

**Standardisierte parenterale  
Zubereitungen**

—

**Innovation für die  
Arzneimitteltherapiesicherheit  
in der Intensivmedizin**

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Fakultät für Mathematik, Informatik  
und Naturwissenschaften

vorgelegt von

**Carola Dehmel**

Hamburg 2008

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2004 bis November 2008 in der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf unter der Leitung von Frau JProf. Dr. Dorothee C. Dartsch (Institut für Pharmazie der Universität Hamburg) und Herrn Dr. Michael Baehr (Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf).

Gutachter: Frau JProf. Dr. Dorothee C. Dartsch  
Frau Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser

Datum der Disputation: 16.1.2009





# INHALTSVERZEICHNIS

---

## INHALTVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VII</b>
<b>VORWORT .....</b>	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Arzneimittel-Versorgungsstrategien im Krankenhaus .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Traditionelle Arzneimittelversorgung .....	2
1.1.2 Unit-Dose System .....	3
1.1.3 Integration parenteraler Zubereitungen in das Unit-Dose System .....	5
1.1.4 Arzneimittelversorgung im UKE – als Beispiel aus der Praxis .....	6
<b>1.2 Medikationsfehler .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Vergleich der traditionellen Verteilung mit dem Unit-Dose System.....	8
1.2.2 Fehlerquellen bei parenteraler Therapie .....	9
1.2.3 Häufigkeit von Medikationsfehlern bei parenteraler Therapie .....	9
<b>1.3 Gesetzliche Grundlagen für die Zubereitung von Parenteralia .....</b>	<b>10</b>
1.3.1 Station .....	10
1.3.2 Apotheke .....	12
<b>1.4 Verfahren zur Dosierung von Dauerinfusionen auf einer Intensivstation .....</b>	<b>12</b>
1.4.1 Patientenindividuelle Zubereitungen zur Dauerinfusion .....	13
1.4.2 Standardzubereitungen zur Dauerinfusion.....	14
1.4.3 Dauerinfusionen im UKE - ein Beispiel aus der Praxis .....	15
1.4.4 Vorbild Kinderherz-Intensivstation.....	16
<b>1.5 Personalkosten bei Zubereitung in der Apotheke .....</b>	<b>17</b>
<b>1.6 Haltbarkeitsdaten für parenterale Zubereitungen.....</b>	<b>20</b>
1.6.1 ICH-Leitlinien.....	20
1.6.2 Haltbarkeit/Stabilität .....	21
1.6.2.1 Mikrobiologische Haltbarkeit .....	22
1.6.2.2 Physikalisch-chemische Haltbarkeit.....	24
1.6.2.3 Herstellerangaben zur Haltbarkeit.....	24
<b>1.7 Bearbeitete Wirkstoffe.....</b>	<b>25</b>
1.7.1 Amiodaron .....	25
1.7.2 Nimodipin .....	26
1.7.3 Noradrenalin (Norepinephrin).....	26
1.7.4 Hydrocortison .....	27
<b>2 FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>29</b>

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>3</b>	<b>MATERIAL</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Quantitative Analyse von Amiodaron</b> .....	<b>30</b>
3.1.1	Arzneimittel und Chemikalien .....	30
3.1.2	Medizinprodukte und Materialien.....	30
3.1.3	Geräte.....	30
<b>3.2</b>	<b>Quantitative Analyse von Nimodipin</b> .....	<b>31</b>
3.2.1	Arzneimittel und Chemikalien .....	31
3.2.2	Medizinprodukte und Materialien.....	32
3.2.3	Geräte.....	32
<b>3.3</b>	<b>Quantitative Analyse von Noradrenalin</b> .....	<b>32</b>
3.3.1	Arzneimittel und Chemikalien .....	32
3.3.2	Medizinprodukte und Materialien.....	32
3.3.3	Geräte.....	33
<b>3.4</b>	<b>Quantitative Analyse von Hydrocortison</b> .....	<b>33</b>
3.4.1	Arzneimittel und Chemikalien .....	33
3.4.2	Medizinprodukte und Materialien.....	34
3.4.3	Geräte.....	34
<b>4</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1</b>	<b>Standardperfusor-Liste der KIM</b> .....	<b>35</b>
4.1.1	Festlegung der Wirkstoffe, Konzentrationen und Lösungsmittel .....	35
4.1.2	Recherche der Haltbarkeitsdaten .....	36
<b>4.2</b>	<b>Untersuchung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung</b> .....	<b>37</b>
4.2.1	Auswahl der relevanten Arzneistoffe .....	37
4.2.2	Bestimmung der Haltbarkeit von Amiodaron als Beispiel für eine verdünnte Zubereitung.....	39
4.2.2.1	Toxische Abbauprodukte in vitro .....	39
4.2.2.2	Quantitative Analyse.....	39
4.2.2.3	pH-Wert Messung.....	43
4.2.2.4	Stresstest.....	43
4.2.2.5	Organoleptische Prüfung.....	44
4.2.3	Bestimmung der Haltbarkeit von Nimodipin als Beispiel für eine unverdünnte Zubereitung.....	44
4.2.3.1	Adsorption von Nimodipin an PVC .....	44
4.2.3.2	Messung der Adsorptionseffekte .....	45
4.2.3.3	HPLC-Analytik von Nimodipin.....	47
<b>4.3</b>	<b>Untersuchung der Konformität des Gehalts</b> .....	<b>47</b>
4.3.1	Auswahl der untersuchten Modellarzneistoffe .....	47
4.3.2	Gehaltsanalyse bei individueller, manueller Herstellung .....	48
4.3.2.1	Prozessanalyse auf der Früh- und Neugeborenen-Intensivstation.....	48
4.3.2.2	Probensammlung und Verdünnung .....	49
4.3.2.3	HPLC-Analytik von Noradrenalin .....	49
4.3.3	Gehaltsanalyse bei manueller Standardproduktion .....	52
4.3.3.1	Prozessanalyse in der KIM .....	52
4.3.3.2	Probensammlung.....	52
4.3.3.3	Amiodaron .....	53

