

**Untersuchungen zur Verordnung, Herstellung und Anwendung
von Mischinfusionslösungen zur Parenteralen Ernährung bei
kritisch kranken Patienten**

**Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades „Doktor der
Naturwissenschaften“ im Promotionsfach Pharmazie**

**vorgelegt dem Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

von

Dipl. Pharm. Chelsey Ann Collins

Geboren am 10.12.1989 in Tennessee, USA

Mainz, 2017

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Datum der mündlichen Prüfung: 19.12.2017

“Risk comes from not knowing what you're doing.”

-Warren Buffett

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
1. Einleitung	10
1.1 Parenterale Ernährung – Definition, Indikationsgebiete, Beginn einer Therapie.....	10
1.2 Therapieempfehlungen für die parenterale Ernährung.....	13
1.2.1 Parenterale Ernährung in der Pädiatrie	14
1.2.2 PN-Therapie bei Erwachsenen.....	16
1.3 Praxis der Parenteralen Ernährung	17
1.4 Zubereitungsmethoden.....	20
2. Zielsetzung	21
3. Compounder und Herstellungssoftware in Deutschland.....	23
4. Stuserhebung zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken 2016.....	33
5. Prüfung der Dosiergenauigkeit beim Zubereiten von Parenteraler Ernährung mit einem Compounder	40
5.1 Evaluierung einer Methode für Prozesskontrollen bei der Zubereitung von parenteraler Ernährung mit dem Baxter EM2400 in einer Krankenhausapotheke auf Basis von Gehaltsbestimmungen.....	40
5.2. Prozesskontrollen für den Baxter Compounder Exactamix EM2400: die subtraktive Massenmethode als praktikable und kostengünstige Methode zur Kontrolle der Dosiergenauigkeit bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung in der Krankenhausapotheke.....	50
6. Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung	64
7. Anforderungen an die Aseptische Zubereitung von Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken – ein Vorschlag für eine spezifische, nationale Leitlinie.....	74
8. Zusammenfassung	89
9. Literaturverzeichnis	93
10. Anhang.....	97

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
§	Paragraph
Abb.	Abbildung
ACD	Automated Compounding Device
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
AMG	Arzneimittelgesetz
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
Bzw.	Beziehungsweise
CIVAS	Centralized Intravenous Additive Service
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
D	Tag
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
EN	Enterale Ernährung

ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
EU	Europäische Union
g	Gramm
g/d	Gramm pro Tag
g/kg KG/d	Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag
Kcal	Kilocalorien
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MC	Morbus Crohn
mg	Milligramm
Min	Minute
mL	Milliliter
mmol/d	Millimol pro Tag
mOsm/L	Osmolarität (Stoffmengenkonzentration osmotisch aktiven Teilchen einer Lösung)
N	Anzahl
PN	Parenterale Ernährung
POS	Point of Sale (Warenwirtschaftssystem)

Tab.

Tabelle

TPN

Totale Parenterale Ernährung

USA

Vereinigte Staaten von Amerika

Abbildungsverzeichnis

Die Abbildungen der publizierten oder eingereichten Veröffentlichungen sind an dieser Stelle nicht aufgelistet. (Siehe hierzu in dem jeweiligen Originalmanuskript)

Abbildung 1 Prüfung des Ernährungsstatus nach den Empfehlungen der ESPEN/ESPGHAN Leitlinien [40, 42]	11
Abbildung 2 Schematische Darstellung eines Dreikammerbeutels (Kabiven® von Fresenius Kabi) [36].....	18
Abbildung 3 Beispiel für ein Verordnungsformular für Parenterale Ernährung für erwachsene Patienten nach den Empfehlungen von ASPEN [7]	80
Abbildung 4 Beispiel für ein Verordnungsformular für Parenterale Ernährung für neonatologische und pädiatrische Patienten nach den Empfehlungen von ASPEN [7].....	81

Tabellenverzeichnis

Die Tabellen der publizierten oder eingereichten Veröffentlichungen sind an dieser Stelle nicht aufgelistet. (Siehe hierzu in dem jeweiligen Originalmanuskript)

Tabelle 1 Indikation für PN [61]	10
Tabelle 2 Monitoringparameter im Rahmen einer PN Therapie nach den Empfehlungen der ESPEN/ESPGHAN Leitlinien [40]	12
Tabelle 3 Die wichtigsten pharmazeutischen/medizinischen Parameter bei der Plausibilitätsprüfung für PN nach Bohl und Parks. [13]	83
Tabelle 4 Faktoren, die die Kompatibilität von Kalzium und Phosphat beeinflussen. [8]	84

1. Einleitung

1.1 Parenterale Ernährung – Definition, Indikationsgebiete, Beginn einer Therapie

Parenterale Ernährung (PN) beschreibt die Zufuhr von Nährstoffen per Infusion in das Blut, sodass der Magen-Darm-Trakt umgangen wird. Die parenterale Ernährung ist indiziert, wenn die Nährstoffbedürfnisse nicht über eine orale oder enterale Ernährung (EN) abgedeckt werden können bzw. diese Ernährungsformen kontraindiziert sind. [8]

Die parenterale Ernährung kann als totale parenterale Ernährung (TPN) oder ergänzende Ernährung eingesetzt werden. Bei einer TPN ist die Zufuhr aller essentiellen Nährstoffe (Makro-, Mikronährstoffe, Elektrolyte, Vitamine, Spurenelemente) erforderlich. Die PN kann zu akuten Komplikationen, wie Katheterinfektionen, Sepsis oder Thromboembolien und chronische Komplikationen, wie Elektrolytverschiebungen, hepatischen Schäden oder Knochen demineralisation führen. [21, 25, 43, 50] Deswegen ist die Therapie mit PN immer als letzte Alternative zu betrachten, wenn andere Ernährungstherapien nicht möglich sind. [51, 64] Es sollte auch so bald wie möglich, auf orale oder enterale Ernährung (EN) umgestellt werden, wenn der Gesundheitszustand des Patienten dies wieder erlaubt. [39]

Indikationen für die Therapie mit PN sind Erkrankungen, die zu einer Insuffizienz des Darmes, zu einer gestörten Nährstoffaufnahme oder zu einem erhöhten Nährstoffbedarf führen. In Tabelle 1 sind einige häufige Indikationen dargestellt. [39, 61]

Tabelle 1 Indikation für PN [61]

Häufige Indikationen für eine Therapie mit PN	
- Kurzdarmsyndrom	- Niereninsuffizienz
- Morbus Crohn mit ausgeprägtem Dünndarmbefall	- chronisches Leberversagen
- schwere Verbrennungen	- Frühgeburtlichkeit
- Pankreatitis	- Geburtsgewicht unter 1500 g
- bestehende oder drohende Mangelernährung	- nekrotisierende Enterokolitis
- onkologische Erkrankungen	- Herzinsuffizienz

Beginn einer Therapie mit PN

Bevor eine PN Therapie verordnet werden kann, muss der Ernährungsstatus des Patienten evaluiert werden. Die wichtigsten Schritte zur Evaluation des Ernährungsstatus eines Patienten sind in Abbildung 1 dargestellt.

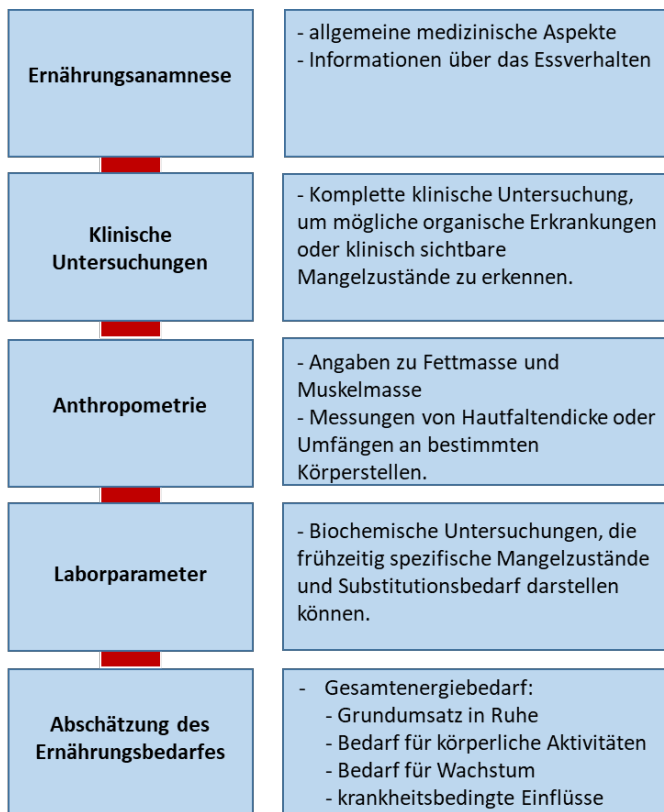


Abbildung 1 Prüfung des Ernährungsstatus nach den Empfehlungen der ESPEN/ESPGHAN Leitlinien [40, 42]

Nach Therapiebeginn ist ein regelmäßiges Monitoring notwendig, um rechtzeitig Anpassungen bei Mangelerscheinungen oder Überdosierungen vornehmen zu können. Es wird empfohlen bei der stationären Therapie mit PN den Status mindestens 2- bis 3-mal wöchentlich zu kontrollieren. [40] Wichtige Parameter sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Monitoringparameter im Rahmen einer PN Therapie nach den Empfehlungen der ESPEN/ESPGHAN Leitlinien [40]

Monitoring bei einer PN Therapie	
- Blutbild mit Differenzierung	- Elektrolyte
- Phosphat	- Leberwerte
- Albumin	- Kreatinin
- Harnstoff	- Urin-Aceton
- Triglyceride	- Urin-Glucose
- Cholesterin	
Zusätzlich bei einer Langzeittherapie: Zink, Selen, Vitamine, Gerinnungsstatus, Funktion und Zustand der Leber und Gallenwege	

1.2 Therapieempfehlungen für die parenterale Ernährung

Wenn die Indikation für eine PN-Therapie vorliegt, muss diese adäquat geplant werden. Es gilt dabei TPN nur so lange wie notwendig einzusetzen, da die Durchlässigkeit der intestinalen Mukosa zunimmt, wenn die Funktion des Darmes nicht aufrechterhalten wird. Dies führt zu einer Translokation von Bakterien und Endotoxinen von dem Darm in die Blutbahn, was eine Sepsis begünstigen kann. [10] Eine Therapie mit EN beugt der Funktionsabnahme des Darmes vor. [63]

Für eine erfolgreiche PN müssen die Substrate dem Bedarf des Patienten entsprechen. Da eine Verdauung der Nährstoffe nicht stattfindet, müssen die eingesetzten Substrate in der zugeführten Form direkt zur Verstoffwechslung zu Verfügung stehen. Zu einer TPN gehören Wasser und Nährstoffe wie Kohlenhydrate (in Form von Glukose), Aminosäuren als Proteinquelle, Lipide, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente. [68] Die benötigten Substratmengen variieren je nach dem Alter, Gewicht und Gesundheitszustand des Patienten. Die empfohlenen Substratmengen sind beschrieben in den ESPEN Leitlinien für Erwachsene und für die Pädiatrie differenziert für verschiedene Krankheitszustände. [5, 18, 19, 22, 29, 39, 53, 54, 58-60, 69] Die Leitlinien dienen als Unterstützung bei der Planung der Ernährung mit PN. Jedoch gibt es keine, für alle Patienten passende, standardisierte Zusammensetzung. Bei jedem Patienten muss die optimale Ernährungstherapie individuell evaluiert werden.[46]

1.2.1 Parenterale Ernährung in der Pädiatrie

Die Pädiatrie umfasst eine sehr vielfältige Gruppe von Patienten. Diese reicht von Frühgeborenen, die extrem unreif geboren werden und dementsprechend unterschiedlich weit entwickelt sind, bis hin zu Jugendlichen, die mehr als 100 kg wiegen können. Je nach Alter und Reife des Stoffwechsels müssen die unterschiedlichen Nährstoff- und Flüssigkeitsbedürfnisse berücksichtigt werden. [38] Durch die physiologischen Unterschiede der Kinder ist es nicht möglich die Empfehlungen, die bei Erwachsenen gelten, anzuwenden. [6]

PN Therapie bei Früh- und Neugeborenen

Bei Frühgeborenen, die vor der 35. Gestationswoche geboren und bei reifen Neonaten, die mit Erkrankungen geboren werden, ist eine PN in den meisten Fällen notwendig um eine bedarfsgerechte Ernährung zu gewährleisten. Bei Frühgeborenen ist der Gastrointestinaltrakt noch unreif und es besteht die Gefahr einer nekrotisierenden Enterokolitis. Zusätzlich kann die Funktion des Gastrointestinaltraktes durch Erkrankungen eingeschränkt sein, was die Therapie mit PN notwendig macht. [3]

Es wird empfohlen, Frühgeborenen ab dem ersten Lebenstag mit PN zu therapieren, da diese Patienten weniger Reserven haben als reife Neugeborene. Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Ernährung in enteraler beziehungsweise oraler Form so früh wie möglich ergänzend oder ablösend eingesetzt wird, um PN spezifische Komplikationen zu vermeiden. [67]

Ziel der Ernährung bei Neugeborenen ist neben der Aufrechterhaltung der üblichen Stoffwechselprozesse auch eine Unterstützung des Wachstums. Bei Frühgeborenen muss auch das benötigte Aufholwachstum unterstützt werden. Zum ursprünglich errechneten Geburtstermin sollte der Neonat ein Gewicht erreichen, welches dem Gewicht eines reifgeborenen Säuglings entspricht. [65] Ein frühgeborener Neonat sollte also möglichst entsprechend zu dem intrauterinen Wachstum wachsen. [4]

Die benötigte Energiemenge hängt von der Erkrankung und auch von der Therapie des pädiatrischen Patienten ab. Sie orientiert sich am Bedarf eines gesunden Kindes im entsprechenden Alter. Der Energiebedarf eines individuellen Kindes kann mithilfe der ESPEN Guidelines kalkuliert werden, wobei die unterschiedliche Erkrankungen und Gesundheitszu-

stände berücksichtigt werden. [39] Neugeborene haben einen erhöhten Energiebedarf bzw. Nährstoffbedarf bezogen auf ihr Gewicht im Vergleich zu älteren Kindern. Grund ist das rasche Körperwachstum und die vermehrte metabolische Aktivität. Auch der Flüssigkeitsbedarf ist bei Neugeborenen erhöht. Dies ist auf verschiedene physiologische Unterschiede zurückzuführen. Die Konzentrationsfähigkeit der Nieren ist vermindert, da sie noch unterentwickelt sind. Außerdem ist die Körperoberfläche bei Neugeborenen größer und ihre Haut ist noch nicht vollständig entwickelt. Dies führt zu einem erhöhten Wasserverlust sowohl über die Niere als auch über die Haut. [28] Die Wasserverluste müssen mit der PN ausgeglichen werden. Während Frühgeborene einen Wassergehalt von bis zu 90% ihres Körpers haben, liegt der Gehalt bei Säuglingen bei ca. 70% und der Wassergehalt bei Erwachsenen bei ca. 60%. [61]

In den ersten Tagen nach der Geburt muss sich der Stoffwechsel bei Frühgeborenen anpassen und die Nieren und andere Organe müssen noch reifen. Diese Zeit gilt als Anpassungs- und Stabilisierungsphase. [41] Die Flüssigkeits- und Nährstoffzufuhr muss in dieser Zeit täglich gesteigert werden. Wenn die metabolischen Unterschiede in dieser Zeit nicht berücksichtigt werden, kann es zu einer Wachstumsverzögerung kommen. Eine von Geburt an angepasste Ernährung ist von hoher Wichtigkeit, da die frühe Ernährung einen langfristigen Effekt auf die Gesundheit und das Krankheitsrisiko haben kann. [38]

PN-Therapie bei älteren Kindern

Bei älteren Kindern und Jugendlichen mit einem normalen Körpergewicht kann PN, wenn indiziert, innerhalb von den ersten 7 Tagen nach stationärer Aufnahme begonnen werden. Diese Patientengruppe kann, je nach klinischer Situation, in vielen Fällen bis zu 7 Tagen eine verminderte Nährstoffzufuhr vertragen, ohne dass Komplikationen auftreten. [39] Nach aktuellen ASPEN Leitlinien wird in der Pädiatrie empfohlen, frühestens 24h nach stationärer Aufnahme mit TPN zu beginnen. Eine Supplementierung mit PN, wenn eine EN nicht ausreicht, sollte auch erst nach einer Woche begonnen werden. Allerdings ist die Evidenz für Empfehlungen niedrig und es muss bei jedem Patienten individuell evaluiert werden, wann mit einer PN Therapie begonnen werden sollte. [46]

1.2.2 PN-Therapie bei Erwachsenen

Wie in Tabelle 1 dargestellt, gibt es einige Gruppen von erwachsenen Patienten bei denen eine PN indiziert sein kann. Mangelernährung, Nierenversagen, gastrointestinale Erkrankungen wie Morbus Crohn, schwerer Pankreatitis und Lebererkrankungen (wie Leberzirrhose oder alkoholische Steatohepatitis) können Indikationen für PN sein. Onkologische Patienten und Patienten mit COPD oder Herzinsuffizienz können auch je nach Schwere der Erkrankung und dem Gesundheitszustand PN benötigen. [5, 18, 19, 22, 29, 54, 58, 59, 69]

Nach den ASPEN Leitlinien sollen kritisch kranke erwachsene Patienten nur in bestimmten Fällen mit PN versorgt werden. Eine PN ist indiziert, wenn:

- der Patient vor der Aufnahme nicht mangelernährt war, jedoch nach 7 Tagen stationärem Aufenthalt nicht ausreichend mit EN versorgt werden kann.
- der Patient bei stationärer Aufnahme mangelernährt war und nicht mit EN therapiert werden kann.
- die EN nicht mindestens 60% des Energiebedarfs abdecken kann. [45]

1.3 Praxis der Parenteralen Ernährung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um Patienten mit PN zu versorgen. Eine bei erwachsenen Patienten in Deutschland übliche Praxis ist die Anwendung von industriell hergestellten Mehrkammerbeuteln (mit zwei oder drei Kammern) in standardisierter Zusammensetzung. Wenn alle Ernährungskomponenten parenteral appliziert werden müssen, werden üblicherweise Dreikammerbeutel eingesetzt. Die Inhalte der drei Kammern in Form einer Aminosäurelösung, Kohlenhydratlösung und Fettemulsion werden unmittelbar vor der Anwendung durch Öffnen der Trennnähte gemischt. (Abbildung 2) Bei dieser Art der Anwendung wird Arbeitszeit in der Apotheke beziehungsweise auf der Station gespart. Außerdem ist das Risiko von Verordnungsfehlern oder Zubereitungsfehlern minimiert. [47] Je mehr Manipulationen direkt vor der Applikation durchgeführt werden müssen, desto höher ist das mikrobiologische Kontaminationsrisiko. [62] Auch bei diesen industriell hergestellten Mehrkammerbeuteln müssen Zusätze wie Vitamine oder Spurenelemente ergänzt werden. Manche kommerziellen Produkte beinhalten wenige bis keine Elektrolyte, so dass auch diese entsprechend den Patientenbedürfnissen beigefügt werden müssen. Unter dem Aspekt der Arzneimitteltherapiesicherheit ist zu definieren, ob das Zumischen auf der Station durch Stationspersonal oder unter aseptischen Bedingungen in der Apotheke durch pharmazeutisches Personal erfolgen soll. Dabei gilt es insbesondere das mikrobiologische Kontaminationsrisiko zu minimieren. [48, 55]

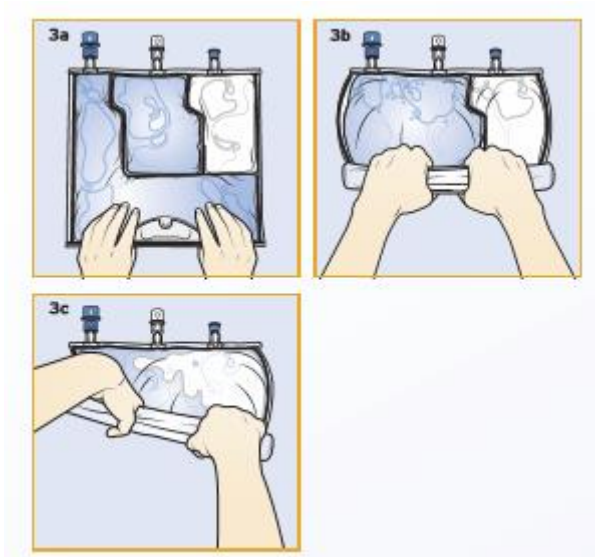


Abbildung 2 Schematische Darstellung eines Dreikammerbeutels (Kabiven® von Fresenius Kabi) [36]. Durch Zusammenrollen des Beutels werden die Trennnähte geöffnet und die über längere Zeiträume instabilen Mischinfusionslösungen unmittelbar vor der Applikation gemischt.

Ein weiterer Vorteil der industriell-hergestellten PN-Produkte in Mehrkammerbeuteln ist, dass sie eine lange Haltbarkeit aufweisen und bei Raumtemperatur gelagert werden können. Es ist möglich diese Produkte in den Stationsbereichen zu bevorraten, um bei Bedarf sofort mit einer Therapie mit PN beginnen zu können. [47] Doch durch die unterschiedlichen Bedürfnisse der Patienten ist eine optimale PN-Therapie nicht immer mit standardisierten Fertigprodukten möglich. Für pädiatrische Patienten stehen nur wenige, zugelassene Produkte in Standarddosierungen zur Verfügung.

Als Alternative können Mischinfusionen zur PN aus den einzelnen Ausgangslösungen in der Apotheke unter aseptischen Bedingungen gemäß den anerkannten pharmazeutischen Regeln zubereitet werden. [12] Die Ausgangslösungen sind überwiegend als industriell hergestellte Produkte erhältlich. Allerdings sind die Volumina der zur Verfügung stehenden Ausgangslösungen in der Regel für die Anwendung am einzelnen Patienten und weniger für eine zentralisierte Herstellung geeignet. Bei den in den Apotheken hergestellten PN Zubereitungen wird unterschieden zwischen defekturemäßig hergestellten standardisierten und rezepturmäßig hergestellten patientenindividuellen PN-Produkten. In vielen Kliniken werden auch für pädiatrische Patienten PN-Produkte in standardisierter Zusammensetzung im Voraus zubereitet und gelagert. Damit lassen sich die unterschiedlichen Ernährungsbedürfnisse von einem hohen Prozentsatz der Patienten abdecken. Dennoch benötigen einige Patienten PN-Produkte in einer individuellen Zusammensetzung. Insbesondere bei Patienten der Pädiatrie und vor allem der Neonatologie unterscheiden sich die Ernährungsbedürfnisse

der Patienten stark, so dass oft individualisierte PN-Lösungen verordnet und in der Apotheke zubereitet werden müssen. [37] Eine Studie zeigte, dass bei frühgeborenen Neonaten die Anwendung einer individualisierten PN, die Protein-, Lipid- und Energiezufuhr und die Gewichtszunahme größer war als bei Anwendung einer standardisierten PN. [26] Es ist aber nicht auszuschließen, dass die mit individualisierter PN behandelten Neonaten auch intensiver überwacht wurden und deswegen besser versorgt waren. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass bei standardisierter PN die Aminosäurezufuhr und Glukosezufuhr höher war. [44] Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse ist schwierig, da die untersuchten Parameter der einzelnen Studien sehr unterschiedlich sind. Die Amerikanischen Leitlinien für Parenterale Ernährung (ASPEN Clinical Guidelines) empfehlen, dass sowohl industriell-hergestellte PN-Produkte als auch in der Apotheke zubereitete PN-Lösungen (sowohl standardisierte als auch individualisierte) eingesetzt werden sollten, um alle Patienten optimal mit PN zu versorgen. Die Entscheidung sollte durch Spezialisten der klinischen Ernährung getroffen werden. [15]

Industriell-hergestellte PN-Produkte und standardisierte PN-Lösungen eignen sich vor allem zur Ernährung von stabilen, nicht kritisch kranken Patienten. [9] Es werden bei erwachsenen Patienten in vielen Fällen industriell-hergestellte PN-Produkte verwendet. [47] Insbesondere in Kliniken bei denen keine Möglichkeit der aseptischen Zubereitung in der Apotheke besteht, bieten diese PN-Produkte eine sichere Lösung im Unterschied zu der Zubereitung von PN auf Station durch Stationspersonal. [11] Eine europäische Resolution empfiehlt die Zubereitung der PN dringend in die Apotheke mit entsprechender Ausrüstung und Fachpersonal zu verlagern. [48]

1.4 Zubereitungsmethoden

Für die aseptische Zubereitung von Mischinfusionslösungen zur parenteralen Ernährung in der Apotheke gibt es verschiedene Methoden. Herkömmlich wurde parenterale Ernährung zubereitet, in dem die einzelnen Ausgangslösungen mithilfe von Einmalspritzen volumemäßig abgemessen und in einem sterilen Primärbehältnis, wie einem EVA-Leerbeutel oder einer Einmalspritze, gemischt wurden. Die Methode benötigt zwangsläufig zahlreiche Handhabungen an den Ausgangsbehältnissen, Spritzen und Kanülen und deren Konnektionsstellen. Mit der Anzahl der Handhabungen steigt das Risiko der mikrobiellen Kontamination. Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um das Risiko von Verwechslungen und Fehlern zu minimieren. Die manuelle Methode wird noch angewandt, wenn die Anzahl der herzustellenden Mischinfusionen gering ist. [35]

Alternativ können PN-Mischinfusionen mithilfe von Mischinfusionsgeräten (Compounder, Automated Compounding Device, ACD) zubereitet werden. Diese Methode erlaubt ein Automatisieren des Prozesses. Die Zusammensetzung des PN-Produktes wird in eine Software eingegeben, die das ACD steuert und die passenden Volumina der einzelnen Ausgangslösungen in das Mischinfusionsbehältnis pumpt. Dabei werden die Ausgangslösungen volumetrisch mithilfe einer Peristaltikpumpe oder mit Dosierspritzen dosiert. Diese Methode erlaubt die Zubereitung der Mischinfusion in einem geschlossenem System mit nur wenigen Manipulationen.[1] Ab einer bestimmten Menge von hergestellten PN wird das Automatisieren durch die Zeitersparnis effizient. Das Risiko für mikrobiologische Kontaminationen und Dosierfehler ist geringer. [27, 35] ACD werden deshalb verstärkt eingesetzt.

2. Zielsetzung

Die Fachgesellschaften für parenterale Ernährung empfehlen, dass zur optimalen Ernährungstherapie der Patienten sowohl industriell-hergestellte PN-Produkte in standardisierter Zusammensetzung als auch in der Apotheke zubereitete PN-Mischinfusionslösungen (standardisiert, defekturemäßig hergestellt; patientenindividuell, rezepturmäßig hergestellt) zum Einsatz kommen sollen. Die Auswahlentscheidung soll entsprechend der Patientenbedürfnisse durch Spezialisten der klinischen Ernährung getroffen werden. Die Prozesse des Zubereitens, Vorbereitens zur Anwendung und die Applikation von parenteraler Ernährung sind kritisch und risikoreich. Wegen der stetig steigenden Anforderungen an die Prozess- und Ergebnisqualität, werden risikoreiche Parenteralia, und insbesondere PN zur Anwendung bei stationär behandelten Patienten, in den letzten Jahrzehnten vermehrt in den Krankenhausapotheken unter aseptischen Bedingungen zubereitet. Neue Technologien erlauben eine (Teil)Automatisierung des Zubereitens. So stehen für das automatisierte Zubereiten von Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung Mischinfusionsgeräte (Compounder, Automated Compounding Device, ACD) zur Verfügung. Die neuen Technologien bergen auch neue Herausforderungen und die Notwendigkeit der Entwicklung und Etablierung neuer Standards, um die Prozesse effizient und sicher durchzuführen.

Gegenstand dieser Untersuchungen war es, die aktuell in Deutschland praktizierte Art der Zubereitung von PN zu charakterisieren und zunächst zu analysieren, bei welchen Prozessschritten Bedarf für Optimierungen und Standardisierungen bestehen. In der Folge sollten Standards für die Prozesse der Zubereitung von PN in deutschen Krankenhausapotheken entwickelt werden.

Im Einzelnen wurden zunächst folgende Fragestellungen untersucht:

- Welche Compounder, Verordnungs- und Herstellsoftware sind auf dem deutschen Markt verfügbar, um Teile des Prozesses zu automatisieren?
- Mit welchen Technologien/Prozessen werden Mischinfusionen zur PN in den deutschen Krankenhausapotheken zubereitet?
- Welche Leitlinien, Gesetze oder Verordnungen zur aseptischen Zubereitung von PN sind in Deutschland, Europa oder USA vorhanden?
- Welche Prozessschritte sind gemäß einer Risikoanalyse zu optimieren und zu standardisieren?

Auf Basis der Erkenntnisse wurden folgende Methoden und Standards entwickelt:

- Methoden für die Prozesskontrollen von ACD, insbesondere die Dosiergenauigkeit
- Empfehlungen für das Betreiben eines ACD
- Empfehlungen für die aseptische Zubereitung von Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung

Ziel aller Untersuchungen und Entwicklungen war, das Fehlerrisiko beim Zubereiten von Mischinfusionen zur PN zu minimieren und die Arzneimitteltherapiesicherheit und Patientensicherheit zu optimieren.

3. Compounder und Herstellungssoftware in Deutschland

Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhausapotheke infrage?

Eigenschaften von Geräten und Software zur Herstellung parenteraler Ernährung

Gegenstand dieser Publikation ist die Verfügbarkeit von Compoundern und Software für die Herstellung von PN auf dem deutschen Markt. Die verschiedenen Produkte werden vergleichend dargestellt. Die Informationen über die Produkte sollen als Unterstützung dienen bei der Entscheidung, welcher Compounder bzw. Software entsprechend der individuellen Bedürfnisse für eine Krankenhausapotheke geeignet ist.

Chelsey Collins und Irene Krämer, Mainz

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie 2016;37:547–54.

Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhausapotheke infrage?

Eigenschaften von Geräten und Software zur Herstellung parenteraler Ernährung

Chelsey Collins und Irene Krämer, Mainz

Um die Qualitätsanforderungen bei der Herstellung parenteraler Ernährung zu erfüllen, ist die Automatisierung kritischer Prozessschritte geeignet. Bei der Entscheidungsfindung, welche Software für das Verordnen oder welche elektronisch gesteuerten Geräte (Compounder) für die Herstellung implementiert werden sollen, müssen zunächst die individuelle Bedürfnisse und Gegebenheiten in der Krankenhausapotheke identifiziert werden. Unterschiedliche Software- und Compounder-Angebote erlauben eine optimal angepasste Lösung für verschiedene Bedürfnisse. In diesem Artikel werden die in Deutschland erhältlichen Softwareprodukte und Compounder vorgestellt und verglichen. Eine enthaltene Fragenliste kann für eine Bedarfsanalyse und die Identifizierung der bestmöglichen Lösung genutzt werden.

Schlüsselwörter: Compounder, Verordnungssoftware, parenterale Ernährung, aseptische Herstellung
Krankenhauspharmazie 2016;37:547-54.

Bei der Verordnung und Herstellung von Mischinfusionslösungen sind Präzision und Geschwindigkeit gefordert. Die Herstellung muss mit einwandfreier Qualität und sicherer Dokumentation erfolgen. Um diese Anforderungen zu erfüllen wird es immer wichtiger, die Prozesse zu standardisieren und zu automatisieren. Mithilfe einer Verordnungssoftware und elektronisch gesteuerten Geräten (Compoundern) kann der gesamte Medikationsprozess von der ärztlichen Verordnung über die Herstellung in der Apotheke bis zur Abgabe an den Patienten unterstützt und dokumentiert werden.

