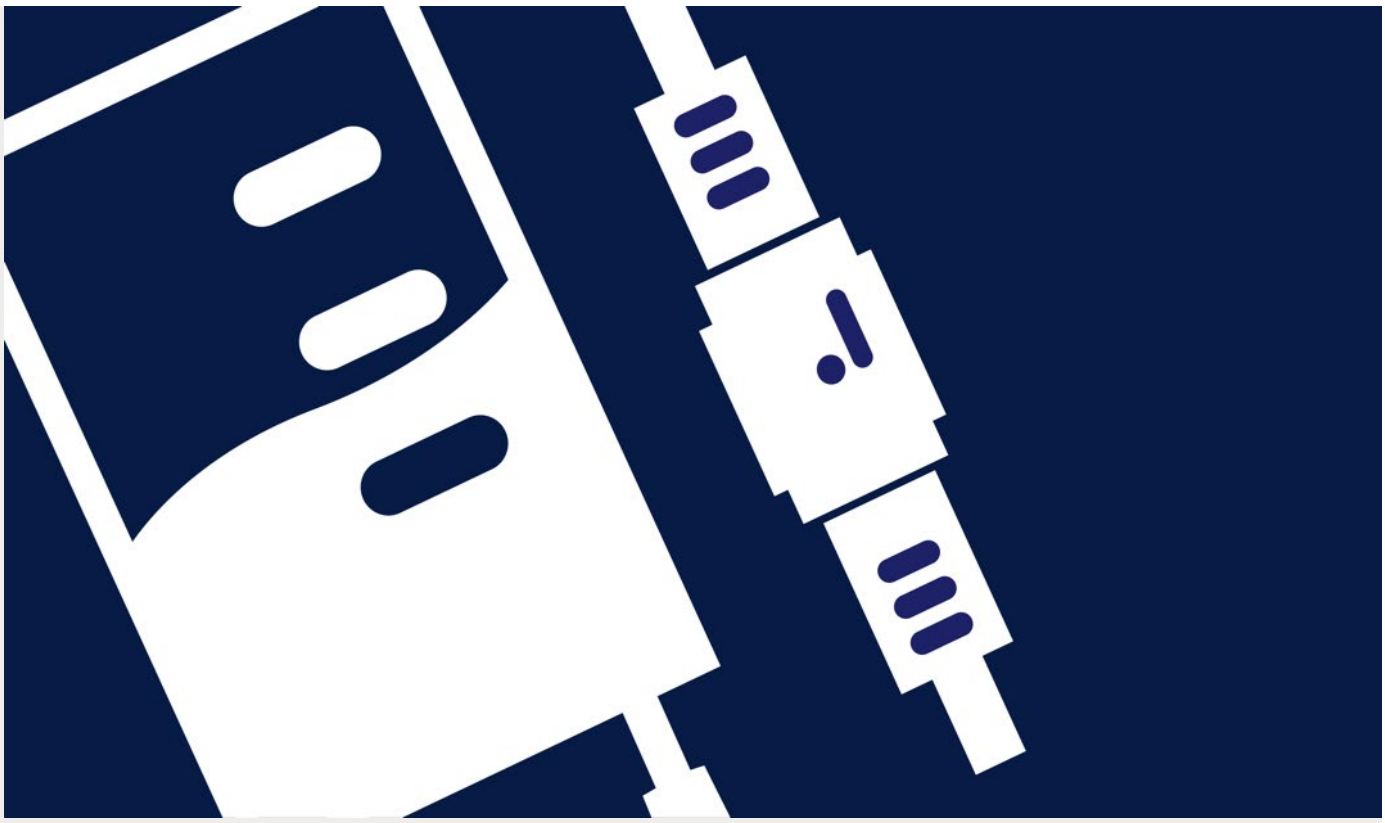
FRESENIUS MEDICAL CARE



Calrecia® a SecuNect®

Citrátová antikoagulace od společnosti Fresenius Medical Care pro pacienty v kritickém stavu