# INHALTSVERZEICHNIS

4.3.3.4	Noradrenalin.....	53
4.3.3.5	Hydrocortison .....	54
4.3.3.6	HPLC-Analytik von Hydrocortison .....	55
4.3.4	Gehaltsanalyse bei maschineller Standardproduktion .....	57
4.3.4.1	Prozessanalyse in der Apotheke.....	58
4.3.4.2	Amiodaron.....	59
4.3.4.3	Noradrenalin.....	60
4.3.4.4	Hydrocortison .....	60
4.3.5	Vergleich der Herstellungstechniken FNI, KIM, Apotheke .....	61
<b>4.4</b>	<b>Das Versorgungskonzept für die KIM .....</b>	<b>61</b>
4.4.1	Wirtschaftliche Aspekte .....	61
4.4.2	Inbetriebnahme der Spritzenpumpe .....	62
4.4.3	Wirkstoffe .....	63
4.4.4	Verteilung der applikationsfertigen Standardperfusoren .....	63
<b>4.5</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>64</b>
<b>5.1</b>	<b>Standardperfusor-Liste der Klinik für Intensivmedizin .....</b>	<b>64</b>
5.1.1	Festlegung der Wirkstoffe, Konzentrationen und Lösungsmittel .....	64
5.1.2	Bestimmung der Haltbarkeitsdaten anhand der Literatur .....	65
<b>5.2</b>	<b>Untersuchung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung.....</b>	<b>67</b>
5.2.1	Auswahl der relevanten Wirkstoffe.....	67
5.2.2	Bestimmung der Haltbarkeit von Amiodaron als Beispiel für eine verdünnte Zubereitung .....	69
5.2.2.1	Quantitative Analyse .....	69
5.2.2.2	pH-Wert-Messung .....	70
5.2.2.3	Organoleptische Prüfung.....	71
5.2.2.4	Stresstest .....	71
5.2.2.5	Zusammenfassung und Vergabe der Haltbarkeit im Perfusor.....	73
5.2.3	Bestimmung der Haltbarkeit von Nimodipin als Beispiel für eine unverdünnte Zubereitung .....	74
5.2.3.1	Analyse der Primärpackmittel und Infusionsschläuche .....	74
5.2.3.2	Messung der Adsorptionseffekte.....	75
5.2.3.3	Zusammenfassung und Vergabe der Haltbarkeit im Perfusor.....	76
5.2.4	Zusammenfassung der Haltbarkeitsdaten.....	77
<b>5.3</b>	<b>Untersuchung der Konformität des Gehalts .....</b>	<b>78</b>
5.3.1	Auswahl der untersuchten Modellarzneistoffe.....	78
5.3.2	Gehaltsanalyse nach individueller manueller Herstellung.....	79
5.3.3	Gehaltsanalyse der manuellen Standardproduktion .....	81
5.3.3.1	Amiodaron.....	82
5.3.3.2	Noradrenalin.....	83
5.3.3.3	Hydrocortison .....	84
5.3.4	Gehaltsanalyse nach maschineller Standardproduktion .....	86
5.3.4.1	Amiodaron .....	86
5.3.4.2	Noradrenalin.....	87
5.3.4.3	Hydrocortison .....	88
5.3.5	Vergleich der Messwerte FNI, KIM, Apotheke .....	89
5.3.5.1	Amiodaron .....	89