Die Auswahl und Etablierung des elektronisch gestützten Prozesses bedarf einer genauen Planung und Vorbereitung auf der behandelnden Station und in der Krankenhausapotheke. Unterschiedliche Software- und Hardware-Angebote ermöglichen passende Lösungen für unterschiedliche Bedürfnisse und Gegebenheiten. Deshalb ist es umso wichtiger, die für den individuellen Bedarf richtige Lösung auszuwählen. Nur mit einem geschulten Team und einer effektiven Zusammenarbeit der am Prozess beteiligten Mitarbeiter können Software und Geräte optimal genutzt werden.

In diesem Artikel werden verschiedene Softwarelösungen und Compounder vorgestellt, die momentan auf dem deutschen Markt erhältlich sind. Überwiegend werden die Compounder zur Herstellung von Mischinfusionslösungen zur parenteralen Ernährung eingesetzt, weshalb dieser Aspekt besonders berücksichtigt wird.

Die folgende Fragenliste kann als Hilfestellung bei der Bedarfsanalyse dienen.

Fragenliste

- Wie groß ist der vorgesehene Arbeitsplatz?
Wie ist die lichte Höhe der Werkbank?
- Welche Produkte sollen mit dem Compounder hergestellt werden?
- In welchen Mengen und welcher Häufigkeit sollen die Produkte hergestellt werden?
- Wie viele und welche Ausgangslösungen sollen verarbeitet werden?
- Sollen Mehrkammerbeutel hergestellt werden?
- Soll der Compounder mit Verordnungssoftware oder anderer Software verbunden werden?
- Welches Verbrauchsmaterial wird benötigt.
Wie hoch sind die Kosten dafür?

Geräte zur automatisierten Herstellung – Compounder

„Automated Compounding Devices“ stellen eine geeignete Alternative zu der manuellen Herstellung von parenteralen Arzneiformen, insbesondere Mischinfusionslösungen für die parenterale Ernährung (PN) dar. Studien haben gezeigt, dass mit Compoundern Zeit gespart und die Sicherheit der Herstellung verbessert wird [1, 8]. Die Automatisierung kann unter ökonomischen Gesichtspunkten für viele Krankenhausapotheken und Herstellbetriebe sinnvoll sein.

Compounder funktionieren grundsätzlich mit einer Pumpe, die die einzelnen Bestandteile der parenteralen

Chelsey Collins, Prof. Dr. Irene Krämer, Apotheke der
Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz,
E-Mail: Chelsey.Collins@unimedizin-mainz.de

Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhausapotheke infrage?

Tab. 1. Kennzahlen der in Deutschland verfügbaren Compounder [2, 5, 7, 13, 15]

Hersteller Bezeichnung	Anzahl Anschlüsse für Ausgangslösungen	Volumen der Dosiereinheit [ml]	Dosier- geschwindigkeit [ml/min]	Gerätengewicht [kg]	Abmessungen Hauptmodul (B × H × T) [cm]	
Baxter Exactamix EM 2400	24	-	996	36	61 × 25 × 25	
Impromediform GmbH • Medimix Multi MF 4120 • MF 4120 S • MF 4120 R	12 12 12	10 ml oder 20 ml oder 50 ml	60 (10-ml-Spritze) 110 (20-ml-Spritze) 200 (50-ml-Spritze)	22 23 25	80 × 11,5 × 35,5 80 × 26,5 × 40 45 × 41 × 30	
• Medimix Plus MF 4060	6	50 ml	220	12	35,5 × 11,5 × 45	
Hemedis MibMix C12	4er-Module Bis zu 3 Module kombinierbar = 12	2 ml oder 10 ml oder 50 ml		16,3 pro Modul	41 × 19 × 36 41 × 37 × 18*	
ICU Medical medOC VMC						
• medoc 4xxVMC	4	50 ml oder	800	10,6; 10,8*	29,3 × 17 × 33 29,3 × 34,3 × 17*	
• medoc 6xxVMC	6	optional	1200	14,0; 14,2*	41 × 17 × 33 41 × 34,3 × 17*	
• medoc 9xxVMC	9	10 ml	1600	20,3; 20,5*	59,3 × 17 × 33 59,3 × 34,3 × 17*	
• medoc 12xxVMC	12		2000	24,5; 24,7*	77,3 × 17 × 33 77,3 × 34,3 × 17*	

* Gewicht und Größe bei senkrechter Ausrichtung

Ernährung dosiert und in einen Mischinfusionsbeutel oder auch ein anderes Primärbehältnis pumpt. Aktuell auf dem Markt befindliche Compounder können auch kleinste Mengen automatisch dosieren. So wird auch für geringe abzumessende Mengen das Risiko der mikrobiologischen Kontamination verringert. Die auf dem Markt befindlichen Systeme dosieren volumetrisch. Das bedeutet, dass durch ein Laufrad oder anhand einer Spritze ein bestimmtes Volumen abgemessen wird. Zusätzlich ist es möglich, das Endprodukt gravimetrisch zu prüfen. Es gibt einige Systeme bei denen die Gewichtskontrolle über eine integrierte Waage erfolgt, während bei anderen eine externe Waage angeschlossen werden kann. Alle Systeme besitzen Gehäuse, die gut zu reinigen und zu desinfizieren sind.

Im Folgenden werden die verschiedenen Compounder vorgestellt. Eine Auflistung von Basiskennzahlen befindet sich in Tabelle 1. Die Eigenschaften der verschiedenen

Compounder werden in Tabelle 2 erläutert. Die Herstellerangaben zur Dosiergenauigkeit der Compounder sind in Tabelle 3 dargestellt.

Exactamix EM 2400

Der Exactamix EM 2400 von Baxter ist ein automatischer Compounder. Das System dosiert volumetrisch mittels einer Peristaltikpumpe und prüft zusätzlich das Gewicht durch eine integrierte Waage. Laut Hersteller können Mengen ab 1,2 ml mit einer Geschwindigkeit von 16,6 ml/min dosiert werden. Das Mischsystem hat 24 Anschlüsse für die einzelnen Bestandteile der PN. Sowohl die Behälter der einzelnen Ausgangsstoffe als auch die fertigen Produkte werden per Barcode identifiziert, um die Verwechslungsgefahr bei der Herstellung und der Abgabe zu reduzieren. Der Exactamix EM 2400 kann mit dem integrierten Touchscreen bedient werden. Dort werden

Tab. 2. Ausgewählte Eigenschaften der in Deutschland verfügbaren Compounder [9, 10, 12, 14]

Hersteller Bezeichnung	Totvolumen/benötigtes Spülvolumen der Schläuche	Verwendung von Ein- malprodukten von unterschiedlichen Herstellern	Verwendung von Leerbeu- teln anderer Hersteller	Abfüllung von Mehrkammer- beuteln möglich	Einstufung als Medizinprodukt	Listenpreis gerundet*
Baxter Exactamix EM 2400	Mind. 25 ml	Nein	Nein	Ja**	Nein	n/a
Impromediform GmbH MedimixMulti 4120 R	Mind. 30 ml	Ja	Ja	Ja	Ja	20000 Euro
Hemedis MibMix C12	Mind. 10 ml	Ja	Ja	Ja	Nein	20000 Euro
ICU Medical medOC VMC	Mind. 50 ml (Beispiel 6 Kanal)	Nein (Spritzen aus- schließlich von BD)	Ja	Ja	Nein	20000 Euro

* Preise sind gerundet und können nach Angebot und im Zusammenhang mit dem Verbrauchmaterial variieren. Der Preis des Exactamix EM 2400 Compounders muss beim Hersteller erfragt werden.

** Zweikammerbeutel können mit dem Exactamix EM 2400 abgefüllt werden. Die Zweikammerleerbeutel von Baxter sind jedoch in Deutschland noch nicht erhältlich.

Tab. 3. Herstellerangaben zur Dosiergenauigkeit der Compounder [2, 5, 7, 13, 15]

Dosiergenauigkeit Abfüllmenge	Hemedis MibMix C12			Impromediform MediMix		
	2-ml-Spritzen	10-ml-Spritzen	50-ml-Spritzen	2-ml-Spritzen	10-ml-Spritzen	50-ml-Spritzen
>0,5 ml	3%	-	-	5%	-	-
>1 ml	2%	3%	-	3%	5%	-
>2 ml	1%	2%	-	1%	3%	-
>5 ml	0,5%	1%	3%	1%	1%	3%
>10 ml	0,5%	0,5%		1%	1%	1%
	ICU Medical medOC VMC		Baxter Exactamix EM 2400			
	Abfüllmenge	50-ml-Spritzen	Abfüllmenge	Peristaltikpumpe		
	<5 ml	3%	0,4 ml	7,5%		
	>5 ml	1%	1 ml	6%		
			>10 ml	5%		

die PN-Komponenten nach Art und Menge eingegeben. Er besitzt auch Schnittstellen zur elektronischen Übernahme der PN-Bestandteile nach Art und Menge aus dem Verordnungssystem und ermöglicht einen integrierten Prozessablauf [2, 5]. Der genaue Preis ist beim Hersteller zu erfragen [12].

Nach eigener Erfahrung sind durchschnittlich 30 Minuten Rüstzeit nötig, bevor die eigentliche Herstellung begonnen werden kann. Dabei werden die Ausgangslösungen mit jeweils einer Einmalschlauchleitung an eine Mischkassette (Einmalmaterial) auf dem Compounder angeschlossen. Das Gerät ist in **Abbildung 1** dargestellt. Es können maximal 24 Ausgangslösungen in unterschiedlichen Primärbehältnissen (Infusionsflaschen, Beutel, Plastikbehältnisse, Spritzen) angeschlossen werden. Bei weniger als 24 Ausgangslösungen bleiben die Eingänge an der Kassette unbenutzt und verschlossen. Jede Leitung ist mit einem Barcode-Etikett zur Identifizierung versehen. Vor der Herstellung müssen die Leitungen mit der jeweiligen Lösung gespült werden, um zu vermeiden, dass sich Luft im System befindet. Die hierfür verbrauchten Flüssigkeiten werden in einen Leerbeutel gepumpt, der als Abfallbeutel gekennzeichnet werden sollte, um Verwechslungen zu vermeiden. Leere Ausgangslösungen können bei Bedarf erneuert und mit der gleichen Leitung mittels Umstecken angeschlossen werden. Unter mikrobiologischen Aspekten sind diese Konnektionen die kritischsten Prozessschritte. Nach der Konnektion handelt es sich um ein geschlossenes System.

Das Gerät besitzt ein Laufrad, das sich dreht und die Flüssigkeit durch einen Schlauch in den Mischbeutel fördert. Indem das Laufrad bei jeder Umdrehung eine konstante Menge an Flüssigkeit transportiert, ist sichergestellt, dass über die Zahl der Umdrehungen das transportierte Volumen errechnet wird. Nach dem Pumpen aller Bestandteile wird das Gewicht des Endprodukts mit der internen Waage bestimmt. Dies dient als zusätzliche gravimetrische Kontrolle. Die interne Waage ist mit den Leerbeu-

teln der Firma Baxter kalibriert. Bei der Verwendung von Leerbeuteln anderer Hersteller wird nach Herstellerangaben die Genauigkeit der Waage nicht garantiert [12]. Die Leerbeutel bestehen aus Ethinylvinylacetat (EVA) und alle Leitungen sind DEHP-frei (Weichmacher Diethylhexylphthalat).

Nach Herstellerangaben können auch Zweikammerbeutel mit dem Compounder gefüllt werden. Hierzu wird zusätzlich eine zweite kleine Pumpe (Repeaterpumpe) benötigt, die die zweite Kammer füllt. Die Zweikammerbeerbeutel sind jedoch in Deutschland noch nicht erhältlich. Damit die Zweikammerbeutel nach dem Befüllen gravimetrisch geprüft werden können, müssen zusätzliche Daten der Stammdatenbank hinzugefügt werden. Die Information, welche Pumpe zusätzlich benötigt wird, und eine Anleitung sind vom Hersteller erhältlich.

Compounder mit Einmalspritzen als Dosiereinheit

Mit Ausnahme des Exactamix-Compounders von Baxter, werden alle weiteren verfügbaren Compounder mit Einmalspritzen als Dosiereinheit betrieben. Nach den Angaben der unterschiedlichen Hersteller beträgt die Rüstzeit



Abb. 1. Exactamix EM 2400 Compounder der Firma Baxter [12]

der Systeme 20 bis 30 Minuten. In dieser Zeit werden die einzelnen Spritzen mit jeweils einer Ausgangslösung über eine Schlauchleitung verbunden. Nach der Konnektion ist die Herstellung von Mischinfusionslösungen im geschlossenen System gegeben. Im Wesentlichen unterscheiden sich die Spritzen-betriebenen Compounder in ihrer Größe und Ausrichtung. So ist immer die Größe und Höhe des Arbeitsplatzes und die Art der vorhandenen Werkbank vor dem Kauf in Betracht zu ziehen bzw. bei Neukauf der Werkbank zu berücksichtigen.

Medimix-Compounder

Von der Impromediform GmbH gibt es zwei Pumpsysteme auf dem Markt. Die Medimix-Geräte unterschiedlicher Konfiguration (Tab. 1) sind prozessorgesteuerte Dosierpumpen. Die einzelnen Ausgangslösungen werden mithilfe von Einmalspritzen als Dosiereinheit abgemessen und in das Leerbehältnis befördert. Es können Einmalspritzen unterschiedlicher Hersteller verwendet werden. Als Verbrauchsmaterial werden Spritzen der Firma Codan mitgeliefert [7]. Zum Steuern des Systems ist ein Touchscreen vorhanden. Die beiden Geräte können eigenständig für die Produktion verwendet oder über Schnittstellen mit einer Verordnungssoftware zu einem integrierten Prozess kombiniert werden.

Die Medimix Plus MF 4060 besitzt sechs Anschlüsse für Ausgangslösungen und fördert die einzelnen Bestandteile über 50-ml-Einmalspritzen [7]. Laut Herstellerangaben können Volumina von 5 ml bis 9999 ml mit einer Geschwindigkeit von 220 ml/min gepumpt werden.

Die Medimix-Multi-Pumpe ist in drei Varianten verfügbar:

- Medimix Multi MF 4120 mit 12 Anschlüssen und waagrechtlicher Anordnung der Spritzenhalter [7]
- Medimix Multi MF 4120 S mit 12 Anschlüssen und senkrechter Anordnung der Spritzenhalter [7]
- Medimix Multi 4120 R mit 12 Anschlüssen und senkrechter Anordnung der Spritzenhalter. Es sind jeweils sechs Anschlüsse auf einer Seite und sechs Anschlüsse auf der entgegengesetzten Seite angeordnet (Abb. 2) [7].

Die Geräte pumpen mit 10-ml-, 20-ml- oder 50-ml-Einmalspritzen.

Mit den 10-ml-Spritzen können laut Herstellerangaben Volumina von 0,5 ml bis 9999 ml mit einer Geschwindigkeit von 60 ml/min befördert werden. Mit 20-ml-Spritzen können Volumina von 1 ml bis 9999 ml mit einer Geschwindigkeit von 110 ml/min gefördert werden. Mit den 50-ml-Spritzen entsprechen Fördervolumen und Geschwindigkeit dem des Medimix Plus.

Das Verwenden von kleineren Einmalspritzen ist bei der Dosierung von kleinen Volumina vorteilhaft, da eine größere Genauigkeit gegeben ist. Hennache et al. berichteten kürzlich über die Leistungsqualifizierung des Medimix Multi R, die sie entsprechend den Angaben in der US Pharmacopoeia Monographie <797> durchführten [6].



Abb. 2. Medimix MF 4120 R Compounder der Firma Impromediform [9]

Es wurden Testprodukte unter Verwendung verschiedener, typischer Ausgangslösungen hergestellt. Die Präzision, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei dem Dosieren von unterschiedlichen Produkten, mit unterschiedlichen Volumina und mithilfe von 10-ml-, 20-ml- und 50-ml-Dosierspritzen, war gewährleistet [6]. Die von der Herstellerfirma für verschiedene Volumina und Spritzengrößen angegebenen Abweichungen wurden eingehalten. Die Genauigkeit und Präzision erwies sich als abhängig vom abgemessenen Volumen, der eingesetzten Spritzengröße und Art der Ausgangslösung, war aber nicht abhängig von der Pumpgeschwindigkeit.

MibMix C12-Compounder

Der Compounder Mibmix C12 der Firma Hemedis kann als 4-, 8- oder 12-Spritzen-Compounder sowohl senkrecht (stehend) als auch waagrecht (liegend) zum Einsatz kommen (Abb. 3) [13]. Der Compounder ist als modulares System aufgebaut, bei dem bis zu drei Einheiten mit jeweils vier Spritzen (=12 Dosiereinheiten) verbunden werden können. Es können 2-ml-, 10-ml- und 50-ml-Einmalspritzen als Dosiereinheit eingesetzt werden. Laut Herstellerangaben können Einmalspritzen und auch Leerbeutel unterschiedlicher Hersteller verwendet werden [13].

Zum Bedienen des Systems ist ein LCD-Touchscreen vorhanden. Die Dateneingabe kann auch über USB-Anschlüsse erfolgen. So ist auch bei diesem Gerät Flexibilität gewährleistet.

medOC VMC Compounder

Die medOC VMC Compounder der Firma ICU Medical sind Pumpsysteme, die mit 4, 6, 9 oder 12 Dosiereinheiten sowohl in waagrechtlicher als auch senkrechter Position verfügbar sind (Abb. 4). Üblicherweise werden 50-ml-Einmalspritzen als Dosiereinheiten verwendet, optional sind 10-ml-Spritzen einsetzbar, um kleine Volumina genau zu dosieren. Je nach Größe des Systems variiert die Geschwindigkeit zwischen 800 ml/min bei dem System mit vier Dosiereinheiten und 2000 ml/min bei dem System



Abb. 3. MibMix C12-Compounder der Firma Hemedis [14]

mit 12 Dosiereinheiten. Die Volumeneingabe erfolgt in 0,1-ml-Schritten für Mengen zwischen 1 ml und 9999,9 ml [10, 15].

Die Compounder sind laut Hersteller mit den Einmalspritzen von BD kalibriert worden. Diese werden bei Bestellungen des Verbrauchsmaterials geliefert. Bei der Verwendung von Spritzen anderer Hersteller kann die Genauigkeit nicht garantiert werden. Die Leerbeutel können herstellerunabhängig gewählt werden [10].

Auch bei diesem Compounder ist ein Touchscreen vorhanden, um das System zu betreiben. Durch USB-Anschlüsse und die Möglichkeit der Integration über ein Netzwerkabel kann der Compounder integriert betrieben werden. Informationen aus einer Verordnungssoftware können importiert und gespeichert werden. Es besteht auch die Möglichkeit, das System mit Drucker, Waagen oder Scannern zu verbinden. Sowohl Waagen als auch Scanner und ein Fußpedal für ein handfreies Bedienen des Programms werden von der Firma ICU Medical vertrieben [10, 15].

Herstellsoftware

Steribase

Steribase von WAE-Pharma GmbH stellt eine Softwarelösung dar, die das gesamte Herstellverfahren innerhalb der Apotheke unterstützt [16]. Es können alle Prozesse, die nach der Anforderung in der Apotheke stattfinden, mittels Steribase organisiert werden. Steribase beinhaltet kein Verordnungsmodul. Das Herstellprogramm ist nicht



Abb. 4. medoc 6xxVMC-Compounder der Firma ICU Medical in waagrecht (links) und senkrechter (rechts) Position [10]

nur für die Herstellung von PN, sondern auch für andere aseptische Zubereitungen wie Zytostatika, Antibiotika oder Schmerztherapiezubereitungen geeignet. Die Herstellungsanweisungen können in der Werkbank auf Monitoren dargestellt oder es können Ausdrucke gemacht werden. Die Herstellung kann gravimetrisch oder volumetrisch gesteuert erfolgen und dokumentiert werden (Abb. 5). Außerdem können Etiketten, die die Anforderungen der Apothekenbetriebsordnung erfüllen, ausgedruckt werden. Das Programm bietet auch eine Möglichkeit, Qualitätskontrollen, wie mikrobiologische Untersuchungen, zu dokumentieren.

Das Besondere an Steribase ist sein Warenwirtschaftsmodul. Mit Steribase können Warenzugänge und Warenabgänge dokumentiert und mit einem POS-Warenwirtschaftssystem verwaltet werden. Auch die Taxierung der hergestellten Arzneiformen kann mit dem Programm erledigt werden. Die Software verfügt über den ABDATA-Stammdatensatz und die Preise werden durch Updates zweimal im Monat aktualisiert. Über Schnittstellen können Patientendaten oder andere Rezeptzusatzdaten genutzt werden. Rezepte und Taxierungen werden gespeichert und sind jederzeit rasch zurückzufolgern. So bietet diese Software eine Lösung vor allem für Apotheken, die nicht nur das aseptische Arbeiten elektronisch unterstützt durchführen möchten, sondern auch die Abrechnung der hergestellten Arzneimittel mit Krankenkassen vereinfachen und die Zusammenarbeit mit den einzelnen Patienten verbessern wollen [10].

Verordnungs- und Herstellsoftware

Verordnungsmodule zur TPN-Verordnung ohne integrierte Herstellsoftware sind derzeit nicht verfügbar. Es werden aber verschiedene Softwareprodukte zur Verordnung und Herstellung von PN in Kombination angeboten. Diese begleiten den gesamten Prozess von der Verordnung über die Herstellung bis zur Abgabe. Sie bieten die Möglichkeit, den gesamten Prozess elektronisch abzubilden, was das Fehlerrisiko an der Schnittstelle Station und Apotheke minimieren kann [3].

Visite 2015

Das erste Software-Programm Visite 2000 von der Maicom GmbH war seit dem Jahr 2000 in Deutschland verfügbar [17]. Seit 2015 ist die aktuellste Version, Visite 2015, verfügbar (Abb. 6). Diese Version ist als Medizinprodukt zertifiziert [11]. Das Programm wurde entwickelt, um die Visite der Ärzte auf Station, vor allem im Bereich der pädiatrischen Intensivstation und Neonatologie, zu unterstützen. Zusätzlich zur PN-Verordnung kann auch die Gabe anderer Arzneimittel, Labordiagnostik und die Zuordnung von Infusionssystemen und Gefäßzugängen geplant werden. Für die Visite können Patientendaten, Infusions- und

Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhausapotheke infrage?

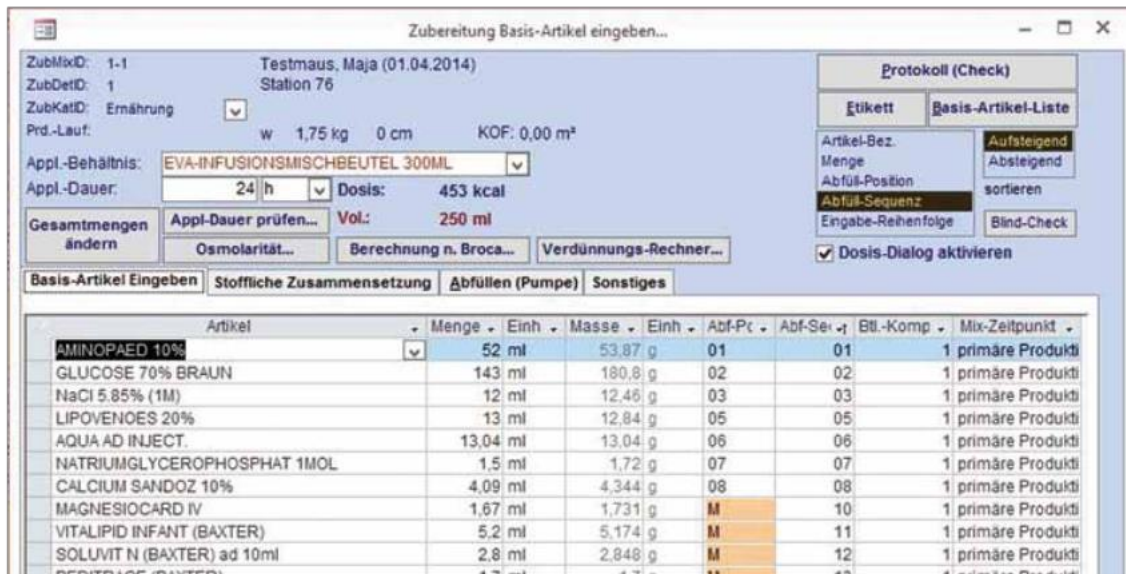


Abb. 5. Screenshot zur Vorbereitung der Herstellung mit Steribase [16]

Labordaten verwaltet und ausgedruckt werden. Bei der patientenindividuellen Verordnung werden in Abhängigkeit von der Patientengruppe und Lebensstages-Informationen eingeblendet, die individualisiert werden können. Zur Sicherheit werden zusätzlich Grenzen für die einzelnen Ernährungsbestandteile hinterlegt und die Tageszufuhr unter Berücksichtigung der Elektrolytzufuhr und der Osmolarität berechnet. Über Visite 2015 können

PN elektronisch verordnet und die Herstellung in der Apotheke unterstützt werden. Nach Freigabe der PN-Anforderungen durch den Arzt kann die Plausibilitätsprüfung und Zubereitung in der Apotheke erfolgen. Hierzu sind Schnittstellen zu den Mibmix und Medimix Compoundern vorhanden. Eine weitere Schnittstelle zum medOC Compounder wird laut Softwareentwickler demnächst verfügbar sein [11].

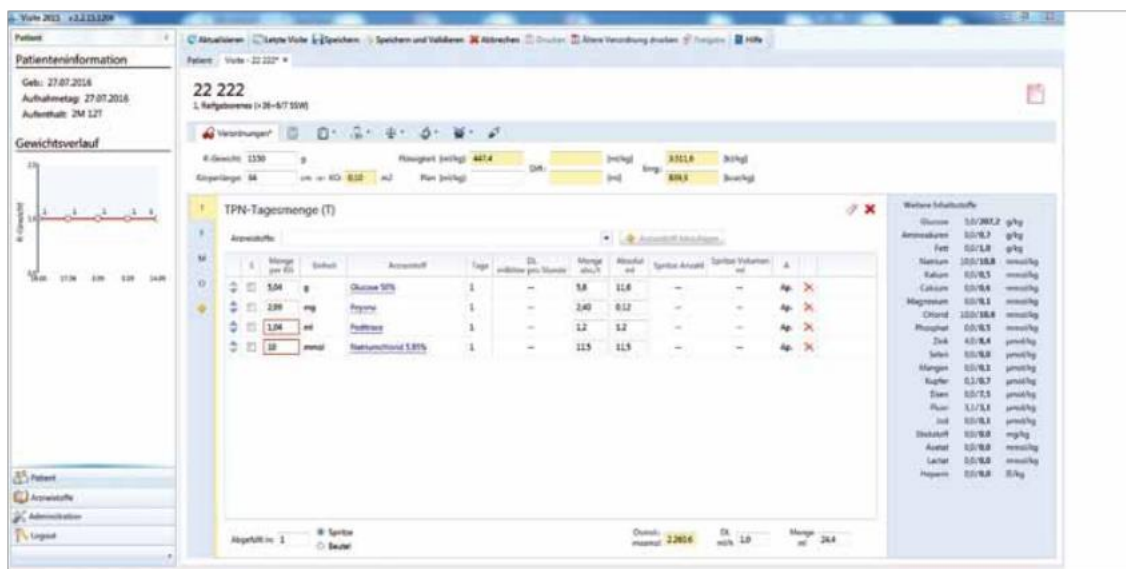


Abb. 6. Screenshot zur Vorbereitung der Herstellung mit Visite 2015 [11]

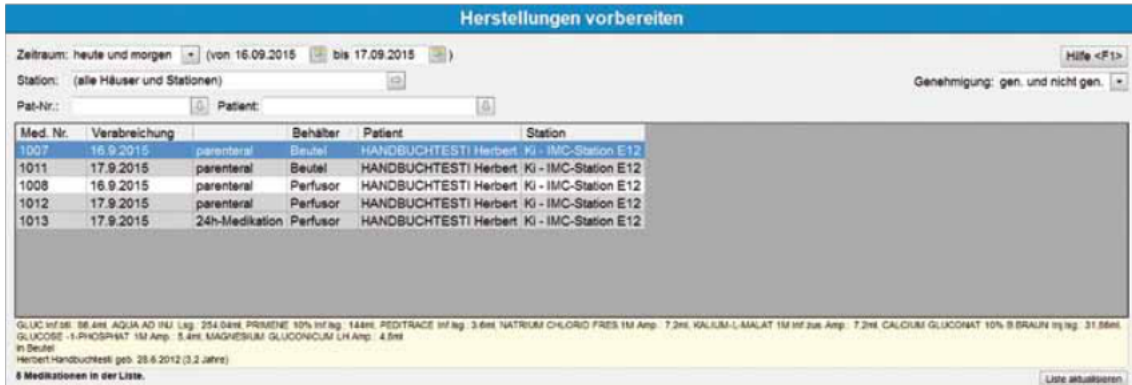


Abb. 7. Screenshot zur Vorbereitung der Herstellung mit BD Cato TPN [4]

Die Visite 2015 Software bietet eine Lösung vor allem für Apotheken, die eng mit der Neonatologie oder pädiatrischen Intensivstation zusammenarbeiten.

BD Cato TPN

BD Cato TPN der Firma BD Medical wurde für die Verordnung und Herstellung von PN entwickelt (Abb. 7). Es unterstützt aber auch die Herstellung anderer Parenteralia, beispielsweise Mischinfusionsbeutel für die Schmerztherapie. Eine weitere Software der Firma BD Medical, mit dem Namen Cato, ist spezifischer für die Herstellung von parenteralen Zytostatikazubereitungen konzipiert worden.

BD Cato TPN begleitet die PN von der Verordnung durch den Arzt bis hin zur Herstellung und Dokumentation. Bei der Eingabe einer Mischinfusionsanforderung werden die Daten mit voreingestellten Grenzen verglichen, um Überdosierungen zu vermeiden. Auch ionische Wechselwirkungen wie zwischen Calcium und Phosphat werden vom System geprüft, um Inkompatibilitäten zu vermeiden. Solche Warnungen und Informationen vom System können auch vom Nutzer erweitert und zusätzliche Daten als Erinnerungen gespeichert werden. Potenzielle Fehler bei der Eingabe einer Anforderung werden automatisch

markiert, sodass der Nutzer auf Abweichungen von den Normdosierungen aufmerksam wird.

Mit BD Cato TPN können nicht nur patientenindividuelle Mischinfusionslösungen angefordert werden, sondern es besteht auch die Möglichkeit voreingestellte Standards zu verwenden, die in Abhängigkeit von den Laborergebnissen und sonstigen Patientendateien angepasst werden können. So kann mittels einer Vorlage schnell eine passende Anforderung für einen individuellen Patienten erstellt werden.

Mit verschiedenen Schnittstellen können Patientendaten und andere wichtige Informationen zwischen verschiedenen Krankenhausinformationssystemen ausgetauscht werden. Dies bietet die Möglichkeit einer Online-Kommunikation zwischen den Stationen und der Apotheke.