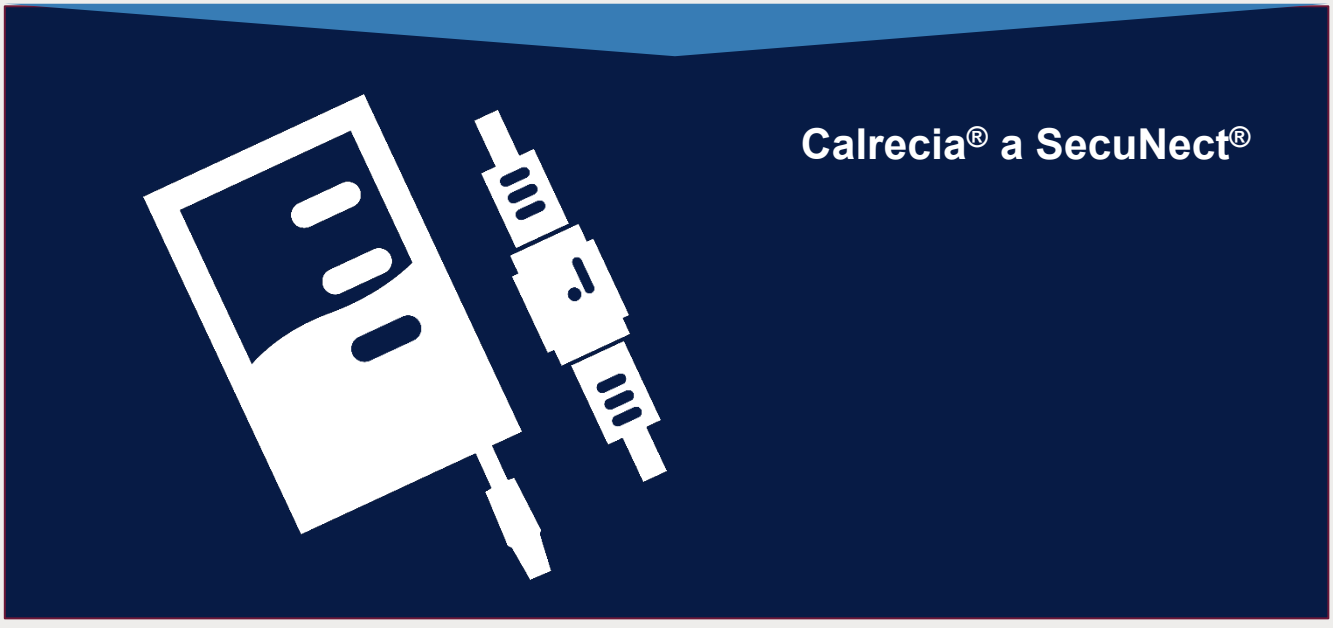
Odpověď na výzvy v péči o pacienty s kontinuální náhradou funkce ledvin (CRRT)

Medikační praxe

Výzvy při provádění CRRT

Proces poskytování péče

Regulační prostředí



Výzvy při provádění CRRT

Oddělení intenzivní péče každé nemocnice (ICU) je **velmi složité a dynamické pracovní prostředí**. Právě zde se vysoce specializovaný multidisciplinární tým stará o pacienty v kritickém stavu.[1]

Pacienti ICU jsou často ve velmi kritickém stavu, při kterém se spolehlivé a účinné pracovní postupy stávají nezbytnými. **Zdravotnický personál je však bohužel také zahlcen nepečovatelskými činnostmi.**[2,3] Jde většinou o administrativní úkoly, obsluhu a sledování stále složitějších zařízení, ale patří sem i příprava léků.[2,3,4]

Personál ICU má například často povinnost připravovat roztoky s aktivními farmaceutickými substancemi, které nejsou připraveny k okamžitému použití.[5] To je nejen časově náročné, ale mohlo by to vést i k určitým **potenciálním bezpečnostním rizikům pro pacienta**.[6]

Až 30 %
ošetřovatelského času na ICU (odpovídá 4 nebo více hodinám) zabírá plnění administrativních a manažerských úkolů.[3]

Poněvadž **zdravotnický personál představuje pro ICU jedno z nejcennějších aktiv,** je důležité mu umožnit věnovat více času pečovatelským činnostem. Zejména proto, že v celé Evropě narůstají obavy v souvislosti se zvýšeným nedostatkem ošetřujícího personálu.[7] Skóre ošetřovatelských činností ukázalo, že až 30 % ošetřovatelského času na ICU (což odpovídá čtyřem nebo více hodinám) zabírají administrativní a manažerské úkoly.[3]

~50 %
celkových nákladů ICU se vydává na zdravotní sestry[3]

Pacienti ICU v kritickém stavu často potřebují akutní dialyzační léčbu

Uvádí se, že podíl pacientů s akutním poškozením ledvin (AKI), kteří potřebují náhradu funkce ledvin (RRT) na ICU, činí 4-13,5 %.[8,9]
AKI představuje zátěž pro systém zdravotní péče, protože představuje značné krátkodobé i dlouhodobé náklady. Z tohoto důvodu je stále třeba sledovat a zlepšovat výsledky pacientů, pracovních postupů zdravotnického personálu a celkových nákladů spojených s vlastnictvím (TCO) vznikajících poskytovateli zdravotní péče.

Několik studií například ukazuje, že **větší zatížení sester na ICU koreluje s horšími výsledky pacientů**.[10]

Protože akutní dialýza představuje u pacientů ICU souběžnou léčbu, je snížení frekvence potřebných pracovních kroků zdravotnického personálu velmi ceněno.

