandlung involvierte Ärzte- und Pflegepersonal, so dass diese Verordnungen von Patienten nicht hinterfragt werden.

In einzelnen Fällen ist eine Patientenaufklärung gar nicht möglich, z. B. im Fall 6, bei der jungen Patientin mit Down-Syndrom und einer schweren cerebralen Schädigung sowie im Fall 8 bei einer schwer dementen Patientin.

Aus juristischen Gründen muss die Information des Beipackzettels durch ein zusätzliches Aufklärungsgespräch des Arztes ergänzt werden. Die geltende Rechtsprechung verpflichtet den Arzt, seinen Patienten über die typischen, aber auch über extrem seltene, Risiken aufzuklären (Schlungbaum W, 1997).

In den von uns untersuchten Fällen war weder im klinischen Bereich noch bei den niedergelassenen Kollegen eine vereinfachte, für den Patienten verständliche Information im Hinblick auf die Dosierung des Medikaments und mögliche Komplikationen der Therapie vorhanden.

Fall Nummer	Jahr	GS Nummer	Alter Geschlecht	Dauer der MTX - Behandlung	Geistige Einschränkung
1	1992	2524/92	65J. / m	Neumedikation	Keine
2	1995	2261/95	54J. / w	Neumedikation	Keine
3	1998	1025/98	56J. / w	Neumedikation	Keine
4	1999	1198/99	71J. / w	3/4 Jahr	Keine
5	2000	1655/00	74J. / w	5 Jahre	Keine
6	2003	1883/03	26J. / w	Neumedikation	Gravierend
7	2005	1596/05	64J. / w	3/4 Jahr	keine
8	2006	1347/06	82J. / w	seit Jahren	Gravierend

Tabelle 19: Dauer der MTX-Medikation

5.1.5. Umgebung/ äußere Faktoren: Belastungsfaktor Arbeitszeit

Interessanterweise ist vielen Diskussionen um medizinische Fehlleistungen nicht zu entnehmen, dass die Arbeitsbelastung durch Schicht- und Nachtdienst, unzureichende, oft gestörte oder gar fehlende Pausen sowie lang andauernde Arbeitszeit auch als eine Fehlerquelle gesehen wird. Diesbezüglich wurde eine interessante Studie vom psychologischen Institut der Universität Zürich mit der Fragestellung veröffentlicht, ob zunehmende medizinische Fehlleistungen mit den hohen Arbeitszeiten von Ärztinnen und Ärzten einen Zusammenhang haben. In dieser Arbeit konnte Ermüdung als Quelle von

Fehlleistungen ganz klar belegt werden. Arbeiten trotz Erschöpfung wird jedoch in der Medizin als professionell angesehen. Sexton befragte 3000 Piloten und 1000 Ärzte in Bezug auf die Selbsteinschätzung in bestimmten Situationen. Interessant war die Aussage: "Auch wenn ich übermüdet bin, bin ich in der Lage, in Notfallsituationen effektiv zu handeln", welche nur 26 % der Piloten, aber 70 % der Chefarzte mit "ja" beantwortet haben (Sexton et al., 2000).

Eine hohe Arbeitsbelastung bzw. Übermüdung kann strafrechtlich, jedoch nicht zivilrechtlich, als ein mildernder Umstand gewürdigt werden. In den von uns untersuchten Fällen wurde eine hohe Arbeitszeitdichte, weder als ein begünstigender Faktor für das Zustandekommen des Behandlungsfehlers genannt, noch war sie den Vernehmungsprotokollen der Zeugen und der Beschuldigten indirekt zu entnehmen. Dieser Umstand ist zum einen durch eine fehlerhafte Applikation von MTX über mehrere Tage, zum anderen durch die Beteiligung von mehreren Personen erklärbar.

5.1.6. "Deutsche Besonderheit": Arzneimittelgesetz in Deutschland

Das Arzneimittelgesetz (AMG) soll die Sicherheit im Umgang mit Arzneimitteln, insbesondere in Bezug auf ihre Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, gewährleisten. Darüber hinaus soll das AMG die Bevölkerung vor Risiken schützen, die allein aufgrund allgemeiner Lebenserfahrung nicht eingeschätzt werden können.

Im Gegensatz zu anderen Ländern ist in Deutschland jeder approbierte Arzt oder Zahnarzt berechtigt, Arzneimittel (auch MTX) zu verschreiben, wobei Zahnärzte lediglich im Zuge der zahnärztlichen Behandlung eine Verschreibungsberechtigung haben. Eine Bindung an bestimmte Weiterbildungsaufgaben oder Facharztbezeichnung gibt es nicht. Gleichzeitig ist die Kontrollmöglichkeit der ärztlichen Verordnungen durch Apotheker in Deutschland deutlich eingeschränkt. Zwar kann im Zweifelsfall die Richtigkeit eines Rezepts hinterfragt werden, tatsächlich wird dies jedoch nur selten gemacht.

Auch in unseren Fällen lassen sich einige Systemfehler identifizieren. Das im Gegensatz zu vielen anderen Ländern in Deutschland sehr liberal gestaltete Arzneimittelgesetz ist einerseits ein fester Bestandteil der ärztlichen Behandlungsfreiheit, auf den kein Arzt verzichten möchte. Andererseits führte gerade diese nahezu uneingeschränkte Freiheit im Hinblick auf die Substanzverschreibung zu Dosierungsfehlern durch die niedergelassenen Kollegen, die keine Erfahrung mit MTX-Therapie aufwiesen. Denkbar wäre bei einigen Medikamenten eine Vorgehensweise, wie sie bei sog. BtmG-Substanzen praktiziert wird. So dürfen Medikamente

im Sinne des BtmG nur auf ein spezielles Rezept nach Erteilung einer Erlaubnis verschrieben werden.

Ein anderer Ansatzpunkt liegt in der Stärkung der Rolle und auch in der vermehrten Verantwortung der Apotheker. Die Aufklärung des Patienten sollte bei einer bestimmten Gruppe der Substanzen auch bei ihrer Abgabe erfolgen. Ferner hätte bei ungewöhnlich großen Dosen, wie beispielsweise im Fall 1, Rücksprache mit dem verordnenden Arzt gehalten werden müssen, wobei diese Maßnahmen in erster Linie den Bereich der niedergelassenen Ärzte betreffen würde.

Unter klinischen Bedingungen sollte ein klinischer Pharmakologe die Wahl und die Dosierung bestimmter Medikamente überprüfen. In Krankenhäusern der Maximalversorgung werden zunehmend klinische Pharmakologen eingesetzt, die die stationäre Medikation überprüfen, wobei hier in erster Linie eine Kostenreduktion und nicht die Patientensicherheit avisiert wurde. Es bleibt abzuwarten, ob als ein positiver Nebeneffekt dieser Maßnahme auch Fehler bei der Medikamentenverordnung reduziert werden.

5.2. Strategien zur Fehlervermeidung

In den letzten Jahren sucht man zunehmend auch im Bereich der Medizin nach den Wegen, das ganze System so zu gestalten, daß die Behandlungsfehler soweit wie möglich reduziert werden ((L. Leape, 1994; The Quality Interagency Coordination Task Force (QuIC), 2000; M. Stäubli, 2001)). L. Leape nennt drei Barrieren auf dem Weg zur Verbesserung der Patientensicherheit in den USA

Drei Barrieren

- das Fehlen einer Behörde auf Nationalebene
- eine unzureichende Involvierung der Ärzte
- das Fehlen einer Führung auf der Krankenhausebene

Leape und seine Mitarbeiter machten in mehr als 3/4 aller Fälle von identifizierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen primär Systemfehler für die Probleme verantwortlich. Auch die Ergebnisse anderer internationaler Studien legen den Schluß nah, daß Bemühungen zur Fehlervermeidung im Gesundheitswesen dann besonders erfolgreich sein können, wenn Veränderungen auf der Systemebene vorgenommen werden – z.B. bei Ablaufprozessen oder bei den finanziellen, technischen, und personellen Ressourcenlokalisationen seitens der Führungsebene. Auch Thomeczek und Mitarbeiter stimmen ein; Fehlleistungen Einzelner

werden immer häufiger durch Sicherheitslücken im System (mit-)verursacht, daher sei es nur eine Frage der Zeit, bis einem anderen Mitarbeiter ein ähnlicher Fehler aufgrund der gleichen Sicherheitslücke passiert. Bates und Mitarbeiter gehen davon aus, daß Fehlerreduktion bei der Arzneimittelverordnung am ehesten durch Systemoptimierung erzielt werden könnte. Unzulänglichkeiten bei der Übermittlung pharmazeutischer Informationen, der Kontrolle der Arzneimitteldosierungen und Zuordnung von Pharmaka zu Patienten, sowie bei der korrekten Information des Patienten sind Systemfehler, welche mehr als die Hälfte aller UAWs bedingen. So wurde von der US-Regierung ein umfangreicher Aktionsplan zur Fehlervermeidung in der Medizin entwickelt, der gleichzeitig zahlreiche Ansatzpunkte zur Verbesserung enthält (s. Tabelle 20).