Nach der Freigabe der Verordnung durch den Arzt können die Daten in der Apotheke mit BD Cato TPN weiterverarbeitet werden. Mithilfe des Programms können die Planung und die Auswahl der benötigten Materialien und Ausgangslösungen erfolgen. Es werden auch die Chargen der einzelnen Ausgangslösungen dokumentiert. Mit Herstellungsanweisungen, Listen der benötigten Materialien und Etiketten ist es möglich, mit BD Cato TPN die manuelle Herstellung zu unterstützen oder auch einen Com-

Tab. 4. Charakterisierung der in Deutschland verfügbaren Softwareprogramme [4, 10, 16, 17]

Software name	Anwendungsspektrum	Module	Implementierungsmöglichkeiten	Compounder-Anbindungen	Zertifizierung
BD Cato TPN	TPN	Verordnung Herstellung Dokumentation	Station Apotheke Herstellung	Exactamix Mibmix Medimix medOC	GMP/GAMP5/CFR 21 Part 11
Steribase	TPN Sonstige Parenteralia	Herstellung Dokumentation Abrechnung	Apotheke Herstellung	Exactamix Mibmix Medimix medOC	GMP-Modul vorhanden
Visite 2015	TPN	Verordnung Herstellung Dokumentation	Station Apotheke Herstellung	Mibmix Medimix medOC (noch in Entwicklung)	Medizinprodukt

Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhausapotheke infrage?

	Verordnung	Herstellungsanweisung	Unterstützung der Plausibilitätsprüfung	Herstellung	Abgabe und Applikation	Abrechnung
BD Cato TPN	[orange bar]					
Steribase		[orange bar]				
Visite 2000	[orange bar]					

Abb. 8. Anwendungsspektrum der Softwareprogramme

pounder zu betreiben. So ist BD Cato TPN eine Lösung für kleinere und größere Herstellbetriebe.

Mit einer „GMP Compliance Zertifizierung“ durch den TÜV SÜD ist außerdem die GMP-, GAMP- und CFR21-Part-11-Konformität gewährleistet. Die Software ist validierbar und kann in einem GMP-Herstellbetrieb angewandt werden. Die Firma BD Medical bietet auch die Unterstützung und die benötigte Dokumentation für den Validierungsprozess [4].

In Tabelle 4 sind die Softwareprogramme charakterisiert. Das Anwendungsspektrum der Softwareprogramme ist in Abbildung 8 dargestellt. Jedes Programm hat Besonderheiten, sodass vor der Anwendung immer überlegt werden muss, welcher Bedarf und welche Anforderungen bestehen und welche Software die Möglichkeit bietet, den Herstellungsprozess optimal zu begleiten, zu dokumentieren und eine hohe Sicherheit zu gewährleisten. Letztendlich muss die Entscheidung für jeden Betrieb individuell getroffen werden, um eine optimale Patientenversorgung zu garantieren.

Interessenkonflikterklärung

CC gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

IK hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an Advisory Boards von Amgen, Cogora, Boehringer Ingelheim und MSD erhalten. Finanzielle Verbindungen bestehen zu Betapharm, Fresenius und Sanofi in Form von Auftragsforschungen. Außerdem hat IK Honorare für Vorträge von BMS, Fresenius, Pfizer und Sanofi sowie Forschungsbeihilfen vom Land Rheinland-Pfalz, der TTK und der LAK Rheinland-Pfalz erhalten.

Which automated compounding device should be considered for our hospital pharmacy?

Critical steps in the aseptic preparation of parenteral nutrition should be automated in order to meet current standards. Before making the decision to implement a specific software program for prescribing or an automated compounding device (ACD) for manufacturing, the needs and conditions of the manufacturing hospital pharmacy have to be identified. Various software and compounder solutions are to be evaluated in order to find a product that is best for each individual situation. This article introduces the various products that are available in Germany and compares the features. A list of questions is provided to assess the needs of a hospital pharmacy department and identify the best possible solution.

Key words: Automated compounding device, prescribing software, parenteral nutrition, aseptic preparation.

Literatur

- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1343–8.
- Baxter Deutschland Produktkatalog. Retrieved February 16, 2015, from <http://www.ecomm.baxter.com/ecatalog/browseCatalog.do?lid=10003&hid=10002&cid=10002&key=4fd6cf76139156063b88a26a4a1d558&pid=628246>.
- Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15:453–60.
- CATO – Herstellung. Retrieved February 16, 2015, from <http://www.cato.eu/de/preparation.html>.
- EXACTAMIX. Retrieved February 16, 2015, from <http://www.baxter-medicationdeliveryproducts.com/pharmacy-workflow/exactamix.html>.
- Hennache T, Clabaut G, Mustapha L, Dubaele J, et al. Performance qualification of two processor-controlled dosing pumps for the production of mixed infusion solutions in a closed system. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2016;1:29–35.
- IMPROMEDIFORM GmbH • Produkte • Mischsysteme. (n. d.). Retrieved February 16, 2015, from http://www.imf.de/compounding_mf4060_en.htm.
- Johnson R, Coles B, Tribble D. Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1503–7.
- Klobes S. Persönliche Mitteilung. E-Mail: s.klobes@impromediform.de (2015).
- Kordelidis D. Persönliche Mitteilung. E-Mail: DKordelidis@icumed.com (2015).
- Kuntz F. Update Zertifizierungsstand zur Visite 2015. E-Mail: florian.kuntz@maicom.de (2015).
- Liebing C. Persönliche Mitteilung. E-Mail: christine_liebing@baxter.com (2015).
- MIBMIX® Compounder C12. Retrieved February 16, 2015, from <http://www.hemedis.de/MIBMIX-Compounder-C12/#30>.
- Passing H. Persönliche Mitteilung. E-Mail: holger.passing@t-online.de.
- Pharmacy-compounding-systems. Retrieved February 16, 2015, from [http://www.icumed.com/products/specialty/pharmacy-compounding-systems/medoc-vmc-\(pc-based\).aspx](http://www.icumed.com/products/specialty/pharmacy-compounding-systems/medoc-vmc-(pc-based).aspx).
- SteriBase Software. Retrieved February 16, 2015, from <http://www.steribase.de/features.asp>.
- Visite 2000. Retrieved February 16, 2015, from <http://www.visite2000.de/homeeinfuehrung1.HTM>.

Korrekturhinweis

Zum Artikel „Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhausapotheke infrage?“, erschienen in Krankenhauspharmazie 2016;37:547-54:

In Tabelle 3 (Herstellerangaben zur Dosiergenauigkeit der Compounder) waren beim Gerät *Impromediform MediMix* die angegebenen Spritzengrößen (2 ml, 10 ml, 50 ml) nicht korrekt. Wie unten aufgeführt werden 10-ml-, 20-ml- und 50-ml-Spritzen verwendet. Wir bitten um Entschuldigung.

Tab. 3. Herstellerangaben zur Dosiergenauigkeit der Compounder [2, 5, 7, 13, 15]

Dosiergenauigkeit Abfüllmenge	Hemedis MibMix C12			Impromediform MediMix		
	2-ml-Spritzen	10-ml-Spritzen	50-ml-Spritzen	10-ml-Spritzen	20-ml-Spritzen	50-ml-Spritzen
>0,5 ml	3%	-	-	5%	-	-
> 1 ml	2%	3%	-	3%	5%	-
>2 ml	1%	2%	-	1%	3%	-
>5 ml	0,5%	1%	3%	1%	1%	3%
> 10 ml	0,5%	0,5%		1%	1%	1%
	ICU Medical medOC VMC			Baxter Exactamix EM 2400		
	Abfüllmenge	50-ml-Spritzen		Abfüllmenge	Peristaltikpumpe	
	<5 ml	3%		0,4 ml	7,5%	
	>5 ml	1%		1 ml	6%	
				> 10 ml	5%	

4. Stuserhebung zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken 2016

Mithilfe einer online Umfrage wurde das Zubereiten von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken analysiert. Ziel der Stuserhebung war es Aspekte der einzelnen Prozessschritte aufzudecken, die optimiert und standardisiert werden sollten, um die Verordnung und Zubereitung der parenteralen Ernährung sicherer und effizienter zu gestalten.

Chelsey Collins und Irene Krämer, Mainz

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie 2017;38:507–12.

Statuserhebung zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken 2016

Chelsey Collins und Irene Krämer, Mainz

Das Zubereiten von parenteraler Ernährung ist ein kritischer und risikoreicher Prozess, der bevorzugt in der Apotheke durchgeführt werden soll. 2016 wurde eine Statuserhebung zu verschiedenen Aspekten der Zubereitung parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken mithilfe einer Online-Umfrage durchgeführt. Ziel war, aktuelle Informationen über den Umfang, die Zubereitungsmethoden, die eingesetzten Mischinfusionsgeräte, die Ausgangslösungen und über den Einsatz von Verordnungs-/Herstellsoftware zu erhalten. Die Umfrage wurde per E-Mail in ADKA-intern an die ADKA-(Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker-)Mitglieder geschickt mit der Bitte, dass jede Apotheke nur einmal antwortet.

An der Umfrage beteiligten sich 85 Krankenhausapotheken, wovon 76 parenterale Ernährung überwiegend für pädiatrische Patienten in standardisierter und patientenindividueller Zusammensetzung zubereiten. Von den 76 Apotheken benutzen 72 % ein Mischinfusionsgerät. In den meisten Fällen werden fünf bis zwölf Ausgangslösungen eingesetzt. Bei der Zufriedenheit der Anwender mit den Mischinfusionsgeräten, Verbrauchsmaterialien und Ausgangslösungen besteht ein deutliches Optimierungspotenzial. Etwa die Hälfte der Apotheken nutzt eine kommerzielle Herstellsoftware. In der Minderheit der Krankenhäuser wird eine elektronische Verordnungssoftware eingesetzt. Hier besteht Handlungsbedarf, um die Verordnung und Zubereitung der parenteralen Ernährung sicherer und effizienter zu gestalten. Es ist empfehlenswert, diese Prozesse mithilfe einer einheitlichen Leitlinie zu standardisieren.

Schlüsselwörter: Parenterale Ernährung, aseptische Herstellung, Mischinfusionsgerät

Krankenhauspharmazie 2017;38:507–12.

Parenterale Ernährung (PN) spielt eine wichtige Rolle in der Therapie von kritisch kranken Patienten und insbesondere Frühgeborenen. Bei diesen Patientengruppen können die Nährstoffbedürfnisse so stark variieren, dass Verordnung und Herstellung von individuellen Rezepturen erforderlich sind [14]. Durch die Vielfalt der Produkte mit unterschiedlichen Zusammensetzungen ist der Herstellungsprozess von parenteraler Ernährung kritisch und das Fehlerrisiko hoch [2]. Nach aktuellen Empfehlungen sollen die Rekonstitution von Arzneimitteln und die Herstellung von Parenteralia wie Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung in einem Reinraum in der Apotheke durch pharmazeutisches Personal stattfinden, um die bestmögliche Qualität zu gewährleisten [10, 16]. Um diesen Anforderungen zu entsprechen, bereiten immer mehr Krankenhausapotheken in Deutschland PN mit einem Compounder

(Automated compounding device [ACD]) oder Mischinfusionsgerät zu.

In welchem Umfang und welche Produkte zur elektronischen Verordnung und welche Geräte zur Herstellung zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland in den Krankenhausapotheken genutzt werden, ist nicht bekannt. Wir führten 2016 eine dahingehende Umfrage bei deutschen Krankenhausapothekern durch, die Mischinfusionen zur PN herstellen.

Chelsey Collins, Prof. Dr. Irene Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: chelsey.collins@unimedizin-mainz.de

Methode

Durchführung der Umfrage

Um die Häufigkeit und Art der Verordnung und Zubereitung von PN in Deutschland zu evaluieren, wurde eine Online-Umfrage von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mithilfe von LimeSurvey durchgeführt. Diese webbasierte Umfrage wurde über den E-Mail-Verteiler des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) gesendet mit der Bitte, dass jede Apotheke nur einmal antwortet. Die ADKA hat 1825 Mitglieder in insgesamt 384 Krankenhausapotheken in Deutschland (Stand: 31. Juli 2016).

Inhalt der Umfrage

Die Umfrage bestand aus Multiple-Choice- und Freitext-Fragen (Tab. 1).

Mit dem ersten Teil der Umfrage sollte festgestellt werden, welche Krankenhausapotheken PN zubereiten und in welchem Umfang. Der zweite Teil der Umfrage beinhaltete Fragen zu der Zubereitungsmethode. Im dritten Teil der Umfrage wurde die Verwendung von Verordnungs- und Herstellersoftware für PN analysiert mit dem Ziel, die Schritte des Prozesses zu identifizieren, bei denen Software angewandt wird und welche Programme hierfür implementiert werden.

Am Ende der Umfrage hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, bei Interesse an einem fachlichen Austausch mit anderen Krankenhausapothekern ihre Kontaktdaten zu hinterlegen. Auf Basis der Kontaktdaten der interessierten Teilnehmer wurden Kontaktlisten erstellt, die nach den jeweils genutzten ACD und der eingesetzten Herstell-/Verordnungssoftware sortiert sind. Als Plattform für einen Informationsaustausch unter den Nutzern wurde eine Webseite eingerichtet.

Die Ergebnisse der Befragung wurden statistisch ausgewertet. Die Grundgesamtheit der auszuwertenden Fragebögen wurde je nach Art der Frage auf die tatsächlichen Anwender eingeschränkt. So wurden beispielsweise bei der Analyse eines bestimmten Typs eines ACD nur Antworten von Apotheken eingeschlossen, die mit diesem Typ arbeiten.

Ergebnisse

Zubereitung von PN-Mischinfusionen in deutschen Krankenhausapotheken

Insgesamt wurden 85 Fragebögen ausgefüllt eingereicht (n=85). Bei der Analyse konnte mithilfe der freiwillig angegebenen Kontaktdaten eindeutig festgestellt werden, dass pro Apotheke nur ein Fragebogen eingegangen war. Somit sind 85 Krankenhausapotheken repräsentiert. Die Antwortquote beträgt rund 20 %, was einer bei Umfragen üblichen Quote entspricht. Von den 85 Apotheken bereiten 76 (89 %) PN in ihrer Apotheke zu. Diese stellen die Grundge-

Tab. 1. Liste der Fragen

Werden in Ihrer Apotheke PN-Produkte hergestellt?
Wie viele Einheiten PN-Produkte bereiten Sie durchschnittlich im Monat zu?
Wie oft bereiten Sie PN zu?
Welche Arten von PN-Produkten stellen Sie her?
Mit welcher Methode bereiten Sie PN-Produkte zu?
Von welchem Hersteller stammt Ihr Compounder?
Welchen Compounder von Baxter (Baxa) haben Sie?
Welchen Compounder von Hemedis haben Sie?
Welchen Compounder von Impromediform haben Sie?
Welchen Compounder von ICU Medical haben Sie?
Wie viele verschiedene Ausgangsprodukte verwenden Sie durchschnittlich bei einem Herstellungsgang?
Werden andere applikationsfertige Parenteralia-Produkte mit dem Compounder hergestellt?
Treten gelegentlich Probleme mit dem Compounder auf?
Welche Probleme mit dem Compounder treten häufig auf?
Wie sind Sie mit dem Herstellerservice zur Problemlösung zufrieden?
Haben Sie Probleme mit den Ausgangsprodukten beobachtet?
Welche Probleme haben Sie bei den Ausgangsprodukten beobachtet?
Welche Probleme haben Sie bei dem Compounderzubehör beobachtet?
Welche Verbesserungen durch den Hersteller erachten Sie als erforderlich?
Welche Software verwenden Sie im Rahmen der PN-Zubereitung?
Wie erhalten Sie Ihre PN-Anforderungen?
Ich habe Interesse, an einem Informationsaustausch teilzunehmen und biete meine Kontaktdaten an

samtheit für die nachfolgende Auswertung dar. Die Mehrheit der PN zubereitenden Krankenhausapotheken (42 %) stellen 100 bis 500 PN-Produkte monatlich her, während 21 % mehr als 500 Produkte und 12 % weniger als 20 PN-Produkte im Monat zubereiten. Eine Mehrheit von 37 % der Krankenhausapotheken bereiten PN an fünf Tagen in der Woche zu, während 11 % bzw. 21 % an sechs Tagen bzw. täglich zubereiten. Andere Apotheken berichteten, dass Standardlösungen alle paar Wochen oder einmal monatlich hergestellt werden (Abb. 1).

Art der PN-Mischinfusionen

Die Umfrage unterscheidet zwischen individuellen und standardisierten PN-Mischinfusionen für erwachsene oder für pädiatrische Patienten. Der überwiegende Teil der in Krankenhausapotheken zubereiteten PN-Mischinfusionen wird pädiatrischen Patienten appliziert. Für diese werden sowohl patientenindividuelle als auch standardisierte Zu-

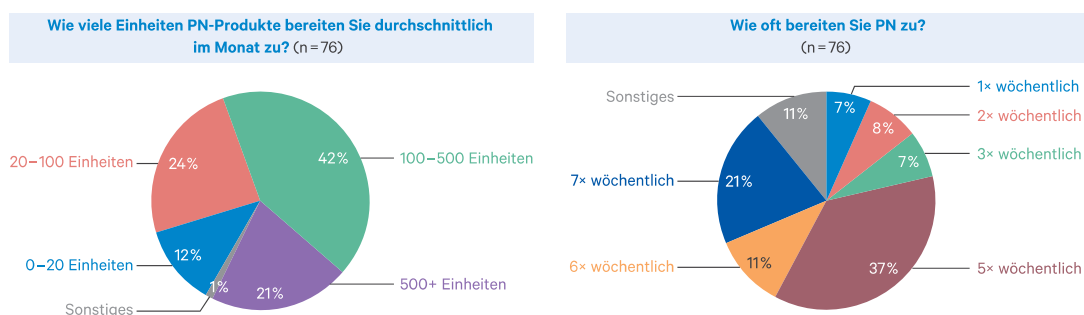


Abb. 1. Umfang der PN-Zubereitung (links) und Häufigkeit der Zubereitung (rechts)

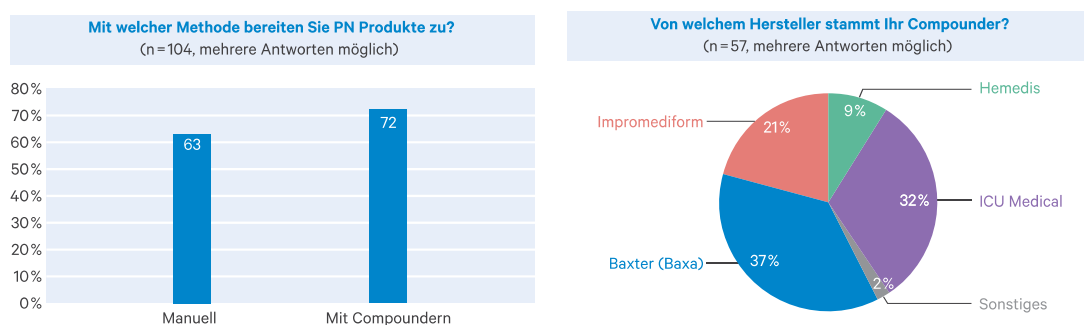


Abb. 2. Methoden und Geräte zur Herstellung von PN-Produkten

bereitungen hergestellt. Die meisten Krankenhausapotheken bereiten beide Varianten je nach Bedarf zu. Für die Pädiatrie werden standardisierte PN-Mischinfusionen in 71% und individuelle PN-Mischinfusionen in 82% der Krankenhausapotheken zubereitet. Für erwachsene Patienten bereiten 7% der Krankenhausapotheken standardisierte und 20% individuelle PN-Mischinfusionen zu.

Zubereitung mit einem ACD

72% der Teilnehmer bereiten PN mit einem ACD zu (n=57, mehrere Antworten möglich) (Abb. 2). Alle Krankenhausapotheken, die weniger als 20 PN-Produkte monatlich zubereiten, gaben an, dass sie ihre Produkte manuell zubereiten. Bei gerätegestützter Zubereitung verwendet die Mehrheit der Krankenhausapotheken (37%) Geräte von Baxa bzw. Baxter (86% das aktuellste Compounder-Modell Exactamix EM2400) oder ICU Medical (32%, davon dann 38% Medoc 4xx VMC, 19% Medoc 6xx VMC). Andere eingesetzte Geräte sind der Medimix Plus MF der Firma Impromediform und der MibMix C12 der Firma Hemedis (Abb. 2).

In den meisten Krankenhausapotheken werden fünf bis zwölf Ausgangsprodukte für die PN-Mischinfusionen verwendet. 18% gaben an, dass weniger als fünf Ausgangsprodukte verwendet werden, während keine Apotheke berich-

tete, dass mehr als 24 Ausgangsprodukte für das Zubereiten der PN verwendet werden (Abb. 3).

Die meisten Teilnehmer berichteten, dass die durchschnittliche Rüstzeit, um den ACD betriebsbereit zu machen, zwischen 20 und 30 Minuten beträgt. Bei 28% der Apotheken beträgt die Rüstzeit mehr als 30 Minuten (Abb. 4).

Nur ein Viertel der Krankenhausapotheken mit einem ACD gab an, dass sie das Gerät auch für die Zubereitung anderer Parenteralia außer PN verwenden. Zu den sonstigen hergestellten Produkten gehören Hydratationslösungen für die Onkologie, Ropivacain-Schmerzbeutel und Trägerlösungen für Defekturansätze.

Zufriedenheit der Anwender

Zusätzlich wurden die Teilnehmer nach der Zufriedenheit mit dem eingesetzten ACD und den Ausgangslösungen, die für die Zubereitung genutzt werden, gefragt. 43% der Teilnehmer berichteten, dass sie schon Probleme mit ihrem ACD hatten. Zu den häufig aufgetretenen Komplikationen gehören Schwierigkeiten mit der Anbindung des ACD an das Netzwerk der Apotheke, Softwarefehler, die einen Neustart des Systems notwendig machen, und Probleme mit den Warnsystemen des ACD. Auch Probleme mit der Hardware, zum Beispiel mit einem Scanner, den Touch-Screen-Bildschirmen oder der internen Waage wur-

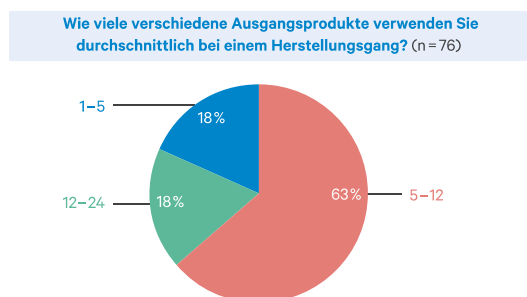


Abb. 3. Anzahl der Ausgangsprodukte für die PN-Zubereitung unabhängig von der Zubereitungsmethode

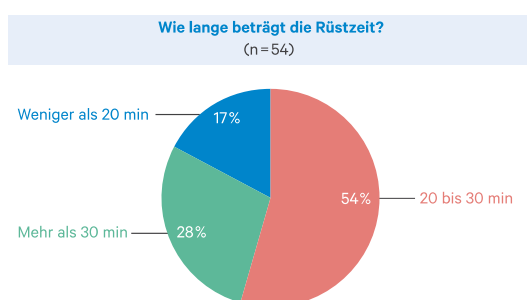


Abb. 4. Rüstzeit für den Compounder

den genannt. Mit der Unterstützung vom Hersteller bei Problemen waren 9% der ACD Besitzer unzufrieden bis sehr unzufrieden.

Es wurden auch Probleme mit dem Zubehör für die ACD und den Primärpackmitteln angegeben. Undichte oder beschädigte Primärpackmittel, eingeschlossene Partikel in Leerbeuteln und ein Abbrechen des Zuspritzports wurden von Anwendern berichtet. Auch wurden Haare und andere Partikel in den Primärpackmitteln gefunden.

Mit den Ausgangslösungen für die PN hatten 13% schon Probleme. Neben fehlerhafter Verbördelung, äußerlichen Verunreinigungen der Flaschen sowie Rissen bei Glasflaschen wurden auch Lieferengpässe genannt.

Zur Verbesserung wurde unter anderem eine bessere Kommunikation der Hersteller mit dem Kunden, aber auch innerhalb der Firma (auch länderübergreifend) vorgeschlagen. Bessere Erreichbarkeit und Service bei Notfällen waren erwünscht, ebenso wie mehr Informationen von den Herstellern zu ihren Produkten. Einige Teilnehmer machten die Notwendigkeit von mehr Kompatibilitätsdaten zu den Produkten deutlich. Oft decken die verfügbaren Kompatibilitätsdaten die Konzentrationsbereiche nicht ab, die in der Praxis üblich sind. In der Neonatologie sind oft hohe Konzentrationen von Elektrolyten bei sehr geringen Volumina notwendig. Zu diesen Zusammensetzungen

gibt es von den Herstellern oft keine ausreichenden Kompatibilitätsdaten. Es wurde berichtet, dass 2014 manche Leerbeutel-Chargen eines Herstellers nicht auf bakterielle Endotoxine geprüft waren. Die Umfrageteilnehmer erwarten eine ordnungsgemäße Prüfung auf Endotoxine und Verunreinigungen der Produkte, bevor sie in den Verkauf kommen.

Verordnungs- und Herstellsoftware

In Deutschland sind Softwareprogramme verfügbar, die die Herstellung von PN unterstützen, und solche, die sowohl das Verordnen als auch das Herstellen von PN unterstützen [9]. Gemäß der Umfrage wurden die Programme Steribase (Herstellungssoftware; 26%) und Cato TPN (Verordnungs- und Herstellungssoftware; 12%) am häufigsten eingesetzt. 54% der Apotheken verwenden jedoch keine kommerzielle Herstellungssoftware, sondern zum Beispiel selbst entwickelte Tabellen im Excel-Format.

Die Umfrage zeigte, dass 68% der Apotheken PN-Verordnungen per Fax erhalten. Nur 14% verwenden eine elektronische Verordnungssoftware. Andere Methoden, die beschrieben wurden, waren Verordnungen per E-Mail oder eine persönliche Übergabe der Verordnung an Mitarbeiter der Apotheke auf Station. Die Häufigkeit des Einsatzes der Programme und die Arten der Weiterleitung der Verordnung sind in **Abbildung 5** dargestellt.

Für die Teilnahme an dem Informationsaustausch hinterließen 90% der Teilnehmer ihre Kontaktdaten, woraus die Kontaktlisten zusammengestellt wurden. Über eine Webseite haben interessierte Teilnehmer mit ihren Zugangsdaten Zugriff auf diese Kontaktlisten. So können die Apotheken bei Fragen einfach und schnell untereinander kommunizieren. Mehr Informationen und Kontaktdaten, um die Zugangsdaten für die Webseite zu erhalten, sind auf der Webseite <http://www.unimedizin-mainz.de/tpn> zu finden.

Diskussion

Eine Festlegung in der Frage, wann Standard-PN-Produkte, individuelle PN-Produkte oder industriell hergestellte PN-Produkte eingesetzt werden sollen, ist schwierig. Die zur Verfügung stehende Literatur lässt keine validen Schlüsse zu, weil sich Design und die untersuchten Parameter in den einzelnen Studien stark unterscheiden. Da keine allgemeingültige Aussage gemacht werden kann, empfiehlt die amerikanische Leitlinie für parenterale Ernährung, dass sowohl industriell hergestellte PN-Produkte als auch in der Apotheke zubereitete PN-Mischinfusionen (sowohl standardisierte als auch individualisierte) eingesetzt werden sollten, um alle Patienten optimal mit PN zu versorgen. Die Entscheidung sollte durch Spezialisten der klinischen Ernährung getroffen werden [6]. Kritisch

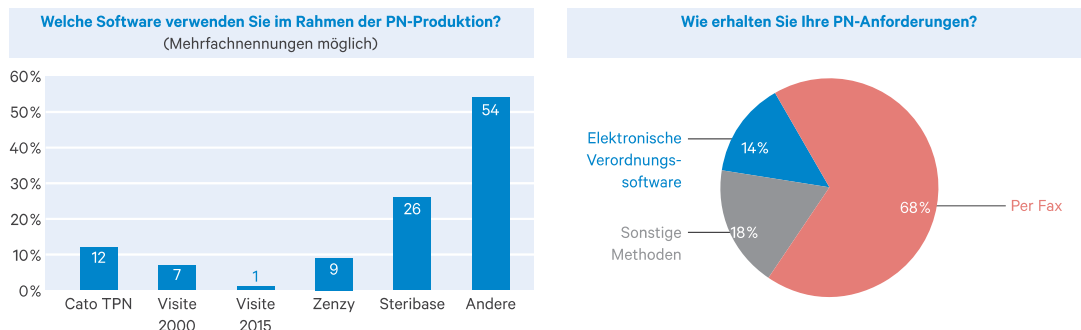


Abb. 5. Einsatz von Herstell-/Verordnungssoftware für die PN (links) und Methoden zur Weiterleitung der PN-Verordnungen (rechts)

krankte und pädiatrische Patienten haben individuelle Bedürfnisse, die stark abweichen können, sodass individuelle PN-Produkte notwendig sind [3]. Bezüglich der PN-Zubereitung in Deutschland ist dieser Trend auch in den Krankenhausapotheken zu beobachten. Die Mehrzahl der Apotheken bereitet PN für pädiatrische Patienten zu. Auch wenn für diesen Zweck oft Standardprodukte zubereitet werden, werden in den meisten Apotheken zusätzlich bei Bedarf patientenindividuelle Zubereitungen zubereitet. Für erwachsene Patienten werden kaum Standardprodukte zubereitet, da auf dem deutschen Markt industriell hergestellte PN-Produkte in Mehrkammerbeuteln verfügbar sind, mit denen der PN-Bedarf der erwachsenen Patienten in den meisten Fällen gedeckt werden kann.

Krankenhausapotheken, die weniger als 20 PN-Produkte monatlich zubereiten, bereiten diese manuell zu. Dies entspricht den publizierten Erkenntnissen zur ACD-gestützten Herstellung. Es wurde nachgewiesen, dass die Herstellung mit einem ACD ab einer bestimmten Menge von PN-Produkten kosten- und zeiteffizient ist und weniger Fehler in der Zubereitung gemacht werden [1, 11, 13].

Weitere Studien haben gezeigt, dass die Implementierung eines elektronischen Verordnungssystems für PN die Patientensicherheit optimieren und die Fehlerrate bei der Anforderung und Zubereitung von PN reduzieren kann [4, 5]. Elektronische Verordnungssysteme werden jedoch in den meisten Fällen in Deutschland nicht genutzt. Mehrheitlich werden die PN-Anforderungen per Fax in die Apotheke übermittelt. Das Bearbeiten der Verordnung in der Krankenhausapotheke erfolgt bei 54 % nicht mit einer kommerziellen Herstellsoftware, sondern mit selbst entwickelten Excel-Tabellen. Diese Methoden haben eine höhere Fehler rate als speziell entwickelte und zertifizierte Software. Während die automatisierte Zubereitung von PN in Deutschland in den meisten Fällen als ein notwendiger Schritt für die Patientensicherheit angesehen und implementiert wird, ist dies bei dem elektronischen Verordnen und Prüfen der Verordnung noch nicht der Fall. Fehler durch eine

schlechte Lesbarkeit der Anforderung oder während der Übertragung der Anforderung in ein anderes System für die Zubereitung in der Apotheke könnten mit einer Verordnungs- und Herstellssoftware vermieden werden [15]. Es sind verschiedene Programme verfügbar für das Verordnen, die Prüfung und das Zubereiten von PN, die die Möglichkeit bieten, Dosisgrenzen und Warnsysteme einzurichten, um das Risiko einer fatalen Überdosierung zu vermeiden. Ohne ein solches elektronisches Prüfsystem ist das Risiko des Übersehens eines solchen Fehlers bei der Plausibilitäts- und Kompatibilitätsprüfung stark erhöht [8].

Bei den Ausgangsprodukten für die Zubereitung von PN gab es Probleme, die von mehreren Teilnehmern berichtet wurden. Generell ist der Wunsch nach mehr Kommunikation mit den Herstellern, verstärkten Prüfungen der Qualität der Produkte durch die Hersteller und mehr Informationen zu den Produkten sehr groß. Es gab einige Verbesserungsvorschläge, deren Umsetzung für eine Optimierung der Patientensicherheit zielführend wäre. Diese Anforderungen an die Hersteller werden als Ergebnis der Umfrage gemeinsam vorgetragen werden und gegebenenfalls mehr Gehör finden als die Reklamation einzelner Nutzer.