Společnost Fresenius Medical Care jako globální dodavatel v oblasti dialyzační léčby pokládá za svou povinnost zjednodušovat procesy na ICU, umožňovat trvale dobré výsledky pacientů a omezit náklady poskytovatelů a zdravotního systému.

~14 %
ošetřovatelského času na ICU zabírá podpora funkce ledvin.[3]

Zjistěte více o tom, jakou přidanou hodnotu mají Calrecia® & SecuNect® v procesu akutní dialyzační péče.

Medikační praxe:
Zaměřeno na rizika chyb medikace na ICU

Jedním z hlavních rizik při práci na ICU jsou chyby medikace. Vzhledem k tomu, že prostředí ICU je velmi stresující a je spojeno s nadměrným pracovním zatížením, jde o pracoviště přirozeně náchylné k chybám.[5, 11-14]

Další související faktory jsou:

a) Populace pacientů v kritickém stavu.[11, 15]

b) Pacienti ICU dostávají dvakrát více léků, takže riziko je u nich vyšší než u pacientů na běžných odděleních.[15]

c) Mnoho medikací se stanovuje individuálně, „na míru“, a vyžaduje výpočty prováděné zdravotnickým personálem.[11]

Výše uvedená rizika je nutné brát v úvahu pro jejich potenciálně život ohrožující nebo významné klinické následky.[14] Jsou samozřejmě spojena s dalším zatížením ICU, které přináší nárůst administrativy a nákladů.[6, 16]

Aby se těmto chybám co nejvíce předešlo, lze přijmout preventivní opatření na všech úrovních včetně dodavatele produktů.

Chyba medikace je „neúmyslné selhání v procesu podávání léků, které vede nebo může vést k poškození pacienta“.[17]

~11 % chyb medikace
je způsobeno chybným výpočtem dávkování.[18]

Snížení chyb o ~21 %
odhadované při přechodu z diluentu na předem připravený roztok.[19]

V roce 2001 šlo ve Velké Británii předejít **~5 %** nežádoucích příhod, které vedly k odhadovaným **nákladům ve výši 1 miliardy liber** pro zdravotní systém.[20]

Medikační praxe:
Zaměřeno na riziko chyb medikace při akutní dialýze s citrátovou antikoagulací

Existuje jedna složka, která přináší zlepšení při akutní dialýze, pokud se jako antikoagulans použije citrát.

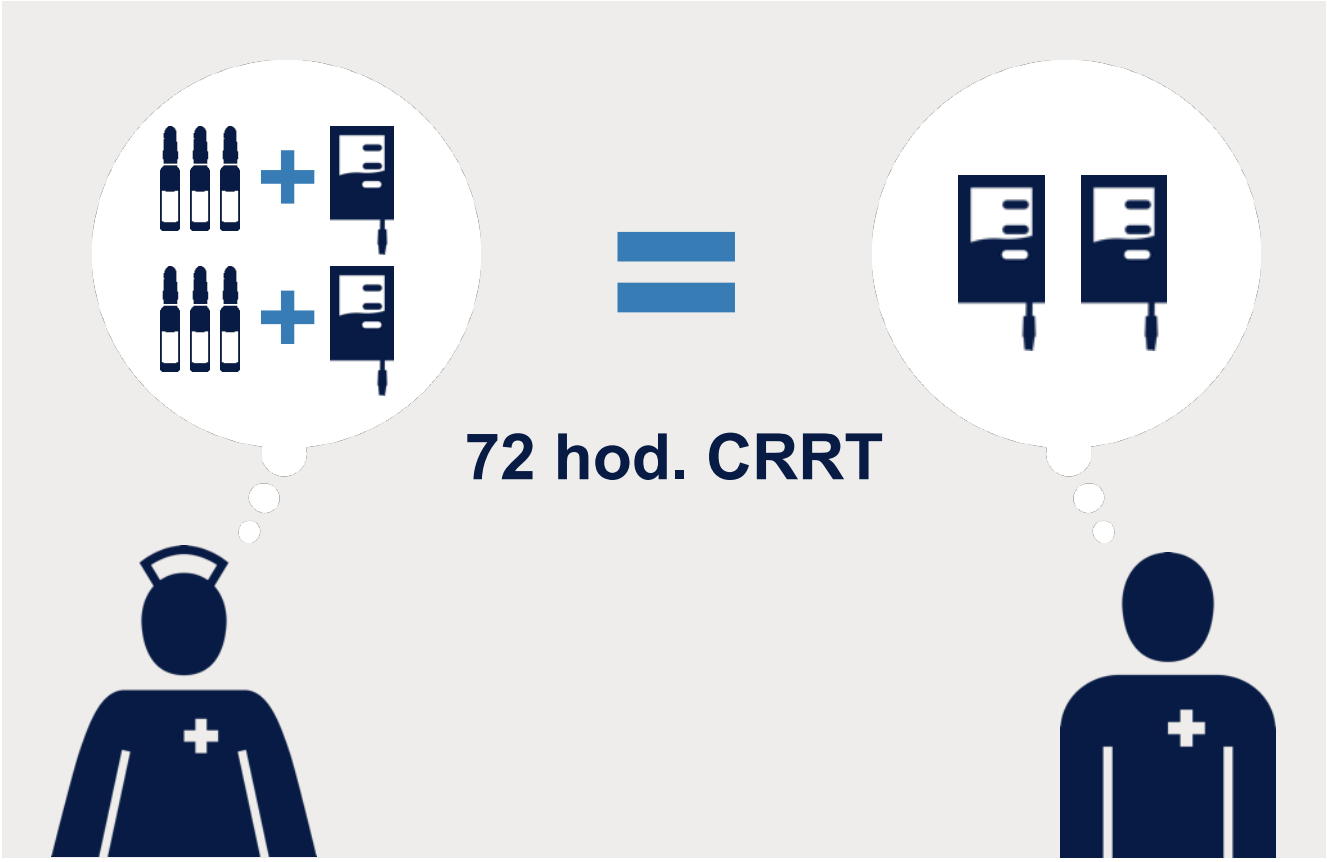
Touto složkou je roztok **vápníku**, který je mimo jiné nutný k náhradě ztráty fyziologického vápníku mimotělním oběhem.[21, 22]