Maßnahmen mit dem Ziel

- der Etablierung eines Centers for Quality Improvement and Patient Safety (Budget: 20 Millionen Dollar in 2000) zur Finanzierung von Forschungsprojekten, zur Entwicklung nationaler Ziele für die Patientensicherheit, zur Veröffentlichung eines jährlichen Berichtes zur Patientensicherheit, Implementierung von Forschungsergebnissen, Information und Ausbildung von Patienten, Konsumenten, Leistungsträgern über Patientensicherheit.
- der Entwicklung eines verpflichtenden Meldesystems zu fehlerbedingten Todesfällen / schweren Gesundheitsstörungen
- der Entwicklung eines nationalen Basismoduls zur Dokumentation und Meldung medizinischer Fehler, von Verhaltensmaßnahmen zur Reduktion medizinischer Fehler, von Maßnahmen zur Daten-Kommunikation über medizinische Fehler, von Analysen der Effektivität / Effizienz existierender Meldesysteme,
- der Implementierung eines Berichtsystems und von Trainingsmaßnahmen zu Fehlern für die Veterans Administration,
- automatisierte Maßnahmen zur Optimierung der Arzneimittelsicherheit in der klinischen Versorgung,
- der Implementierung von Fehlerbekämpfungsprogrammen in den 6000 am Medicare [eine der zwei größten Versicherungsträgern in den USA] beteiligten Kliniken, u.a. mit Hilfe automatisierter Maßnahmen zur Optimierung der Arzneimittelsicherheit,
- von Standards zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit seitens der FDA.

Tab. 20: Aktionsplan der US-Regierung zur Fehlervermeidung in der Medizin

In Deutschland wird eine derartige Initiative auf Regierungsebene entwickelt (Lessing und Jonitz, 2006). Die Thematik wird jedoch zunehmend im Rahmen verschiedener Fachkongresse und auch in der Fachliteratur diskutiert, d.h. es wird zunehmend realisiert, dass das Problem als solches existiert - eine Erkenntnis, die eine absolut zwingende Voraussetzung für das weitere Handeln darstellt. Der Weg hin zu einem noch sichereren

System besitzt zahlreiche Handlungsoptionen; nicht alle möglichen oder denkbaren davon sind jedoch, insbesondere unter juristischen Gesichtspunkten, realisierbar (Aschwanden E., 2005).

5.2.1. "Incident reporting" / Entwicklung einer Datenbank

Wollte man nun im Bereich der Fehlerentstehung tiefere Erkenntnisse gewinnen, hat man oft eingetretene Komplikationen untersucht und quasi Unfallforschung betrieben. Neben der klassischen klinischen Komplikationskonferenz als Fehleranalyseinstrument gibt es eine andere Reihe von Untersuchungstechniken, die angewandt werden, um Mängeln in den verschiedenen Prozessen auf die Spur zu kommen. Eine dieser Techniken ist das so genannte "Critical incident reporting", das 1954 erstmals von Flanagan beschrieben wurde (Flanagan, J.C., 1954).

Die Methodik des "Incident reporting" ist eine Methodik der Fehleranalyse, die in verschiedensten hochtechnisierten Bereichen schon seit vielen Jahren erfolgreich angewendet wird, um Schwachstellen im System und in den Prozessen zu entdecken und Komplikationen zu vermeiden. Zwischenfälle sind sehr viel häufiger als tatsächliche Unfälle. Mit der Zwischenfallsanalyse stehen in der gleichen Zeitspanne sehr viel mehr Beobachtungen zur Analyse zur Verfügung, als wenn man nur die tatsächlich eingetretenen Komplikationen analysieren würde. In diesem Sinn kann "Incident reporting" als eine Art Frühwarnsystem eingesetzt werden.

Basierend auf der gewonnenen Information, können Datenbanken auf lokaler und/oder nationaler Ebene aufgebaut werden (Staender, 2001).

Eine Datenbank auf die Beine zu stellen, Fehler eingeben zu können, die in der Folge analysiert werden können und diese der Öffentlichkeit zur Verfügung zu stellen, wäre eine sinnvolle Maßnahme.

Zwischenfälle haben darüber hinaus im günstigen Fall eine Bewältigungsstrategie zur Folge ("recoveries"). Falls die Zwischenfälle glimpflich verlaufen, kann es simples Glück, aber auch Geschick, Können oder der Kreativität der Mitarbeiter zu verdanken sein. Wenn man diese Faktoren systematisch auswertet, kann man viel darüber lernen, wie aus einzelnen kritischen Situationen ein Ausweg gefunden werden kann und, noch viel wichtiger, welche Kapazitäten der Mitarbeiter gefördert bzw. unterstützt werden sollten, damit in Zukunft derartige Situationen, falls eingetreten, besser bewältigt werden können (Woolf et al., 2004).

Für eine Meldung und die nachfolgende Untersuchung von fehlerbedingten Ereignissen oder "Beinahe-Ereignissen" und für die zeitnahe Berichterstattung müssen jedoch zunächst gesetzliche Grundlagen geschaffen werden. Die systematische Fehlerursachenforschung wird erst durch den Gesetzgeber (nur er kann und darf dies!) ermöglicht, in dem er verbindlich im Voraus definiert, welche Meldungen ohne Sanktionen bleiben, d.h. Gutachtern, Richtern Gesundheitsdirektion und Versicherern nicht vorgelegt werden dürfen und müssen. Voraussetzung für ein "Incident reporting", und hier sind sich alle Fachleute einig, ist, dass die meldende Person vor rechtlichen und disziplinarischen Maßnahmen geschützt wird, die Meldung also vertraulich wird. Die Datensammelstelle muss getrennt sein von der Institution, in der der Meldende arbeitet, und das Meldeverfahren muss einfach sein und garantieren, daß ein Feedback schnell verfügbar ist. Und gerade hier stößt man auf Schwierigkeiten: In Deutschland muss der Richter alles wissen, was für einen Fall wichtig sein kann. Mit anderen Worten heißt dies, dass Straf- und Zivilrichter auf die Datenbanken zugreifen dürften und müssten – was wiederum bedeutet, dass unter solchen unsicheren Bedingungen keine Offenheit seitens der betroffenen Ärzte zu erwarten ist. An einigen Orten in der Schweiz hat seit den 1990er-Jahren ein klinikinternes Fehlermeldesystem ("Critical Incident Reporting" bzw. CIR) bereits auch Eingang gefunden. Neuestens hat der Bundesrat seine Absicht geäußert, eine allgemeine Meldepflicht für ärztliche Behandlungsfehler in den Kliniken einzuführen. Die diesbezüglichen Vorarbeiten sind bis heute nicht entscheidend vorangekommen (Aschwanden, 2005; Brückner, 2007).

5.2.2. EDV-gestütztes Rezeptieren, Leitlinien und Standards

Man geht davon aus, dass durch die Einführung neuer Technologien bei der Rezeptierung, sich die arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse in den USA und in Europa im gleichen Ausmaß reduzieren lassen (Baldauf-Sobez et al., 2003). Eine Optimierung des Medikationsmanagements wäre durch computergestützte ärztliche Verordnungen erreichbar, die das Personal bei der Abgabe, Verabreichung und korrekter Dosierung der Medikamente unterstützen. Derartige Software-Lösungen wurden unter anderem von den Fa. Siemens (Siemens Medical Solutions) entwickelt. Ein derartiges elektronisches Leistungsanforderungssystem für Ärzte bietet unfassende und genaue Informationen, automatisierte Berechnung der Dosis und klinische Entscheidungsunterstützung. Dazu gehören die Prüfung auf mögliche Arzneimittelinteraktionen und Allergien, sowie ein Design des Medikationsprozesses, welches anhand des "evidence-basierten Best-Practices"

entwickelt wurde. Mittels EDV-gestützten Rezeptierens wäre in den in unserer Arbeit präsentierten Fällen mit PcP eine MTX-Überdosierung gar nicht möglich gewesen. Im Fall der Patientin mit einem de facto nicht existenten Kolonkarziom hätte dieser Ansatz eine inadäquate Behandlung jedoch nicht verhindern können, da das System die Dosierung als solche im Hinblick auf eine Tumorerkrankung zugelassen hätte. Hier hätten Leitlinien und Standards den Arzt in seinen Entscheidungen am Besten unterstützt.

Seit mehreren Jahren werden von vielen onkologischen Zentren sog. Manuals zur Tumorbehandlung herausgegeben, die sehr detailliert Klassifikation, Diagnostik und Therapie einer onkologischen Erkrankung übermitteln.

Leitlinien und Standards machen ein System berechenbar. Sie schaffen "Handlungskorridore" (Ollenschläger et al., 2001, 2002). Die therapeutische Freiheit des Arztes bleibt- entgegen häufig geäußerten Befürchtungen - unbeeinflusst.