# INHALTSVERZEICHNIS

---

5.3.5.2	Noradrenalin .....	90
5.3.5.3	Hydrocortison.....	92
5.3.6	Zusammenfassung .....	93
<b>5.4</b>	<b>Das Versorgungskonzept für die KIM .....</b>	<b>95</b>
5.4.1	Wirtschaftliche Aspekte .....	95
5.4.2	Inbetriebnahme der Spritzenpumpe .....	97
5.4.3	Wirkstoffe.....	98
5.4.4	Verteilung der applikationsfertigen Standardperfusoren.....	100
<b>6</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>102</b>
<b>6.1</b>	<b>Standardperfusorliste der KIM.....</b>	<b>102</b>
<b>6.2</b>	<b>Physikalisch-chemische Haltbarkeit einer Infusionslösung.....</b>	<b>102</b>
6.2.1	Bestimmung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit von Amiodaron ....	104
6.2.2	Adsorption am Primärpackmittel am Beispiel Nimodipin .....	107
<b>6.3</b>	<b>Arzneimitteltherapiesicherheit bei parenteraler Applikation .....</b>	<b>110</b>
6.3.1	Mikrobiologische Aspekte bei der Produktion von Parenteralia.....	110
6.3.2	Kennzeichnung der Zubereitungen.....	112
6.3.3	Probenentnahme auf Station .....	114
6.3.4	Mitarbeit der Pflege auf Station .....	115
6.3.5	Gehaltsschwankungen bei manueller versus maschineller Herstellung....	116
6.3.5.1	Amiodaron .....	116
6.3.5.2	Noradrenalin .....	117
6.3.5.3	Hydrocortison.....	119
6.3.5.4	Zusammenfassung aller Untersuchungsergebnisse von Station.....	122
<b>6.4</b>	<b>Das Versorgungskonzept für die KIM .....</b>	<b>124</b>
6.4.1	Wirtschaftliche Aspekte .....	124
6.4.2	Wirkstoffe.....	125
<b>6.5</b>	<b>Technische Umsetzung: Abfüllautomaten.....</b>	<b>126</b>
<b>6.6</b>	<b>Anforderung an die Industrie .....</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>130</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>132</b>
<b>9</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>134</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>136</b>

## INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>11</b>	<b>GEFAHRSTOFFVERZEICHNIS.....</b>	<b>151</b>
<b>12</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>152</b>
<b>13</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>155</b>
<b>14</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>159</b>
<b>15</b>	<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>186</b>
<b>16</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>188</b>



### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abw.	Abweichung
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
ANITO	Operative Intensivstation
ApoBetrO	Apotheken-Betriebsordnung
APV	Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik
BAK	Bundesapothekerkammer
BAT	Bundesangestelltenrahmentarifvertrag
BTM	Betäubungsmittel
DEHP	Diethylhexylphthalat
DUE	Drug Use Evaluation
DRG	Diagnosis Related Groups
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
ED	Einzeldosis
EDP	Einzeldosispackung
EMA	European Medicines Agency
EVA	Ethylvinylacetat
FAM	Fertigarzneimittel
FNI	Früh- und Neugeborenen-Intensivstation
FI	Fachinfo
G 5%	Glukose 5% Lösung
GMP	Good Manufacturing Practice
HC	Hydrocortisonacetat
HPLC	high performance liquid chromatographie
ICH	International Conference of Harmonization
ICM	Intensive Care Manager, Computersoftware KIM
i.v.	intravenös
KIM	Klinik für Intensivmedizin
KS	Kühlschrank
LAF	Laminar Airflow
LM	Lösungsmittel
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NaCl 0,9%	Physiologische Kochsalzlösung
NCE	New Chemical Entities
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OLG	Oberlandesgericht

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

Ph. Eur.	European Pharmacopeia
PE	Polyethylen
PP	Polypropylen
PVC	Polyvinylchlorid
RT	Raumtemperatur
SGB	Sozialgesetzbuch
SL	Stammlösung
SW	Standardabweichung
TPE	Total Parenterale Ernährung
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USP	United States Pharmacopeia
VK	Vollkraft
VL	Verdünnungslösung
WS	Wirkstoff
QS-H	Qualitätssicherungs-Handbuch
ZE	Zusatzentgelt
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## VORWORT

"Jedem Menschen unterlaufen Fehler, doch nur die Dummen verharren im Irrtum." [*Cicero, 43 v. Chr.*]

Jede medikamentöse Therapie kann potentiell Fehler enthalten. Die Fehler können vom Patienten selbst verursacht sein, wie beispielsweise unregelmäßige Einnahme oder falscher Einnahmezeitpunkt. Wird die medikamentöse Therapie allerdings ausgebildeten Fachleuten im Krankenhaus überlassen, so wird eine sichere Arzneimitteltherapie erwartet, die zur schnellen Besserung der Erkrankung beiträgt.

Für Deutschland wurde im Jahr 2003 eine Zahl von 28.000 Todesfällen infolge von medizinischen Fehlern postuliert [*Schnurrer et al., 2003*]. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der parenteralen Therapie. Hier werden insgesamt Fehlerraten von bis zu 49% beschrieben [*Taxis et al., 2003*].

Definierte Fehlerquellen sind einerseits Zubereitungsfehler, wie Rechenfehler bei der Verdünnung, mangelnde Aseptik, falsches Lösungsmittel, fehlerhafte Verdünnung oder fehlende Beschriftung und andererseits Verabreichungs- und Lagerfehler. Auf einer Intensivstation wird das Auftreten von Medikationsfehlern noch durch Faktoren wie eine hohe Anzahl von bis zu 20 Infusionen pro Patient und Tag, die Betreuung von mehreren Patienten gleichzeitig oder hohe Wechselzahl von Patienten gefördert. Ein weiterer Grund, der für Medikationsfehler mitverantwortlich ist, ist der Zeitdruck, der auf den Mitarbeitern lastet. Dieser Zeitdruck entsteht nicht zuletzt, weil die Verweildauer der Patienten verkürzt werden muss, um dem enormen Kostendruck standzuhalten, dem die Kliniken ausgesetzt sind. Um Kostenminimierung ohne Qualitätsverlust zu erzielen, muss eine Optimierung der Behandlung erfolgen.