Roztok vápníku se v současné době často dodává v ampulích, které je nutné podat infuzí po rozpuštění v diluentu (obvykle 0,9% roztoku chloridu sodného), aby se dosáhlo požadovaného ředění.

Před tímto krokem musí zdravotnický personál shromáždit všechno potřebné k přípravě roztoku vápníku a zajistit podání správné dávky.

To se často děje v rámci složitého souboru úkonů, což zvyšuje pravděpodobnost chyb medikace.

K řešení tohoto rizika u CRRT vyvinula společnost Fresenius Medical Care přípravek Calrecia®. **Jde o vak obsahující 1,5 litru roztoku vápníku s koncentrací 100 mmol/l, určený k okamžitému použití při akutní dialýze.** Dva vaky stačí pro standardní 72hodinový protokol CRRT s prodlouženým intervalem výměny vaků, který sestře uleví od časté výměny vaků.



Právní aspekty:
Výhoda používání přípravků v souladu s rozhodnutím o registraci

V prostředí ICU se medikace často předepisují pro indikace mimo rozsah rozhodnutí o registraci[24]. Přísně vzato je nynější používání většiny dostupných roztoků vápníku při akutní dialýze klasifikováno jako **mimo rozsah rozhodnutí o registraci** (off-label použití), protože na trhu dosud nebyl dostupný vhodný přípravek k použití v souladu s rozhodnutím o registraci.

Použití mimo rozsah rozhodnutí o registraci je spojeno se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků (ADR) pro pacienta.[25] Zdravotnický pracovník a poskytovatel péče také mohou čelit možným důsledkům, jako je obtížné rozhodování o etických aspektech a o odpovědnosti.[25, 26]

„K použití mimo rozsah rozhodnutí o registraci dochází, když se léčivo používá k jiné než regulačními orgány schválené léčebné indikaci.“[25]

Až 36 %
medikací na ICU je mimo rozsah rozhodnutí o registraci.[24]

Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje o 8 %
při každé další medikaci mimo rozsah rozhodnutí o registraci.[27]

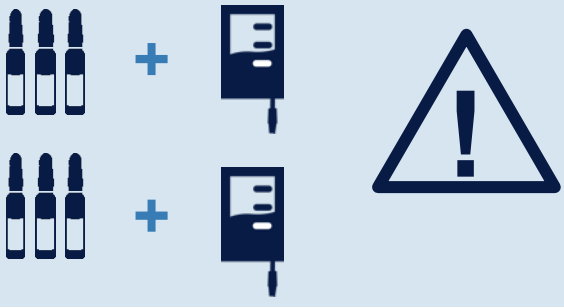
V Nizozemsku dosahovaly v roce 2004 odhadované roční výdaje související s riziky nežádoucích účinků, jimž šlo zabránit, [28]
161 miliard €.