6. Zusammenfassung

Internationale Analysen stimmen darin überein, dass medizinische Fehler vorrangig aus Systemfehlern – aus den Organisationsmängeln in der Gesundheitsversorgung – resultieren. Individuelle Versäumnisse der Fachleute im Gesundheitswesen sind dagegen – quantitativ – nur nachrangig für das Entstehen medizinischer Fehler von Bedeutung. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen im stationären Bereich und auch zu den häufigsten vermeidbaren Problemen gehören international Arzneimittelkomplikationen.

Die Hypothese, dass auch hierzulande, im Gegensatz zu der allgemein akzeptierten, juristischen Betrachtungsweise der Problematik, die medizinischen Behandlungsfehler nicht isoliert durch einzelne Personen herbeigeführt, sondern durch die bestehenden Lücken im Gesundheitssystem in unterschiedlichem Maße begünstigt werden, sollte an einem kleinen Patientenkollektiv, das mit Methotrexat behandelt wurde, geprüft werden.

Von 1992 bis 2006 wurden sämtliche im Institut für Rechtsmedizin der Universität München autopsierten Fälle einer letal wirksamen absoluten oder relativen MTX-Überdosierung erfasst. Unter Verwendung des modifizierten "London-Protokolls" wurden die Krankenblattunterlagen, die umfangreichen staatsanwaltlichen Ermittlungsakten, die Obduktionsergebnisse sowie die Ergebnisse der chemisch-toxikologischen und histologischen Untersuchung ausgewertet.

Innerhalb von 15 Jahren wurden im Institut für Rechtsmedizin insgesamt acht Fälle einer tödlichen MTX-Überdosierung bearbeitet. Bei sieben von acht Patienten bestand eine primäre chronische Polyarthritis, bei einer weiteren Patientin erfolgte die MTX-Therapie wegen eines vermuteten metastasierten Dickdarmkarzinoms. Mit einer Ausnahme betraf die Fehlbehandlung Frauen.

Ein unmittelbarer, bzw. mittelbarer kausaler Zusammenhang zwischen einer MTX-Überdosierung und dem Todeseintritt konnte in allen Fällen zweifelsfrei belegt werden. In fünf Fällen betraf die Fehlbehandlung mit MTX die Häufigkeit der Substanzverabreichung, z. B. je 10 mg an 23 aufeinander folgenden Tagen, statt 10 mg pro Woche.

Bei einer Patientin lag bei Nichtberücksichtigung einer erheblich eingeschränkten Nierenfunktion eine relative Überdosierung der Substanz vor.

Eine weitere Patientin starb infolge einer mangelnden Überwachung einer per se richtig dosierten MTX-Therapie.

Bei einer 54-jährigen Frau wurde eine hochdosierte intravenöse Verabreichung von MTX bei einem angeblichen Tumorleiden ohne jegliche Überprüfung der Indikation und ohne eines sog. "Leukovorin-Schutzes" durchgeführt.

Bei der Aufarbeitung der Fälle zeigte sich gerade bei Patienten mit Polyarthrits und MTX-Therapie ein sehr ähnlicher Verlauf im Hinblick auf die diagnostischen Maßnahmen und Interpretation der Befunde nach dem Auftreten der ersten Symptome.

Die Analyse der Fälle zeigte, dass ein gleichzeitiges Wirksamwerden zahlreicher Faktoren wie mangelnde Kommunikation zwischen den Leistungserbringern, unzureichende Ausbildung des Personals, mangelhafte Patientenaufklärung u.a. zum Behandlungsfehler geführt haben.

Hiermit konnte die Hypothese eines multifaktoriellen Geschehens beim Zustandekommen eines Behandlungsfehlers bestätigt werden, wonach individuelle Versäumnisse der Leistungserbringer quantitativ nur nachrangig für das Entstehen von Fehlern in der Gesundheitsversorgung von Bedeutung sind. Vielmehr sind Fehler als Konsequenzen und weniger als Ursachen anzusehen.

Die vorliegende Studie führte darüber hinaus zu der Erkenntnis, dass derartige Fälle nicht pauschal, sondern nur mit einem enormen Zeitaufwand und unter der Berücksichtigung der Begebenheiten eines jeden Einzelfalls untersucht werden können und dürfen.

7. Literatur

1. American college of rheumatology: guidelines for the management of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 2002; 46: 328–46.
2. Amooore, J., Ingram, P.
Quality improvement report: Learning from adverse incidents involving medical devices.
BMJ. 325 (2002) 272-275
3. Apotheken- und Arzneimittelrecht. VI a. Das Recht des Arzneimittelverkehrs. B 30
Bundesrecht. Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel.
4. Aschwanden, E.
Spitäler müssen Kunstfehler melden. [Hospitals has to report adverse medical events]
Neue Züricher Zeitung Online (6 März 2005)
5. Baldauf-Sobez, W., Bergstrom, M., Meisner, K., Ahmad, A., Häggström, M.
How Siemens' Computerized Physician Order, Entry Helps Prevent the Human Error.
Electromedica 71 (2003) 2-10
6. Bates, D. W., Cullen, D. J., Laird, N., Petersen, L. A., Small, S. D., Servi, D., Laffel, G.,
Sweitzer, B. J., Shea, B. F., Hallisey, R., et al.
Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group.

JAMA. 274 (1995) 29-34

7. Bates, D.W., Miller, E.B., Cullen, D.J., Burdick, L., Williams, L., Laird, N., Peterson, L.A., Small, S.D., Sweitzer, B.J., Vander Vliet, M., Leape, L.L.

Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients.

Arch. Intern Med. 159 (1999) 2553-2560

8. Bauer, J., Fartasch, M., Schuler, G., Schell, H.

Ulcerative stomatitis as clinical clue to inadvertent methotrexate overdose.

Hautarzt 50 (1999) 670-673

9. Bologna C, Viu P, Picot MC, Jorgensen C, Sany J.

Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients with methotrexate: an open, retrospective, observational study.

Br J Rheumatol (36) (1997) 535-40.

10. Braun J., Rau R.

An update on Methotrexat

Current Opinion in Rheumatology (2009) 21: 216-223

11. Bressolle, F., Bologna, C., Kinowski, J. M., Sany, J., Combe, B.

Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients.

Ann. Rheum. Dis. 57 (1998) 110-113

12. Brown, M.A., Corrigan, A.B.

Pancytopenia after accidental overdose of methotrexate. A complication of low-dose therapy for rheumatoid arthritis.

Med. J. Aust. 155 (1991) 493-494

13. Brückner, Ch.

Arzthaftpflicht

Referat anlässlich der Schulungsveranstaltung der Medizinischen Gesellschaft Basel,

22. November 2007

VISCHER Rechtsanwälte, Basel und Zürich

14. Buerhaus, P.I., Leape, L.

Leape on patient safety in U.S. hospitals.

Journal of nursing Scholarship 36 (2004) 366-370

15. Buschmann C, Theile A, Tsokos M, Püschel K und F.Schulz.

Todesfälle nach Low-dose-Therapie mit Methotrexat.

Rechtsmedizin 17 (2007): 89-94

16. Calvo-Romero, J.M.

Severe pancytopenia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis.

Ann. Pharmacother 35 (2001) 1575-1577

17. Cheung K.K., Chow K.M., Szeto C.C.

Fatal Pancytopenia in a Hemodialysis Patient after Treatment with low dose

Methotrexate

J Clin. Rheumatol 2009, 15: 177-180

18. Choi, H.K., Hernan, M.A., Seeger, J.D., Robins, J.M., Wolfe, F.
Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study.
Lancet 359 (2002) 1173-1177

19. Classen, D.C., Pestotnik, S.L., Evans, R.S., Lloyd, J.F., Burke, J.P.
Adverse drug events in hospitalized patients.
Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality.
JAMA. 277 (1997) 301-306

20. B. Combe; R. Landewe, C. Lukas, H.D. Bolosiu, F. Breedveld, M. Dougados, P. Emery,
G. Ferraccioli, J.M.W. Hazes, L Klareskog, E. Martin-Mola, H. Nielsen, A. Silman, J.
Smolen, H. Yaziki
EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force
of European Standing Committee for International Clinical Studies Including
Therapeutics (ESCISIT)
Ann. Rheum Dis 66 (2007) 34-45

21. Cotter, S.M., Barber, N.D., McKee, M.
Survey of clinical pharmacy services in United Kingdom National Health Service
hospitals.
Am. J. Hosp. Pharm. 51 (1994) 2676-2684

22. Dean, B., Barber, N., Schachter, M.
What is a prescribing error?

Qual. Health Care. 9 (2000) 232-237

23. Dean, B., Barber, N.

Validity and reliability of observational methods for studying medication administration errors.

Am. J. Health Syst. Pharm. 58(1) (2001) 54-59

24. Dean, B., Schachter, M., Vincent, C., Barber, N.

Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance.

Qual. Saf. Health Care 11 (2002) 340-344

25. Dean, B., van Ackere, A., Gallivan, S., Barber, N.

When should pharmacists visit their wards?

An application of simulation to planning hospital pharmacy services.

Health Care Manag. Sci. 2 (1999) 35-42

26. Dean, B.S., Barber, N.D.

A validated, reliable method of scoring the severity of medication errors.