Die Ergebnisse dieser Umfrage erlauben eine kritische Evaluierung der PN-Zubereitung in Deutschland. Es wurden Schritte des Zubereitungsprozesses erkannt, die optimiert werden müssen. In Form einer Leitlinie kann man diese Prozesse standardisieren. Beispielsweise in den USA gibt es Leitlinien und Empfehlungen für das Verordnen und die Zubereitung von PN [1, 6, 7]. Im Amerikanischen Arzneibuch sind in der Monographie <797> Methoden für die Genauigkeitsprüfung von ACD beschrieben [17]. In Deutschland wurde eine ADKA-Leitlinie für die aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia erstellt, die allgemein für Parenteralia gilt [12]. Jedoch fehlt eine Empfehlung, die spezifisch die Zubereitung von PN betrachtet. Eine Standardisierung von bestimmten Prozessschritten mithilfe einer spezifischen Empfehlung

könnte die Sicherheit und Qualität der PN-Zubereitung in Deutschland erhöhen.

Danksagung

Ich danke Frau Sara Kline für die Unterstützung bei der Entwicklung und Erstellung der Umfrage.

Interessenkonflikterklärung

Chelsey Collins hat von B. Braun in Form eines ADKA-Stipendiums Unterstützung für die Teilnahme an einer Tagung bekommen. Sie bekam von B. Braun, Baxter, Fresenius Kabi, Serag Wiesner und Codan Muster, um Schulungen über die Zubereitung von PN durchzuführen. Ihre Forschung wird teilfinanziert von Forschungsgeldern der Universitätsmedizin Mainz, die von Forschungsförderung der Firma Fresenius Kabi stammen. Außerdem hat sie Honorare für Vorträge von der ADKA und der LAK Rheinland-Pfalz und für Advisory Boards von Baxter erhalten. Die Autorin erklärt, dass der Inhalt dieser Veröffentlichung hierdurch nicht beeinflusst worden ist.

Irene Krämer erklärt, dass bezüglich der Inhalte der Veröffentlichung keine Interessenkonflikte bestehen.

Evaluation of the current practices for the preparation of parenteral nutrition in Germany 2016

The aseptic preparation of parenteral nutrition is a process which is being implemented in many hospital pharmacies throughout Germany. The compounding of parenteral nutrition is critical and can be prone to errors. In order to locate areas of the preparation process which could be critical a national survey was conducted to identify which methods and products are used in hospital pharmacies. It focused on the current practices of parenteral nutrition compounding, use of specific products and opinions of the participants on their automated compounding devices and prescribing software. The survey was sent via email to hospital pharmacists through the mailing list of the national association of hospital pharmacists (ADKA). It was requested that only one reply be sent from each hospital pharmacy which prepares PN.

85 completed surveys were received. Around 89 % of the hospital pharmacies compound parenteral nutrition. 72 % of the pharmacies prepare parenteral nutrition with an automated compounding device. It was also found that almost 70 % still rely on fax to receive parenteral nutrition prescriptions. The national survey gives an overview of the status quo of parenteral nutrition preparation and shows the necessity to create standards in order to jointly optimize the process.

Key words: Parenteral nutrition, aseptic preparation, automated compounding device

Literatur

1. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. Developed through the ASHP

2. Council on Professional Affairs and approved by the ASHP Board of Directors on April 27, 2000. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1343–8.
3. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, et al. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 296–333.
4. Beattie C, Allard J, Raman M. Comparison between premixed and compounded parenteral nutrition solutions in hospitalized patients requiring parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2016;31:229–34.
5. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, et al. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005;14:93–8.
6. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15:453–60.
7. Boullata JJ, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:334–77.
8. Boullata JJ, Holcombe B, Sacks G, Gervasio J, et al. Standardized competencies for parenteral nutrition order review and parenteral nutrition preparation, including compounding: The ASPEN Model. *Nutr Clin Pract* 2016;31:548–55.
9. Brown CL, Garrison NA, Hutchison AA. Error reduction when prescribing neonatal parenteral nutrition. *Am J Perinatol* 2007;24:417–27.
10. Collins C, Krämer I. Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhaus-apotheke infrage? *Krankenhauspharmazie* 2016;37:547–54.
11. Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients 2016. (<https://www.edqm.eu/en/search/Res%20CM%20Res%202016-1>) (Zugriff am 22.06.2017).
12. Dickson LB, Somani SM, Herrmann G, Abramowitz PW. Automated compounding for adding ingredients to parenteral nutrient base solutions. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:678–82.
13. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, et al. ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. *Krankenhauspharmazie* 2013;34:93–106.
14. Johnson R, Coles BJ, Tribble DA. Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1503–7.
15. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl 2):S1–87.
16. MacKay M, Anderson C, Boehme S, Cash J, et al. Frequency and severity of parenteral nutrition medication errors at a large children's hospital after implementation of electronic ordering and compounding. *Nutr Clin Pract* 2016;31:195–206.
17. RKI-Ratgeber für Ärzte. Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik. *Epidemiol Bull* 2016;20:173–8.
18. United States Pharmacopeial Convention. <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations. The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37 – NF 32). Rockville (US), 2014: 567–610.

5. Prüfung der Dosiergenauigkeit beim Zubereiten von Parenteraler Ernährung mit einem Compounder

5.1 Evaluierung einer Methode für Prozesskontrollen bei der Zubereitung von parenteraler Ernährung mit dem Baxter EM2400 in einer Krankenhausapotheke auf Basis von Gehaltsbestimmungen

Evaluation of a Process Monitoring Method for compounding Parenteral Nutrition with the Baxter EM2400 in a Hospital Pharmacy Department

Es wurde untersucht, ob sich Gehaltsbestimmungen der Einzelkomponenten von Mischinfusionen zur PN als Prozesskontrollen für die Dosiergenauigkeit des Baxter EM2400 eignen. Zu diesem Zweck wurden Testprodukte konzipiert und zubereitet. Die analytischen Bestimmungen wurden von einem spezialisierten, zertifizierten Labor durchgeführt. Diese Methode erwies sich jedoch als zeitlich und logistisch aufwendig und hatte den Nachteil, dass nicht alle Komponenten quantitativ bestimmt werden konnten. Aus den Untersuchungen resultierte die Notwendigkeit von regelmäßigen Prozesskontrollen der Dosiergenauigkeit für alle Ausgangslösungen. Weitere Methoden müssen auf ihre Eignung als regelmäßige Prozesskontrollen in der Krankenhausapotheke untersucht werden.

Chelsey Collins und Irene Krämer, Mainz

Veröffentlicht in *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* 2017;3:107–15

Chelsey Collins* and Irene Krämer

Evaluation of a Process Monitoring Method for Compounding Parenteral Nutrition with the Baxter EM2400 in a Hospital Pharmacy Department

<https://doi.org/10.1515/pthp-2017-0019>

Received May 8, 2017; revised July 10, 2017; accepted July 12, 2017

Abstract

Background: A method for process monitoring of the Baxter ACD, Exactamix EM2400, by chemically analyzing the concentrations of the ingredients in parenteral nutrition test preparations was evaluated.

Methods: In the study, three different test preparations were developed consisting of four ingredients varying in volume and concentration, which simulated actual PN products. Each test preparation was produced in triplicate by a trained pharmacy technician using the Exactamix EM2400 from Baxter (Baxter International Inc.). The process was repeated on three consecutive days using the same conditions. The amount of each ingredient in the test preparation was measured in an external contract laboratory using European Pharmacopoeia methods. Based on USP monographies and the Guidelines on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition from the ASHP the device was tested to be accurate to deliver within 5% of the amount programmed.

Results: The study showed that in most cases the ingredient delivery of the automated compounder deviated less than 3% from the expected concentrations. For certain ingredients out of specification results were detected and analyzed. By resetting the flow factor, it was possible to optimize the performance of the ACD.

Conclusion: The study emphasizes the need for process monitoring of the Exactamix EM2400 during the initial installation and on a regular basis for each ingredient to ensure the accurate delivery of ingredients. Further methods need to be analyzed to determine the most

feasible method to regularly conduct process monitoring tests on an ACD in a hospital pharmacy setting.

Keywords: automated compounding device, accuracy, parenteral nutrition

Introduction

Parenteral nutrition (PN) plays a vital role in critically ill patients. In general, the multicomponent PN mixtures for pediatric patients are aseptically prepared in pharmacy-based admixture services, where automated compounding devices (ACD) are widely used for mixing nutritive ingredients, electrolytes and vitamins. Reliable performance of the compounding device is essential for the safety of the patients. It is well accepted that the use of an ACD can increase the quality and productivity in comparison to manual preparation [1–3]. However, the ACD must be consistently capable of operating properly and within the acceptable tolerance limits. Routine maintenance, calibration and checking of the proper function are obligatory. Quality assurance measures are to be implemented in the pharmacy department in order to ensure the accurate delivery of the PN additives [1]. As a matter of routine an ACD specific method for process monitoring must be developed and conducted according to a predefined monitoring plan. This study describes the experimental trial of a method for testing the accuracy of the Exactamix EM2400 compounder as an essential part of monitoring the pumping process.

There are no specific regulations for the implementation and utilization of ACDs to be found in the PIC/S PE 010-4 Guide or in the European Pharmacopoeia [4, 5]. Of note, regulations can be found in the United States Pharmacopoeia and in US-Guidelines [1, 6]. According to the USP monograph <797> the accuracy of an ACD can be determined in different ways. The accuracy can be tested by measuring the volume delivered to an appropriate volumetric container and by weighing the pumped volume on a precision scale. Gravimetric controls can also be used as process controls. In addition, accuracy

*Corresponding author: Chelsey Collins, Pharmacy Department, Medical Center of Johannes Gutenberg-University, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany, E-mail: chelsey.collins@unimedizin-mainz.de
Irene Krämer, Pharmacy Department, Medical Center of Johannes Gutenberg-University, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany, E-mail: irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

can be tested by determining the content of certain ingredients in PN admixtures using quantitative analytical methods. The intermediate precision of the ACD can be determined on the basis of the day-to-day variations in performance of the accuracy measures [6]. Ongoing i. e. daily, process monitoring measures should be established for assessing the performance of the compounder. Results should be reported and regularly reviewed in the assessment of trends and other long-term measures of performance [1]. There is only few literature available reporting accuracy checks as quality assurance measures of ACDs [7–9]. To our best knowledge there are no studies published regarding routine assessments of accuracy in the delivery of correct amounts of nutrients by the Baxter EM2400 ACD. The aim of our study was to evaluate the delivery of ingredients by this ACD marketed by Baxter (Baxter International Inc.). The method chosen for process monitoring was the chemical analysis of the concentration of each delivered ingredient in the final PN product compounded with this ACD. According to the USP <797>, the amount of each ingredient should be within the limits set in the monograph of each individual ingredient, e. g. not less than 95.0% and not more than 105.0% for dextrose monohydrate in Dextrose injection [6]. In the ASHP Guidelines on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition it is stated that the ACD should be accurate within 5% of the amount programmed with verification of the amount pumped versus the programmed amount for each ingredient [1]. We set the same accuracy limits.

Materials and methods

Exactamix EM2400 compounder

The study was performed in the aseptic preparation unit of the Pharmacy Department of the University Medical Center in Mainz, Germany, using the Exactamix EM2400 (EM2400) compounder (serial number: 452138) manufactured by Baxter International Inc. The EM2400 compounder has 24 ports for compounding admixtures up to 24 ingredients (Figure 1). This ACD is a micro and macro compounder for volume delivery starting at 0.2 mL into TPN bags up to a maximum of 5000 mL. A peristaltic pump system delivers the quantities of components using volumetric measurements. An integrated scale gravimetrically verifies the delivered volume by weighing the final product. The individual ingredients



Figure 1: Baxter Exactamix EM2400 Compounder (Figure provided by Baxter International Inc.).

are only weighed during the pumping process if they have volumes above 100 mL.

Flow factor settings

The flow factor is a control parameter which is determined based on parameters like the density, type and volume of a source product. The flow factor is set for each ingredient and adjusts the pumping speed and thereby the correctness of the pumped volume at the predefined port. For the micro ingredients (in most cases volumes < 5 mL pumped) one flow factor is set for slower pumping speeds for volumes delivered up to 10 mL and a second flow factor is set for higher pumping speeds for volumes delivered above 10 mL. For the macro ingredients (in most cases volumes > 10 mL pumped) a single flow factor is set applicable to all pumping speeds.

To determine the flow factors, the actual delivered volume of each individual ingredient is measured. For the macro ingredients, volumes of 100 mL are pumped 3 times and the average actual pumped volume is calculated based on the weight measured by the device internal scale and the density of the ingredient. Based on the actual delivered volume compared to the expected volume, a flow factor is determined with the work sheet provided by Baxter. The flow factor is set at a value at which the actual volume delivered is approximately within $\pm 1\%$ of the desired delivery.

For micro ingredients, a flow factor for each pumping speed is determined. These flow factors are determined by comparing the actual delivered volume to the expected volume of 5 mL and 20 mL for the slower and higher pumping speed, respectively. An external scale must be used to determine these flow factors. The source container of each ingredient is removed, weighed and reconnected to the EM2400. Then, the EM2400 is programmed to pump 5 mL of each ingredient and 30 mL water (necessary to flush the lines). Afterward, the individual source containers are removed from the EM2400 and weighed again. The difference in mass and the actual delivered volume is calculated. Using the Baxter work sheet, the flow factor is calculated and set to allow the actual delivery of ingredients to be within approximately $\pm 1\%$ of the desired delivery. For the flow factor for the higher pumping speed setting, the measurement is conducted by pumping a volume of 20 mL for each ingredient and 30 mL of water.

Once a flow factor is determined, the correctness is verified by pumping each ingredient three more times. If the accuracy limit is exceeded the flow factor has to be re-adjusted and checked again.

The flow factors were adjusted according to the training received during the initial installation using the Baxter handbook and provided worksheet. The worksheet is an excel spread sheet developed by Baxter with the necessary formulas for the calculations. For the weighing of the micro ingredients, a calibrated Sartorius scale LC4801POCEMS (Serial number: 50105921) was used.

The flow factors were initially set with the Baxter technicians and were scheduled to be re-evaluated every six months based on the recommendation given by the ACD manufacturer.

Design of the test preparations

Three types of PN preparations were planned. Test preparation A was prepared with ingredients at amounts appropriate for a 1000 g neonate based on the ESPGHAN guidelines [10]. Two further test preparations were prepared containing higher (test preparation B) and lower (test preparation C) amounts of each ingredient. Each preparation contained glucose, an amino acid solution, sodium chloride, magnesium aspartate and sterile water for injection (s. Table 1).

The composition of test preparations A, B, C is described in Table 2 and the volume of each ingredient for each test preparation in Table 3. Test preparation A was compounded with a final volume of 100 mL in 125 mL Baxter TPN BAGs (EVA 125 mL LL Fill Port, Lot number D028CA). Test preparation B was compounded with a final volume of 300 mL in 500 mL Baxter TPN BAGs (EVA 500 mL LL Fill Port, Lot number E058CC) and contained three times the amounts of A at the same concentrations. Test preparation C was compounded with a final volume of 60 mL in 60 mL BD syringes (Becton Dickinson, distributor: Loccioni Humancare, Italy, Lot number 150205). These syringes were connected

Table 1: Characteristics of the ingredients and source products used for the test preparations. The batch-specific concentrations of the source products were measured in the external lab and used to calculate the theoretical concentrations of the test preparations prepared with the ACD.

Ingredient (Abbreviation)	Source product	Manufacturer	Container	Density [g/cm ³]	Measured concentration/percentage rate of nominal concentration
Glucose (Glucose)	Glucose 70 % (Lot # 144238062)	B.Braun	500 mL glass bottle	1.26	703.7 g/L 100.5 %
Amino acid solution (AA)	Aminoven infant 10 % (Lot # 161D1089)	Fresenius Kabi	1000 mL glass bottle	1.03	5.26 g/L* 101.6 %
Sodium chloride (NaCl)	Natrium chlorid 5.85 % (Lot # 224340)	Serag Wiessner	250 mL glass bottle	1.04	60.63 g/L 103.7 %
Magnesium aspartate (MgAsp)	Magnesium aspartat 0.5 M (Lot # 20150326-01)	Manufactured in the pharmacy department	100 mL plastic bottle	1.083	500.3 mmol/L 100.1 %
Sterile Water for Injection (water)	Aqua ad inj. (Lot # 152118151)	B.Braun	1000 mL bag	1	

*N-Acetyl-Tyrosine used as index component for the amino acid content.

Table 2: Composition of test preparation A, B, C.

Ingredient	Test preparation A (100 mL)		Test preparation B (300 mL)		Test preparation C (60 mL)	
	Amount	Concentration	Amount	Concentration	Amount	Concentration
AA	3 g	30 g/L	9 g	30 g/L	1.5 g	25 g/L
N-Acetyl-Tyrosine*	0.155 g	1.55 g/L	0.466 g	1.55 g/L	0.078 g	1.29 g/L
MgAsp	0.5 mmol	5 mmol/L	1.5 mmol	5 mmol/L	0.25 mmol	4.17 mmol/L
NaCl	3 mmol	30 mmol/L	9 mmol	30 mmol/L	1.5 mmol	25 mmol/L
Glucose	12 g	120 g/L	36 g	120 g/L	3 g	50 g/L
Water	48.9 mL		146.6 mL		38.7 mL	

*N-Acetyl-Tyrosine used as index component for the amino acid content.

Table 3: Volumes of ingredients for test preparation A, B, C.

Ingredients	Test preparation A (100 mL)	Test preparation B (300 mL)	Test preparation C (60 mL)
	Volume [mL]	Volume [mL]	Volume [mL]
Glucose	17.10	51.40	4.30
NaCl	3.00	9.00	1.50
MgAsp	1.00	3.00	0.50
AA	30.00	90.00	15.00
Water	48.90	146.60	38.70

with a Syringe Extension Line (Baxter, Lot number: B053ZC). For test preparation C, the amounts of NaCl, AA and MgAsp were 50 % of the amounts used in test preparation A. The amount of glucose was 25 % of the amount in test preparation A to challenge the ACD with a very low volume of highly viscous glucose 70 %. This also allowed for the amount of water to be > 30 mL which was necessary because the EM2400 requires at least 30 mL of one ingredient to flush the line when using the syringe adapter. This was achieved by adjusting the final volume to 60 mL.

Compounding of test preparations

Special care was taken to control the conditions of the test environment. The production of the samples occurred at room temperature which was 24 °C on average (checked and documented daily). The product preparation was conducted by an experienced pharmacy technician in an aseptic environment. The pharmacy technicians were trained by Baxter representatives. All of the ingredients and materials were approved for use in Germany. During each test preparation period, the ACD was equipped with material from the same batches. The material used for each study day were one 24 Port Valve Assembly (Baxter, Lot number: 1018180), two

174 Lines (Baxter, Lot number: 801773), three 175 Lines (Baxter, Lot number: 801818) and one Syringe Extension Line (Baxter, Lot number: B053ZC). The compounding occurred with the EM2400. Test preparations were accepted within the range of $\pm 3\%$ deviation of the total nominal weight as indicated by the internal scale of the EM2400.

Test preparations A, B, and C were prepared in triplicate on three consecutive days, leading to 9 products per test preparation and 27 products in total.

Storage and transport of test preparations

The products were prepared in the afternoon of the study day and sent overnight to an external contract laboratory (Supramol Laboratory, Friedberg, Germany) for end product testing. The samples were sent in insulated shipping boxes (EEP multiple use shipper, Storopack) which are validated to remain between 2 °C and 8 °C inside of the container for approximately 40 hours when used with the validated cooling packs. The products arrived at the laboratory the next morning. One sample was withdrawn from each product to determine the concentrations of each ingredient in triplicate. Analysis was performed within 16–18 hours after product preparation.

Analysis of test preparations

Supramol Laboratory was chosen due to its experience with the analysis of nutrition formulations and GMP certification by the German health authorities. Prior to the study, the source ingredients were sent to the Supramol Laboratory and the batch-specific concentrations of the source ingredients were measured. The actual concentrations (see Table 1) were used to calculate the concentrations of the ingredients in the test preparations. The test

preparations consisted of ingredients which are routinely used in the pharmacy and could be tested with the validated analytical methods in the contract laboratory. The methods were validated in the contract lab to be appropriate for parenteral nutrition products based on the current Ph. Eur. and GMP standards. Prior to the measurements the analytical methods were validated by the contract lab.

The concentrations of the individual ingredients were determined by a validated HPLC assay (N-Acetyl-L-tyrosine, glucose) and titration (titration with silver nitrate for sodium chloride and titration with EDTA for magnesium aspartate). The average concentration of each ingredient and pumped volume was calculated based on the 9 test preparations A, B and C each. The ratio of the delivered concentrations to the expected concentrations were calculated as percentage. Accuracy of pumping was determined as the deviation of the mean of the delivered concentration from the expected concentration for each ingredient in each test preparation in percent (according to [6]). Precision and intermediate precision was determined with the relative standard deviations with the intra-series variance and the sum of the intra- and the inter-series variances, respectively.

Additional tests for Out of specification results

In the case an ingredient was not delivered within the accuracy range of 5% the questionable sample was planned to be re-tested in a second external laboratory using flame atomic absorption spectroscopy for quantitative measurement of the metal ions. If the out of specification results were confirmed, the settings of the ACD such as the flow factors pertaining to the ingredient out

of specification had to be reevaluated. If a flow factor had to be reset (see paragraph Flow Factor Settings above), additional test preparations had to be compounded. This was the case for the NaCl solution as source ingredient. Additional test preparations were scheduled. Test preparation D contained 3 mL of NaCl 5.85% solution and 97 mL of water and test preparation E consisted of 12 mL NaCl 5.85% solution and 388 mL water. To obtain comparable results, the same concentration as in test preparation A and B were chosen.

Results

Test preparations were accepted within the range of $\pm 3\%$ deviation of the total nominal weight. All the test preparations fulfilled this requirement according to the internal gravimetric verification of the EM2400.

The ratio of the delivered concentrations to the expected concentrations as percentage for each ingredient in each test preparation A-C is shown in Figure 2. The delivered concentration of glucose succeeded the accuracy limit of 105% in test preparation C. The delivered concentration of NaCl went considerably below the lower limit of 95% in each type of test preparation.

The accuracy, precision and intermediate precision for the concentrations of the four ingredients pumped with the EM2400 are shown in Table 4 for test preparation A, B, and C. The three parameters were in most cases below ($\pm 3\%$) independent from the type of ingredient and volume.

The accuracy for the glucose concentrations was about $\pm 1\%$ in test preparation A and B, but was out of specification in test preparation C with an accuracy of 9.76%. However, the intermediate precision was 0.77% in preparation C.

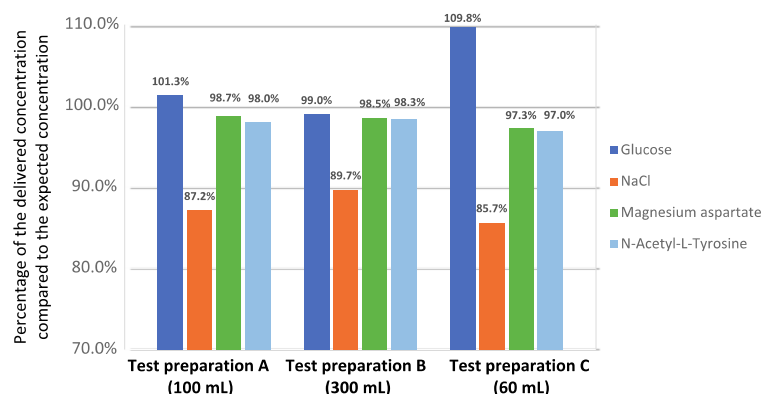


Figure 2: Percentage of the delivered concentration compared to the expected concentration of each ingredient. (mean of $n=9$ for each test preparation).

Table 4: Results of the process monitoring for the 3 test preparations A-C prepared in triplicate on 3 consecutive days (n = 9 for each test preparation) with the EM2400.

Test Preparation	A (100 mL)			B (300 mL)			C (60 mL)			Sodium Chloride			Magnesium Aspartate			N-Acetyl-Tyrosine		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Expected Volume [mL]	17.1	51.4	4.3	3	9	1.5	1	3	0.5	30	90	15						
Expected Concentration	120.33 g/L	120.57 g/L	50.40 g/L	31.13 mmol/L	31.13 mmol/L	25.94 mmol/L	5.00 mmol/L	5.00 mmol/L	4.17 mmol/L	5.00 mmol/L	1.58 g/L	1.32 g/L						
Accuracy [%]	1.29	-1.03	9.76	-12.85	-10.31	-14.35	-1.29	-1.46	-2.69	-1.96	-1.66	-3.04						
Precision [%]	0.50	0.19	0.44	2.09	1.79	34.32	0.61	0.22	0.76	0.17	0.25	0.23						
Intermediate Precision [%]	1.16	0.72	0.77	4.58	2.34	33.76	0.85	0.47	1.97	1.48	1.50	1.15						

Note: Red numbers are out of specifications.

The accuracy of the NaCl concentration varied between -10.31% (test preparation B) and -14.35% (test preparation C) compared to the expected concentration and was thereby far out of specification. The intermediate precision amounted to 2.34% for test preparation B, 4.58% for test preparation A and 33.76% for test preparation C. The out of specification sodium concentrations were confirmed using flame atomic spectroscopy (Biochem GmbH, Karlsruhe, Germany). Therefore, we assumed a technical problem specific to the port in the valve assembly of the EM2400 which delivers NaCl. After resetting the flow factor for the NaCl solution, the delivery revealed acceptable accuracy. Because different flow factors are set for ingredients delivered at volumes ≤ 10 mL and >10 mL, two types of further test preparations were prepared (n=9) and the chloride concentrations were titrated. With an accuracy of -4.04% for test preparation D and 1.69% for test preparation E the adjustment of the flow factors led to NaCl concentrations in the PN products delivered within the predefined accuracy limits. The intermediate precision for test preparation D amounted to 0.40% (n=9 on 3 consecutive days). Intermediate precision for test preparation E amounted to 2.03% (n=9 on 3 consecutive days).

Discussion

PN mixtures are often aseptically prepared by hospital pharmacies using automated compounding devices like the Baxter EM2400. ACDs like the Baxter EM2400 are qualified by the manufacturer by conducting a design qualification (DQ) which documents that the design and purpose of the device are suitable. When the device is installed in the pharmacy department installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ) are conducted. Thereby it is documented that the device was installed based on the manufacturer's recommendations and operates within the established specifications [11]. Ongoing quality assurance measures for assessing the performance of the compounder in daily practice are to be specified and implemented in the pharmacy department. Process monitoring for proper function, accuracy and precision are compulsory to ensure the correct delivery of ingredients when compounding PN with an ACD [6]. We designed three different test PN mixtures to be prepared on three consecutive days and planned a quantitative analysis of the ingredients as accuracy monitoring for the Baxter EM2400. Test preparations were designed to simulate typical PN preparations while also covering upper and lower operation limits of the Baxter EM2400.

The target ingredients were similar in density except for the Glucose 70% solution which is also highly viscous. Although Glucose 70% is not widely used in hospital pharmacies when preparing PN with an ACD it might be appropriate in specific settings, e. g. in pharmacies with the primary focus on individual PN for neonates. Using a glucose solution with a lower concentration as source ingredient would lead to volumes which would be too high for the needs of some of the extremely premature neonates. Glucose 70% has a density of 1.26 g/cm^3 . At very low volumes the accuracy of delivery of such viscous solutions can be affected. Therefore, Baxter does not recommend the use of Glucose 70%. The decreased accuracy in test preparation C can be due to the high viscosity of the ingredient. After discussing the issue with Baxter, it was decided to lower the speed of the Glucose 70% delivery to improve the accuracy. Weight-based checks confirmed the improved accuracy. In general, increased care should be taken when ingredients with high viscosities are used for compounding. This information about delivery speed adjustments for other ingredients with high viscosities should be made available in the documents provided by the manufacturer and taken into consideration during installation.

Nevertheless, the ingredients, except NaCl 5.85% solution, were delivered accurate within the $\pm 5\%$ limit from the expected concentration, which shows an appropriate delivery from the Baxter EM2400. We were not able to explain the distinct deviation of the NaCl concentration in the test preparations A, B and C or the extremely high intermediate precision of the NaCl concentration in test preparation C. The variation in NaCl for test preparation C does not correlate with the delivery of small volumes taking the accuracy and intermediate precision of the other ingredients such as MgAsp into consideration. Therefore, an issue which specifically affected the NaCl delivery was expected. The study was scheduled to be conducted with the initial flow factors settings before the next re-evaluation took place. However, since other possible errors were ruled out it was decided to re-evaluate the flow factors prior. Only the adjustment of the flow factors allowed for NaCl 5.85% solution to accurately be delivered. This shows the need for ongoing process monitoring and possibly flow factor adjustments when necessary. In this case only the NaCl port was affected and required adjustments. Adjustments could, however, be necessary for other ingredients in the future. Therefore, it is necessary to test each ingredient and port used. The ingredients in this study were limited to the validated methods of the external lab. The observed fluctuations prove, however, that it is necessary to test every ingredient especially critical ingredients

such as potassium chloride [12]. It is known, that variations between source product batches and changes over time can lead to differences in the delivery of the ingredients. Consequently, Baxter recommends re-evaluating the flow factors at least every six months even when the ingredients remain the same.

Moreover, based on the study results it is highly recommended to conduct ongoing process monitoring for the delivery of each ingredient or at least the critical ones like potassium regularly [12]. This is especially true when preparation is done on a patient individual basis and not batch-wise. In the latter case the amounts of the ingredients are usually analyzed during end-product testing before releasing the batch. In the case of patient-individual PN compounding a dummy product containing a defined amount of each ingredient could be prepared. However, chemical analysis of each ingredient is not feasible in daily practice as process monitoring for the ACD, especially when the tests have to be assigned to an external lab. This agrees with a past accuracy study of older ACD models which also discussed the limitations of this method [8]. There is a need for a more efficient method for process monitoring to be implemented and conducted on a preassigned regular basis. Planning of the test preparations in this study was originally intended to simulate typical PN products for neonates and to deliver typical amounts of ingredients with the ACD. However, it has now been concluded that it would be more useful to focus on the operating limits of the device taking the different flow factors into consideration.

Further evaluation will focus on the measurement of volumes delivered by the device for each ingredient. The performance qualification of two ACDs conducted by Hennache et al. analyzed the delivered volume by weighing the delivered product in a volumetric flask [9]. With the Baxter EM2400 it is not possible to measure the volumes or weights of each delivered ingredient because of technical reasons. One way to measure the delivered volume is measuring the remaining volume in the source product containers. This can be done by weighing the source product containers before and after pumping of a defined volume and calculating the removed volume based on the density. This type of process monitoring is less time-consuming and more cost-efficient than chemical analysis. A future study will be conducted to test the feasibility of this method and to make a proposal for ongoing process monitoring of the Baxter EM2400 in a hospital pharmacy setting.

Finally, continuous support of the compounder should be a part of the contractual agreement with the ACD manufacturer [1]. The performance requirements and

the responsibilities of the ACD manufacturer and the pharmacy department should also cover quality assurance and be conducted cooperatively. Today, the EM2400 user is dependent on the Baxter work sheet when checking and setting the flow factors, which should be made more transparent to the user.