Im ersten Teil der Arbeit werden medizinisch, pharmazeutische und logistische Prozesse und Strukturen im Bereich der parenteralen Therapie im Krankenhaus analysiert. Auf Kenntnis dieser Prozesse wird dann ein Konzeptansatz entwickelt, wie applikationsfertige Parenteralia in das Unit-Dose Arzneimittelversorgungssystem integriert werden können, damit Zubereitungsfehler verringert und die Arzneimitteltherapiesicherheit bei der parenteralen Therapie erhöht werden.

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Arzneimittel-Versorgungsstrategien im Krankenhaus

### 1.1.1 Traditionelle Arzneimittelversorgung

Bei der traditionellen Arzneimittelversorgung werden die Stationen nach Bedarf mit Fertigarzneimittelpackungen als Großpackungen von der Apotheke beliefert. Auf Station befinden sich kleine Arzneimittellager, aus denen die Patienten versorgt werden. Die Arzneimittel für einen Patienten werden von der Pflege gemäß der ärztlichen Verschreibung aus den Großpackungen zusammengestellt. Dazu wird unter Umständen eine Arzneimittelpackung vielfach aus dem Schrank genommen und wieder zurückgestellt. Die Abgabe der Medikamente erfolgt patientenbezogen in Dispensern oder Medizinbechern.

Ein Vorteil dieser Versorgungsform ist, dass bei guter Lagerhaltung ein ausreichender Vorrat aller gängigen Arzneimittel auf Station zur Verfügung steht. So kann direkt vor Ort unverzüglich auf Dosisveränderungen oder Umstellung eines Wirkstoffes reagiert werden. Patienten, die neu aufgenommen werden, können schnell mit Arzneimitteln versorgt werden.

Die traditionelle Arzneimittelverteilung weist im Wesentlichen folgende Nachteile auf:

- Zusätzlich zum zentralen Arzneimittellager in der Apotheke besteht ein hoher Materialbestand in dezentralen Stationslagern. Daraus ergeben sich hohe Materialbindungskosten, dezentrale Prozesskosten, und ein erweiterter Flächenbedarf.
- Wird das Lager auf Station nicht nach dem „First In- First Out“- Prinzip gepflegt (bei dem dafür gesorgt wird, dass diejenigen Arzneimittel die zuerst eingeräumt worden sind auch zuerst entnommen werden) ist die Gefahr hoch, dass Arzneimittel verfallen.
- Die Pflege ist einer hohen Belastung durch pflegefremde Tätigkeiten ausgesetzt, wie z.B. die Vorbereitung von parenteralen Arzneiformen zur Applikation am Patienten oder das Abholen von Sonderbestellungen aus der Apotheke. Diese Belastung führt zu einem deutlich erhöhten Risiko von Medikationsfehlern. Medikationsfehler ziehen dann entsprechende Folgekosten durch erhöhten Arzneimittelbedarf und längeren Liegezeiten nach sich, sowie einen zusätzlichen Imageverlust oder gar gerichtliche Auseinandersetzungen.

## EINLEITUNG

---

- Die Arzneiformen liegen in Dispensern oder Medizinbechern verblindet vor, in denen sie von der Pflege an die Patienten verteilt werden. Eine Zuordnung des Inhalts zum Medikationsplan oder zu dem Patienten ist im Nachhinein schwer bis unmöglich, so dass verstärkt Medikationsfehler auftreten können (siehe Abb. 1).