Am. J. Health Syst. Pharm. 56 (1999) 57-62

27. Ferner, R.E., McDowell, S.E.

Doctors charged with manslaughter in the course of medical practice, 1795-2005: a literature review.

J. R. Soc. Med. 99 (2006) 309-314

28. Ferner, R.E.

Medication errors that have led to manslaughter charges.

BMJ. 321 (2000) 1212-1216

29. Ferner, R.E., Aronson, J.K.

National differences in publishing papers on adverse drug reactions.

Br. J. Clin. Pharmacol. 59 (2005) 108-111

30. Ferner, R.E., Aronson, J.K.

Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification.

Drug Saf. 29(11) (2006) 1011-1022

31. Flanagan, J.C.

The critical incident technique.

Psychological bulletin 51 (1954) 327-358

32. Gabriel S.E.

The epidemiology of rheumatoid arthritis.

Rheum Dis Clin North Am (27) (2001) 269–81.

33. Gandhi, T.K., Weingart, S.N., Borus, J., Seger, A.C., Peterson, J., Burdick, E., Seger,

D.L., Shu, K., Federico, F., Leape, L.L., Bates, D.W.

Adverse drug events in ambulatory care.

N. Engl. J. Med. 348 (2003) 1556-1564

34. Giger, M., Hardmeier, B., Hartmann, K., Fattinger, K., Kuhn, M., Meier-Abt, P.

Fehler in der Pharmakotherapie und mögliche Vorbeugungsmassnahmen.

Medizin 26 (2001) 1411-1414

35. Grandt D.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -schäden

Medizinschadensfälle und Patientensicherheit, B. Madea, R. Dettmeyer (Hrsg.)

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (2007) 119-125

36. Gutierrez-Urena, S., Molina, J.F., Garcia, C.O., Cuellar, M.L., Espinoza, L.R.

Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum. 39 (1996) 272-276

37. Hansis ML, Hart D Medizinische Behandlungsfehler in Deutschland

Hrsg.: Robert Koch-Institut Berlin: Verlag Robert Koch-Institut 2001. 15

S.Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 5 ISBN 3896061267 The document is available online: <http://www.rki.de/GBE/GBE.HTM>

38. Harris E.D.

Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy.

N Engl J Med (322) (1990) 1277-89.

39. Heinemann, V., Stemmler, J., Schalhorn, A.

Begleitmaßnahmen bei zytostatischer Therapie.

In Manual: Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie, Tumorzentrum, München (2001) 90-99

40. Heinz GW (1978) Über die Kunstfehlergutachten der Tübinger Medizinischen Fakultät (1600–1923). Inaug-Diss Tübingen
41. Hoekstra, M., van Ede, A.E., Haagsma, C.J., van de Laar, M.A., Huizinga, T.W., Kruijsen, M.W., Laan, R.F.
Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 62 (2003) 423-426
42. Hordon, L.D., Le Gallez, P., Isdale, A.H.
Oral methotrexate: hazard of different tablet strengths [letter].
Rheumatology 38 (1999) 1304
43. Josting, A., Diehl, V., Engert, A.
Methotrexat. Pharmakologie, Toxizität und Rescue-Maßnahmen bei hochdosierter Behandlung.
Der Onkologe 4 (1998) 974-1085
44. Kim Y.J., Song M., Ryu JC.
Mechanisms underlying methotrexat-induced pulmonary toxicity
Expert opinion on drug safety 8/4 (2009) 451-458
45. Klinkhammer G.
Ärztliche Behandlungsfehler: ein neues Qualitätsbewusstsein.
Deutsches Ärzteblatt (100) (2003) A-1175

46. Kohn, L.T., Corrigan, J.M., Donaldson, M.S. (Eds.)
To err is human: Building a safer health system.
Washington, DC, 1999, National Academy Press
47. Leape, L.L.
The Preventability of Medical Injury.
In: Human Error in Medicine”, Bogner M.S., (Hrsg.), Erlbaum Publisher, Hillsdale
(NJ), (1994) a 13
48. Leape, L.L.
Error in medicine.
JAMA. 272 (1994) b 1851-1857
49. Leape, L.L., Bates, D.W., Cullen, D.J., Cooper, J., Demonaco, H.J., Gallivan, T., et al.
Systems analysis of adverse drug events
JAMA. 274 (1995) 35-43
50. Leape, L.L., Berwick, D.M., Bates, D.W.
What practices will most improve safety? Evidence-based medicine meets patient
safety.
JAMA. 288 (2002) 501-507
51. Leape, L.L.
Making health care safe: Are we up to it?
J. pediatr. Surg. 39 (2004) 258-266

52. Lesar, T.S., Briceland, L., Stein, D.S.

Factors related to errors in medication prescribing.

JAMA. 277 (1997) 312-317

53. Lessing, C., Jonitz, G.

Masterplan des Aktionsbündnisses Patientensicherheit: Agenda 2006

Medizinschadensfälle und Patientensicherheit, B. Madea, R. Dettmeyer (Hrsg.)

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (2007) 251-256

54. Lomaestro, B.M., Lesar, T.S., Hager, T.P.

Errors in prescribing methotrexate [letter].

JAMA. 268 (1992) 2031-2032

55. Mazokopakis, E., Katsogridakis, K., Koutsopoulos, A., Voloudaki, A., Froudarakis, M.,

Kritikos, H., Vrentzos, G.

Fatal methotrexate-induced pneumonitis in a psoriatic patient.

Mil. Med. 169 (2004) 298-300

56. Morgan SL, Baggott JE, Vaughan WH et al.:

Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo controlled trial.

Ann Intern Med (121) (1994) 833-41.

57. O'Dell JR.

Drug therapy: therapeutic strategies for rheumatoid arthritis.

New Engl J Med (350) (2004) 2591–602

58. Ollenschläger, G.

Medizinische Risiken, Fehler und Patientensicherheit.

Zur Situation in Deutschland.

Schweizerische Ärztezeitung, Medizin 26 (2001) 1404-1410

<http://www.saez.ch/pdf/2001/2001-26/2001-26-261.pdf>

59. Ollenschläger, G., Thomeczek, C.

Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen: Fehlerprävention und Umgang mit Fehlern in der Medizin.

Med. Klinik 97 (2002) 564-570

60. Pflieger K, Maurer HH & Weber A.

Mass spectral and GC data of drugs, poisons, pesticides, pollutants, and their metabolites.

2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 1992ff. ISBN: 3-52726989-4

61. Pharma PK, Hota D, Pandhi P.

Biologics in rheumatoid arthritis.

J Assoc Physicians India 2004; 52: 231–6.

62. Porawska, W.

Overdose of methotrexate with a fatal outcome in a patient with rheumatoid arthritis.

Pol. Arch. Med. Wewn. 93 (1995) 346-350

63. Preuß J., Dettmeyer R., Madea B.

Spezielle Fallgruppen aus der BMGS-Studie: Vorwurf der fehlerhaften

Arzneimitteltherapie / Medikationszwischenfälle

Medizinschadensfälle und Patientensicherheit, B. Madea, R. Dettmeyer (Hrsg.)

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (2007) 139-151

64. Reason, J.

2000 Human error: models and management.

BMJ. 320:768-770

65. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group.

The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol. 22 (1995) 218-223

66. K.G. Saag, G.G.Teng, N.M. Patkar, J. Anutiyo, C. Finney, J.R. Curtis, H.E. Paulus, A.

Mudano, M. Pisu, M. Elkins-Melton, R. Outman, J.J. Allison, M.S. Almazor, S.L.

Bridges, W.W. Winn Chatham, M. Hochberg, C. Maclean, T. Mikuls, L.W. Moreland,

J. O'Dell, A.M. Turkiewicz, D.E. Furst

American College of Rheumatology 2008 – Recommendations for the use of

Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid

Arthritis

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 59 (2008) 762-784

67. Salliot C., van der Heijde D.

Long-term Safety of methotrexat monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research

5.Dez. 2008, Only online published at <http://ard.bmj.com/content/vol68/issue7>

68. Schlungbaum, W.

Rechtliche Grenzen der Verordnungsfreiheit. 1997.

Deutsches Ärzteblatt 36 (1997) A 2244-2245

69. Schnabel, A., Herlyn, K., Burchardi, C., Reinhold-Keller, E., Gross, W.L.

Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis.

Rheumatol. Int. 15 (1999) 195-200

70. Schott JM, Rigby SP, McNally JD, Keat A, Higgens CS. Oral methotrexate: the hazard of different tablet strengths. Rheumatology 38 (1999) 382

71. Sexton JB, Thomas EJ, Helmreich RL.

Error, stress and teamwork in medicine and aviation. Cross sectional surveys.

BMJ 320 (2000)745-9.

72. Staender, S.

"Incident Reporting" als Instrument zur Fehleranalyse in der Medizin.

Z. für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 95 (2001) 479-484

73. Stäubli, M.

Komplikationen in der inneren Medizin: eine Untersuchung zur klinischen Epidemiologie und zur Verminderung der Komplikationen medizinischer Eingriffe in Schweizer Spitälern.