Od chloridu vápenatého k přípravku Calrecia® pro CRRT „k použití v souladu s rozhodnutím o registraci“

Proces vývoje přípravku určeného k použití v souladu s rozhodnutím o registraci je časově náročný a nákladný.[29] Přesto by vyvinutí přípravku k použití v souladu s rozhodnutím o registraci mohlo omezit podíl nežádoucích účinků spojených s medikací předepisovanou mimo rozsah rozhodnutí o registraci a v některých případech dokonce potenciální právní odpovědnost.[25-27, 29]

Společnost Fresenius Medical Care se snaží dosáhnout schválení všech svých výrobků a jejich kombinací regulačními orgány tak, aby získaly status výrobků používaných v souladu s použitím o registraci. To se v současnosti týká také našeho nového roztoku chloridu vápenatého, Calrecia®, určeného k použití při CRRT u pacientů s akutním selháním ledvin. Doplňuje portfolio sladěných výrobků pro Ci-Ca terapie.

Výrobek je vak o objemu 1,5 litru obsahující celkové množství vápníku vhodné pro terapie s citrátovou antikoagulaci, např. CRRT. Pro průměrný protokol 72hodinové akutní dialýzy budou potřeba přibližně 2 vaky přípravku Calrecia.®



Proces poskytování péče:
Výhoda z pohledu pacientů i zdravotnického personálu

Z pohledu pacienta

a) Poškození pacienta je 14. hlavní příčinou celosvětové nemocnosti.[30] Při současném standardu péče stanoveném pro akutní dialýzu se při přípravě roztoku vápníku používají skleněné ampule. Při otevírání skleněných ampulí představuje možné riziko neúmyslné podání malých částeček skla pacientovi různými cestami.[31,32] Ke zkřížené kontaminaci těmito drobnými úlomky často dojde nepozorovaně, avšak rozvoj lézí může probíhat dlouhodobě. [31]

b) Další riziko poškození pacientů na ICU představuje záměna připojených setů, protože se používají univerzální konektory typu Luer.[33] Počty těchto chybných připojení zaznamenané v hlášeních mohou být výrazně podhodnocené.[34] Uvádí se však, že závažné poškození (vč. embolu, sepse nebo dokonce smrti) může vzniknout při podání nesprávného roztoku pacientovi, např. připojením chybných okruhů.[34,35]

„Poškození pacienta je jakékoli neúmyslné a zbytečné poškození vzniklé v důsledku zdravotní péče nebo s jejím přispěním."[30]

22–56 %
použitých ampulí způsobuje kontaminaci sklem.[36]

~15 %
mimořádných příhod u pacientů je způsobeno chybným použitím vybavení.[35]

~5 %
případů chybného použití vybavení zařízení spojených s mimořádnými příhodami u pacientů vede k nežádoucím příhodám.[35]

Z pohledu zdravotnického personálu

a) Otevírání skleněných ampulí představuje pracovní riziko, protože může zdravotnický personál vystavit poranění kůže.[31] Zejména po otevření skleněných ampulí často zůstávají vertikální výčnělky s ostrými hranami, které riziko poranění zvyšují.[31] Každé pořezání vede k riziku infekce a přerušení procesu přípravy roztoku.[31]

b) Vedle ampule je nutná jehla k nasátí diluentu do stříkačky a následnému přidání do roztoku chloridu sodného. Píchnutí o jehlu přestavuje další, obecně velmi obvyklé, pracovní riziko pro zdravotnický personál.[37, 38]

c) Záměna připojených setů, zvláště pak v péči o kriticky nemocné, představuje nebezpečí nebo překážku procesu.[39]

~6 %
zdravotnického personálu si při otevírání ampulí poraní ruce.[31]

~32 %
uvedlo nejméně jedno píchnutí o jehlu za období 6 měsíců,[38]

~50 %
z nich uvedlo jedno píchnutí o jehlu při přípravě terapie.[38]

Porovnání procesu přípravy roztoku vápníku pro CRRT s použitím ampulí nebo přípravku Calrecia®

Ampule	Calrecia®
Logistika a dodávky – Potřebné produkty mohou být objednávány od několika dodavatelů. – Dodávané do nemocniční lékárny, která připraví roztok vápníku pro ICU, nebo připravované přímo na ICU.	**Logistika a dodávky** – Vaky Calrecia dodávané přímo na ICU v nemocnici.
Požadované produkty (72hodinová terapie) – X ampulí – 1 stříkačka – 1 pár rukavic – X l chloridu sodného – Stojan na láhve / vaky	**Požadované produkty (72hodinová terapie)** – 2 vaky Calrecia.
Příprava jednoho vaku = až několik minut – Je třeba 1x výpočet koncentrace. – Dodržení požadované koncentrace. – Zdravotnický personál shromáždí vše potřebné. – Otevření ampulí. – Natažení diluentu z ampule do stříkačky. – Přidání vápníku do vaku s chloridem sodným.	**Není nutná žádná příprava**
Připojení k okruhu – Konektory Luer.	**Připojení k okruhu** – Konektory SecuNect®.