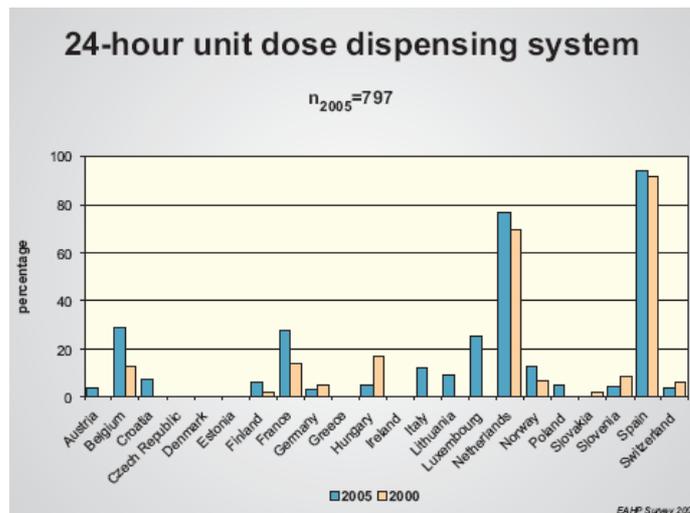
**Abb. 1: lose Tabletten**

- Arzneimittelanforderungen von Station sind oft unvollständig. Stärke oder Arzneiformen (Tablette oder Kapsel, Retard oder unretardiert etc.) sind nicht klar ausgewiesen, so dass in der Apotheke mehr Personal für Rückfragen beansprucht wird, damit das richtige Arzneimittel ggf. beim Großhändler bestellt und geliefert werden kann.
- Datentransparenz im Hinblick auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte ist kaum gegeben: Daten, die in der Apotheke genutzt werden können für ein therapeutisches Drugmonitoring oder für eine Drug Use Evaluation (DUE) lassen sich nicht erfassen.
- Der Verbrauch der Arzneimittel auf Station wird nicht dokumentiert.
- Um Erlöse über Zusatzentgelte (ZE) und neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) zu realisieren, müssen bestimmte Arzneimittel patientenbezogen zugeordnet werden. Dies ist derzeit nur mit hohem Dokumentationsaufwand möglich.

Durch die immer knapper werdenden finanziellen Ressourcen sehen sich die Kliniken einem enormen Kostendruck ausgesetzt. Dieser regt zum Überdenken der bisherigen Strategien und zur Erschließung weiterer Rationalisierungs- und Optimierungsmöglichkeiten in Bezug auf Arzneimitteltherapiesicherheit an.

### 1.1.2 Unit-Dose System

Unit-Dose ist eine „...*Bezeichnung für die industriell oder durch die Apotheke konfektionierte Einzeldosis einer Arzneizubereitung*“ [Richter et al., 1989]. In Deutschland versorgen derzeit nur 20 Apotheken (siehe Anhang A) von insgesamt 455 deutschen Krankenhausapotheken [De Dycker, 2008] ihre Stationen mit einzeln gepackten Units (ca. 4%). Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich im Mittelfeld. Spanien und die Niederlande nehmen mit einer Unit-Dose Versorgung im Krankenhaus von 94%, bzw. 77% die Vorreiterrolle ein (siehe Abbildung 2 [EAHP, 2005]).



**Abbildung 2: Entwicklung der Unit-Dose Versorgung der Jahre 2000-2005 im europäischem Vergleich Quelle: European Association of Hospital Pharmacists, 2005**

Die patientenindividuelle Unit-Dose Versorgung von Oralien läuft im Krankenhaus folgendermaßen ab: Bei Neuaufnahme eines Patienten auf Station wird nach Diagnosestellung die ärztliche Verordnung in ein Verschreibungssystem (z.B. ATC-Host, Firma Baxter) eingepflegt. Wirkstoff, Applikationsform, Dosierung und Einnahmezeitpunkt werden festgelegt. Diese stationsinterne Eingabe wird täglich durch einen Apotheker geprüft und freigegeben. Nach allgemeiner Auffassung wird durch dieses „Vier-Augen-Prinzip“ die Arzneimitteltherapiesicherheit für den Patienten erhöht.

Die verordneten Arzneimittel werden sodann für jeden Patienten zentral in der Apotheke individuell verpackt. Die einzelnen Tüten werden mit Patientennamen, Wirkstoff- und Handelsnamen, Dosis, Darreichungsform, Einnahmezeitpunkt und Chargennummer des Herstellers beschriftet. Je nach Gestaltungsweise erfolgt ein regelmäßiger Transport dieser Unit-Dose Arzneiformen auf die Station. Die Units werden durch die Pflege an die Patienten verteilt. Zur angegebenen Zeit kann der Patient die orale Arzneiform nach den Einnahmehinweisen auf der Packung ordnungsgerecht einnehmen. Zusätzlich zur steigenden Arzneimitteltherapiesicherheit wird durch die beschrifteten Tütchen und das Vertrauen, was der Patient in die Therapie einbringt, die Compliance erhöht. Ein Barcode, aufgebracht auf die Unit-Dose Zubereitungen, könnte zukünftig die Arzneimittelsicherheit noch weiter erhöhen, da damit die Einnahme der Arzneimittel zum richtigen Zeitpunkt durch die Pflege besser überwacht und dokumentiert werden kann.

Wird das Arzneimittel nicht verabreicht (Wirkstoffreduktion, Absetzen des Medikaments, Umstellung der Medikation), so kann die ungeöffnete Unit in die Apotheke zurückgeführt werden. Dort kann die Kapsel oder Tablette ohne Verletzung von Hygienevorschriften wieder in das System zurück sortiert, neu

verpackt und beschriftet werden. Das sichert einen geringen Verwurf und die Wirtschaftlichkeit im Umgang mit den Arzneimitteln.

Ein weiterer Vorteil für Patienten ist, dass bei einer Entlassung Arzneimittel ordentlich beschriftet und verpackt für die Nacht oder das Wochenende mitgegeben werden können.

### 1.1.3 Integration parenteraler Zubereitungen in das Unit-Dose System

Parenterale Arzneiformen sind im Unit-Dose System bislang nur unzureichend berücksichtigt worden, denn gängige Unit-Dose Verpackungsautomaten können derzeit noch keine Ampullen und Spritzen verpacken.