ZaeFQ. 95 (2001) 485-488

74. Steiner, R.

Even good people. make mistakes.

Schweizerische Ärztezeitung. 82 (2001) 430-431

75. Steven, H., Woolf, M.D., Kuzel, A.J., Dovey, S. M., Phillips, R. L.

A String of Mistakes: The Importance of Cascade Analysis in Describing, Counting, and Preventing Medical Errors Annals of Family.

Medicine 2 (2004) 317-326

76. Taxis, K., Dean, B., Barber, N.

Hospital drug distribution systems in the UK and Germany--a study of medication errors.

Pharm. World Sci. 21 (1999) 25-31

77. Taxis, K., Dean, B., Barber, N.

The validation of an existing method of scoring the severity of medication administration errors for use in Germany.

Pharm. World Sci. 24 (2002) 236-239

78. Taylor-Adams, S., Vincent, C.

Systems analysis of clinical incidents: The London Protocol, Clinical Risk

Volume 10, Number 6, (2004) 211-220

79. The Quality Interagency Coordination Task Force (QuIC). (2000)
Doing What Counts for Patient Safety. Federal Actions to Reduce Medical Errors and Their Impact.
Report of the Quality Interagency Coordination Task Force (QuIC) to the President.
(<http://www.quic.gov/report/toc.htm>)
80. Thomeczek Ch., Rohe J., Ollenschläger G. <Systemf>
Incident Reporting Systeme – in jedem Zwischenfall ein Fehler?
Medizinschadensfälle und Patientensicherheit, B. Madea, R. Dettmeyer (Hrsg.)
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (2007) 169-176
81. Vincent, Ch., Taylor-Adams, S. Nicola Stanhope, Framework for analysing risk and safety in clinical medicine
BMJ. 316 (1998) 1154-1157
82. Vincent, C., Taylor-Adams, S., Chapman, E.J., Hewett, D., Prior, S., Strange, P., Tizzard, A.
How to investigate and analyse clinical incidents: clinical risk unit and association of litigation and risk management protocol.
BMJ. 320 (2000) 777-781
83. Weinblatt, M.E.
Rheumatoid arthritis in 2003: where are we now with treatment?
Ann. Rheum. Dis. 62 (2003) 94-96

84. Weinblatt, M.E.

Rheumatoid arthritis: more aggressive approach improves outlook.

Cleve. Clin. J. Med. 71 (2004) 409-413

85. Wiens A., Correr C.J., Pontarolo R., et al.

A Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Etanercept for Treating Rheumatoid Arthritis

Scandinavian Journal of Immunology 70 (2009) 337-344

86. Willburger, R. E.; Müller, K.; Knorth, H.

Pharmakologische Therapie der rheumatoiden Arthritis.

Deutsches Ärzteblatt 103 (2006) A-48 / B-37 / C-37

87. Woloshynowych, M., Neale, G., Vincent, C.

Case record review of adverse events: a new approach.

Qual. Saf. Health Care 12 (2003) 411-415

88. Woolf, S.H., Kuzel, A.J., Dovey, S.M., Phillips, R.L. Jr.

A string of mistakes: the importance of cascade analysis in describing, counting, and preventing medical errors.

Ann. Fam. Med. 2 (2004) 317-326

89. Yazici Y.

Treatment of rheumatoid arthritis: we are getting there

Lancet, Published online, 29. Juni 2009, DOI:10.1016/S0140-6736(09)60792-3

90. Yeoh, S., Siderov, J.

Methotrexate misadventure: a case for counseling.

Rheumatology 40 (2001) 230-232

91. Zink, A., Listing, J., Ziemer, S., Zeidler, H.

Practice variation in the treatment of rheumatoid arthritis among German
rheumatologists.

J. Rheumatol. 28 (2001) 2201-2208

Deutsche Definitionen und Begriffsbestimmungen

Aktiver Fehler	„Aktive Fehler“ treten auf der Ebene der praktisch tätigen Leistungsträger auf (etwa die Verabreichung einer falschen Arzneimitteldosis) und sind einfacher zu messen, da sie zeitlich und räumlich begrenzt sind. Im Englischen Active Error.
Aktives Versagen	Unter einem „aktiven Versagen“ versteht man unsichere Handlungen oder Unterlassungen durch Personen, deren Handlungen unmittelbar unerwünschte Folgen haben können – Piloten, Chirurgen, Krankenschwestern etc. Der Begriff umfasst im englischen Sprachgebrauch: - Handlungsfehler oder –versäumnisse („Ausrutscher“) wie etwa Ergreifen der falschen Spritze - kognitives Versagen („Aussetzer“) wie etwa Erinnerungsfehler und Fehler aufgrund von Unwissenheit oder infolge einer Fehleinschätzung der Situation - “Zuwiderhandlungen” – Abweichungen von sicheren Handlungsabläufen, Maßnahmen oder Standards. Im Gegensatz zu Fehlern, die in erster Linie durch Probleme der Informationsspeicherung (Vergesslichkeit, Unaufmerksamkeit, etc.) entstehen, stehen Zuwiderhandlungen häufiger mit Motivationsschwierigkeiten in Zusammenhang. Dazu gehören u.a. eine schlechte Arbeitsmoral, mangelnde Vorbildfunktion von Seiten des leitenden Personals und eine allgemein schlechte Geschäftsführung.
Aufklärung	Zu unterscheiden ist im Wesentlichen zwischen der Risikoaufklärung und der Sicherungsaufklärung.
Ausrutscher	Im englischen Sprachgebrauch „Slip“: versehentliche falsche Durchführung einer eigentlich richtigen Maßnahme. Beispiel: man möchte den Verdampfer am Narkosegerät schließen, dreht ihn aber stattdessen ganz auf.
Aussetzer	Im englischen Sprachgebrauch „Lapse“: Vergessen einer einzelnen notwendigen Tätigkeit innerhalb eines Ablaufes von Maßnahmen. Beispiel: nach Anschließen einer Infusion wird vergessen, die Rollenbremse am Infusion-System zu öffnen.
Begünstigende/verursachende Faktoren	Begünstigende oder verursachende (Co-) Faktoren (im englischen: Triggering Factors) für Unerwünschte Ereignisse und Zwischenfälle.
Begutachtungs- / Schlichtungsverfahren	Freiwilliges, gebührenfreies Verfahren vor einer Gutachterkommission oder Schlichtungsstelle bei einer Landesärztekammer zum Zwecke der außergerichtlichen Klärung und Beilegung von Arzthaftungsstreitigkeiten. Ziel des Verfahrens ist es, durch objektive Begutachtung dem durch einen Behandlungsfehler in seiner Gesundheit geschädigten Patienten die Durchsetzung begründeter Ansprüche und dem Arzt die Zurückweisung unbegründeter Vorwürfe zu erleichtern.
Behandlungsergebnis, medizinisches	Beschreibt wertfrei das Ergebnis einer medizinischen Intervention, unabhängig vom Umstand, ob dieses Ergebnis den Zielvorstellungen der/des Behandler (s) und/oder Behandelten entspricht. Abzugrenzen sind hier die Begriffe Effektivität und Effizienz (der Behandlung).