Conclusion

The study showed that the Baxter EM2400 can accurately deliver different amounts of ingredients while adjustments for individual ingredients may be necessary to obtain proper performance. The inaccurate delivery of one ingredient highlights the importance of ongoing quality assurance measures. Results must be used for corrective actions. Deviations caused by specific parameters such as highly viscous source products like Glucose 70% can be detected and problem solving adjustments elaborated with the ACD manufacturer. Solutions to such issues obtained during quality performance measurements should be made available by the ACD manufacturer to all customers in the official documents of the ACD. Close cooperation of the pharmacy department with the ACD manufacturer regarding continuous monitoring of the proper performance of the ACD should be contractually agreed in order to ensure product quality and the safety of the patient at all times.

Pharmacy departments must be aware of the responsibility for initial and ongoing measures of performance of the ACD and should implement a systematic monitoring plan. Simulating the preparation of actual PN products and quantitative analysis of the ingredients proved to be suboptimal. For ongoing process monitoring the method is too complex and too costly. More feasible methods for process monitoring of compounding parenteral nutrition with the EM2400 are to be evaluated.

Conflict of interest statement: Chelsey Collins has received samples of products from B.Braun, Baxter International, Fresenius Kabi, Serag Wiesner and Codan to conduct workshops on the preparation of parenteral nutrition. Her research is financed through research funds from the University Medical Clinic in Mainz. Part of the research funding was provided by Fresenius Kabi as a grant to support research in the field of parenteral nutrition. She received financial support through B.Braun in the form of a scholarship to attend the Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. The author also

received compensation from ADKA and LAK Rhineland-Palatinate for presenting as a speaker and from Baxter International for participating in advisory boards. The author confirms that the content and conclusion of this study was not affected by the support of any company. The journal's publication ethics and publication malpractice statement available at the journal's website was read and it is hereby confirmed that the authors comply with all its parts applicable to the present scientific work.

References

1. ASHP Council on Professional Affairs. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1343–1348.
2. Dickson LB, Somani SM, Herrmann G, Abramowitz PW. Automated compounder for adding ingredients to parenteral nutrient base solutions. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:678–682.
3. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005;14:93–98.
4. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Document PE 010–4, Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Geneva (CH): PIC/S, 2014:1–56.
5. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, 9th ed. Strasbourg (FR): Council of Europe, 2016.
6. United States Pharmacopeial Convention. <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations. Rockville (US): The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37 – NF 32), 2014:567–610.
7. Johnson R, Coles BJ, Tribble DA. Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1503–1507.
8. Crill CM, Hak EB, Helms RA Accuracy of parenteral nutrition solutions compounded with automated systems and by hand. *Am J Health Syst Pharm* 2005;15:2345–2348.
9. Hennache T, Clabaut G, Mustapha L, J-M D, Marçon F Performance qualification of two processor-controlled dosing pumps for the production of mixed infusion solutions in a closed system. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2016;1:29–35.
10. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R Group PNGW. 1. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) and the european society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN), supported by the european society of paediatric research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S1–S4.
11. European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. *EU Guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use annex 15: Qualification and validation.* Brussels: (BE): Eudralex, vol. 4, 2015:16.
12. Driscoll DF. Delivery of nutritional therapy: Quality assurance of automated compounding devices. *Nutrition* 1996;12:651–652.

Bionotes



Chelsey Collins
Pharmacy Department, Medical Center of
Johannes Gutenberg-University,
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany,
chelsey.collins@unimedizin-mainz.de

Chelsey Collins studied Pharmacy at Philipps-University in Marburg, Germany. She completed her Diploma of Pharmacy at the Martin-Luther University in Halle, Germany. She is currently preparing her PhD thesis at the Pharmacy Department of the University Medical Center, Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany on "Analysis of the critical steps in the preparation of PN and evaluation of possible optimization methods". Her research interests include the aseptic preparation of parenteral nutrition with an automated compounding device and methods to assure the quality of the compounded products.



Irene Krämer
Pharmacy Department, Medical Center of
Johannes Gutenberg-University,
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany,
irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

Irene Krämer is currently Director of the Pharmacy Department, University Medical Center, Johannes Gutenberg-University Hospital, Mainz and is also a Professor for clinical pharmacy at the Pharmacy School of Johannes Gutenberg-University. She completed her postdoctoral thesis in Pharmaceutical Technology entitled: Development, quality assurance, and optimization of ready-to-use parenteral solutions in the integrated cancer care concept. Her special interests include oncology pharmacy, infectious diseases and aseptic drug preparation. She is doing research projects in the field of physicochemical and microbiological stability of cytotoxic drugs, compatibility of admixtures of nebulizer solutions and monitoring of medication compliance.

5.2. Prozesskontrollen für den Baxter Compounder Exactamix EM2400: die subtraktive Massenmethode als praktikable und kostengünstige Methode zur Kontrolle der Dosiergenauigkeit bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung in der Krankenhausapotheke

Da sich die Prüfung der Dosiergenauigkeit des EM2400 mithilfe von Gehaltsbestimmungen als nicht effizient erwiesen hatte, wurde eine alternative Methode geprüft. Anhand von den Massenunterschieden der Ausgangsbehältnisse vor und nach dem Pumpen wurde die Dosiergenauigkeit der einzelnen Bestandteile geprüft. Dazu wurde eine Testrezeptur entwickelt, die ein festgelegtes Volumen von jeder Ausgangslösung enthielt. Die Methode wurde zunächst auf Zuverlässigkeit und dann im Rahmen eines Eingangsmonitorings und Routine-monitorings auf Praxistauglichkeit geprüft.

Chelsey Collins und Irene Krämer, Mainz

Manuskript verfasst September 2017 für die Krankenhauspharmazie

Prozesskontrollen für den Baxter Compounder Exactamix EM2400: die subtraktive Massenmethode als praktikable und kostengünstige Methode zur Kontrolle der Dosiergenauigkeit bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung in der Krankenhausapotheke

Chelsey Collins

Irene Krämer

Apotheke der Universitätsmedizin Mainz

Korrespondenz:

Chelsey Collins, Prof. Dr. Irene Krämer
Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
chelsey.collins@unimedizin-mainz.de

Prozesskontrollen für den Baxter Compounder Exactamix EM2400: die subtraktive Massenmethode als praktikable und kostengünstige Methode zur Kontrolle der Dosiergenauigkeit bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung in der Krankenhausapotheke

**Chelsey Collins, Prof. Dr. Irene Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr.1, 55131 Mainz**

Abstract

Die aseptische Herstellung von Mischinfusion zur parenteralen Ernährung wird in vielen Krankenhausapotheken (teil)automatisiert mit Mischinfusionsgeräten (Compounder) durchgeführt. Deren Dosiergenauigkeit muss insbesondere bei rezepturmäßiger Herstellung durch Prozesskontrollen gesichert werden. Während bei defekturem Herstellungsprozess die Gehaltsbestimmung der Produkte auch als Prozesskontrolle genutzt werden kann, ist diese bei rezepturmäßiger Herstellung zu aufwendig und kostenintensiv. Zur Prozesskontrolle können die dosierten Volumina oder Mengen der Ausgangslösungen gemessen werden. Für den Baxter Compounder Exactamix EM2400 kommt nur die subtraktive Massenmethode der Ausgangslösungen als Messmethode in Frage. Die Praktikabilität und Zuverlässigkeit der Methode wurde mit einer Testrezeptur geprüft. Als Grenze für die Dosiergenauigkeit wurde eine maximale Abweichung von $\pm 5\%$ des Nennvolumens für alle Volumina festgelegt. Die Methode wurde als Eingangs- und Routinemonitoring eingesetzt und evaluiert. Die Methode erwies sich praktikabel und zuverlässig. Die Dosiergenauigkeit des Baxter Compounder Exactamix EM2400 war innerhalb der festgelegten Grenze. Mithilfe dieser Methode kann eine Überprüfung der Dosiergenauigkeit in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt werden.

Compounder, Parenterale Ernährung, aseptische Herstellung, Prozesskontrollen

Hintergrund

Die Zubereitung von Mischinfusionslösungen zur parenteralen Ernährung ist ein komplexer, aseptisch durchzuführender Prozess, der in immer mehr Krankenhausapotheken automatisiert wird. Dafür werden Compounder (automated compounding device, ACD) eingesetzt, die die einzelnen Ausgangslösungen der parenteralen Ernährung (PN) automatisch dosieren und in das Primärbehältnis befördern. Die Nutzung eines ACD ist sicherer und effizienter als die manuelle Herstellung. [1] Es muss jedoch regelmäßig überprüft werden, ob die korrekte Funktion des ACD gewährleistet ist. Nach §35 der Apothekenbetriebsordnung muss zur Qualitätssicherung die Ausrüstung vor der erstmaligen Inbetriebnahme qualifiziert werden.

Prozesse und Systeme, die die Produktqualität beeinflussen, müssen bei der Implementierung aber auch fortlaufend überprüft werden. [2] Hierzu gehört bei der aseptischen Zubereitung von PN-Mischinfusionslösungen nicht nur eine mikrobiologische Überprüfung, sondern auch Prozesskontrollen für die regelmäßige Überprüfung der Genauigkeit der vom ACD dosierten Volumen der Ausgangslösungen.

Dosiergenauigkeit

Einzelne ACD haben zusätzliche Prüfsysteme integriert, die die Gesamtmenge des hergestellten Produktes prüfen. Der ACD Exactamix EM2400 (EM2400) von Baxter besitzt eine integrierte Waage, die das Ist-Gewicht der volumetrisch dosierten Ausgangslösungen am Ende des Pumpvorgangs mit dem theoretisch berechneten Sollgewicht vergleicht. Die Waage wird mit Wasser für Injektionszwecke als Referenz kalibriert. Das theoretische Gewicht wird mit der Formel \sum (Volumen der Ausgangslösung x relative Dichte der Ausgangslösung) automatisch errechnet. Bei einer Abweichung von mehr als 3% wird der Anwender gewarnt, dass die gepumpte Masse von der erwarteten Masse abweicht. Diese Warngrenze kann auch vom Anwender individuell eingestellt werden. Die gravimetrische Prüfung wird nach dem Pumpen von dem fertigen Produkt durchgeführt. Zusätzlich wird die Prüfung bei den einzelnen Komponenten während der Zubereitung durchgeführt, wenn das zu pumpende Volumen mehr als 100 mL beträgt. Bei der Zubereitung von Mischinfusionslösungen für pädiatrische Patienten stellen zu pumpende Volumina von über 100 mL der Ausgangslösung eher eine Ausnahme dar.

Nach § 35 Apothekenbetriebsordnung soll im Rahmen des Qualitätsmanagements die korrekte Funktion des ACD in regelmäßigen Abständen geprüft werden. Allerdings werden in den für die Apotheken gültigen deutschen Regelwerken keine genaueren Angaben dazu gemacht. In der USP Monographie <797>, werden Methoden für die Überprüfung der Dosiergenauigkeit eines ACD beschrieben. [8] Das gewählte Verfahren muss geeignet sein, um die ausreichende Dosiergenauigkeit von den einzelnen Ausgangslösungen nachzuweisen. Dies kann laut der USP-Monographie durch Prüfung des Gehalts der einzelnen Komponenten in einem fertigen PN-Produkt erfolgen. Die dazu notwendigen Analysemethoden, z.B. für Aminosäuren-, Glucose- oder Ionen-Bestimmungen stehen in der Krankenhausapotheke in der Regel nicht zur Verfügung. In den Klinischen Laboratorien der Krankenhäuser sind die Messmethoden auf Untersuchungen in biologischen Matrices und physiologische Konzentrationen ausgelegt. [8] Zur Gehaltsbestimmung kooperieren manche zubereitenden Apotheken daher mit externen Laboratorien, die nach Arzneibuchmethoden die Gehaltsbestimmungen durchführen. Nach dieser Methode wurde die Dosiergenauigkeit des EM2400 unter Zubereitung von definierten Testprodukten mit vier verschiedenen Ausgangslösungen unter-

sucht. Ein Testprodukt simulierte eine Mischlösung für pädiatrische Patienten entsprechend den ESPEN/ESPGHAN Leitlinien beinhalteten Mengen. Die weiteren Testprodukte beinhalteten jeweils sehr kleine und große Volumina der Ausgangslösungen, um obere und untere Funktionsgrenzen des ACD zu prüfen. Ältere Studien testeten ACD, die nicht mehr auf dem Markt sind, ebenfalls mit der Methode der Gehaltsbestimmung. Doch diese Art der Prüfung und die Zusammenarbeit mit einem externen Labor zeigte sich als logistisch aufwendig und kostenintensiv. [3, 4, 7] Es konnten auch nicht die Konzentrationen aller Ausgangslösungen mit den externen Messungen bestimmt werden. Für eine routinemäßige, engmaschige Prüfung der Dosiergenauigkeit des ACD war die Methode daher nicht geeignet.

Eine weitere Methode der USP <797> prüft die Genauigkeit des gepumpten Volumens anhand von Wasser als Referenzlösung. Ein bestimmtes Volumen von Wasser für Injektionszwecke wird von dem ACD in einem geeigneten Messzylinder gefördert und das gepumpte Volumen wird anhand der Graduierung überprüft. Jedoch kann bei dem EM 2400 von dem korrekt dosierten Volumen an Wasser nicht zwangsläufig auf die Dosiergenauigkeit für jede Ausgangslösung rückgeschlossen werden. Die volumenbasierte Dosierung erfolgt über das Pumpensegment einer Peristaltikpumpe, die mit Wasser kalibriert wird. Für jede Ausgangslösung ist ein Fließfaktor eingestellt der u.a. von der Dichte sowie der Art und dem Volumen der Ausgangslösung abhängig ist. Es ist daher eine Bestimmung der Dosiergenauigkeit der einzelnen Ausgangslösungen notwendig.

Als dritte Methode wird eine gravimetrische Methode beschrieben. Ein bestimmtes Volumen einer Ausgangslösung wird in ein Gefäß gepumpt und die Masse wird bestimmt. Mithilfe von der Dichte wird das tatsächlich gepumpte Volumen überprüft. Eine Studie von Hennache et al. nutzte diese Methode, um die Dosiergenauigkeit verschiedener Ausgangslösungen zu messen. [6] Diese Methode ist jedoch für den EM2400 nicht anwendbar, da die dosierten Ausgangslösungen nicht direkt in ein Messgefäß gepumpt werden können. Die Ausgangslösungen können nur dosiert und gepumpt werden, wenn ein Beutel als Primärbehältnis über den integrierten Befüllschlauch konnektiert ist.

Um dennoch für den EM2400 die Genauigkeit der dosierten Menge einer Ausgangslösung regelhaft überprüfen zu können, wurde in der Apotheke der Universitätsmedizin in Mainz eine alternative Methode getestet. Die Behältnisse der Ausgangslösungen wurden vor und nach dem Pumpen von einem bestimmten Volumen gewogen und die Dosiergenauigkeit anhand der Massenunterschiede ermittelt. Die vom Hersteller Baxter angegebene Dosiergenauigkeit des EM2400 beträgt für die Abfüllmenge 0,4 mL 7,5%, für 1 mL 6% und für >10 mL 5%.

In den amerikanischen Leitlinien ‚Guidelines on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures‘ der American Association for

Health System Pharmacists, wird eine Dosiergenauigkeit von $\pm 5\%$ des Nenngehalts vorgeschrieben. [1]

Methode

Gerätebeschreibung Exactamix EM2400

Der EM2400 ist ein sogenannter Mikro- und Makrocompounder. Das bedeutet, dass bei diesem ACD Volumina ab 0,5 mL und bis zu 5000 mL dosiert werden können. Bis zu 24 Ausgangslösungen können an den ACD angeschlossen werden. Dosiert wird mithilfe eines Laufrads, welches sich dreht und die Flüssigkeit durch einen Schlauch in den Mischbeutel fördert. Bei jeder Umdrehung wird eine konstante Menge an Flüssigkeit gepumpt. Eine eingebaute Waage vergleicht das Gewicht der Lösung mit dem Sollgewicht am Ende des Pumpvorganges für ein Produkt oder auch während des Pumpens, wenn von einer Ausgangslösung mehr als 100 mL gepumpt werden.

Weitere Materialien

Die Dosiergenauigkeit des EM2400 wurde bestimmt für acht Ausgangslösungen, die auch für die tägliche Zubereitung von PN in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz verwendet werden (s. Tabelle 1).

Tabelle 1 Ausgangslösungen, die für die Zubereitung von PN in der Apotheke der Universitätsmedizin in Mainz eingesetzt werden.

Ausgangslösung	Hersteller	Behälter	Dichte [g/cm ³]
Calciumgluconat 10%	Serag Wiessner	100 mL Plastikflasche	1,04
Natriumchlorid 5.85%	Serag Wiessner	250 mL Glasflasche	1,04
Natriumglycerophosphat	Serag Wiessner	100 mL Plastikflasche	1,14
Kaliumchlorid 7,45%	Serag Wiessner	250 mL Glasflasche	1,04
Magnesiumaspartat 0.5 M	Serag Wiessner	100 mL Plastikflasche	1,08
Unizink	Köhler Pharma	In 50 mL Perfusorspritze	0,997
Glucose 70%	B.Braun	500 mL Glasflasche	1,26
Aminoven infant 10%	Fresenius Kabi	1000 mL Glasflasche	1,03

Für die Messungen wurde eine gültig geeichte, externe Waage (Sartorius Typ: LC4801POCEMS Seriennummer: 50105921 Baujahr 1995, Messbereich 0,5 g – 4800 g) verwendet. Die Waage wurde wischdesinfiziert und unter der Werkbank am ACD aufgestellt und kalibriert. Um Schwankungen der Waage durch die starke Luftströmung zu reduzieren, wurde der Laminar-Air-Strom für die Zeit der Messung ausgeschaltet.

Die Eignung der Waage für die Differenzmessung in dem Messbereich und unter den Bedingungen im Reinraum wurde verifiziert.

Bestimmung der Dosiergenauigkeit

Der EM2400 wurde entsprechend der routinemäßigen Herstellung der Mischinfusionslösungen eingerichtet. Die Ausgangslösungen wurden entsprechend dem routinemäßigen Betrieb den Ports der Mischkassette zugeordnet. Die jeweiligen Zuleitungen wurden mit den Ausgangslösungen befüllt und gespült. Für jede der Ausgangslösungen aus Tab. 1 wurde die Dosiergenauigkeit geprüft. Hierzu wurde eine Testrezeptur in das System einprogrammiert, die ein bestimmtes übliches Volumen jeder Ausgangslösung enthält. Zusätzlich wurden 30 mL Wasser für Injektionszwecke als Spüllösung für die Testrezeptur verwendet.

(Tabelle 2)

Tabelle 2 Zusammensetzung der Testrezeptur. Das Volumen multipliziert mit der Dichte der jeweiligen Ausgangslösung ergibt die theoretische Masse.

Ausgangslösung	Dichte [g/cm ³]	Volumen [mL]	Theoretische Masse [g]
Calciumgluconat 10%	1,04	5	5,20
Natriumchlorid 5.85%	1,04	5	5,20
Natriumglycerophosphat	1,14	5	5,70
Kaliumchlorid 7,45%	1,04	5	5,20
Magnesiumaspartat 0.5 M	1,08	5	5,40
Unizink	0,997	5	4,99
Glucose 70%	1,26	20	25,20
Aminoven infant 10%	1,03	40	41,20
Wasser für Injektionszwecke	1,00	30	Spüllösung und Referenz für die Kalibrierung des EM2400

Zunächst wurde jede Ausgangslösung einzeln gewogen und das Ausgangsgewicht wurde dokumentiert. Hierzu wurden die Behältnisse in der Reihenfolge der Belegung am ACD jeweils abgehängt, vorsichtig von der Leitung diskonnektiert, gewogen und anschließend wieder konnektiert. Dann wurde die Testrezeptur automatisch gepumpt. Nach Beendigung des Mischvorgangs wurden die Behältnisse der Ausgangslösungen erneut diskonnektiert und das Gewicht bestimmt. Jede Messung erfolgte 3-fach und der Mittelwert wurde gebildet. Die mittlere Masse nach dem Pumpen wurde von der Ausgangsmasse subtrahiert. Die Differenz wurde als tatsächlich dosierte Masse angenommen und die Dosiergenauigkeit als Abweichung von der theoretischen Masse ermittelt. Diese wurde aus dem Sollvolumen der jeweiligen Ausgangslösung und der Dichte ermittelt. Als Grenze für die Dosiergenauigkeit wurde $\pm 5\%$ der Sollmenge festgelegt. Bei Überschreiten der zulässigen Abweichung einer der Ausgangslösungen sollte die Herstellung der Testrezeptur und die Messung wiederholt werden. Bei erneuter, nicht zulässiger Abweichung müsste eine Fehleranalyse stattfinden und Maßnahmen zur Fehlerbehebung eingeleitet werden.

Die Messung wurde im ersten Monat wöchentlich danach zwei Mal monatlich durchgeführt. Insgesamt wurden über 3 Monate 8 Messungen ausgewertet und die Ergebnisse entsprechend der zeitlichen Abfolge ausgewertet und dargestellt.

Ergebnisse

Die Dosiergenauigkeit lag für alle Ausgangslösungen bei jeder Messung innerhalb der festgelegten Grenze von $\pm 5\%$ Abweichung vom Nennvolumen. Zwischen den einzelnen Messungen sind für jede Ausgangslösung leichte Unterschiede zu erkennen, jedoch betragen die Abweichungen immer weniger als $\pm 4\%$. Folglich mussten während der Messperiode keine Testrezepturen wiederholt gemischt, keine Fehleranalyse durchgeführt und keine Maßnahmen eingeleitet werden. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 3 und die Dosiergenauigkeit des EM2400 für das Dosieren der Ausgangslösungen Calciumgluconat 10%, Natriumchlorid 5,85%, Natriumglycerophosphat, Kaliumchlorid 7,45%, Magnesiumaspartat 0,5 M, Unizink, Glucose 70% und Aminoven infant 10% für 8 Messungen als Trendanalyse graphisch dargestellt.

Tabelle 3 Ergebnisse von 8 Prüfungen der Dosiergenauigkeit mit dem Mittelwert für jede Massendifferenz (n=3), Standardabweichung (STD), relative Standardabweichung (RSD) und der Dosiergenauigkeit in Prozent. Die ersten 4 Prüfungen wurden in wöchentlichem Abstand, die nächsten 4 Messungen in 2 wöchentlichem Abstand durchgeführt.

	Calcium-gluconat	Natrium-chlorid	Natrium-glycero-phosphat	Kaliumchlorid	Magnesium-aspartat	Unizink	Glucose 70%	Aminoven infant 10%
Messung 1								
Mittelwert [g]	5.03	5.16	5.62	5.18	5.21	4.93	24.89	40.55
STD [%]	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01
RSD [%]	0.11	0.29	0.20	0.14	0.14	0.09	0.03	0.02
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	-3.35	-0.69	-1.33	-0.38	-3.52	-1.14	-1.24	-1.58
Messung 2								
Mittelwert [g]	5.22	5.17	5.50	5.03	5.24	4.95	24.84	40.81
STD [%]	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
RSD [%]	0.11	0.11	0.00	0.11	0.11	0.12	0.02	0.03
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	0.32	-0.51	-3.51	-3.21	-3.02	-0.77	-1.42	-0.95
Messung 3								
Mittelwert [g]	5.24	5.17	5.73	5.24	5.43	4.96	25.18	41.10
STD [%]	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.00	0.01
RSD [%]	0.22	0.22	0.17	0.19	0.11	0.35	0.00	0.03
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	0.71	-0.51	0.53	0.77	0.49	-0.50	-0.08	-0.23
Messung 4								
Mittelwert [g]	5.28	5.20	5.53	5.20	5.46	4.99	25.01	41.18
STD [%]	0.02	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
RSD [%]	0.29	0.51	0.36	0.11	0.21	0.23	0.07	0.01
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	1.60	0.00	-2.98	-0.06	1.17	0.17	-0.75	-0.04
Messung 5								
Mittelwert [g]	5.27	5.25	5.73	5.27	5.50	4.97	25.12	41.29
STD [%]	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
RSD [%]	0.29	0.19	0.10	0.19	0.21	0.12	0.02	0.01
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	1.41	0.96	0.58	1.35	1.91	-0.23	-0.30	0.21
Messung 6								
Mittelwert [g]	5.23	5.21	5.57	5.27	5.38	5.02	24.94	41.03
STD [%]	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01
RSD [%]	0.19	0.11	0.10	0.11	0.28	0.20	0.06	0.03
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	0.58	0.26	-2.22	1.28	-0.43	0.70	-1.04	-0.40
Messung 7								
Mittelwert [g]	5.21	5.15	5.66	5.21	5.40	4.98	24.35	40.79
STD [%]	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
RSD [%]	0.19	0.22	0.18	0.11	0.19	0.12	0.05	0.01
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	0.19	-0.90	-0.70	0.26	0.00	-0.17	-3.36	-0.99
Messung 8								
Mittelwert [g]	5.17	5.18	5.66	5.22	5.40	4.98	24.85	40.92
STD [%]	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
RSD [%]	0.30	0.11	0.10	0.19	0.11	0.12	0.08	0.02
Solldifferenz [g]	5.20	5.20	5.70	5.20	5.40	4.99	25.20	41.20
Genauigkeit [%]	-0.51	-0.45	-0.76	0.38	0.06	-0.03	-1.39	-0.68

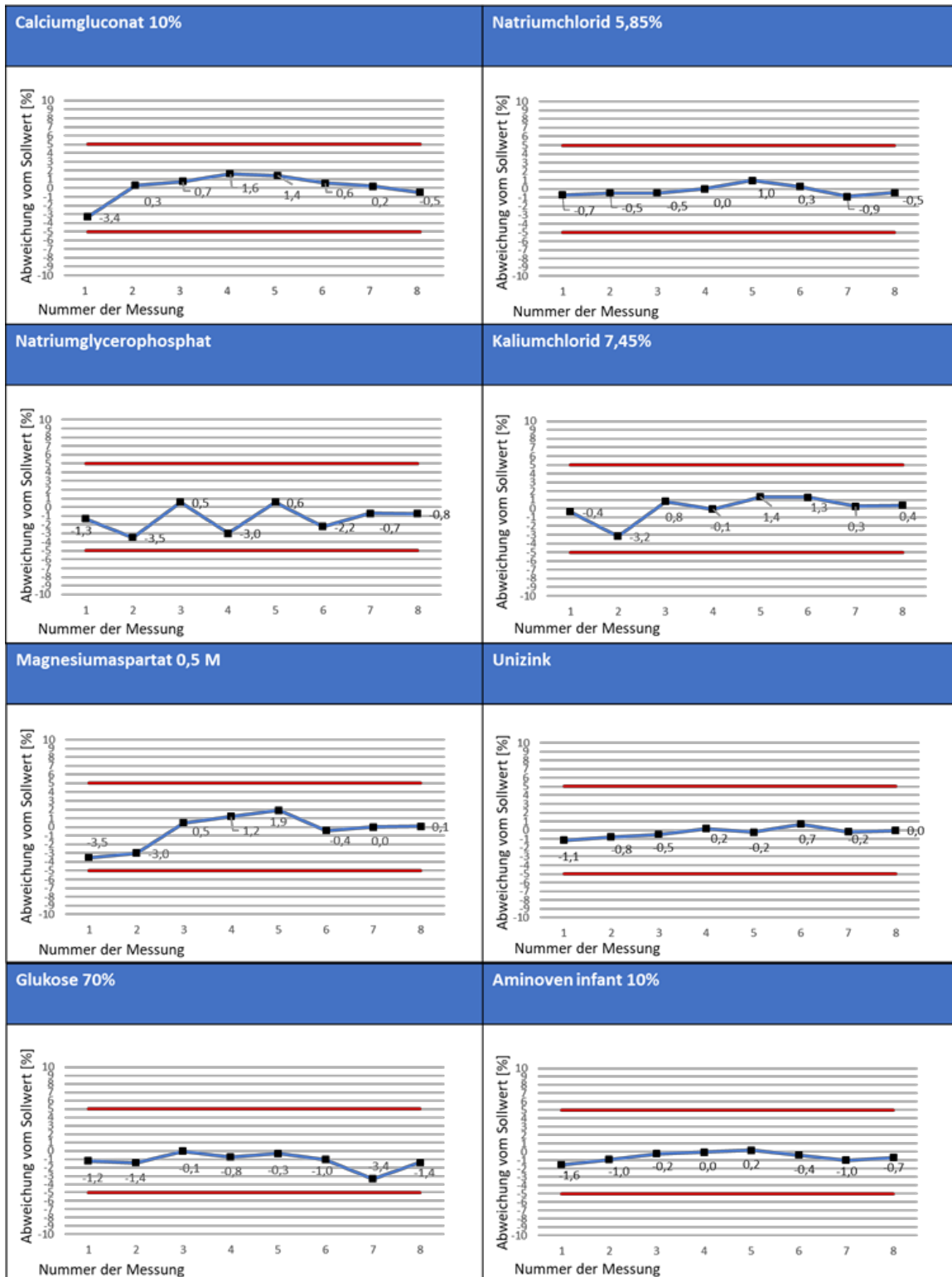


Abbildung 1 Dosiergenauigkeit des EM2400 für die einzelnen Ausgangslösungen für jede Prüfung entsprechend der zeitlichen Abfolge über 3 Monate. Die Grenzen der zulässigen Abweichung von +5% und -5% des Sollvolumens sind in Rot dargestellt.

Diskussion

Die Methode der Prozesskontrolle erwies sich als praktikabel, mit vertretbarem Zeit- und Kostenaufwand durchführbar und als zuverlässig. Die Dosiergenauigkeit lag zu jedem Zeitpunkt innerhalb der festgelegten Grenze von $\pm 5\%$ des Nennvolumens für alle Ausgangslösungen. Damit war die sichere Dosierung von PN für die Versorgung von Patienten gewährleistet. Die Schwankungen der Dosiergenauigkeit können durch Faktoren, wie die Beschaffenheit der Einmalartikel des ACDs oder der Umgebungstemperatur bedingt sein. Leichte Temperaturschwankungen können trotz Klimatisierung nicht ausgeschlossen werden. Temperaturabhängige Änderungen in der Dosiergenauigkeit machen sich besonders stark bei der Ausgangslösung Glukose 70% bemerkbar. So wurde bei Glukose 70% bei Messung 6 bzw. 7 eine Dosiergenauigkeit von $-1,0\%$ bzw. $-3,4\%$ gemessen. Mit einer Dichte von $1,26 \text{ g/cm}^3$ ist die Lösung sehr viskös und die Dichte stark temperaturabhängig.

Je kleiner das Sollvolumen der Ausgangslösungen ist, desto größere Abweichungen wurden festgestellt. Dies entspricht den Angaben des Geräteherstellers, der für Volumen zwischen 1 und 10 ml eine Dosiergenauigkeit von $\pm 6\%$ angibt. Für das Sollvolumen von 5 ml wurden in unseren Prüfungen Abweichungen von $\pm 4\%$ gefunden. Die größeren Schwankungen bei Natriumglycerophosphatlösung könnten eventuell auch durch die höhere Dichte und Temperatureinflüsse bedingt sein. Die unterschiedlichen Abweichungen in der zeitlichen Abfolge zeigen jedoch die Notwendigkeit von fortlaufenden Kontrollen. Mithilfe von regelmäßigen Prozesskontrollen und Trendanalysen lassen sich die Abweichungen über einen längeren Zeitraum betrachten und systematische Veränderungen, die dazu führen können, dass die Dosiergenauigkeit unzulässig abweicht, rechtzeitig erkennen und Maßnahmen einleiten.

Die Gehaltsbestimmung der einzelnen Bestandteile der Mischinfusion als Kontrolle der Dosiergenauigkeit hat verschiedene Nachteile. So können Abweichungen auch durch inhomogene Proben nach nicht ausreichender Mischung verursacht sein. [3, 4, 7] Die analytischen Methoden müssen zur Verfügung stehen und aufwendig validiert werden. Die Laboratorien für klinische Chemie der Krankenhäuser haben für einige der Analyten Messmethoden etabliert, doch sind diese für Untersuchungen in biologischen Matrices und physiologische Konzentrationen validiert und nicht ohne weiteres für Gehaltsbestimmungen von PN geeignet.