Auf drei unterschiedlichen Wegen werden heutzutage parenterale Arzneiformen zusammen mit den oralen Units auf die Stationen geliefert:

1. Das Unit-Dose Arzneimittelversorgungssystem für orale Arzneiformen und das konventionelle Verteilungssystem für parenterale Arzneiformen laufen ohne Schnittstellen nebeneinander her. Dies stellt eine Versorgungsmöglichkeit dar, die beispielsweise in der Apotheke des Krankenhaus Mörsenbroich-Rath in Düsseldorf praktiziert wird [*Schmitz, 2008*].
2. Die parenteralen Arzneiformen werden ohne Beschriftung mit Patientennamen, aber zusammen mit den oralen Units, auf Station geliefert. Diese Verteilungsform wird bei der Unit-Dose Versorgung der Intensivstationen der Asklepios-Kliniken, Hamburg, gewählt [*Lohnhardt, 2008*].
3. Die parenteralen Arzneiformen werden mit Patientennamen in Form eines Aufklebers versehen und zusammen mit den oralen Arzneiformen verteilt. In den SHG Kliniken, Völklingen oder dem Kreiskrankenhaus Gummersbach werden derzeit die Parenteralia auf diesem Wege verteilt [*Diener, 2008, Lemmer, 2008*].

Vergleicht man die sichere Distribution von oralen und parenteralen Arzneiformen, so fällt beim Einsatz von Parenteralia ein fehlerträchtiger Zwischenschritt nach Distribution und vor Applikation auf. Unabhängig davon wie Ampullen und Lösungsmittel auf die Stationen geliefert werden, ob konventionell oder mit und ohne Patientenaufkleber. Der kritische Schritt fängt immer erst nach der Distribution an: Die Ampullen und Flaschen müssen vor der Applikation ausgepackt werden, um im mikrobiologisch kontrollierten Arbeitsbereich gelöst, verdünnt, in Spritzen aufgezogen und beschriftet zu werden. Zusätzlich zu Herstellungsfehlern können Applikationsfehler und Lagerfehler auftreten. So kann also auch bei mit Patientennamen beschrifteten Ampullen oder Injektionsflaschen nicht dafür garantiert werden, dass nach der Herstellung und damit

## **EINLEITUNG**

---

einhergehenden Umverpackung in Spritzen oder Infusionsbeutel das richtige Arzneimittel den richtigen Patienten erreicht.

Bei der oralen Applikation treten hingegen keine Herstellungsfehler auf, denn orale Arzneiformen werden vom Hersteller applikationsfertig in die Apotheke, von dort aus auf Station und schlussendlich zum Patienten geliefert. Für orale Arzneiformen bietet die patientenindividuelle Distribution in Form der Units bis zum Zeitpunkt der Abgabe bereits maximale Arzneimitteltherapiesicherheit, während bei den parenteralen Arzneiformen einen Schritt früher mit der aktiven Erhaltung der Arzneimitteltherapiesicherheit begonnen werden muss, nämlich bei der Herstellung der applikationsfertigen Lösung. Eine standardisierte Herstellungstechnik bietet hier einen Lösungsansatz.

### **1.1.4 Arzneimittelversorgung im UKE – als Beispiel aus der Praxis**

Im Jahre 1996 wurde die traditionelle Arzneimittelverteilung in der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) automatisiert. Die Logistik wurde von einer manuellen Kommissionierung in Transportkisten auf einen Kommissionierautomaten der Firma KHT umgestellt. Diese Umstellung reduzierte Personalkosten, sparte Zeit und bedeutet für das Personal weniger körperliche Belastung. Viermal wöchentlich erfolgt seitdem eine automatisierte Kommissionierung im Zentrallager der Apotheke, wobei alle Teilbereiche des Krankenhauses mit Fertigarzneimitteln, Infusionslösungen, Diagnostika und Rezepturen versorgt werden.

Die Herstellung und das konventionelle Arzneimittelverteilungssystem in der Apotheke beruhen auf Sicherheitsstandards, die vom Gesetzgeber vorgegeben sind. Die Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ist darüber hinaus nach DIN EN ISO 9001 zertifiziert. Alle qualitätsrelevanten Prozesse werden dokumentiert und einer regelmäßigen Kontrolle unterzogen. Entwicklung, Lenkung der Dokumente, Rückverfolgbarkeit von Produkten, Prüfung, sowie Fehler-/Risikomanagement sind geregelt und gewährleisten Sicherheit für den Weg eines Arzneimittels, bis es die Apotheke verlässt.

Auf den ca. 90 Stationen waren bislang kleine, dezentrale Arzneimittellager eingerichtet. Daraus erhielt der Patient auf ärztliche Anordnung seine Arzneimittel. Diese Lager dienen außerdem einer Vorratshaltung für spontane Medikationswechsel oder Notfälle.