Behandlungsfehler	<p>Ein Behandlungsfehler liegt vor bei einem diagnostischen oder medizinischen Eingriff,</p> <ul style="list-style-type: none"> - der medizinisch nicht indiziert war, - oder bei dem die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft und der ärztlichen Praxis unter den jeweiligen Umständen erforderliche Sorgfalt objektiv außer acht gelassen wurde, - sowie beim Unterlassen eines nach diesem Maßstab medizinisch gebotenen Eingriffs. <ul style="list-style-type: none"> • Haftungsrechtlich ist für die Anerkennung von Bedeutung, wenn gerichtlich oder außergerichtlich nach Einholung eines medizinischen Gutachtens ein Behandlungsfehler anerkannt wird, der auf einem nachweisbaren Fehler (Sorgfaltspflichtverletzung im Vergleich zum medizinisch anerkannten Standard) beruht, der nachweislich (Kausalität) einen nachweisbaren Behandlungsschaden (Schadensnachweis) verursacht hat und dem bzw. den beklagten Leistungserbringern oder der beklagten Gesundheitseinrichtung zuzurechnen ist (Zurechenbarkeit). • Strafrechtlich gilt ein doppelter – objektiver und subjektiver – Maßstab: Zusätzlich zu der objektiven Sorgfaltspflichtverletzung setzt strafrechtliche Schuld voraus, dass der Arzt auch subjektiv, d. h. nach seinen persönlichen Fähigkeiten und individuellen Kenntnissen imstande war, die von ihm verlangte Sorgfalt aufzubringen. Ggf. kommt aber ein Übernahmeverschulden in Betracht. • Zivilrechtlich haftet der Arzt nach dem objektivtypisierenden Haftungsmaßstab des § 276 BGB ohne Rücksicht auf subjektives Verschulden für fahrlässiges Handeln, d. h. wenn er die im Verkehr erforderliche Sorgfalt objektiv außer Acht gelassen hat. Maßgebend ist also, ob der Arzt die Sorgfalt angewandt hat, die von einem besonnenen und gewissenhaften Arzt seiner Fachrichtung im konkreten Fall allgemein zu erwarten war.
Behandlungsfehler [grober]	<p>Ein Behandlungsfehler ist als grob zu beurteilen, wenn der Arzt eindeutig gegen bewährte ärztliche Handlungsregeln oder gesicherte medizinische Erkenntnisse verstoßen und einen Fehler begangen hat, der aus objektiv ärztlicher Sicht nicht mehr verständlich erscheint, weil er einem Arzt schlechterdings nicht unterlaufen darf. Folge (nur im Zivilrecht): Beweislastumkehr.</p>
Behandlungsschaden [„Iatrogenen Schaden“]	<p>Oberbegriff für alle Gesundheitsschäden, die nicht durch krankheitsimmanente Komplikationen, sondern entweder durch vermeidbare Behandlungsfehler oder durch nicht-vermeidbare, so genannte behandlungsimmanente Wirkungen entstanden sind. Diese Schadensarten voneinander abzugrenzen, kann im Einzelfall sehr schwierig sein. Beispiele: Gewebeschädigung durch Bestrahlung; Schaden durch ärztlichen Behandlungs- oder Diagnosefehler, Pflegefehler oder mangelnde Hygiene.</p>
Beinahe-Behandlungsschaden,	<p>Ein Behandlungsfehler bleibt ohne negative gesundheitliche Auswirkungen aufgrund glücklicher Umstände, durch rechtzeitiges, korrigierendes Eingreifen und/oder überholende Kausalität.</p>
Beinahe-Fehler	<p>Im englischen: Near-miss, ein Fehler, wobei das Abweichverhalten rechtzeitig erkannt wird und so ein tatsächlicher Fehler vermieden wird. Als Beinahe-Fehler gilt jedes Vorkommnis, das unerwünschte Folgen hätte haben können, es im konkreten Fall jedoch nicht hatte und abgesehen vom Ergebnis (Outcome) von einem richtigen unerwünschten Ereignis nicht zu unterscheiden war]. Beinahe-Fehler erinnern uns wirksam an Systemrisiken und verhindern, dass die Angst vor Fehlern allzu schnell in Vergessenheit gerät.</p>

CIRS [Critical Incident Reporting System]	Zwischenfallerfassung (Incident Reporting / Monitoring) ist die Meldung von Beinahefehlern (Zwischenfall, Beinahe Fehler) bzw. von kritischen Beinahefehlern / Ereignissen. Je mehr Zwischenfälle erfasst werden, desto größer ist die Chance, Schwachstellen im System zu erkennen und durch geeignete Maßnahmen zu eliminieren. Werden Beinahefehler reduziert, entstehen weniger echte Fehler. Siehe auch aktive Fehler, Latentes Versagen.
Complication	In Abgrenzung zum deutschen Begriff Komplikation: ein Ereignis, bei dem ein Patient im Rahmen einer medizinischen Intervention einen Schaden erlitten hat (an adverse patient event related to medical intervention). Siehe auch Behandlungsschaden.
Einflussfaktoren	„Einflussfaktoren“ (im englischen treats) - beeinflussen nicht nur die Fehlerhäufigkeit, sondern gleichermaßen die Häufigkeit ihrer Entdeckung und den Erfolg oder Misserfolg bei der Abwehr ihrer (unerwünschten) Folgen. Dazu gehören z.B. - Umgebungsbedingungen wie Raumbeleuchtung - Personalabhängige Faktoren wie Müdigkeit, Kommunikation, Autorität, Hierarchien - Patientenabhängige Faktoren wie anatomische Besonderheiten, nicht diagnostizierte Begleiterkrankungen.
Fehler	Ein richtiges Vorhaben wird nicht wie geplant durchgeführt, oder dem Geschehen liegt ein falscher Plan zugrunde. Beispiele: diagnosebezogene oder arzneimittelbezogene Fehler. Siehe auch Behandlungsfehler, Irrtum, Aussetzer, Irrtum, Ausrutscher.
Fehler [beinahe]	siehe Zwischenfall.
Fehler [latente]	siehe Latentes Versagen.
Fehler [vermeidbare]	siehe Behandlungsfehler.
Fehlerkultur	Beschreibt einen gewandelten Umgang mit Fehlern von einer oberflächlichen, reaktiven Kultur der Schuldzuweisung (Culture of Blame) hin zu einer systemanalytischen, proaktiven Sicherheitskultur (Safety Culture) mit vorurteilsfreiem Umgang mit Fehlern. „Es mag in der Natur des Menschen liegen, Fehler zu machen, aber es liegt ebenso in der Natur des Menschen Lösungen zu entwickeln, bessere Alternativen zu finden und sich den Herausforderungen der Zukunft zu stellen“.
Fehlermeldesystem	Relevante Fehler, die von Ärzten und anderen Leistungsträgern im Gesundheitswesen beobachtet oder begangen werden, können über strukturierte Datenerfassungssysteme gemeldet werden. Solche Meldesysteme, einschließlich Umfragen unter Leistungsträgern und strukturierte Befragungen, stellen eine Möglichkeit dar, die Leistungsträger im Gesundheitswesen an Forschungs- und Qualitätsverbesserungsprojekten zu beteiligen.
Fehlversorgung	Eine Form der durchgeführten oder unterlassenen Versorgung, die gemäß medizinischer Evidenz oder nach Maßgabe der Erfahrung häufig zu einem Behandlungsschaden (potenzieller Schaden) oder zu einem entgangenen Nutzen führt. Dabei lassen sich folgende Konstellationen unterscheiden: - Die Versorgung mit Leistungen, die an sich zwar bedarfsgerecht sind, aber nicht entsprechend anerkannter Qualitätskriterien fachgerecht erbracht werden, was vermeidbare Risiken bzw. Schäden implizieren kann. - Die Unterlassung von indizierten und an sich bedarfsgerechten Leistungen kann auch als Fehlversorgung interpretiert werden, da entgangener Nutzen als Schaden verstanden werden kann. Unterversorgung ist in diesem Sinne auch Fehlversorgung. - Die Versorgung mit nicht bedarfsgerechten Leistungen, d.h. mit solchen, die nicht indiziert sind und/oder keinen hinreichend gesicherten Netto-Nutzen aufweisen, ist Fehlversorgung.

Fehlversorgungsgrad	Die Versorgungsangebote sind nach Art und Umfang der vorgehaltenen Leistungen bzw. Einrichtungen zwar an sich bedarfsgerecht, ihre Qualität entspricht jedoch nicht dem Stand des gebotenen fachlichen Wissens und Könnens, wodurch der mögliche Nutzen nicht ausgeschöpft werden kann oder das Eintreten eines vermeidbaren Schadens wahrscheinlich ist. Ein Fehlversorgungsgrad kann mit einem Unter- oder Überversorgungsgrad einhergehen.
Gesundheitsschaden	eine vorübergehende oder dauerhafte Gesundheitsbeeinträchtigung, die der Patient im Zusammenhang mit der Heilbehandlung, unabhängig von einem eventuellen Verschulden des Behandlers erlitten hat.
Irrtum	Im englischen „Mistake“, eine geplante Vorgehensweise, die nicht plangemäß vollendet wird, bzw. Anwendung einer Vorgehensweise, die zum Erreichen eines gegebenen Ziels ungeeignet ist. Anders als im Bereich der deutschen Rechtsprechung wird in Untersuchungen und Berichten aus englischsprachigen Ländern der Begriff des Fehlers (error) nicht notwendiger Weise im engen Kontext mit Vernachlässigung der Sorgfaltspflicht und Schaden gebraucht. Einem Behandlungsfehler mit vermeidbarem Schaden entspricht am ehesten der Terminus Negligence (Vernachlässigung), was i. d. R. gleichbedeutend ist mit Substandard Care. Konsequenz dieser uneinheitlichen Begriffsdefinitionen sind u. a. unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, Fehlern und Schäden in der medizinischen Versorgung. In den meisten Publikationen zunächst definiert als Problem in der Versorgung, meist nur ein „Ergebnisparameter“ mit dem die Untersucher definieren wollen, ob ein unerwünschtes Ereignis als vermeidbar angesehen werden kann/konnte.
Kausalität	Der Arzt ist für einen durch einen vorwerfbaren Behandlungsfehler verursachten Schaden rechtlich verantwortlich. Notwendig für die Annahme einer haftungsbegründenden Kausalität ist, dass der (Primär-) Schaden mit praktischer Gewissheit auf dem Fehler beruht. Diese liegt vor, wenn eine überzeugende Wahrscheinlichkeit im Sinne persönlicher Gewissheit gegeben ist, welche Zweifeln Schweigen gebietet, ohne sie völlig auszuschließen .
Klassifikation [eines medizinischen Fehlers]	Im deutschen Gesundheitswesen umfasst die Klassifikation des medizinischen Fehlers folgende Begriffe: - grober Behandlungsfehler - vermeidbarer / unvermeidbarer Behandlungsfehler. - Im Unterschied dazu werden im angelsächsischen Sprachraum weitergehende Anforderungen an die Klassifikation genannt. Die Klassifikation eines medizinischen Fehlers umfasst dort: - die Art der angebotenen Gesundheitsleistung (z.B. die Klassifikation medizinischer Fehler gemäß dem National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention). - Schwere des entstandenen Schadens [z.B. kritische Ereignisse, von der Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) definiert als "jedes unerwartete Auftreten eines Ereignisses einschließlich Tod oder schwere physische oder psychische Schäden"] - juristische Definition (z.B. ein durch Fahrlässigkeit hervorgerufener Fehler). - Umgebung (z.B. Krankenhausambulanz, Intensivstation). betroffene Person (z.B. Arzt, Krankenschwester /Krankenpfleger, Patient).
Komplikation	Nicht geplanter und / oder unerwarteter Verlauf, der die Heilung erschwert, beeinträchtigt oder vereitelt; s. auch unerwünschtes Ereignis. Eine Komplikation kann auch auftreten als schicksalhafter Krankheitsverlauf, etwa bei Verschlimmerung einer Erkrankung oder als Folge einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme.
Kritisches Ereignis	Ein Ereignis, das mit einem Schädigungspotential einhergeht, das eintreten wird, wenn nicht gegengesteuert wird.