Ein weiterer Nachteil der Gehaltsbestimmung ist auch der logistische Aufwand bei Kooperation mit einem externen Labor. Im Unterschied zu einer Gehaltsbestimmung können die Ergebnisse bei der hier beschriebenen Methode unmittelbar bewertet und genutzt werden.

Monitoringplan

Da die Dosiergenauigkeit des EM2400 für jede Ausgangslösung spezifisch eingestellt wird, ist es wichtig, die Ausgangslösungen nicht zu verändern und die Dosiergenauigkeit für jede Ausgangslösung regelmäßig zu überprüfen. Die amerikanischen Leitlinien empfehlen, dass eine regelmäßige Überprüfung stattfindet und die Ergebnisse regelmäßig vom verantwortlichen Apotheker ausgewertet werden. [8] Die Regelmäßigkeit der Prüfung kann in einem Monitoringplan festgelegt werden und die Ergebnisse der Prüfungen zur Trendanalyse genutzt werden. Die von uns konzipierte Testrezeptur und zeitliche Abfolge der Kontrollen können als Beispiel dienen, um Prozesskontrollen entsprechend der spezifischen Gegebenheiten in einer PN-Herstellung anzupassen.

Bevor Produkte für die Anwendung am Patienten zubereitet werden können, muss die Dosiergenauigkeit des ACDs, zusammen mit anderen Aspekten der Prozesskontrolle bestätigt werden. Für das Eingangsmonitoring der Dosiergenauigkeit bzw. die Qualifizierung des Geräts muss eine größere Zahl von Testrezepturen (z.B. 10) in kurzem zeitlichem Abstand hergestellt werden. Um Fluktuationen und Änderungen besser beurteilen zu können sollen zu Beginn des Routinemonitorings die Zeitabstände der Prüfungen geringer sein und können danach verlängert werden.

Bei eingeschränkten Zeitkapazitäten der Apotheke, ist es auch möglich verschiedene Testrezepturen zu entwickeln, die jeweils nur einen Teil der Ausgangslösungen enthalten und im Rotationsverfahren getestet werden. Als Beispiel kann in einer Rezeptur eine Hälfte der Ausgangslösungen enthalten sein und in einer zweiten Rezeptur die zweite Hälfte der Ausgangslösungen. Diese Rezepturen können abwechselnd getestet werden. Zudem können auch Testrezepturen mit unterschiedlichen Volumina der Ausgangslösungen abwechselnd getestet werden.

Bei der Zubereitung von PN ist unter pharmakologischen Aspekten die Ausgangslösung Kalium besonders kritisch, da falsche Dosierungen besonders schwerwiegende Folgen für den Patienten haben können. [5] Es ist zu empfehlen diesen Bestandteil in kürzeren Abständen zu prüfen und als Bestandteil jeder Testrezeptur vorzusehen.

Schlussfolgerung

Die substraktive Massendifferenzmethode ist zur Kontrolle der Dosiergenauigkeit des EM2400 geeignet und praktikabel. Dabei wird eine typische Testrezeptur automatisch hergestellt, für jede Ausgangslösung die Massendifferenz bestimmt und als prozentuale Abweichung vom Nennvolumen bewertet. Die Prozesskontrolle ist in regelmäßigen Abständen auf

Basis eines Monitoringplans für das Eingangs- und Routinemonitoring durchzuführen. Es ist notwendig, dass jede Krankenhausapotheke die Prozesskontrolle der Dosiergenauigkeit für den eingesetzten ACD spezifiziert.

Danksagung

Ich danke Frau Victoria Großmann für die Unterstützung bei der Messung und Auswertung der Daten.

Interessenkonflikterklärung

Chelsey Collins hat von B.Braun in Form eines ADKA Stipendiums Unterstützung für die Teilnahme an einer Tagung bekommen. Sie bekam von B.Braun, Baxter, Fresenius Kabi, Serag Wiesner und Codan Muster, um Schulungen über die Zubereitung von PN durchzuführen. Ihre Forschung wird teilfinanziert mit Forschungsgeldern der Universitätsmedizin Mainz, die von der Forschungsförderung der Firma Fresenius Kabi stammen. Außerdem hat sie Honorare für Vorträge von der ADKA und der LAK Rheinland-Pfalz erhalten und für die Teilnahme an Advisory Boards von Baxter. Die Autorin erklärt, dass der Inhalt dieser Veröffentlichung hierdurch nicht beeinflusst worden ist.

Process Monitoring of the Baxter EM2400- the subtractive Mass Method as a practical Method for verifying the Delivery of Ingredients for Parenteral Nutrition within a Hospital Pharmacy Department

Many hospital pharmacies use automated compounding devices (ACD) to automate the process of preparing parenteral nutrition (PN). The dosing accuracy of such devices must be verified especially when preparing patient individual PN. While concentration measurements of standard PN-products prepared in batches can be used as a process control, it is too time consuming and costly to conduct such measurements for patient individual PN-products. As a process control method, the actual delivered amount of each source ingredient can be determined. For the Baxter ACD Exactamix EM2400 the subtractive mass method must be used which determines the delivered amount by measuring the source containers before and after delivery of each ingredient. The feasibility and reliability of this method was evaluated with a test PN-product. The range for the dosing accuracy of each ingredient was to be within $\pm 5\%$ of the expected delivered volume. The method was evaluated as an initial process control and repeated as a routine process control method. This method proved to be simple and cost-efficient. The dosing accuracy of the Baxter Exactamix EM2400 was within the determined limit. With this method the dosing accuracy can be routinely monitored.

Automated Compounding Device, Parenteral Nutrition, Aseptic Preparation, Process Monitoring

Literatur

1. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. Developed through the ASHP Council on Professional Affairs and approved by the ASHP Board of Directors on April 27, 2000. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1343-8.
2. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO) http://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html (Zugriff am 10.07.2017).
3. Collins C, Krämer I. Evaluation of a Process Monitoring Method for Compounding Parenteral Nutrition with the Baxter EM2400 in a Hospital Pharmacy Department. *PTHP* 2017;2:107-15.
4. Crill CM, Hak EB, Helms RA. Accuracy of parenteral nutrition solutions compounded with automated systems and by hand. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:2345, 8.
5. Driscoll DF. Delivery of nutritional therapy: quality assurance of automated compounding devices. *Nutrition* 1996;12:651-2.
6. Hennache T, Clabaut G, Mustapha L, Dubaele J-M, Marçon F. Performance Qualification of Two Processor-controlled Dosing Pumps for the Production of Mixed Infusion Solutions in a Closed System. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2016;1:29-35.
7. Johnson R, Coles BJ, Tribble DA. Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1503-7.
8. United States Pharmacopeial Convention. <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations. *The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37 - NF 32)*. Rockville (US): 2014:567–610.

Verfasseranschrift

1. Chelsey Collins, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr.1, 55131 Mainz, Email: chelsey.collins@unimedizin-mainz.de
2. Prof. Dr. Irene Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr.1, 55131 Mainz

6. Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung

In der Umfrage zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken zeigte sich ein deutliches Defizit bezüglich der Auswahl und dem sach- und fachgerechten Betreiben eines ACD. Um diesen wesentlichen Prozessschritt zu verbessern, wurden Empfehlungen für den sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von parenteraler Ernährung erarbeitet. Im Rahmen eines Anwendertreffens für Mischinfusionsgeräte wurden diese Empfehlungen vorgestellt, diskutiert und per Abstimmung konsentiert. Die Empfehlungen dienen als Grundlage für den qualitätsgesicherten Einsatz von Mischinfusionsgeräten zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken und können als Vorlage für eine Leitlinie der Fachgesellschaft dienen.

Chelsey Collins, Bettina Stollhof und Irene Krämer, Mainz

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie voraussichtlich Dezember 2017

Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von parenteraler Ernährung

Chelsey Collins, Bettina Stollhof, und Irene Krämer, Mainz

In Deutschland bereiten viele Krankenhausapotheken Mischinfusionslösungen zur parenteralen Ernährung mit einem Mischinfusionsgerät zu. Aus einer 2016 durchgeführten Umfrage in deutschen Krankenhausapotheken, wurde deutlich, dass Handlungsbedarf besteht, um die Zubereitung der parenteralen Ernährung mit einem Mischinfusionsgerät sicherer und effizienter zu gestalten. Basierend auf den „Guidelines on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures“ der American Association for Health System Pharmacists, wurden Empfehlungen für den sicheren Umgang mit einem Mischinfusionsgerät erarbeitet. Dabei wurde der aktuelle Stand des Wissens und der Technik sowie die aktuellen Gesetze, Verordnungen und Leitlinien berücksichtigt. Im Rahmen eines Anwendertreffens für Mischinfusionsgeräte mit spezialisierten Apothekern und PTA aus deutschen Krankenhausapotheken wurden diese Empfehlungen vorgestellt, diskutiert, gegebenenfalls redigiert und per Abstimmung konsentiert. Die Empfehlungen sollen den Herstellern und Nutzern von Mischinfusionsgeräten als Grundlage für den qualitätsgesicherten Einsatz von Mischinfusionsgeräten zur Zubereitung von parenteraler Ernährung dienen und eine bestmögliche Versorgung der Patienten gewährleisten.



Schlüsselwörter: Parenterale Ernährung, aseptische Herstellung, Mischinfusionsgerät, Empfehlung

Krankenhauspharmazie 2018;38:x–y.

Die Herstellung von Mischinfusionslösungen für die parenterale Ernährung (PN) erfolgt in vielen Krankenhausapotheken in Deutschland mit Mischinfusionsgeräten (Automated Compounding Devices [ACD]). Ein Ziel der automatisierten Herstellung mit einem ACD ist die Reduktion der Fehlerwahrscheinlichkeit im Vergleich zur manuellen Methode. Jedoch sind auch bei Nutzung eines ACD Fehler möglich, die schwerwiegende Folgen für den Patienten haben können [1]. Nach Bekanntwerden mehrerer Fälle mit fehlerhaften Prozessen wurde in den USA eine Leitlinie für das Herstellen von PN mit einem ACD implementiert [3]. In Deutschland existieren bisher keine Leitlinien oder Empfehlungen für den Umgang mit einem ACD.

Stuserhebung zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in Deutschland

Um Informationen über den Umfang und die Art der PN-Zubereitung in deutschen Krankenhausapotheken zu er-

halten, wurde eine Online-Umfrage durchgeführt [4]. Die Stuserhebung ergab, dass 72 % der Apotheken einen ACD und etwa die Hälfte der Apotheken eine kommerzielle Herstellsoftware verwenden. Die Zufriedenheit der Anwender mit den genutzten ACD, den Verbrauchsmaterialien und Ausgangslösungen lässt zu wünschen übrig. Es wurde deutlich, dass es dringend einer Standardisierung der Prozesse bedarf, um einzelne Prozessschritte zu optimieren. Vor allem der sichere Umgang mit einem ACD und die Verantwortlichkeiten von Gerätehersteller und Nutzer müssen dringend beispielsweise als Empfehlung oder Leitlinie definiert werden. Die Empfehlungen sollen in deutschen Krankenhausapotheken eine Unterstützung bei der Implemen-

Chelsey Collins, Bettina Stollhof, Prof. Dr. Irene Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: chelsey.collins@unimedizin-mainz.de E-Mail: irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

tierung und beim Betreiben eines ACD darstellen und eine sichere Zubereitung von PN gewährleisten.

Erstellung von Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von PN

Um eine Empfehlung für den sicheren Umgang mit ACD für Deutschland zu entwerfen, wurden zuerst die aktuellen Gesetze, Verordnungen, Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland, der EU und USA zur aseptischen Herstellung von Parenteralia analysiert. In Deutschland und der EU existieren keine spezifischen Leitlinien oder sonstige regulatorische Anforderungen für den Umgang mit einem ACD bei der Zubereitung von PN. In den USA wurden die „Guidelines on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures“ im Jahr 2000 von der American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) veröffentlicht. Sie enthält wichtige Informationen zum sicheren Umgang mit einem ACD [1]. In Anlehnung an diese Leitlinie wurde jetzt in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz eine Empfehlung zum Umgang mit einem ACD für die Zubereitung von parenteraler Ernährung in Deutschland entworfen. Die Inhalte wurden dem aktuellen Stand des Wissens und der Technik angepasst sowie aktuelle gesetzliche und sonstige regulatorische Anforderungen berücksichtigt (Kasten). Folgende Inhalte sind Gegenstand der Empfehlung:

- Geräte und Geräteunterschiede
- Gründe, die das Implementieren eines ACD rechtfertigen
- Risiken, die im Zusammenhang mit der Zubereitung von PN mit einem ACD zu bedenken sind
- Anforderungen an den ACD
- Pflichten des verantwortlichen Apothekers
- Pflichten des Herstellers des ACD
- Schulungen, Training
- Lagerung der Verbrauchsmaterialien
- Dokumentation
- Qualitätssicherung, Prozesskontrollen

Konsensuskonferenz zu der Empfehlung zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von PN

Um den Bedarf an solchen Empfehlungen und die Akzeptanz des Entwurfs zu diskutieren, wurde ein Anwendertreffen von ACD-Betreibern in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz im Juni 2017 organisiert. Es nahmen 28 Apotheker und PTA, die regelmäßig mit einem ACD arbeiten, aus Krankenhausapotheken aus ganz Deutschland teil. Der Umgang mit dem ACD variiert zwischen den Krankenhausapotheken und es besteht der Wunsch zur Standardisierung auf Basis einheitlicher Empfehlungen

In die Empfehlung eingeflossene Quellen

- Apothekenbetriebsordnung [19]
- ADKA-Leitlinien: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia [13]
- PIC/S PE 010–4 Good Preparation Practice (GPP), Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments [16]
- Council of Europe Resolution CM/ResAP (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [5]
- USP 39/NF 34, Monographie < 797 > Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations [18]

[4]. Die einzelnen Inhalte wurden im Plenum diskutiert, der Entwurf gegebenenfalls geändert und anschließend per Handzeichen über die Aufnahme in die Empfehlungen abgestimmt. Dabei hatten die Teilnehmer zu wählen zwischen einverstanden, nicht einverstanden oder keine Präferenz. Die Abstimmungsergebnisse wurden protokolliert. Einige detaillierte Informationen wurden entsprechend der Abstimmung aus der Empfehlung genommen und in einem ergänzenden Kommentar dargestellt.

Ergebnisse

Die konsentierten Empfehlungen und der Kommentar sind nachfolgend dargestellt.

Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von parenteraler Ernährung

Chelsey Collins, Bettina Stollhof, und Irene Krämer, Mainz

Die Empfehlungen basieren auf den ASHP-Guidelines (American Society of Health-System Pharmacists) on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures [1] vom Jahr 2000 und wurden an den aktuellen Wissensstand und die in Deutschland gültigen Regularien und gesetzlichen Regelungen angepasst. Die Inhalte wurden von einer ausgewählten Gruppe von Anwendern aus deutschen Krankenhausapotheken konsentiert.

Hintergrund

Compounder (automated compounding device, ACD) oder Mischinfusionsgeräte werden häufig in Apotheken eingesetzt, um Mischinfusionslösungen zur parenteralen Ernährung (PN) für Krankenhauspatienten in patientenindividueller oder standardisierter Zusammensetzung zuzubereiten. Daneben finden sie Einsatz zur Zubereitung von PN für die heimparenterale Ernährung sowie sonstiger Parenteralia-Zubereitungen. Die Anforderungen an die Qualität, Sicherheit und Effizienz der aseptischen Zubereitung nehmen stetig zu. Zunehmend werden die manuellen Zubereitungsprozesse durch geräteunterstützte, automatisierte Verfahren der Zubereitung abgelöst. Die Vorteile der geräteunterstützten Zubereitung können nur überwiegen, wenn das Gerät korrekt und einwandfrei funktioniert sowie ordnungsgemäß betrieben wird. Wenn Sicherheitsvorkehrungen und Maßnahmen der Qualitätssicherung nicht getroffen oder nicht beachtet werden, können die Arzneimittelsicherheit und damit die Patientensicherheit beeinträchtigt sein.

Gerätespezifikationen

ACD zur Herstellung von PN werden von mehreren Herstellern in Deutschland vermarktet. Neben Ähnlichkeiten gibt es auch relevante Unterschiede zwischen den Geräten in Bezug auf Funktionalität, Design, Genauigkeit, Wartung, Software und technischen Support durch den Hersteller. Der sichere Umgang mit dem jeweiligen ACD und die Überwachung der korrekten Funktion basieren auf den spezifischen Angaben des Herstellers. Das sichere und richtige Arbeiten mit dem ACD erfordert die Einhaltung der festgelegten Verantwortlichkeiten durch die Apotheke und den ACD-Hersteller sowie das Befolgen der erstellten Verfahrensanweisungen und Qualitätssicherungsmaßnahmen.

1. Risikokriterien

Die Zubereitung von Mischinfusionslösungen zur PN ist komplex und risikoreich. Die Zubereitung sollte daher unter der Verantwortung eines Apothekers in einer geeigneten Reinraumumgebung durchgeführt werden [5]. Apotheker sind dafür verantwortlich, dass die Zubereitung von PN qualitätsgesichert durchgeführt wird. Die Prozesse sollten nur von qualifiziertem Personal durchgeführt werden [17]. Eine fehlerhafte, inkompatible, instabile oder kontaminierte Zubereitung kann zu erheblichen Gesundheitsschäden bis hin zum Tod des Patienten führen.

Die frühere Herstellungsmethode bestand darin, die großvolumigen Bestandteile wie Aminosäuren, Glucose, Lipidemulsionen und Wasser mithilfe von Schwerkraft oder Unterdruck in ein geeignetes Primärpackmittel zu überführen. Kleinvolumige Bestandteile wie Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine wurden mithilfe von Einzelspritzen abgemessen und zugespritzt. Die Genauigkeit dieses Verfahrens ist vom Nennvolumen der eingesetzten Einzelspritze und der visuellen Überprüfung der abgemessenen Volumina (z. B. 4-Augen-Prinzip) abhängig. Die manuelle Methode der PN-Zubereitung ist arbeitsintensiv. Vielfache Manipulationen der Ausgangslösungen, der Einzelspritzen, der Infusionsbeutel und anderer Materialien erhöhen das Risiko einer Kontamination. Hierzu zählen Partikelkontamination wie ausgestanzte Partikel aus den Stopfen der Infusionsflaschen aber auch mikrobielle Kontamination. Je niedriger die Zahl der durchgeführten Manipulationen bei der Zubereitung ist, desto niedriger ist das Kontaminationsrisiko. ACD werden in der Regel mit einer Software gesteuert. Die Informationen über die Zusammensetzung der herzustellenden Zubereitungen werden elektronisch übertragen. Die Funktionalität und Integrität der Herstellsoftware stellen unabdingbare Voraussetzungen für die korrekte Zubereitung dar und müssen überwacht und regelmäßig geprüft werden [9].

Kritische Aspekte, die beachtet werden sollten [2, 15]:

- 1.1 Risiken durch falschen Umgang mit dem ACD durch Mitarbeiter mit mangelnden Kenntnissen oder Unachtsamkeit. Es muss ausreichend pharmazeutisches Personal für die Zubereitung von PN mit dem ACD verfügbar sein. Das Fehlerrisiko durch Zeitdruck, Ablenkung oder Unachtsamkeit (z. B. Verwendung von verfallenen Produkten, Verwechslung der Ausgangslösungen, Übersehen von Warnmeldungen, Vergessen von manuellen Zugaben) kann so reduziert werden.
- 1.2 Risiken durch fehlerhafte oder falsche Einstellungen am ACD oder in der Herstellssoftware (falsche Eingaben in das System, falscher Aufbau der Ausgangslösungen) müssen durch geeignete Kontrollen vermieden werden.
- 1.3 Risiken durch das Fehlen von Ausgangsmaterialien: Die Logistik und Bevorratung mit Ausgangslösungen und Verbrauchsmaterialien muss eine lückenlose Versorgung der Patienten mit PN gewährleisten. Es muss mit dem jeweiligen ACD-Hersteller geklärt werden, wie im Falle eines Lieferengpasses eine Versorgung der Patienten gewährleistet werden kann.

2. Begründung für den Einsatz von ACD

Vor der Implementierung eines ACD sollte die Machbarkeit evaluiert werden. Der Einsatz muss mit allen Prozessbeteiligten außerhalb und innerhalb der Apotheke abgestimmt sein. Die Einführung eines neuen ACD ist arbeitsintensiv und kann wie jede andere Prozessänderung zunächst zu einem erhöhten Fehlerrisiko führen. Dies trifft vor allem auf die Einarbeitung der Mitarbeiter an dem neuen Gerät zu. Die geänderten Prozessabläufe müssen vorher evaluiert und sorgfältig geplant werden.

Bei der Anschaffung eines ACD sollten die Verbesserung der Patientensicherheit und die Zunahme an Effizienz im Mittelpunkt stehen. Mögliche Einsparungen können aus dem reduzierten Zeitaufwand des zubereitenden pharmazeutischen Personals resultieren.

Gründe, die die Anschaffung eines ACD rechtfertigen, sind [6]:

- Zunahme an Effizienz und Sicherheit bei der Zubereitung von PN und eine Zunahme der Patientensicherheit
- Zeiteinsparung durch die Verminderung der Anzahl an manuellen Arbeitsschritten und Kontrollen (z. B. 4-Augen-Prinzip, Berechnung der benötigten Ausgangslösungen)
- Effizienteres Verbrauchen der Ausgangslösungen
- Reduktion der körperlichen Belastung des Personals

3. Anforderungen und Pflichten

Der Einsatz des ACD sowie Rechte und Pflichten der Apotheke und des ACD-Herstellers sollten klar definiert sein.

Dies gilt für die Phase der Implementierung des ACD in der Apotheke als auch während des Routinebetriebs.

Bevor die Entscheidung für einen ACD getroffen werden kann, sind folgende Punkte zu prüfen:

- Die Mindestanforderungen an den ACD
- Die Pflichten des ACD Herstellers
- Die Pflichten der Apotheke

4. Mindestanforderungen an den ACD

Die Mindestanforderungen an den ACD sollten folgende Kriterien beinhalten:

- Die Dosiergenauigkeit des ACD soll bei dem Gesamtvolumen nicht mehr als 5 % vom Volumen der Verordnung abweichen.
- Der ACD verfügt über Warnfunktionen, die beispielsweise dazu dienen:
 - die Verwechslung von Ausgangslösungen zu erkennen (Bar-Code-Scanner)
 - Situationen zu erkennen, die zu einer ungenauen Dosierung führen können (blockierte Transfersets oder leere Behältnisse der Ausgangslösungen)
 - inkompatible Lösungen getrennt voneinander zu halten
- Die Herstellssoftware liefert Hilfestellungen bei Fehlern.
- Mithilfe der Herstellssoftware können Etiketten zur Kennzeichnung der Zubereitungen erstellt werden, die den Anforderungen der ApBetrO §14 [19] entsprechen.
- Die Herstellssoftware soll den Apotheker bei der Überprüfung der physikalisch-chemischen Kompatibilität der Zubereitung unterstützen.
- Die Software besitzt Schnittstellen zu anderen in der Apotheke und im Krankenhaus eingesetzten IT-Anwendungen (z. B. Materialwirtschaft, elektronische Patientenakte, elektronische Verordnungsprogramme, Laborprogramme, optimal mit Clinical-Decision-Support-System), um die Patientensicherheit zu erhöhen.

5. Pflichten des ACD-Herstellers

Die vertraglichen Vereinbarungen mit dem ACD-Hersteller sollte eine lückenlose und zuverlässige Vor-Ort-Betreuung für den ACD und die Software gewährleisten. Der Hersteller soll rechtzeitig Informationen über Neuerungen oder Änderungen mitteilen sowie Unterstützung bei dem Lösen von Problemen und Hilfe in Notfällen gewährleisten. Zu den Pflichten des ACD-Herstellers gehören insbesondere:

- 5.1 Der ACD-Hersteller muss Zertifikate vorlegen aus denen hervorgeht, dass das Gerät die regulatorischen Anforderungen erfüllt. Der Apotheker muss verifizieren, dass die Zertifikate vorhanden sind, dass die mitgelieferten Dokumente und die Bedienungsanleitung das Arbeiten mit dem ACD adäquat unterstützen, und

dass die Angaben des Herstellers zur Dosiergenauigkeit valide sind.

- 5.2 Der ACD-Hersteller soll für das jeweilige ACD eine praktikable Methode und einen geeigneten Monitoringplan vorschlagen, um die Dosiergenauigkeit zu überprüfen.
- 5.3 Der ACD-Hersteller soll einen 24/7-Service anbieten für das ACD und die dazugehörige Software während der gesamten Laufzeit des Vertrags. Wartungen und kleinere Reparaturen sollen zeitnah vor Ort von einem ausgebildeten Techniker durchgeführt werden.
- 5.4 Der ACD-Hersteller soll gewährleisten, dass die Verbrauchsmaterialien in einwandfreier Qualität und in ausreichenden Mengen verfügbar sind.
- 5.5 Der ACD-Hersteller soll ausführliche Informationen und Anleitungen zum korrekten Umgang mit dem ACD (einschließlich der Umgebungsbedingungen) und der dazugehörigen Software zur Verfügung stellen.
- 5.6 Der ACD-Hersteller soll ausführliche Informationen zu der Reinigung des ACD und den einzusetzenden Reinigungsmitteln zur Verfügung stellen.
- 5.7 Das Personal des ACD-Herstellers, das Wartungen und Reparaturen durchführt, muss nachweislich qualifiziert sein.

6. Pflichten der Apotheke

In der Apotheke sollen Verfahren und Anweisungen entwickelt werden, die das Arbeiten mit dem ACD, die Reinigung, das Schulen der Mitarbeiter und das regelmäßige Überprüfen der Funktion beschreiben. Vor der Auswahl und Installation sollten folgende Festlegungen getroffen werden [19]:

- Die Anforderungen an die Funktion und Leistungen des ACD werden festgelegt.
- Es wird eine Arbeitsgruppe mit einem Hauptverantwortlichen für die Implementierung des ACD festgelegt.
- Es werden Verfahren und Anweisungen für den Umgang mit dem ACD und für die Zubereitung von PN erstellt (s. auch § 35 ApBetrO).

7. Schulungen und Training

Apotheker sind aufgrund ihrer Ausbildung qualifiziert, Arzneimittel zuzubereiten [7]. Die Zubereitung mit einem ACD erfordert jedoch spezifisches Training für Apotheker und das pharmazeutische Personal zum Umgang mit dem ACD und der Qualitätssicherung. Folgende Punkte sind insbesondere zu beachten:

- Es werden für die Schulung verantwortliche Personen benannt.
- Die Unterlagen über Schulungen und praktische Trainings (schulende Person, Teilnehmer, usw.) werden ent-

sprechend dem QM-System der Apotheke dokumentiert und aufbewahrt.

- Um die Kompetenz der Mitarbeiter im Umgang mit dem ACD zu gewährleisten, werden regelmäßig Schulungen durchgeführt und dokumentiert. Bei Updates und neuen Softwareversionen des ACD sollten die Mitarbeiter informiert und die entsprechende Dokumentation erneuert werden.

8. Lagerung und Inventar

Die Apotheke ist verantwortlich für das Lagern des ACD, der Verbrauchsmaterialien und Ausgangslösungen.

Folgende Punkte sind zu beachten:

- Es soll eine ausreichende Menge an Produkten vorrätig gehalten werden, um die Funktion des ACD aufrechtzuerhalten und die Patientenversorgung zu gewährleisten.
- Ausgangslösungen, die in großen Volumina benötigt werden, sollten vom gleichen Hersteller bezogen werden. Das Beziehen von Produkten von unterschiedlichen Herstellern sollte nur stattfinden, wenn Kompatibilitäts- und Stabilitätsdaten für die Mischung der Lösungen vorhanden sind.
- Ein Wechsel der Produkte sollte nur nach Prüfung der Kompatibilitäts- und Stabilitätsdaten erfolgen. Der Wechsel muss vom zuständigen Apotheker autorisiert werden. Die zuständige Person soll das neue Produkt zur Produktliste in der Software des ACD hinzufügen und die Anweisungen und Dokumente anpassen.

9. Betreiben des ACD

Die Apotheke ist verantwortlich für den Einsatz, die Reinigung und Funktionsprüfung des ACD. Hierzu gehört die Entscheidung, wer Zugang zu dem ACD und zu bestimmten Funktionen des ACD hat.

Besonders zu beachten sind folgende Punkte:

- Nur geschultes Personal soll mit dem ACD und der Software umgehen. Welche Funktionalitäten von welchen Personen genutzt werden dürfen, soll sich nach dem Grad der Verantwortung und Erfahrung richten.
- Die Konfiguration oder Reihenfolge in der die Ausgangslösungen gepumpt werden, soll nicht ohne die Autorisierung durch den Geräteverantwortlichen geändert werden.
- Der ACD soll ohne Autorisierung durch den Geräteverantwortlichen nicht für die Zubereitung von anderen Produkten als PN verwendet werden. Wenn andere Produkte mit dem ACD zubereitet werden sollen, sollten diese zeitlich getrennt von der PN zubereitet werden. Es ist dabei zu prüfen, ob die Konfiguration des ACD und das notwendige Zubehör gewechselt werden müssen.

- Das ACD soll nach Herstellerangaben gereinigt und gewartet werden, um die einwandfreie Funktion zu gewährleisten.

10. Sicherheit und Funktion des ACD

Das sichere und korrekte Arbeiten des ACD und mit dem ACD muss regelmäßig geprüft werden. Die auf dem Markt verfügbaren ACD variieren im Aufbau, der Funktionsweise und der Software, sodass die Prüfungen je nach Art des ACD geplant werden müssen. In Abstimmung mit den Herstellerangaben sollen insbesondere folgende Punkte beachtet werden:

- Pharmazeutisches Personal, das mit dem ACD arbeitet, soll in der Lage sein im Routinebetrieb auftretende Fehlermeldungen zu erkennen und zu beheben.
- Verfahrensanweisungen und deren Änderungen müssen durch den verantwortlichen Apotheker autorisiert werden. Über Änderungen müssen alle beteiligten Mitarbeiter ausreichend informiert werden.
- Die Sterilität und Qualität der Produkte muss geprüft werden, um Kontaminationen der Produkte auszuschließen und ein genaues Dosieren der Ausgangslösungen zu gewährleisten. Es sollen Methoden implementiert werden, um die Dosiergenauigkeit der Ausgangsstoffe und Sterilität der Produkte zu bestätigen.
- Es ist sicherzustellen, dass das Zubehör des ACD in den festgelegten Zeitabständen gewechselt wird.
- In einem Notfallplan sollte festgelegt werden, wie die Versorgung der Patienten mit PN sichergestellt werden kann, wenn die Funktion des ACD beeinträchtigt ist.

11. Überwachung des ACD im Routineeinsatz

Ob bei Benutzung des ACD die notwendige Genauigkeit erreicht wird und die Qualität und Sterilität der Produkte, die mit dem ACD hergestellt werden, gewährleistet ist, muss im Rahmen von Prozesskontrollen überprüft und bestätigt werden. Wenn eine Kalibrierung vorgesehen ist, muss diese gemäß den Herstellerangaben durchgeführt werden.

Die Kontrollen, die entsprechend den Vorgaben des ACD-Herstellers durchzuführen sind, sollen in zusätzlichen Arbeitsanweisungen festgelegt sein. Die Kontrollen sollen regelmäßig in festgelegten Zeitabständen durchgeführt werden.