Zlepšení procesu s přípravkem Calrecia®

– Po přechodu na přípravek Calrecia® **několik ušetřených minut za každý lokálně namíchaný vak s roztokem vápníku**

– **Méně kroků a potřebných součástí** při přípravě a provádění CRRT

Souhrn:
Výhody přechodu na přípravek Calrecia® se SecuNect® pro celý proces:

Přechod ze skleněných ampulí na plastový vak

- Při používání ampulí jsou nutné podrobné informace a školení, aby se předešlo nehodám a kontaminaci.[31]
- Přechod na přípravek Calrecia, který se dodává v plastovém vaku, výše uvedená rizika **eliminuje**.

Bez použití jehel

- Píchnutí o jehlu představuje pro zdravotnický personál vysoké pracovní riziko, které by mohlo vést k různým zraněním.[37, 38]
- SecuNect® a Calrecia® eliminují použití jehel při přípravě, protože nejsou potřeba žádné jehly k nasátí roztoku z ampule do stříkačky a naředění do vaku.

Snížení rizika záměny připojení

- K chybnému připojení setů stále ještě dochází a v některých případech může vést k závažnému poškození.[33,35]
- Snadné technické řešení je vyvinutí vzájemně nezaměnitelných konektorů,[34, 39] jako je SecuNect® pro vak Calrecia®.

Čas ušetřený při přípravě léčby

- Příprava jednoho vaku s chloridem sodným na 24 hodin CRRT trvá až několik minut.
- Calrecia® je roztok připravený k okamžitému použití na 44 hodin CRRT, který nevyžaduje **žádnou přípravu.**

Calrecia® a SecuNect®

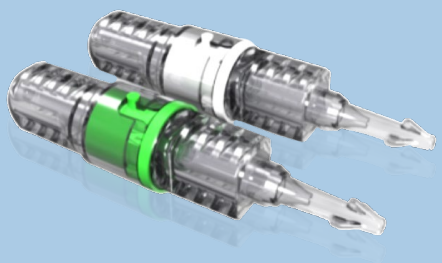
Doplnění nabídky produktů pro léčbu CRRT pacientů

Na konci roku 2016 Evropská unie prosadila novou směrnici o zadávání veřejných zakázek na principu „ekonomicky nejvýhodnější nabídky“, angl. zkratka M.E.A.T.[40] Tato směrnice tedy uplatňuje princip zadávání zakázek založený na hodnotě, což vede k holističtějším veřejným zakázkám, obsahujícím například všechny výrobky potřebné pro jeden typ terapie, namísto oddělených nabídek a smluvních dohod.

Společnost Fresenius Medical Care chce tento vývoj podpořit vytvořením **kompletních ekosystémů** pro poskytovatele služeb. V případě akutního selhání ledvin doplňuje nabídku produktů pro CRRT terapie přidáním výrobků Calrecia® a SecuNect® a vytváří holistickou koncepci portfolia pro nemocniční odběratele. Naše portfolio pro CRRT je uvedeno níže ve schematickém přehledu produktů.

multi**Filtrate**PRO

Vaky s přípravkem **Calrecia®** a 4% roztokem citrátu sodného s technologií **SecuNect®**



Konektorová technologie **SecuNect®**

SecuKit s technologií **SecuNect®**

Katetr **proVenCare®**

Vaky s **dialyzačním roztokem Ci-Ca®**

Zkrácená informace o přípravku
Calrecia® 100 mmol/l infuzní roztok

Účinná látka: dihydrát chloridu vápenatého.

Složení: 1000 ml infuzního roztoku obsahuje: calcii chloridum dihydricum 14,7 g odpovídající 100 mmol vápníku a 200 mmol chloridu. **Pomocné látky:** voda pro injekci. **Léčebné indikace:** Léčivý přípravek Calrecia se používá u dospělých a dětí k substituci vápníku při kontinuální renální substituční terapii (CRRT), při pomalé nízkoúčinné denní dialýze (SLEDD) a během terapeutické výměny plazmy (TPE) za použití citrátu pro antikoagulaci. **Dávkování a způsob podání:** Aplikace přípravku Calrecia se má provádět pouze na základě předpisu lékaře, který je seznámen s citrátovou antikoagulací v konkrétním režimu CRRT, SLEDD a TPE. Dávkování přípravku Calrecia musí být kontrolováno pravidelným měřením systémového ionizovaného vápníku. Doporučuje se maximální dávka 3 l/den a není určeno k dlouhodobému podávání. Infuze se musí podávat pouze pumpou zařízení k extrakorporálnímu čištění krve, které je výrobcem určeno pro tento typ infuze. **Kontraindikace:** Hyperkalcémie, hyperchlorémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Calrecia je nutno používat s opatrností u pacientů léčených digitalisovými glykosidy, s rizikem vzniku srdeční arytmie; s nefrokalcinózou, hyperkalciurií, při předávkování vitamínem D. Během aplikace přípravku Calrecia se musí pravidelně kontrolovat koncentrace ionizovaného vápníku v séru. Injekce chloridu vápenatého dráždí žíly a nesmí být aplikována do tkání, protože může dojít k těžké nekróze a odlučování tkáně. Musí se zabránit nekontrolované infuzi, aby se minimalizovala rizika spojená s nepřesností dávkování. **Interakce:** digitalisové glykosidy, thiazidová diuretika, jiné roztoky obsahující např. anorganické fosfáty, uhličitany, tetracyklinová antibiotika, ceftriaxon a další. **Nežádoucí účinky:** Specifické pro léčbu přípravkem Calrecia: Aplikace přípravku jinými než určenými cestami podání může zapříčinit podráždění v místě infuze. Extravazace může způsobit poleptání, nekrózu a loupání tkáně, flegmónu a kalcifikaci měkkých tkání. Hyperkalcémie. Související s režimem léčby: Hypotermie, hyper- nebo hypohydratace, hyper- nebo hypokalcémie, metabolická acidóza nebo alkalóza, další poruchy elektrolytů (např. hypokalémie, hypofosfatémie), hypotenze.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Chraňte před chladem nebo mrazem