Kunstfehler	Begriff nicht mehr gebräuchlich, heute ersetzt durch Behandlungsfehler.
Latente Fehler	Latente Fehler sind Mängel im System wie etwa schlechtes Design, falsche Installation, ungenügende Wartung, ungünstige Einkaufsentscheidungen und unzureichende Personalausstattung. Diese sind schwierig zu beurteilen, da sie über ein breites zeitliches und räumliches Spektrum verteilt auftreten und bereits Tage, Monate oder sogar Jahre bestehen können, bevor sie zu einem offensichtlicheren, direkt mit der Patientenversorgung in Zusammenhang stehenden Fehler oder unerwünschten Ereignis führen.
Latentes Versagen	<p>Latentes Versagen entsteht durch fehlerhafte Entscheidungen, die oftmals von Personen getroffen werden, die keinen unmittelbaren Bezug zum jeweiligen Arbeitsplatz haben. In der Medizin liegt ein latentes Versagen (oder Versäumnis) in erster Linie im Verantwortungsbereich der Führungsebene und Chefarzte zu dem Zeitpunkt, zu dem sie Entscheidungen über die Organisation ihrer Einheit treffen. Latente Versäumnisse schaffen die Voraussetzungen, unter denen unsichere Handlungen auftreten können; zu solchen Arbeitsbedingungen gehören u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - starke Arbeitsbelastung - mangelhafte Kenntnisse oder Erfahrung - unzureichende Überwachung - belastende Umgebung - zu rasche Veränderungen innerhalb der Organisation - unvereinbare Ziele (z.B. Konflikt zwischen Finanzierung und medizinischem Bedarf) - unzulängliche Kommunikationssysteme - unzulängliche Wartung von Ausrüstung und Gebäuden. <p>Dies alles sind Faktoren, die die Leistungen des Personals beeinflussen, Fehler herbeiführen und die Patientenergebnisse beeinträchtigen können.</p>
Leitlinie(n)	Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen für Ärzte über die angemessene Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie bei speziellen Erkrankungen zur Wahrung von Qualitätsstandards in der medizinischen Versorgung. Sie sind keine verbindlichen Rechtsnormen, sondern Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen im begründeten Einzelfall abgewichen werden kann oder muss.
Medikationsfehler [Medication Error]	<p>Im angelsächsischen Sprachraum wird ein „Medikationsfehler“ definiert als eine Medikamentengabe, die anders als in der Krankenakte vermerkt, verabreicht wurde; Medikationsfehler gelten als Systemfehler. Es werden verschiedene Kategorien unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht zugelassenes Medikament - zusätzliche Dosis - Dosierungsfehler - Unterlassung einer Verordnung - falscher Verabreichungsweg (z.B. oral statt intramuskulär) - ungeeignete Darreichungsform - falsche Verabreichungstechnik - falscher Verabreichungszeitpunkt

Medizinischer Fehler	Ein „medizinischer Fehler“ (Medical Error) ist definiert als jede geplante Vorgehensweise, die nicht plangemäß ausgeführt wurde (d.h. Ausführungsfehler) oder das Anwenden einer Vorgehensweise, die zum Erreichen eines Ziels ungeeignet ist (Planungsfehler).
Organisationsverschulden,	Verstoß des Arztes und/oder des Krankenhauses gegen organisatorische Sorgfaltspflichten. Dazu gehören z.B. - Einteilung von übermüdetem Personal nach Nachtdiensten zu Operationen - ungenügende Vorsorge gegen Selbstschädigung von Patienten (z.B. in einer psychiatrischen Abteilung) - mangelnde Belehrung über typische Fehler und Gefahren durch Vorgesetzte (Fortbildung).
Patient Safety	Im englischen Sprachraum versteht man unter „Patientensicherheit“ das Vermeiden, die Verhütung und Verbesserung von unerwünschten Ergebnissen oder Schäden durch Gesundheitsversorgungsmaßnahmen. Solche Ereignisse umfassen „Fehler“, „Abweichungen“ und „Unfälle.“ Sicherheit entsteht durch Wechselwirkungen zwischen Systemkomponenten; sie ruht nicht in einer Person, einem Apparat oder einer Abteilung. Die Verbesserung der Sicherheit hängt ab von der Erkenntnis, wie Sicherheit aus dem Zusammenwirken der einzelnen Komponenten des Systems entsteht. Patientensicherheit ist ein Bestandteil der Qualität des Gesundheitswesens.
Patientensicherheit	Patientensicherheit ist das Produkt aller Maßnahmen in Klinik und Praxis, die darauf gerichtet sind, Patienten vor vermeidbaren Schäden in Zusammenhang mit der Heilbehandlung zu bewahren.
Risiko / Restrisiko	Sowohl die Durchführung wie auch das Unterlassen von Interventionen beinhalten ein Risiko, das durch den Behandler selbst bei sorgfältigster Beachtung nicht auszuschließen ist. Beispiel: Hämatom bei peripherer Venenpunktion oder Fehlintonation (besonders in Notfallsituationen).
Risikoaufklärung	Bei der Risikoaufklärung (auch Eingriffs- oder Selbstbestimmungsaufklärung genannt) geht es um die Frage, inwieweit der ärztliche Eingriff von einer durch Aufklärung getragenen Einwilligung des Patienten gedeckt ist [43]. Fehlt es hieran, gilt der ärztliche Eingriff als rechtswidrige Körperverletzung mit der Folge, dass der Arzt für alle durch den - auch lege artis durchgeführten - Eingriff verursachten Schäden haftet.
Risikomanagement / Risk Management	Risk Management ist eine Prozessanalyse im Behandlungsumfeld mit dem Ziel, Risikosituationen mit möglichen medikolegalen Konsequenzen aufzudecken, bzw. eine Managementmethode, die das Ziel hat, in einer systematischen Form Fehler und ihre Folgen - zu erkennen - zu analysieren - und zu vermeiden.
Schaden [vermeidbarer]	Eine Schädigung, die bei Einhaltung der notwendigen Sorgfaltspflicht nicht eingetreten wäre.