Der Monitoring-Plan sollte die spezifischen Regelungen und Verfahren enthalten, die eine durchgehende, einwandfreie Funktion des ACD und die Sterilität der PN-Produkte gewährleisten. Um Fehlerquellen zu erkennen, sollte die Simulation den üblichen Prozessen entsprechen und auch möglichst komplexe Prozesse darstellen (worst case) [10, 13].

Die Ergebnisse der Kontrollen sind zu dokumentieren und vom verantwortlichen Apotheker zu bewerten. Die Ergebnisse sollten im Verlauf regelmäßig ausgewertet und Trendanalysen erstellt werden, um die einwandfreie Funktion des ACD über die Zeit zu gewährleisten.

Es sollen Qualitätsanforderungen insbesondere für die Dosiergenauigkeit (Abweichungen nach Herstellerangaben oder 5 % (USP 797) [18]) und die Sterilität festgelegt werden. Die Erfüllung der festgelegten Anforderungen soll regelmäßig geprüft werden.

11.1 Prüfung der Dosiergenauigkeit [18]

Es sind folgende Methoden möglich:

- Gehaltsbestimmung der einzelnen Komponenten der PN
- Volumetrische Prüfung
- Gravimetrische Prüfung

Die Dosiergenauigkeit ist für jede üblicherweise eingesetzte Ausgangslösung zu prüfen. Alternativ kann im Rotationsverfahren die Dosiergenauigkeit für ausgewählte Ausgangslösungen geprüft werden. In diesem Fall sollte bei jeder Prüfung die Dosiergenauigkeit der als besonders kritisch einzustufenden Kalium-haltigen Ausgangslösung geprüft werden (siehe hierzu auch [8]).

11.2 Prüfung der Sterilität:

Es sind folgende Methoden möglich:

- Membranfiltrationsmethode nach Ph. Eur. durch ein zertifiziertes Labor
- Aliquotmethode mit Blutkulturflaschen
- Dummybeutel mit Nährmedien

11.3 Qualitätssicherung der Software

Zur Qualitätssicherung der Software soll geprüft werden, dass Softwarebefehle durch den Anwender zu der richtigen Funktion im Programm führen [8, 9].

Alle Ergebnisse sollen dokumentiert werden [8]. Eine gründliche Evaluierung der Ergebnisse und Trends soll regelmäßig durchgeführt werden.

Anhang I Ergänzende Erläuterungen zur Überwachung des ACD im Routineeinsatz

a) Methoden zur Prüfung der Dosiergenauigkeit [18]

- Gehaltsbestimmung der einzelnen Komponenten der PN
Bei defekturnmäßiger Herstellung von standardisierter PN ist risikoadaptiert eine Gehaltsbestimmung gemäß § 8 ApBetrO [19] durchzuführen.

Bei patientenindividueller Zubereitung gemäß § 7 ApBetrO ist eine Gehaltsbestimmung nicht vorgeschrieben, wenn die Qualität der Produkte durch das Herstellverfahren und die Ergebnisse von Inprozesskontrollen gewährleistet ist [19]. Zur Überprüfung der Dosiergenauigkeit kann bei pa-

tientenindividueller Zubereitung regelmäßig eine Gehaltsbestimmung für einen Dummybeutel durchgeführt werden, der alle Komponenten in typischen Mengen enthält (s. auch [14]).

Die Apotheke kann mit externen Laboren kooperieren, falls sie die Gehaltsbestimmungen nicht selbst durchführen kann. Die Labore müssen zertifiziert sein und die Bestimmungen mit validierten Methoden (bevorzugt Arzneibuchmethoden) durchführen (§ 6 ApBetrO) [19]. Unterstützend können Gehaltsbestimmungen durch die Klinische Chemie des Krankenhauses durchgeführt werden.

■ **Volumetrische Prüfung**

Die Genauigkeit des gepumpten Volumens kann bestimmt werden, indem ein bestimmtes Volumen einer Ausgangslösung von dem ACD in ein geeignetes Messgefäß gefördert und gemessen wird. Diese Methode ist bei einigen Spritzenpumpen in der Literatur beschrieben [12].

■ **Gravimetrische Prüfung**

Die Dosiergenauigkeit kann nach zwei Methoden gravimetrisch überprüft werden. Nach der subtraktiven Methode wird die Masse der einzelnen Ausgangslösungen vor und nach dem Pumpen eines bestimmten Volumens gewogen und aus der Massendifferenz das tatsächlich gepumpte Volumen mithilfe der Dichte der Ausgangslösung ermittelt. Nach der additiven Methode wird die Masse einer Ausgangslösung nach dem Pumpen in ein Gefäß gewogen und das tatsächlich gepumpte Volumen mithilfe der Dichte der Ausgangslösung bestimmt [8].

b) Methoden zur Prüfung der Sterilität

■ **Media Fills**

Im Rahmen einer Eingangs- und Revalidierung sollten Media Fills in einer angemessenen Menge durchgeführt werden. Dies dient als Nachweis, dass die PN mit dem ACD kontaminationsfrei hergestellt werden kann. Zur Revalidierung soll dieser Nährmedienabfüllvorgang mit dem ACD mindestens einmal jährlich durchgeführt werden. Üblicherweise wird für eine Validierungsbetrachtung der Umfang einer Arbeitssitzung gefordert. Eine Revalidierung in diesem Umfang durch jeden zubereiteten Mitarbeiter ist nicht erforderlich. Die (Re-)Validierung des Personals für die aseptische Herstellung applikationsfertiger Parenteralia ist davon unabhängig durchzuführen (siehe auch [13]).

■ **Prüfung der Sterilität des Endprodukts**

Bei defektmäßiger Herstellung von standardisierter PN ist Sterilität gemäß § 8 ApBetrO [19] zu prüfen. Bei patientenindividueller Zubereitung gemäß § 7 ApBetrO [19] ist eine Sterilitätsprüfung nicht vorgeschrieben, sondern Sterilität durch das Herstellverfahren und die Ergebnisse von Inprozesskontrollen zu gewährleisten. Als Prozesskontrolle kann ein Dummybeutel, der ein PN-Produkt simuliert, am Ende des Produktionstages hergestellt und mikrobio-

logisch untersucht werden. Die Methoden sind in der ADKA-Leitlinie „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“ beschrieben [13]:

- **Membranfiltrationsmethode nach Ph. Eur. durch ein zertifiziertes Labor**
- **Aliquotmethode mit Blutkulturflaschen:** Aus dem Dummybeutel werden Proben entnommen und in Blutkulturflaschen überführt. Erste Ergebnisse sind nach zwei Tagen Bebrütung zu erwarten.
- **Dummybeutel mit Nährmedien:** Es werden zur Prozesskontrolle Dummybeutel mit Nährmedien hergestellt und inkubiert.

Tab. 1. Zustimmung der Teilnehmer der Konsensuskonferenz zu einzelnen Empfehlungen

	Votum der Konsensuskonferenzteilnehmer			
	Einverstanden [n]	Keine Präferenz [n]	Nicht einverstanden [n]	Übereinstimmung [%]
1. Risikokriterien (allgemein)				
1.1 Risiken durch Bedienungsfehler	26	0	2	93
1.2 Risiken durch Systemfehler	28	0	0	100
1.3 Risiken durch Fehlen von Ausgangsmaterialien	28	0	0	100
2. Begründung für den Einsatz von ACD	28	0	0	100
3. Anforderungen und Pflichten	28	0	0	100
4. Mindestanforderungen an das ACD	28	0	0	100
5. Pflichten des ACD-Herstellers				
5.1 Vorlage von Gerätezertifikaten	28	0	0	100
5.2 Detaillierte Empfehlungen zum Monitoring der Dosiergenauigkeit nach Art und Häufigkeit und zur Reinigung	28	0	0	100
5.3 24/7 Service (help desk, Reparatur und Wartung vor Ort) durch qualifiziertes Personal	28	0	0	100
5.4 Lückenlose Lieferung der Verbrauchsmaterialien in ausreichender Qualität	28	0	0	100
5.5 Verfügbarkeit ausführlicher Informationen und Anleitungen für Gerät und Software	28	0	0	100
5.6 Reinigung des ACD (Ergänzt bei der Konsensuskonferenz)	28	0	0	100
5.7 Nachweislich qualifiziertes Personal für die Wartung (Ergänzt bei der Konsensuskonferenz)	28	0	0	100
6. Pflichten der Apotheke	28	0	0	100
7. Schulungen und Training	28	0	0	100
8. Lagerung und Inventar	28	0	0	100
9. Betreiben des ACD	28	0	0	100
10. Sicherheit und Funktion des ACD	28	0	0	100
11. Überwachung des ACD im Routineeinsatz (allgemein)	28	0	0	100
11.1 Prüfung der Dosiergenauigkeit	28	0	0	100
11.2 Prüfung der Sterilität	28	0	0	100
11.3 Qualitätssicherung der Software	28	0	0	100

Konsensfindung

Die Abstimmungsergebnisse der am Anwendertreffen teilnehmenden Apotheker und PTA sind in **Tabelle 1** dargestellt. Mit einer Ausnahme wurden alle Empfehlungen von allen Teilnehmern befürwortet. Ein abweichendes Votum gab es nur hinsichtlich der Notwendigkeit ausreichende Personalkapazität vorzuhalten. Die Mehrheit entschluss, dass keine weitere Konkretisierung der ausreichenden Personalkapazität erfolgen sollte und dass die Interpretation von ausreichendem Personal individuell festzulegen sei. Für den Abschnitt „Überwachung des ACD im Routineeinsatz“ wurde mit 100 % Übereinstimmung beschlossen, die detaillierten Angaben zu den Prüfmethode in einem Anhang darzustellen. Alle Teilnehmer stimmten auch darüber überein, dass die Hersteller der ACD die erstmals definierten Anforderungen erfüllen und den formulierten Pflichten nachkommen müssen.

Schlussfolgerungen

Bei einer Stuserhebung in deutschen Krankenhausapotheken zur Zubereitung von PN mit einem ACD wurde deutlich, dass es Handlungsempfehlungen für standardisierte, qualitätsgesicherte Prozesse bedarf. Diese wurden von Apothekern der Universitätsmedizin Mainz im Entwurf erarbeitet und im Rahmen eines Anwendertreffens für Mischinfusionsgeräte mit spezialisierten Apothekern und PTA begrüßt und mit großer Mehrheit konsentiert. Die Empfehlungen können den Herstellern und Nutzern von Mischinfusionsgeräten als Grundlage für den qualitätsgesicherten Einsatz zur Zubereitung von parenteraler Ernährung dienen. Die Empfehlungen müssen jetzt den zubereitenden Krankenhausapotheken bekannt gemacht und geschult werden. Die Autorengruppe wird das Gespräch mit den Geräteherstellern suchen und auf Umsetzung der Empfehlungen drängen.

Danksagung

Wir danken den Teilnehmern des Anwendertreffens aus den folgenden Krankenhauspapotheken für die Teilnahme und das Mitwirken bei der Erstellung der Empfehlungen: Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinikum Dortmund, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinikum Fulda, Universitätsklinikum Halle, Universitätsklinikum Heidelberg, Kliniken der Stadt Köln, Klinikum Leverkusen, Universitätsklinikum Magdeburg, Universitätsmedizin Mainz, Universitätsklinikum Münster, Klinikum Nürnberg Süd, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Standorte Kiel und Lübeck, Klinikum Stuttgart, Universitätsklinikum Ulm.

Interessenkonflikterklärung

Chelsey Collins hat von B. Braun in Form eines ADKA-Stipendiums Unterstützung für die Teilnahme an einer Tagung bekommen. Sie bekam von B. Braun, Baxter, Fresenius Kabi, Serag Wiesner und Codan Muster, um Schulungen über die Zubereitung von PN durchzuführen. Ihre Forschung wird teilfinanziert mit Forschungsgeldern der Universitätsmedizin Mainz, die von Forschungsförderung der Firma Fresenius Kabi stammen. Außerdem hat sie Honorare für Vorträge von der ADKA und der LAK Rheinland-Pfalz und für die Teilnahme an Advisory Boards von Baxter erhalten. Die Autorin erklärt, dass der Inhalt dieser Veröffentlichung hierdurch nicht beeinflusst worden ist.

Irene Krämer erklärt, dass bezüglich der Inhalte der Veröffentlichung keine Interessenkonflikte bestehen.

Bettina Stollhof erklärt, dass bezüglich der Inhalte der Veröffentlichung keine Interessenkonflikte bestehen.

Recommendation for the safe use of compounders for the preparation of parenteral nutrition in Germany

In many hospital pharmacies in Germany parenteral nutrition admixture are prepared with automatic compounding devices. In 2016 a survey was conducted to gather information about the characteristics of compounding parenteral nutrition in Germany. With the results of this survey it became clear that there are certain aspects which need to be addressed in order to optimize compounding of parenteral nutrition and make it more efficient. Based on the guidelines of the American Association for Health System Pharmacists on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures, recommendations were drafted on the safe use of automated compounding devices for Germany. The recommendation contains the current state of knowledge and information from current laws, regulations and guidelines. The recommendation was introduced to and discussed with a panel of German pharmacists and pharmacy technicians specialized in compounding parenteral nutrition with an automated compounding device. The participants were asked about their opinions on the individual statements in the recommendation. The discussion of the recommendations allowed for an adaptation and a final draft of the recommendation. The recommendation is meant to provide a basis for users and automated compounding device manufacturers for the use of automated compounding devices to assure the quality of parenteral nutrition in patient care.

Key words: Parenteral nutrition, aseptic preparation, automated compounding device, guidelines

Literatur

1. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. Developed through the ASHP Council on Professional Affairs and approved by the ASHP Board of Directors on April 27, 2000. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1343–8.
2. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, et al. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005;14:93–8.
3. Cohen MR. Safe practices for compounding of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(Suppl 2):14s–9s.
4. Collins C, Krämer I. Stuserhebung zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhauspapotheken 2016. *Krankenhauspharmazie* 2017;38:507–12.
5. Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients 2016.
6. Dickson LB, Somani SM, Herrmann G, Abramowitz PW. Automated compounding for adding ingredients to parenteral nutrient base solutions. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:678–82.
7. Driscoll DF. Clinical delivery of nutritional therapy: Automated compounders and patient-specific feeding. *Nutrition* 1996;12:461–2.
8. Driscoll DF. Delivery of nutritional therapy: quality assurance of automated compounding devices. *Nutrition* 1996;12:651–2.
9. European Commission Directorate – General for Health and Food Safety. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex II: Computerised Systems. Brussels (BE): Eudralex 2011; Volume no.: 4.
10. Fields HS. Establishing core performance requirements for automated TPN compounders. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1607–8.
11. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i. v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:904–12.
12. Hennache T, Clabaut G, Mustapha L, Dubaie J-M, et al. Performance qualification of two processor-controlled dosing pumps for the production of mixed infusion solutions in a closed system. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2016;1:29–35.
13. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, et al. Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia Leitlinie der ADKA. *Krankenhauspharmazie* 2013;34:93–106.
14. Johnson R, Coles BJ, Tribble DA. Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1503–7.
15. Le Pêcheur V, Spiesser-Robelet L, Vrignaud S. Using preliminary risk analysis (PRA) to ensure safety in the preparation process for parenteral nutrition bags in hospital pharmacy. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2016;1:63–72.
16. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Document PE 010–4, Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Geneva (CH): PIC/S; 2014 Mar 01. 56 p.
17. RKI-Ratgeber für Ärzte. Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie Hautantiseptik. *Epidemiol Bull* 2016;20:173–8.
18. United States Pharmacopeial Convention. <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations. Rockville (US): The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37 – NF 32), 2014: 567–610.
19. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO) http://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html (Zugriff am 10.07.2017).

7. Anforderungen an die Aseptische Zubereitung von Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken – ein Vorschlag für eine spezifische, nationale Leitlinie

Die Verordnung, Zubereitung und Applikation von parenteraler Ernährung (PN) stellen komplexe, kritische und risikobehaftete Prozesse dar. Doch fehlen in Deutschland spezifische Regularien, für die aseptische Zubereitung von PN. Entsprechend der Stuserhebung in deutschen Krankenhausapotheken von 2016 wird die Etablierung einer spezifischen Leitlinie zur Standardisierung und Qualitätssicherung der aseptischen Zubereitung von PN als notwendig erachtet. Diese sollte auf der geltenden ADKA-Leitlinie „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“ basieren. [30] Die ADKA-Leitlinie spezifiziert § 35 ApoBetrO und gibt detaillierte Empfehlungen für die Teilprozesse der aseptischen Herstellung applikationsfertiger Parenteralia in der Apotheke. Die Spezifika der Mischinfusionen für die PN werden nicht explizit dargestellt.

Methode

Zur Erstellung eines Leitlinienentwurfs für die aseptische Zubereitung applikationsfertiger PN in Krankenhausapotheken wurden die aktuellen Gesetze, Verordnungen, Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland, der EU und USA zur aseptischen Herstellung von Parenteralia, speziell PN, vergleichend gegenübergestellt und die Aufnahme in den Entwurfstext geprüft. Des Weiteren wurden Originalpublikationen auf Inhalte geprüft, die in die Leitlinie einfließen sollten.

Als Basis für den Leitlinienentwurf wurde die ADKA-Leitlinie aseptische Herstellung applikationsfertiger Parenteralia gewählt. Zunächst wurde das alle Prozessschritte enthaltende Flussdiagramm für die Zubereitung von PN spezifiziert. [30] Die Ergänzungen wurden in roter Schriftfarbe eingefügt. Weitere spezifische Informationen zur Herstellung von PN wurden detailliert als Kommentar zu dem Flussdiagramm dargestellt. Regularien, die spezifisch das Arbeiten mit dem ACD beschreiben, sind ausführlich in der Empfehlung zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung (Kapitel 6) dargestellt.

Ergebnis

Das resultierende spezifische Flussdiagramm für die aseptische Herstellung applikationsfertiger Parenteralia ist in Abb. 1 dargestellt und wird gefolgt von den spezifischen Kommentaren.

Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia zur parenteralen Ernährung

1. Vorliegen einer ärztlichen Verordnung mit patientenindividueller Zusammensetzung einer Einzeldosis

- **Standardisiertes Verordnungsformular für Parenterale Ernährung**
- **Elektronische Verordnung**

2. Prüfung der Verordnung auf Plausibilität

Die Plausibilitätskontrolle kann folgende Kriterien umfassen:

- Name und Vorname des Patienten
- Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten
- Körpergewicht, Gestationswoche
- Verordnete Bestandteile der PN
- Regeldosierung und daraus resultierende individuelle Dosis (**obere und untere Dosierungsgrenzen bei PN**)
- **Osmolarität**
- Mögliche Inkompatibilitäten der verwendeten Bestandteile (**z.B Kalzium- und Phosphationen**)
- Applikationsart und -zeit (**peripherer oder zentraler Zugang/ Volumenzuschlag für Infusionsleitungen**)
- Behandlungszeitraum
- **Indikation und ggf. Begleiterkrankungen**
- Laborwerte
- Haltbarkeit des Arzneimittels
- **Ggf. Einsatz von Software mit validierten Warngrenzen**

3. Bei Unklarheiten Rücksprache mit dem verordnenden Arzt und Ergebnisdokumentation

Unklarheit nicht beseitigt

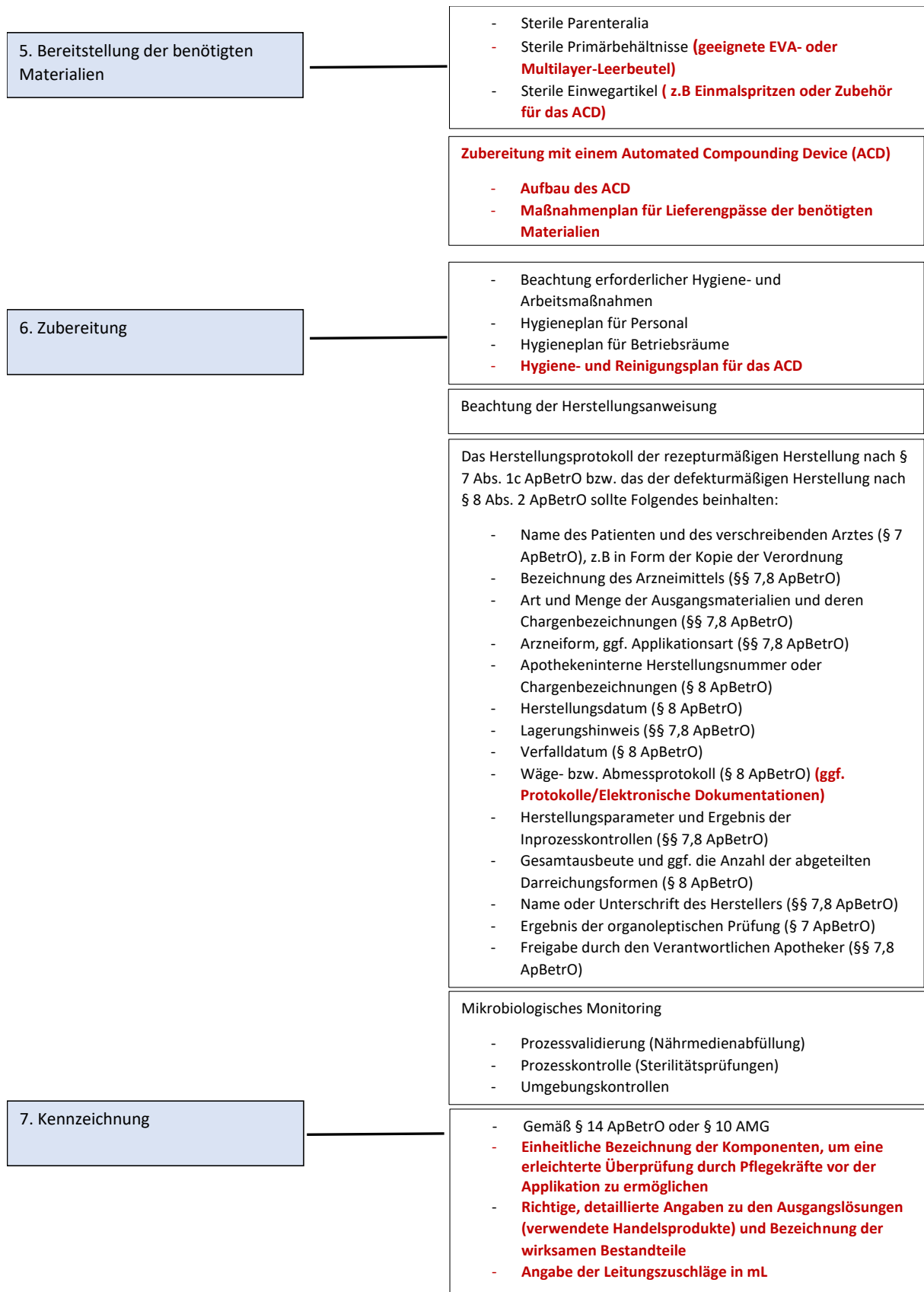
Herstellung nicht möglich

Unklarheit beseitigt

4. Herstellungsanweisung

Die Herstellungsanweisung sollten gemäß §§ 7 Abs. 1 a und 8 Abs. 1 ApBetrO mindestens die folgenden Angaben umfassen:

- Geltungsbereich
- Festlegung der Verantwortlichkeiten
- Bezeichnung der Produkte, ggf. der Applikationsart (**peripher/zentral**)
- Aufzählung der Ausgangsmaterialien, Primärbehältnisse und Hilfsmittel
- Lagerort und -bedingungen der Ausgangsmaterialien, Primärbehältnisse und Hilfsmittel
- Beschreibung von Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verwechslungen (z.B Vorbereitung des Arbeitsplatzes und **Aufbau des ACDs**)
- Beschreibung der einzelnen Prozessschritte
- Inprozesskontrollen (z.B Kontrolle der Berechnungen, der Einwaagen/Abmessungen **oder des Dosierens** durch eine zweite Person [Vieraugenprinzip] oder durch validierte elektronische Verfahren **wie ACD Software**)
- Kennzeichnung
- Lagerungshinweise (z.B kühl, lichtgeschützt)
- Haltbarkeit und Aufbruchsfrist
- Angaben zur Verpackung und zum Transport
- Freigabe und Dokumentation



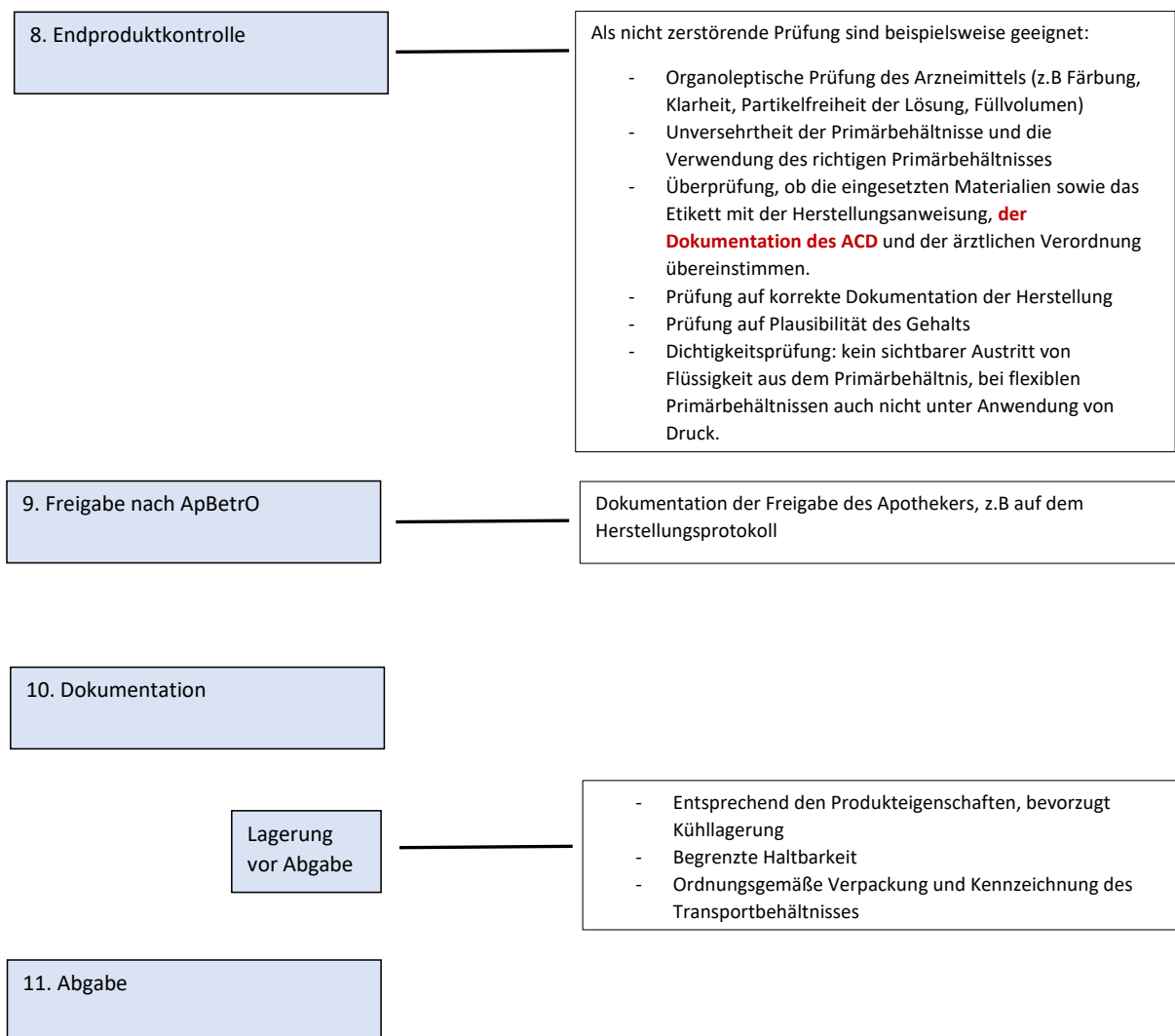


Abbildung 1 Entwurf des Flussdiagramms für eine spezifische ADKA Leitlinie für die aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia zur parenteralen Ernährung. [30] Die PN spezifischen Ergänzungen sind in roter Schrift dargestellt.

Kommentar

Vorliegen einer ärztlichen Verordnung

Bei der Verordnung von PN besteht ein erhöhtes Fehlerrisiko, da diese Verordnungen viele Informationen enthalten müssen. Nach einer Umfrage der ASPEN berichteten ca. 68% der Teilnehmer, dass sie bei bis zu 10% der PN Verordnungen Rücksprache halten müssten. 20% der Teilnehmer berichteten sogar, dass dies bei bis zu 25% der PN Verordnungen der Fall war. Die häufigsten Gründe hierfür waren fehlende Informationen oder mangelnde Lesbarkeit. [16] Die PN sollte mit einem Standardformular von einem verantwortlichen Arzt verordnet werden unter Berücksichtigung des Patientenstatus und der aktuellen Laborergebnisse. Die ärztliche Verordnung muss leserlich und eindeutig sein. [17] Ein standardisiertes Verordnungsformular trägt zur Eindeutigkeit bei und minimiert das Fehlerrisiko. [20, 37] Ein Vorschlag für ein einheitliches, standardisiertes Verordnungsformular ist entsprechend der ASPEN Leitlinie in Abbildung 3 für erwachsene Patienten und in Abbildung 4 für neonatologische und pädiatrische Patienten auf Deutsch dargestellt. [49] Die Substrate sollten für erwachsene Patienten als Menge pro Tag (g/d bzw. mmol/d) verordnet werden. Für pädiatrische Patienten soll die Verordnung als Menge pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (g/kg KG/d bzw. mmol/kg KG/d) erfolgen. Die Dosierungen werden in der Apotheke für die Zubereitung in Volumen umgerechnet mithilfe der Dichte der jeweiligen industriell hergestellten Ausgangslösung. Es sollte jedoch keine volumenmäßige Verordnung erfolgen, da dies das Risiko für eine falsche Dosierung erhöht. Es besteht die Gefahr, dass eine Ausgangslösung in einer anderen Konzentration oder Zusammensetzung eingesetzt wird.

Wenn handschriftlich verordnet wird, muss sichergestellt sein, dass die Verordnung leserlich und deutlich ist. Vor dem Zubereiten der verordneten PN muss nach dem 4-Augenprinzip die Verordnung auf Plausibilität und auch eventuelle Übertragungen in Herstellprogramme von ACD auf Übertragungsfehler geprüft werden.