Léčivý přípravek pouze na lékařský předpis.

Přípravek je poskytován při ústavní péči a je plně hrazen ze zdravotního pojištění.

Datum revize SPC: 13.03.2019
Datum revize tohoto materiálu: 23.10.2020

Držitel rozhodnutí o registraci:
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H., Německo.

Registrační číslo: 76/241/17-C

Další informace lze získat na adrese:
Fresenius Medical Care - ČR, s.r.o.
Evropská 423/178
160 00, Praha 6

Tel: +420 273 037 900
E-mail: fresenius@fresenius.cz
www.FreseniusMedicalCare.cz

FRESENIUS MEDICAL CARE

Česká republika: Fresenius Medical Care - ČR, s.r.o.
Evropská 423/178 · 160 00 Praha 6 · Telefon: +420 237 037 900
www.FreseniusMedicalCare.cz

Zkratky

ADR	Nežádoucí účinky léku
AKI	Akutní poškození ledvin
CRRT	Kontinuální náhrada funkce ledvin
ICU	Oddělení intenzivní péče
RRT	Náhrada funkce ledvin
MEAT	Ekonomicky nejvýhodnější nabídka

Literatura

1. Czajka R. & Salyer C. Margin of Excellence: Intensive Care Unit (ICU) Utilization. Premier, Accessed 19th of March 2019: https://www.premierinc.com/downloads/icu-utilization-whitepaper.pdf
2. Christino M.A., Matson A.P., Fischer S.A., Reinert S.E., DiGiovanni C.W., Fadale P.D. Paperwork Versus Patient Care: A Nationwide Survey of Reisdents' Perceptions of Clinical Documentation Requirements and Patient Care. Journal of Graduate Medical Education, 2013.
3. Miranda D.R., Nap R., de Rijk A., Schaufeli W., Iapichino G., and the members of the TISS Working Group. Nursing activities score. Crit Care Med, 2003; 31(2): 374-383.
4. Summa-Sorgini C., Fernandes V., Lubchansky S., Mehta S., Hallett D., Bailie T., Lapinsky S.E., Burry L. Errors Associated with IV Infusions in Critical Care. Canadian Journal of Hospital Pharmacy, 2012; 65(1): 19-26.
5. Adapa R.M., Mani V., Murray L.J., Degnan B.A., Ercole A., Cadman B., Williams C.E., Gupta A.K., Wheeler D.W. Errors during the preparation of drug infusions: a randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia 2012; 109(5): 729-34.
6. Moyen E., Camire E., Stelfox H.T. Clinical review: Medication errors in critical care. Critical Care, 2008; 12(2): 208-215
7. Eurostat. Healthcare personnel statistics - nursing and caring professionals.
8. Hoste, E.A., et al., Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med, 2015. 41(8): p. 1411-23.
9. Uchino, S., et al., Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA, 2005. 294(7): p. 813-8.
10. Penoyer, D.A., Nurse staffing and patient outcomes in critical care: a concise review. Crit Care Med, 2010. 38(7): p. 1521-8; quiz 1529.
11. Kane-Gill S, Weber RJ: Principles and practices of medication safety in the ICU. Crit Care Clin 2006, 22:273-290.
12. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. Can Med Assoc J 2008; 178: 42–8
13. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. Lancet 2002; 359: 1373–8.
14. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G: Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. Intensive Care Med 1999, 25:353-359.
15. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL: Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. Crit Care Med 1997, 25:1289-1297.
16. Kaushal R., Bates D.W., Franz C., Soukup J.R., Rothschild J.M. Costs of adverse events in intensive care units. Crit Care Med, 2007; 35(11): 2479-2483.
17. European Medicines Agency. Streamlining EMA public communication on medication errors. Accessed 19th of March 2019: https://www.ema.europa.eu/documents/other/streamlining-ema-public-communication-medication-errors_en.pdf
18. Lesar T.S., Briceland L., Stein D.S. Factors Related to Errors in Medication Prescribing. JAMA, 1997; 277(4): 312-317.
19. McDowell S.E., Mt-Isa S., Ashby D., Ferner R.E. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. Qual Saf Health Care, 2010; 19: 341-345.