Sicherungsaufklärung	Bei der Sicherungsaufklärung (auch therapeutische Aufklärung genannt) handelt es sich um die therapeutisch gebotene Aufklärung zur Gefahrenabwehr. Sie soll den Patienten die Kenntnisse vermitteln, die sie brauchen, um ihren Teil zum Behandlungserfolg beizutragen. Sie umfasst u.a. die Pflicht, den Patienten zu einer seinem Gesundheitszustand entsprechenden Lebensweise zu veranlassen, ihn über mögliche Folgen der Behandlung zu unterrichten und ihn aufzufordern, sie zu beobachten und rechtzeitig mitzuteilen, ihn oder seine gesetzlichen Vertreter über die Gefahren von Schutzimpfungen und die Notwendigkeit der Einhaltung von Hygienemaßnahmen zu unterrichten, für die richtige Einnahme der verordneten Medikamente zu sorgen, Wirkungsweise, Dosierung und Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie zu erläutern oder dem Patienten durch Information über sein Leiden die Dringlichkeit einer gebotenen Behandlung klar zu machen und seine Einwilligung zu erhalten. Die Verletzung der Pflicht zur Sicherungsaufklärung ist - im Gegensatz zur unterlassenen Risikoaufklärung - ein Behandlungsfehler.
Sorgfaltsmangel	Ein objektiver Verstoß gegen den Sorgfaltsmaßstab bzw. die Sorgfaltspflicht. Dieser ergibt sich, wenn der Arzt dem Patienten gegenüber nicht die berufsfachlich gebotene Sorgfalt walten lässt, also das in Kreisen gewissenhafter und aufmerksamer Ärzte oder Fachärzte vorausgesetzte Verhalten unterlässt.
Standard	Standard in der Medizin repräsentiert den jeweiligen Stand naturwissenschaftlicher Erkenntnis und ärztlicher Erfahrung, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungszieles erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat, demnach ist der Standard eine normative Vorgabe qualitativer und/oder quantitativer Art bezüglich der Erfüllung vorausgesetzter oder festgelegter (Qualitäts-) Anforderungen.
Substandard Care	Nichtbeachtung des medizinischen Standards im Sinne eines Behandlungsfehlers .
Systemfehler	In einem Arbeitssystem latent vorhandener Fehler oder fehlerhafter Prozess, der bei Zusammentreffen mehrerer Ereignisse oder Versagens mehrerer „Schutzfunktionen“ auftritt. Oft dann fokussiert auf eine Person oder Vorgang
Übernahmeverschulden	Übernahme von delegierten Tätigkeiten (z.B. von Operationen), insbesondere selbstständig) obwohl objektiv kein ausreichender Wissens- und/oder Ausbildungsstand vorhanden ist und eine Gefährdung des Patienten vorauszusehen war.
Überversorgung	Versorgungsleistungen, die über die individuelle Bedarfsdeckung hinaus und ohne oder ohne hinreichend gesicherten gesundheitlichen (Zusatz-) Nutzen (z.B. aus Unwissenheit, Gefälligkeit, zu Marketingzwecken oder aus Einkommensinteressen) gewährt werden, sind medizinische Überversorgung.
Unerwünschte Ereignisse	Vorkommnisse bzw. Ereignisse, die möglicher Weise, aber nicht zwangsläufig zu einem konsekutiven Schaden für den Patienten führen. [51, 52, 53], in englischen Adverse Events.
Unerwünschte Wirkung	Möglicher „Nebeneffekt“ einer medizinischen Intervention, oft auch billigend in Kauf genommen oder unvermeidbar (Beispiel: Chemotherapie).
Unnötige Maßnahmen	Interventionen, die medizinisch nicht indiziert anzusehen sind. Zu unterscheiden von Interventionen, die sich im Laufe einer Behandlung aufgrund begründeter differentialdiagnostischer Erwägungen im Nachhinein als nicht weiterführend herausgestellt haben.
Unterversorgung	Eine Versorgung bei individuellem, professionell und wissenschaftlich anerkannten Bedarf, die verweigert wird, oder nicht (zumutbar) erreichbar zur Verfügung gestellt wird, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem gesundheitlichen Nutzen und einer akzeptablen Nutzen-Kosten-Relation vorhanden sind.
Unerwünschter Arzneimittelschaden	Schaden aufgrund der Anwendung/Verabreichung eines Medikamentes

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Jede gesundheitsschädliche und unbeabsichtigte Wirkung eines Medikaments, die in Dosierungen auftritt, welche beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnostik oder Therapie üblich sind.
Ursachenanalyse	„Root Cause Analysis“, in der Fehlerforschung geht man davon aus, dass Incidents wie auch Unfälle / Fehler gleiche Ursachen (Wurzeln/ Roots) haben. Somit kann man durch Incident Reporting auf die gleichen Ursachen für System-Mängel stoßen wie durch Unfallanalysen.
Vermeidbare unerwünschte Ereignisse	Vorkommnisse, die möglicher Weise, aber nicht zwangsläufig zu einem konsekutiven Schaden für den Patienten führen. Als vermeidbar sind unerwünschte Ereignisse dann einzustufen, wenn sie durch Einhaltung der zum Zeitpunkt des Auftretens geltenden Sorgfaltsregeln zu verhindern gewesen wären .
Vernachlässigung	„Vernachlässigung, Nichtbeachtung“, aus dem englischen Sprachgebrauch, am ehesten vergleichbar dem Behandlungsfehler, Englisch Negligence.
Verschulden	Allgemeine Definition: Verschulden ist objektiv rechtswidriges (pflichtwidriges) und subjektiv vorwerfbares Verhalten eines Zurechnungsfähigen.
Versicherungsfall	Versicherungsfall ist jedes Schadenereignis, das Haftpflichtansprüche gegen den Versicherungsnehmer (Arzt) zur Folge haben könnte.
Zwischenfall	Ein Ereignis (Incident) im Rahmen einer Heilbehandlung, welches zu einer unbeabsichtigten und /oder unnötigen Schädigung einer Person oder zu einem Verlust hätte führen können oder geführt hat.

Wichtige englische Begriffe

Accident	Random event that is unforeseen, unfortunate and unexpected [51].
Active Error	Active errors occur at the level of the frontline provider (such as administration of wrong dose of a medication) and they are easier to measure because they are limited in time and space.
Adverse Event (AE)	An incident in which harm resulted to a person receiving health care [53].
Adverse Drug Event (ADE)	Any noxious and unintended effect of drug that occurs at doses used in human for prophylaxis, diagnosis, or treatment.
Classification (of medical error)	Classifications of medical error include: - Type of health care service provided (e.g., classification of medication errors by the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention). - Severity of the resulting injury (e.g., sentinel events, defined as "any unexpected occurrence involving death or serious physical or psychological injury" by the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations [JCAHO]). - Legal definition (e.g., errors resulting from negligence). - Type of setting (e.g., outpatient clinic, intensive care unit). - Type of individual involved (e.g., physician, nurse, patient).
Complication	An adverse patient event related to medical intervention.
Error	An error is defined as the failure of a planned action to be completed as intended or the use of a wrong plan to achieve an aim. Errors can include problems in practice, products, procedures, and systems.
Error Reporting System	Errors witnessed or committed by health care providers may be re-reported via structured data collection systems. Reporting systems, including surveys of providers and structured interviews, are a way to involve providers in research and quality improvement projects.
Failure [active]	Active failures are unsafe acts or omissions committed by those whose actions can have immediate adverse consequences – pilots, surgeons, nurses etc. The term includes: - Action slips or failures, such as picking up the wrong syringe - Cognitive failures, such as memory lapses and mistakes through ignorance or misreading a situation - "Violations" – deviations from safe operating practises, procedures , or standards. In contrast with errors, which arise primarily from informational problems (forgetting, inattention, etc), violations are more often associated with motivational problems such as low morale, poor examples from senior staff, and inadequate management generally.
Failure [latent]	Latent failures stem from fallible decisions, often taken by people not directly involved in the workplace. In medicine, latent failures would be primarily the responsibility of management and of senior clinicians at those time when they take decisions on the organisation of their unit. Latent failures provide the conditions in which unsafe acts occur; these work conditions include: - Heavy workloads - Inadequate knowledge or experience - Inadequate supervision - A stressful environment - Rapid change within an organisation - Incompatible goals (for example, conflict between finance and clinical need) - Inadequate systems of communication - Inadequate maintenance of equipment and buildings. These are the factors that influence staff performance and may precipitate errors and affect patient outcomes.
Incident	an event or circumstance resulting from health care which could have, or did lead to unintended and/or unnecessary harm to a person, and/or a complaint, loss or damage.

Latent Error	Latent errors include system defects such as poor design, incorrect installation, faulty maintenance, poor purchasing decisions and inadequate staffing. These are difficult to measure because they occur over broad ranges of time and space and they may exist for days, month or even years before they lead to more apparent error or adverse event directly related to patient care.
Medical Error	Medical error is defined as the failure of a planned action to be completed as intended (i.e., error of execution) or the use of a wrong plan to achieve an aim (error of planning).
Medication Error	Medication error is defined as a dose administered differently than ordered on the patient medical record, they are viewed as system defects. There are several categories defined as follows: - unauthorized drug - extra dose - wrong dose - omission - wrong route (i.e. orally instead of intramuscularly) - wrong form - wrong technique - wrong time
Near Miss	A near miss is any event that could have had adverse consequences but did not and was indistinguishable from fully fledged adverse events in all but outcome. Near misses offer powerful reminders of system hazards and retard the process of forgetting to be afraid.
Patient Safety	Patient safety is the avoidance, prevention and amelioration of adverse outcomes or injuries stemming from the processes of health care. These events include “errors”, “deviations” and “accidents.” Safety emerges from the interaction of the components of the system; it does not reside in a person, device or department. Improving safety depends on learning how safety emerges from the interactions of the components. Patient safety is a subset of healthcare quality.
Slip	Skill-based errors are called slips, they are unconscious glitches in automatic activity. Slips are errors of action, they occur when there is a break in the routine while attention is diverted.

9. Danksagung:

Mein Dank gilt vor allem Fr. Dr. med. Inga Sinicina für die interessante Aufgabenstellung, vielfältige Unterstützung durch immerwährende Diskussionsbereitschaft, Anregungen, Korrekturen und, soweit notwendig, Diplomatie.

Bei Herrn Prof. Eisenmenger möchte ich mich für die Aufnahme in seinem Hause, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und für die wertvollen kritischen Anmerkungen zur Arbeit bedanken.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern, danken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden diese Doktorarbeit fertig zu stellen.

Allen nochmals vielen Dank für die Unterstützung.