Patienten Daten	
Name _____	Indikation für PN _____
Geburtsdatum: _____ Alter: _____	Art des Zugangs _____
Körpergröße: _____cm Gewicht: _____kg	Ort des Zugangs _____
Station: _____	Datum und Zeit der Infusion: _____
Allergien: _____	
PN Zusammensetzung	Menge gesamt/Tag
Aminosäuren	g
Glukose	g
Fett Emulsion	g
Elektrolyte	
Natriumchlorid	mmol
Kaliumchlorid	mmol
Natriumglycerophosphat	mmol
Magnesiumaspartat	mmol
Calciumgluconat	mmol
Vitamine, Spurenelemente, Sonstige Zusätze	
Fettlösliche Vitamine	mL
Wasserlösliche Vitamine	mL
Spurenelemente	mL
Sonstige Zusätze:	
PN Angaben	
Gesamtvolumen _____mL Infusionsrate _____mL/h , Unterbrechungen: _____	
Zyklus: _____	
Arzt: _____	
Kontaktinformationen: _____	

Abbildung 3 Beispiel für ein Verordnungsformular für Parenterale Ernährung für erwachsene Patienten nach den Empfehlungen von ASPEN [7]

Patienten Daten	
Name _____	Indikation für PN _____
Geburtsdatum: _____ Alter: _____	Art des Zugangs _____
Körpergröße: _____cm Gewicht: _____kg	Ort des Zugangs _____
Station: _____	Datum und Zeit der Infusion: _____
Allergien: _____	
PN Zusammensetzung	Menge/kg KG/Tag
Aminosäuren	g
Glukose	g
Fett Emulsion	g
Elektrolyte	
Natriumchlorid	mmol
Kaliumchlorid	mmol
Natriumglycerophosphat	mmol
Magnesiumaspartat	mmol
Calciumgluconat	mmol
Vitamine, Spurenelemente, Sonstige Zusätze	
Fettlösliche Vitamine	mL
Wasserlösliche Vitamine	mL
Spurenelemente	mL
Sonstige Zusätze:	
PN Angaben	
Gesamtvolumen _____mL Infusionsrate _____mL/h , Unterbrechungen: _____	
Zyklus: _____	
Arzt: _____	
Kontaktinformationen: _____	

Abbildung 4 Beispiel für ein Verordnungsformular für Parenterale Ernährung für neonatologische und pädiatrische Patienten nach den Empfehlungen von ASPEN [7]

Häufig wird PN handschriftlich verordnet und per Fax in der Apotheke angefordert. In Deutschland erhalten ca. 68% der Apotheken PN Verordnungen per Fax. [24] Dies stellt ein Risiko für schwerwiegende Fehler in Form von Übertragungsfehlern in der Apotheke dar. Bei dem Übertragen von der Verordnung in andere Systeme, wie die Herstellsoftware können schwerwiegende Fehler auftreten. [20] Um solche Fehler zu vermeiden und Zeit zu sparen, sind elektronische Verordnungssysteme zu empfehlen. Die sicherste Methode stellt ein „voll-integriertes“ elektronisches Verordnungssystem dar, das den gesamten Prozess vom Verordnen durch den Arzt bis hin zu der Zubereitung mit dem Compounder ohne Medienbrüche und ohne zusätzliche Übertragungsschritte unterstützt. [7, 14, 40]

Prüfung auf Plausibilität

Nach § 7 Abs. 1b und § 35 Abs. 6 ApoBetrO muss bei einem Rezepturarzt ein Plausibilitätsprüfung von einem Apotheker durchgeführt werden. Die Anforderung für patientenindividuell zubereitete PN muss vor der Freigabe zur Zubereitung überprüft werden. Nach den US-amerikanischen Leitlinien ist PN als „high-alert“ Arzneimittel eingeordnet. Das bedeutet, dass das Risiko für Patienten bei Fehlern sehr hoch ist und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse resultieren können. [49] Somit sollte eine ausführliche Plausibilitätsprüfung erfolgen, die sowohl pharmazeutisch/medizinische als auch die pharmazeutisch-technologische Aspekte (z.B. physikalisch-chemische Kompatibilität und Stabilität) umfasst. Durch die Plausibilitätsprüfung können Fehler rechtzeitig vor der Zubereitung erkannt und behoben werden. [31]

Die Plausibilitätsprüfung sollte ein standardisierter Prozess sein, damit sie von allen Apothekern der herstellenden Apotheke gleichartig durchgeführt wird. Hierzu sollten die aktuellen Therapieleitlinien und die Stabilitäts- und Kompatibilitätsdaten für die Mischinfusionen allen Mitarbeitern zu Verfügung stehen. [7] Die wichtigsten pharmakologischen und medizinischen Parameter, die überprüft werden sollten, wurden in einer amerikanischen Studie als Merksatz, I AM FULL, zusammengestellt.[13] Die Parameter sind auf deutscher Sprache in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3 Die wichtigsten pharmazeutischen/medizinischen Parameter bei der Plausibilitätsprüfung für PN nach Bohl und Parks. [13]

Indikation	(Indication)
Allergien	(Allergies)
Zusammensetzung und Mengen der Nährstoffe	(Micro-/ Macronutrients)
Flüssigkeitsmenge	(Fluid)
Begleiterkrankungen	(Underlying comorbidities)
Labordaten und Monitoring Parameter	(Laboratory Values)
Zugang (peripher oder zentraler Zugang)	(Line Access)

Die empfohlenen Nährstoff- und Flüssigkeitsmengen variieren je nach Gesundheitszustand und Begleiterkrankungen des Patienten, sodass die Plausibilität mithilfe der PN Leitlinien der ESPEN für jede Verordnung individuell betrachtet werden muss. Hierzu können Laborwerte und Informationen über mögliche Allergien herangezogen werden. Bei der Applikation von PN ist die Art des venösen Zugangs kritisch. PN Mischinfusionen sind hyperosmolare Lösungen. Die Angaben zur tolerierbaren Osmolarität bei peripherer Applikation variiert in der Literatur. Als Obergrenze für die tolerable Osmolarität werden 800-1700mOsm/L angegeben. [32, 33, 66, 70] Wegen der unterschiedlichen Studienergebnisse wird in der ESPEN Leitlinie empfohlen, PN nur periphervenös zu applizieren, wenn ein zentraler Zugang kontraindiziert ist und die Osmolarität <850mOsm/L beträgt. [53] Die ASPEN Leitlinie setzt diese Grenze bei einer Osmolarität von <900mOsm/L. [15] Bei einer höheren Osmolarität oder wenn eine PN-Therapie länger als 2 Wochen erfolgt, sollte ein zentraler Zugang verwendet werden. [15] Die Osmolarität und die Art des venösen Zuganges sollten im Rahmen der Plausibilitätsprüfung immer sorgfältig geprüft werden.

Insbesondere ist bei der Kompatibilitätsprüfung auf den Gehalt der Kalzium- und Phosphationen zu achten. Schwerlösliche Kalziumphosphat-Salze können bei ungeeigneter Zusammensetzung der Mischinfusion ausfallen. Faktoren, die zur Fällung des Salzes führen können, sind in Tabelle 4 dargestellt. [8] Um die Entstehung von schwerlöslichen Kalziumphosphat-Salzen zu verhindern, werden in Europa organisch gebundene Kalzium und Phosphatsalze (Kalziumgluconat und Natriumglycerophosphat) bei der PN Zubereitung eingesetzt. Diese haben eine bessere Löslichkeit, sodass das Risiko einer Ausfällung geringer ist. Jedoch sollten bei der Zubereitung die kalzium- und phosphathaltigen Ausgangslösungen nicht direkt hintereinander in die Mischinfusionslösung hinzugefügt werden. Löslichkeitstabellen und Konzentrationsgrenzen für Kalzium und Phosphat sind vom Hersteller der jeweiligen Lösungen erhältlich und sollten bei der Plausibilitätsprüfung eingesetzt werden.

Tabelle 4 Faktoren, die die Kompatibilität von Kalzium und Phosphat beeinflussen. [8]

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Konzentration von Kalzium und Phosphat- Konzentration der Aminosäurelösung und Glukoselösung- pH-Wert der Mischinfusionslösung- Temperatur- Reihenfolge der Zugabe der Ausgangslösungen |
|---|

Die Plausibilitätsprüfung muss für jede PN Verordnung dokumentiert werden und mit Namenszeichen und Datum des verantwortlichen Apothekers versehen sein. Wenn elektronische Verordnungssysteme verwendet werden, kann diese Dokumentation elektronisch erfolgen. Die Software muss dafür in der Lage sein, elektronische Signaturen nach dem Signaturengesetz zu erzeugen. [2] Manche Herstellungsprogramme haben zusätzliche Warnsysteme, die die Plausibilitätsprüfung unterstützen. Es werden z.B. Warnungen angezeigt, wenn einzelne Komponenten abweichend von den empfohlenen Tagesmengen enthalten sind, oder wenn Komponenten in kritischen Konzentrationen enthalten sind, die zu Inkompatibilitäten führen könnten. Diese Warnmeldungen sollten von dem Anwender mit der Unterstützung des Softwareanbieters eingestellt und vor der Anwendung auf Korrektheit getestet werden. Es wird empfohlen die Warngrenzen als „hard Limits“ und „soft Limits“ einzustellen. „Soft Limits“ stellen Werte dar, die außerhalb von den empfohlenen Tagesmengen sind und nochmal verifiziert werden sollten. „Hard Limits“ stellen Werte dar, die schwerwiegende unerwünschte Folgen für den Patienten haben könnten und deshalb korrigiert werden müssen. [7] Wenn ein solches System eine Nicht-Software-basierte Methode ersetzen soll, muss vorher verifiziert werden, dass der Prozess mit der Software weniger risikoreich ist. Es muss nachgewiesen werden, dass die Produktqualität und die Qualitätssicherung nicht negativ beeinflusst werden. [56]

Wenn Verordnungsfehler vorliegen oder während der Plausibilitätsprüfung Unklarheiten auftreten, müssen diese mit dem verschreibenden Arzt ausgeräumt werden. Änderungen der Verordnung müssen nachvollziehbar dokumentiert werden. [7]

Herstellungsanweisung

Die Herstellungsanweisung muss gemäß §§ 7 Abs. 1 a und 8 Abs. 1 ApBetrO mindestens die Angaben beinhalten, die in dem Flussdiagramm (Abbildung 1) dargestellt sind. Die Form der Herstellungsanweisung sollte intern festgelegt werden. Die Herstellungsanweisung sollte für jedes Produkt einheitlich erstellt werden. [57] Die Herstellungsanweisung kann auch elektronisch mit der Herstellungssoftware erzeugt werden.

Bereitstellung der benötigten Materialien

Um die PN Mischinfusionen ordnungsgemäß zubereiten zu können, müssen die Ausgangsmaterialien in ausreichender Menge vorhanden und in einwandfreier Qualität vorliegen. Für den Fall, dass die benötigten Produkte nicht verfügbar sind, sollen sowohl der Hersteller der Produkte als auch die zubereitende Apotheke in einer Arbeitsanweisung festlegen, wie die Betroffenen von dem Lieferengpass informiert werden und eine sichere Versorgung der Patienten gewährleistet wird. Jede Prozessänderung oder das Verwenden anderer Materialien infolge von Lieferengpässen, stellt ein erhöhtes Fehlerrisiko dar. [34] Die Apotheke muss schriftlich festlegen, wie im Falle eines Lieferengpasses substituiert oder das betroffene Produkt sparsam eingesetzt werden kann. [7]

Für die Zubereitung mit einem ACD werden viele Einmalartikel für die korrekte Funktionsweise benötigt. Der Aufbauvorgang und die zeitliche Vorgabe, wann diese Einmalartikel gewechselt werden, müssen schriftlich festgelegt werden. Hierzu sollten die Angaben des Herstellers herangezogen werden. [1]

Zubereitung

Zusätzlich zu den Hygienemaßnahmen für das Personal und die Betriebsräume müssen auch Hygienemaßnahmen für das ACD festgelegt werden. Der Reinigungsvorgang des ACD muss in einer Arbeitsanweisung festgelegt sein. Es sind geeignete Desinfektionsmittel zu verwenden. Die Angaben der ACD Hersteller dazu müssen berücksichtigt werden. [1] Durch regelmäßige Prüfungen ist das sichere aseptische Arbeiten mit dem ACD (z.B. durch Nährmedienabfüllung) nachzuweisen. [57]

Die Dosiergenauigkeit des ACD und die Qualität und die Sterilität der Produkte, die mit dem ACD hergestellt werden, müssen im Rahmen von Prozesskontrollen (rezepturmäßige Herstellung) oder Endproduktkontrollen (defekturmäßige Herstellung) regelmäßig überprüft und bestätigt werden. [52] Der Umfang und zeitliche Turnus der Kontrollen sollten in Arbeitsanweisungen festgelegt sein. Die Kontrollen sollten entsprechend den Vorgaben des ACD Herstellers durchgeführt werden. Die Simulation sollte die apotheken-übliche Prozesse nachstellen und auch möglichst komplexe Prozesse darstellen (Worst Case-Szenarien), damit relevante Fehlerquellen erkannt werden können. Mögliche Methoden für diese Kontrollen sind in den Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung beschrieben. [23]

Als Nachweis, dass die PN mit dem ACD kontaminationsfrei hergestellt werden, sollten im Rahmen einer Eingangs- und Re-Validierung Nährmedienabfüllungen (Media Fills) in einer angemessenen Menge durchgeführt werden. Zusätzlich soll jeder Mitarbeiter einen Nährmedienabfüllvorgang mindestens einmal jährlich kontaminationsfrei durchführen. [30]

Kennzeichnung

Die PN-Produkte müssen nach den Vorgaben vom § 14 ApoBetrO bzw. § 10 AMG gekennzeichnet werden. Diese sind mit spezifischen Informationen zu ergänzen, um die Sicherheit beim Umgang mit den applikationsfertigen PN-Produkten zu gewährleisten. Es sollte bei der Kennzeichnung von PN ein standardisiertes Etikett verwendet werden. Die Mengenangaben der einzelnen Bestandteile sollten in Einheiten dargestellt sein, die es den Pflegekräften ermöglicht, schnell und ohne Umrechnung die Angaben auf dem Etikett mit der Verordnung zu vergleichen (für erwachsene Patienten als Menge pro Tag (g/d bzw. mmol/d), für pädiatrische Patienten als Menge pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (g/kg KG/d bzw. mmol/kg KG/d). Wenn ein Zuschlag für das Totvolumen in den Applikationsleitungen enthalten ist, muss dieser Zuschlag aus der Kennzeichnung ersichtlich sein, um Applikationsfehler zu vermeiden. [15]

Das Fehlerrisiko der PN ist erhöht bei internen und externen Verlegungen des Patienten. Für diesen Fall, muss erkenntlich sein, welche Salze der einzelnen Elektrolyte und welche Konzentrationen der Lösungen verordnet wurden. Bei externen Verlegungen und Verwendung anderer Ausgangslösungen muss eine korrekte Umrechnung gesichert sein. Die verantwortlichen Apotheker der Krankenhausapotheken sollten sich austauschen, um Fehler und Verwechslungen zu vermeiden. [49]

Endproduktkontrolle

Jede PN Mischinfusion soll nach der Herstellung visuell auf Ausfällungen, Partikel oder Verfärbungen geprüft werden. Hierzu kann die Infusion vor einem dunklen Hintergrund bei hellen Lichtverhältnissen geprüft werden. [57] Mit der visuellen Prüfung können Produkte mit unsichtbaren Inkompatibilitäten oder subvisuelle Partikel nicht ausgeschlossen werden, jedoch ist das Risiko für unerwünschte Ereignisse, wie Embolien durch partikuläre Verunreinigungen, stark reduziert. [49]

Als Endproduktkontrolle können (rezepturmäßige Herstellung) oder müssen (defekturmäßige Herstellung) gravimetrische Prüfungen oder Gehaltsbestimmungen durchgeführt werden. Einige ACD führen gravimetrische Kontrollen mithilfe von eingebauten Waagen durch. Weitere Angaben zur Endproduktkontrolle von PN finden sich in den Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern für die Zubereitung von Parenteraler Ernährung. [23]

Nach der Zubereitung von PN mit einem ACD sollte die automatisch erstellte Dokumentation des ACD mit der Verordnung verglichen werden, um die korrekten Mengen der Bestandteile zu verifizieren. [49]

Fazit

Für die aseptische Herstellung von applikationsfertigen Parenteralia zur parenteralen Ernährung in der Krankenhausapotheke bedarf es einer spezifischen Leitlinie zur Qualitätssicherung zumal es sich um risikoreiche Arzneimittel handelt. Das erstellte Flussdiagramm und die Kommentare können als Entwurf für eine spezifische ADKA-Leitlinie dienen. Die bereits erarbeiteten Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern können als Ergänzung verwendet oder integriert werden. Eine spezifische, von Experten erstellte, bundesweite Leitlinie wäre hilfreich für die Krankenhausapotheker bei der Zubereitung von PN und auch für die Aufsichtsbehörden, um die europäisch festgelegten Qualitätsstandards für die aseptische Zubereitung von Parenteralia zu erfüllen. [48]

Zusätzlich zu Empfehlungen und Leitlinien ist es jedoch wichtig, dass diese Inhalte geschult und trainiert werden. Es sollte über die Einführung von Weiterbildungen oder zusätzliche Qualifizierungen nachgedacht werden, um diesen komplexen und risikoreichen Prozess ord-

nungsgemäß und sicher durchzuführen. Unwissen ist eine häufige Ursache von Fehlern. Nur durch adäquates Schulen und Standardisierung kann flächendeckend Kompetenz in diesem Bereich aufgebaut werden, um risikominimiert und sicher Patienten mit parenteraler Ernährung zu versorgen.

8. Zusammenfassung

Applikationsfertige Mischinfusionslösungen von Makro- und Mikronährstoffen spielen eine wichtige Rolle bei der Ernährungstherapie von kritisch kranken Patienten, die nicht mit industriell-hergestellten Standardprodukten ernährt werden können. Die Herstellung von patientenindividuellen Mischinfusionslösungen kann als rezepturmäßige Zubereitung in der Krankenhausapotheke unter Berücksichtigung der Kompatibilität und Stabilität der Makro- und Mikronährstoffe erfolgen. Im Rahmen einer defekturemäßigen Herstellung können Mischinfusionslösungen in standardisierter Zusammensetzung für die parenterale Ernährung chargenmäßig in der Apotheke zubereitet werden.

Ein Spezifikum der aseptischen Herstellung von PN-Produkten ist der Einsatz von Mischinfusionsgeräten (ACD) auch in Kombination mit einer Verordnungs- und Herstellungssoftware. Um eine bessere Transparenz zu schaffen, wurden relevante Informationen zu den in Deutschland verfügbaren ACDs sowie Verordnungs- und Herstellungsprogrammen zusammengestellt. Bei einer bundesweiten Stuserhebung zur Zubereitung von Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung wurde deutlich, dass die Prozesse zur Verordnung, Herstellung und Applikation von parenteraler Ernährung in den deutschen Krankenhäusern und Krankenhausapotheken stark variieren. Standardisierte Vorgehensweisen und Prozessoptimierungen bei der Herstellung werden von verantwortlichen Apothekern dringend angestrebt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Methoden evaluiert, mit denen die Dosiergenauigkeit des Baxter ACD Exactamix (EM2400) mit integrierter Peristaltikpumpe ermittelt werden kann. Eine Recherche ergab, dass es in Deutschland keine Regularien hierzu gibt, so dass die USP Monographie <797> als Basis genutzt wurde. Zunächst wurde die quantitative Bestimmung ausgewählter Bestandteile der PN-Produkte nach der Zubereitung mit dem EM2400 durch ein externes Labor evaluiert. Diese Methode erwies sich als kosten- und zeitintensiv sowie nicht geeignet, da nicht alle Bestandteile einer typischen mit dem Compounder hergestellten Mischinfusionslösung von dem externen Labor bestimmt werden konnten. Die anschließend entwickelte substraktive Massendifferenzmethode erwies sich zur Kontrolle der Dosiergenauigkeit des EM2400 als geeignet und praktikabel. Bei dieser Methode wird eine typische Testrezeptur automatisch hergestellt, für jede Ausgangslösung die Massendifferenz bestimmt und als prozentuale Abweichung vom Nennvolumen bewertet. Diese Prozesskontrolle ist geeignet, auf Basis eines Monitoringplans ein Eingangs- und Routinemonitoring durchzuführen. Die Ergebnisse können für Trendanalysen genutzt werden und Abweichungen von der Dosiergenauigkeit über die Zeit erkennen lassen. Es ist allerdings notwendig, dass die Prozesskontrolle der Dosiergenauigkeit für den eingesetzten ACD spezifiziert wird.

Es fehlt in Deutschland eine einheitliche Leitlinie für die Implementierung, das Betreiben und die Überwachung von ACDs und der Herstellsoftware. Es wurde folgerichtig eine Empfehlung erarbeitet, um diese Prozesse qualitätsgesichert und nach dem Stand des Wissens und der Technik durchführen zu können. Die Empfehlungen wurden in einem Expertenworkshop mit Anwendern von ACD konsentiert und publiziert, sodass diese auch der Allgemeinheit der deutschen Krankenhausapotheker zu Verfügung stehen.

Aufbauend auf den konsentierten Empfehlungen wurde ein Entwurf für eine spezifische Leitlinie zur qualitätsgesicherten, aseptischen Herstellung applikationsfertiger PN-Produkte mit einem ACD in deutschen Krankenhausapotheken erarbeitet. Auf Basis der Leitlinie können die Prozesse nachhaltig und flächendeckend standardisiert werden. Ein Flussdiagramm und Kommentare basierend auf aktuellen Regularien und aktueller internationaler Literatur wurde als Grundlage für eine Leitlinie entwickelt. Damit sollen notwendige Optimierungen und Schritte zur Standardisierung auf nationaler Ebene vorbereitet werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen und die resultierenden Empfehlungen können das Fehlerrisiko beim Zubereiten von Mischinfusionen zur PN minimieren und die Arzneimitteltherapiesicherheit und Patientensicherheit optimieren.

Synopsis

Ready to use admixtures play an important role in providing parenteral nutrition (PN) for patients who cannot receive commercial PN products. PN can be prepared individually to meet the needs of a specific patient taking the compatibility and stability of the necessary composition into consideration. PN can also be prepared in batches as a standard product.

PN preparation in hospital pharmacies often occurs with automated compounding devices (ACD) commonly in combination with ordering or compounding software. To get a better understanding of the available products an overview was written on the ACDs and ordering and compounding software in Germany. After conducting a national survey to characterize the PN preparation process, it became clear that the methods to prepare PN strongly vary within hospitals and hospital pharmacies. Responsible hospital pharmacists were seeking possibilities for standardization and optimization in this area.

Research in this area also showed that there is a lack of information in Germany on methods to regularly evaluate the dosing accuracy of ACDs. Therefore, methods from the American Pharmacopeia, USP <797>, were evaluated to test the dosing accuracy of the Baxter ACD Exactamix EM2400. The first method evaluated used concentration measurements of ingredients in PN products which were conducted by an external laboratory. The method showed to be time-consuming and suboptimal because not all ingredients could be measured by the external laboratory. A further method was evaluated which verifies the amount of ingredient pumped by observing the difference in mass of the source container of each ingredient before and after pumping. The method was regularly conducted to monitor the dosing accuracy and proved to be a possible method to detect large deviations in the accuracy over time. For each ACD a method must be determined based on the characteristics of the specific device.

Germany, however, was still lacking regulations on the implementation, use and monitoring of ACDs. To make information available on a national level a recommendation on the safe use of ACDs for the preparation of PN was drafted. During an ACD user meeting the draft was introduced and discussed. The version which was agreed upon by the users was published to allow for this information to be available to all German hospital pharmacists.

The recommendation can serve as a foundation to assure the quality of PN preparation in German hospital pharmacies. However, to sustainably optimize and standardize this process nationwide, more needs to be added to this foundation. This can be done with a specific, national guideline. A flow chart and commentary on current regulations and literature on these topics were drafted to aid the development of a guideline in the future. The results of

this research and the resulting recommendations can reduce the risk of errors in PN preparation and optimize medication therapy safety and patient safety.

9. Literaturverzeichnis

Die Literaturquellen der bereits publizierten oder eingereichten Manuskripte sind an dieser Stelle nicht aufgelistet. (Siehe hierzu in dem jeweiligen Originalmanuskript)

1. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. Developed through the ASHP Council on Professional Affairs and approved by the ASHP Board of Directors on April 27, 2000. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1343-8.
2. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO) §8 Defektur Arzneimittel. http://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html (Zugriff am 10.09.2017).
3. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastr Nutr* 2002;34:337-45.
4. Alvin M, Mauer LF, Harry S, Dweck, Frederick Holmes. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 1977. 60. 519-30.
5. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:455-60.
6. Atkinson SA, Koletzko B. Determining life-stage groups and extrapolating nutrient intake values (NIVs). *Food Nutr Bull* 2007;28:S61-76.
7. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, et al. A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:296-333.
8. Ayers P, Guenter P, Holcombe B, Plogsted S. *ASPEN Parenteral Nutrition Handbook* 2014:299.
9. Beattie C, Allard J, Raman M. Comparison Between Premixed and Compounded Parenteral Nutrition Solutions in Hospitalized Patients Requiring Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract* 2016;31:229-34.
10. Bengmark S. Ecnutrition and health maintenance--a new concept to prevent GI inflammation, ulceration and sepsis. *Clin Nutr* 1996;15:1-10.
11. Bethune K. The use of standard parenteral nutrition solutions in pediatrics: a UK perspective. *Nutrition* 2001;17:357-9.
12. Bischoff SC, Arends J, Dörje F, Engeser P, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Aktuel Ernährungsmed* 2013;38:e101-e54.
13. Bohl CJ, Parks A. A Mnemonic for Pharmacists to Ensure Optimal Monitoring and Safety of Total Parenteral Nutrition: I AM FULL. *Ann Pharmacother* 2017;51:603-13.
14. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, et al. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005;14:93-8.
15. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:334-77.
16. Boullata JI, Guenter P, Mirtallo JM. A parenteral nutrition use survey with gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:212-22.
17. Boullata JI, Holcombe B, Sacks G, Gervasio J, et al. Standardized Competencies for Parenteral Nutrition Order Review and Parenteral Nutrition Preparation, Including Compounding: The ASPEN Model. *Nutr Clin Pract* 2016.
18. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:445-54.

19. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:378-86.
20. Brown CL, Garrison NA, Hutchison AA. Error reduction when prescribing neonatal parenteral nutrition. *Am J Perinatol* 2007;24:417-27.
21. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral Nutrition-Associated Liver Complications in Children. *Pharmacotherapy* 2002;22:188-211.
22. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:401-14.
23. Collins C, Krämer I, Stollhof B. Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung Krankenhauspharmazie 2018;38:eingereicht.
24. Collins C, Krämer I. Stuserhebung zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken 2016. *Krankenhauspharmazie* 2017;38:507-12.
25. Dellert SF, Farrell MK, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in children with short bowel syndrome after discontinuation of parenteral nutrition. *The Journal of Pediatrics* 1998;132:516-9.
26. Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, Helms RA. Standardized versus pharmacist-monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1487-9.
27. Dickson LB, Somani SM, Herrmann G, Abramowitz PW. Automated compounder for adding ingredients to parenteral nutrient base solutions. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:678-82.
28. Friis-Hansen B. Body water compartments and fluid metabolism in children. *Acta Paediatr Suppl* 1955;44:31-4.
29. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:428-35.
30. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, et al. Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia Leitlinie der ADKA. *Krankenhauspharmazie* 2013;34:93-106.
31. Hermanspann T, Schoberer M, Robel-Tillig E, Härtel C, et al. incidence and severity of Prescribing errors in Parenteral nutrition for Pediatric inpatients at a neonatal and Pediatric intensive care Unit. *Frontiers in pediatrics* 2017;5:149.
32. Hoffmann E. A randomised study of central versus peripheral intravenous nutrition in the perioperative period. *Clin Nutr* 1989;8:179-80.
33. Hoheim DF, O'Callaghan TA, Joswiak BJ, Boysen DA, Bommarito AA. Clinical experience with three-in-one admixtures administered peripherally. *Nutr Clin Pract* 1990;5:118-22.
34. Holcombe B. Parenteral nutrition product shortages: impact on safety. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:44S-7S.
35. Johnson R, Coles BJ, Tribble DA. Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1503-7.
36. Kabi F. Activation Instructions Kabiven. <http://www.kabivenusa.com/resources>. 2017. (Zugriff am 10.11.2017).
37. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:441-8.
38. Koletzko B. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. *Adv Exp Med Biol* 2005;569:1-12.
39. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
40. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), 10. Organizational Aspects of Hospital PN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S63-S9.
41. Koletzko B, Krohn K, Goulet O, Shamir R. Paediatric Parenteral Nutrition 2005.

42. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr ESPEN* 2003;22:415-21.
43. Ladefoged K, Efsen F, Christoffersen JK, Jarnum S. Long-term parenteral nutrition: II. Catheter-related complications. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:913-9.
44. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, Boukhouna S, et al. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr* 2006;165:512-8.
45. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211.
46. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41:706-42.
47. Miller SJ. Commercial premixed parenteral nutrition: Is it right for your institution? *Nutr Clin Pract* 2009;24:459-69.
48. Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients 2016.
49. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:S39-70.
50. Mughal M. Complications of intravenous feeding catheters. *BJS* 1989;76:15-21.
51. Oehmichen F, Ballmer P, Druml C, Junek R, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) Ethische und rechtliche Gesichtspunkte der Künstlichen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2013;38:112-7.
52. United States Pharmacopeial Convention. <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations. The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37 - NF 32). Rockville (US): 2014:567–610.
53. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:365-77.
54. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:436-44.
55. RKI-Ratgeber für Ärzte. Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie Hautantiseptik. *Epidemiologisches Bulletin* 2016:173-8.
56. European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. EU Guidelines for Good manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary use. Annex 11 of the EU GMP Guide on Computerised Systems. Brussels: (BE): Eudralex, vol. 4, 2010:1-5.
57. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Document PE 010–4, Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Geneva (CH): PIC/S; 2014 Mar 01. 56 p.
58. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:387-400.
59. Sobotka L, Schneider SM, Berner YN, Cederholm T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: geriatrics. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:461-6.
60. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:467-79.
61. Stein J, Jauch K-W. *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*. Springer-Verlag. 2013.
62. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:2032-6.

63. Suchner U, Senftleben U, Eckart T, Scholz MR, et al. Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 1996;12:13-22.
64. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;44:390-438.
65. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:193-204; discussion -8.
66. Timmer J, Schipper H. Peripheral venous nutrition: the equal relevance of volume load and osmolality in relation to phlebitis. *Clin Nutr* 1991;10:71-5.
67. Vaidya UV, Hegde VM, Bhave SA, Pandit AN. Reduction in parenteral nutrition related complications in the newborn. *Indian Pediatr* 1991;28:477-84.
68. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) DGEM-Terminologie in der Klinischen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2013;38:97-111.
69. Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, Jeppesen P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr ESPEN* 2009;28:415-27.
70. Williams N, Wales S, Irving M. Prolonged peripheral parenteral nutrition with an ultrafine cannula and low-osmolality feed. *BJS* 1996;83:114-6.

10. Anhang

Folgende Teile der vorliegenden Arbeit wurden vorab veröffentlicht:

Welcher Compounder kommt für unsere Krankenhausapotheke infrage?

Eigenschaften von Geräten und Software zur Herstellung parenteraler Ernährung

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie 2016;37:547–54.

Stuserhebung zur Zubereitung von parenteraler Ernährung in deutschen Krankenhausapotheken 2016

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie 2017;38:507–12.

Evaluation of a Process Monitoring Method for compounding Parenteral Nutrition with the Baxter EM2400 in a Hospital Pharmacy Department

Veröffentlicht in Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy 2017;3:107–15

Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von Parenteraler Ernährung

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie voraussichtlich Januar 2018

Posterbeiträge

41. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. 2016:

In Deutschland vermarktete Compounder zur automatisierten Herstellung von parenteraler Ernährung

22. Congress of the European Association of Hospital Pharmacists 2017:

Survey on Parenteral Nutrition Preparation in Hospital Pharmacies in Germany

Vorträge

Landesapotheker Kammer Rheinlandpfalz-Weiterbildung zum Fachapotheker Seminar 2. Herstellung und Qualitätssicherung

Anforderungen an die Herstellung von TPN

6. Doktorandentagung und Forschungstagung in klinischer Pharmazie (LAUD Doktorandentagung), Mainz, 2016:

Performance Qualification des Baxter Compounders, EM2400, bei der Herstellung von parenteraler Ernährung

42. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. 2017

Elektronische Verordnung in der Pädiatrie, Vortrag zusammen mit Herrn Harald Erdmann, Lübeck

17. Symposium "Herstellung in der Krankenhausapotheke" Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V 2017

Qualifizierung von Mischinfusionsgeräten