20. Vincent C., Neale G., Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. BMJ; 2001 (322): 517-9.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI. Kidney Int Suppl (2011), 2012. 2(1): p. 89-115.
22. Davenport, A. and A. Tolwani, Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. NDT Plus, 2009. 2(6): p. 439-447.
23. Pendergrast J.M., Hladunewich M., Richardson, R.M.A. Hemolysis due to inadvertent hemodialysis against distilled water: Perils of bedside dialysate preparation. Crit Care Med, 2006; 34(10): 2666-2673
24. Lat I, Micek S, Janzen J, Cohen H, Olsen K, Haas C. Off-label medication use in adult critical care patients. J Crit Care. 2011;26(1):89–94.
25. Health Action International. Policy Brief: Regulating Off-Label Use of Medicines in Europe. 2018, Accessed 19th of March 2019: http://haiweb.org/wp-content/uploads/2018/10/Off-label-Use-of-Medicines-in-Europe.pdf
26. Lenk C., Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2014; 10: 537-546.
27. Smithburger P.L., Buckley M.S., Culver M.A., Sokol S., Lat I., Handler S.M., Kirisci L., Kane-Gill S.L. A Multicenter Evaluation of Off-Label Medication Use and Associated Adverse Drug Reactions in Adult Medical Intensive Care Units. Crit Care Med, 2015; 43(8): 1612-1621.
28. Hoonhout L.H.F., de Bruijne M.C., Wagner C., Zegers M., Waaijman R., Spreeuwenberg P., Asscheman H., van der Wal G., van Tulder M.W. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. BMC Health Services Research, 2009; 9:27.
29. Weda M., Hoebert J., Vervloet M., Puigmarti C.M., Damen N., Marchange S., Langedijk J., Lisman J., van Dijk L. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Accessed: 1st of April, 2019. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf
30. Slawomirski L., Auraaen A., Klazinga N., The Economics of Patient Safety: Strengthening a value-based approach of reducing patient harm at national level. 2017, Accessed 19th of March 2019: https://www.oecd-ilibrary.org/deliver/5a9858cd-en.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpaper%2F5a9858cd-en&mimeType=pdf
31. Carraretto A.R., Curi E.F., de Almeida C.E.D., Abatti R.E.M. Glass Ampoulses: Risks & Benefits. Rev Bras Anestesio, 2011; 61 (4): 513-521.
32. Lye S.T., Hwang N.C. Glass particle contamination is it here to stay? Anaesthesia, 2003; 58: 84-105
33. Joint Commission. Managing risk during transition to new ISO tubing connector standards (2014). Accessed: 4th of April, 2019. https://www.jointcommission.org/sea_issue_53/
34. Guenter P., Hicks R.W., Simmons D. Enteral Feeding Misconnections: An Update. Nutrition in Clinical Practice, 2009; 24 (3): 325-334.
35. Merino P., Alvarez J., Martin M.C., Alonso A., Gutierrez I., Syrec Study Investigators. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. International Journal for Quality in Health Care, 2012; 24 (2): 105-113.
36. Preston S.T., Hegadoren K. Glass contamination in parenterally administered medication. Journal of Advanced Nursing, 2004; 48(3): 266-270
37. Smith D.R., Muto T., Sairenchi T., Ishikawa Y., Sayama S., Yoshida A., Townley-Jones M. Hospital Safety Climate, Psychosocial Risk Factors and Needlestick Injuries in Japan. Industrial Health, 2010; 48: 85-95
38. Gholami A., Bojri A., Lotfabadi P., Asghari A. Risk Factors of Needlestick and Sharps Injuries among Healthcare Workers. International Journal of Hospital Research, 2013; 2(1): 31-38.
39. Simmons D., Symes L., Guenter P., Graves K. Tubing Misconnections: Normalization of Deviance. Nutrition in Clinical Practice, 2011; 26(3): 286-293.
40. European Union. Directive 2014/24/EU on the European Parliament and of the Council of 26 February 2014 on public procurement and repealing Directive 2004/18/EC. Official Journal of the European Union, 2014. Accessed: 4th of April 2019, https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02014L0024-20180101

F00010134 CZ (CZ 10.20) Copyright 2020 Fresenius Medical Care Deutschland GmbH