Im Zuge eines kompletten Klinikneubaus wird die Arzneimittelverteilung vom konventionellen Arzneimittel-Verteilungssystem auf das Unit-Dose System umgestellt. Im Juli 2008 sind bereits 18 Stationen an das neue System angeschlossen. Bis zum Abschluss des Projektes soll der gesamte Neubau mit

seinen 23 Stationen und allen Intensivstationen der Klinik für Intensivmedizin (KIM) mit Hilfe der Unit-Dose Arzneimittelversorgung beliefert werden.

Das zukünftige System bietet eine bessere Arzneimitteltherapiesicherheit für den Patienten: Bei stationärer Aufnahme wird das Medikationsprofil des Patienten von der Pflege oder dem Arzt in das Verschreibungsprogramm ATC-Host eingepflegt. Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes wird die gesamte Medikationshistorie des Patienten gespeichert. Der Datensatz wird täglich nach der Stationsvisite von einem Apotheker auf der Station auf Plausibilität geprüft. Es können in diesem Kontrollschritt vom Apotheker aut idem und aut simile Arzneistoffe ausgetauscht werden. Damit werden unnötige Sonderbestellungen in der Apotheke vermieden. Unklarheiten und Probleme bei der Verordnung können mit Arzt und Pflege persönlich diskutiert werden. Sind alle Fragen beantwortet, wird der Datensatz von dem zuständigen Apotheker freigegeben. Das Verschreibungsprogramm auf Station ist direkt mit dem Verpackungsautomaten in der Apotheke verbunden. Dieser verpackt und beschriftet direkt nach der Freigabe die individuelle Medikation für jeden Patienten. Die Medikation wird für jeden Patienten für die Dauer von 24 Stunden gebündelt und am frühen Abend auf die Station geliefert. Die Pflege muss nicht mehr selbst die Medikation stellen, sondern nur noch die mit Patientennamen und Einnahmezeitpunkt beschrifteten Einzeldosen verteilen.

Die parenteralen Arzneiformen werden bei der Unit-Dose Versorgung im Primärpackmittel wie Ampulle oder Durchstechflasche zusammen mit den Oralien an die Stationen geliefert. Sie sind bei dem Transport nicht patientenindividuell beschriftet, es wird aber eine Patientenliste mitgegeben, nach der die Pflege aus den Fertigarzneimitteln (FAM) patientenindividuelle oder standardisierte applikationsfertige Zubereitungen herstellt. Zytostatika, Portionierungen von teuren Wirkstoffen wie Linezolid i.v. oder parenterale Ernährung (TPE) für Kinder werden aufgrund von Sicherheitsaspekten und aus ökonomischen Gründen schon heute in der Sterilabteilung der Apotheke patientenindividuell zubereitet und beschriftet an die Stationen geliefert.

### **1.2 Medikationsfehler**

Ein Medikationsfehler wird definiert als *„...jeder Fehler, der bei der Verschreibung, der Verteilung, der Zubereitung oder der Verabreichung eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob eine Schädigung des Patienten erfolgt oder nicht..“* [Van den Bemt et al., 2000].

Eine 1999 in den USA veröffentlichte und viel zitierte Studie mit dem Titel „To err is human“ [Krohn et al., 1999] berichtet von 98.000 Todesfällen pro Jahr infolge

von medizinischen Fehlern – mehr als Opfer von Verkehrsunfällen (43.458/Jahr) und Brustkrebs (42.297/Jahr) zusammen.

### 1.2.1 Vergleich der traditionellen Verteilung mit dem Unit-Dose System

Erste Untersuchungen zur allgemeinen Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus wurden in den 60er Jahren in Amerika veröffentlicht [Anderson 1971, Barker et al., Hynniman, 1970, Means 1975, Parker, 1968, 1962, Simborg et al. 1975]. Die Ergebnisse decken sich in ihren Aussagen: Bei etwa jeder siebten Verordnung in einem Hause, das verordnete Arzneimittel traditionell verteilt, treten Applikationsfehler auf. Die Zahl der Fehler schwankt zwischen 10% und 25%, davon sind 5-7% schwerwiegende Irrtümer. Die Fehler beruhen entweder auf der Nichtverabreichung des verordneten Arzneimittels oder auf falscher Dosierung, zusätzlicher Dosierung, Verabreichung ohne Verordnung, falscher Arzneiform, Anwendung zu unrichtiger Zeit. Weitere Untersuchungen zeigen, dass in Krankenhäusern, die das Unit-Dose System eingeführt haben, die Zahl aller Medikationsirrtümer auf etwa 1,5-3% [Schaaf, 1978] und mit einem beratenden Stationsapotheker sogar noch weiter gesenkt werden kann. Die Beteiligung eines Apothekers an der ärztlichen Visite kann zu einer Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von bis zu 78% führen. Von 150 dokumentierten Interventionen des Apothekers wurden 147 akzeptiert und umgesetzt [Kucukarslan et al., 2003].

Auch in Deutschland wird seither die Forderung nach Arzneimitteltherapiesicherheit in den Krankenhäusern gestellt und Forschungsarbeit in dieser Richtung geleistet [Heinzel, 2002]. Mit dem traditionellen Arzneimittel-Verteilungssystem in Krankenhausapotheken inklusive beratendem Stationsapotheker und einer Medikamentenverteilung durch Pflegepersonal wird in Deutschland eine Fehlerquote von 5,1% (4,4 bis 5,8%) erreicht. Diese Quote liegt damit deutlich unter den in den sechziger Jahren gemessenen 10 bis 25%. Die automatisierte, patientenindividuelle Unit-Dose Versorgung in der Apotheke verringert diese Fehlerrate auf 2,4% (2,0 bis 2,8%). Als kritische Momente werden Übertragungsfehler beim Ausfüllen von verschiedenen Formularen im Gesamtprozess sowie das Zusammenstellen von Medikamenten unter Stress genannt [Mehrtens et al., 1997, Taxis et al., 1999].

Eine norwegische Studie [Ebbesen et al., 2001] besagt, dass das Auftreten tödlicher Fehler bei der Herstellung und Applikation von Arzneimitteln (sog. unerwünschte Arzneimittelereignisse) mit 0,95% deutlich höher liegt als die von Lazarou veröffentlichten 0,19% [Lazarou et al., 1998]. Schnurrer und Frölich übertrugen die norwegischen Ergebnisse auf Deutschland und stellten fest, dass selbst heute noch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und -ereignisse mit letalem Ausgang deutlich unterschätzt werden. In der Hälfte aller Fälle handelt es

sich um Medikationsfehler, die potentiell vermeidbar gewesen wären [Schnurrer et al., 2003].

### 1.2.2 Fehlerquellen bei parenteraler Therapie

Um eine sichere Arzneimittelverteilung zu gewährleisten, muss die „5R-Regel“ beachtet werden: Das *richtige* Arzneimittel soll zur *richtigen* Zeit den *richtigen* Patienten in der *richtigen* Dosierung und der *richtigen* Applikationsform erreichen.

Diese 5R-Regel muss bei jeder Applikation eines Arzneimittels im Krankenhaus gewährleistet sein. Betrachtet man ganz speziell die Applikation eines parenteralen Arzneimittels, so treten hier im Gegensatz zur z.B. oralen Therapie weitere Fehlerquellen auf [Hoppe-Tichy et al., 2002]:

#### 1. Zubereitungsfehler:

- a. Rechenfehler bei der Verdünnung
- b. mangelnde Aseptik
- c. falsches Lösungsmittel
- d. falsche Verdünnung
- e. unzureichende Durchmischung
- f. fehlende Beschriftung

#### 2. Verabreichungsfehler:

- a. Geschwindigkeit der Applikation
- b. ungeeignete Darreichungsform
- c. Inkompatibilitäten oder Adsorptionseffekte der verschiedenen Wirkstoffe untereinander im Infusionsschlauch

#### 3. Lagerfehler:

- a. Kühlschrank
- b. Raumtemperatur
- c. Lichtschutz

### 1.2.3 Häufigkeit von Medikationsfehlern bei parenteraler Therapie

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Studien zur Verminderung von Medikationsfehlern durch Umstellung der konventionellen Arzneimittelverteilung auf ein Unit-Dose System sind Studien veröffentlicht, die sich speziell mit der Häufigkeit von Medikationsfehlern bei der Verordnung, Herstellung und Applikation von Parenteralia beschäftigen. Bereits im Jahr 1976 wurde mit Veröffentlichung des Breckenridge Report in London auf das Risiko bei der Herstellung von Parenteralia in patientennahen Bereichen im Krankenhaus

aufmerksam gemacht [Breckenridge, 1976]. Für England und Wales wurde dann im Jahr 2001 (25 Jahre später) von der Audit Commission® in "A spoonful of sugar" die Empfehlung gegeben: wann immer möglich, sollen Zubereitungen zur Infusion in der Apotheke produziert werden [Audit Commission®, 2001].

Trotz dieser Empfehlung veröffentlichte ein britisch-deutsches Forschungsteam erschreckende Zahlen für Medikationsfehler im parenteralen Bereich für Großbritannien: 430 Verabreichungen an 106 Patienten wurden geprüft, 212 der verabreichten intravenösen Arzneimittel waren fehlerhaft (49%). Insgesamt wurde 12-mal eingegriffen, um schwere Fehler zu verhindern. Häufigste Fehlerquellen waren eine zu schnelle Verabreichung und eine falsche mehrstufige Zubereitung [Taxis et al., 2003]. Es folgten viele Studien aus unterschiedlichen Ländern, die alle von hohen Fehlerraten bei Beschriftung, Lösungsmittel, Laufzeit und aseptischer Herstellungstechnik berichten. Fehlerraten zwischen 13 und 84% werden beschrieben [Beaney et al., 2003, Cousins et al., 2005, Crowley et al., 2004, Zavey et al., 2005].

Literatur aus Deutschland zeigt, dass auch hier die Häufigkeit von Medikationsfehlern bei der parenteralen Therapie in deutschen Krankenhäusern deutlich unterschätzt wird [Hoppe-Tichy et al., 2002, Reinecke et al., 1999]. Fehlerraten von bis zu 99% für unvollständiges Beschriften, 49% für falsches Lösungsmittel, 21% für falsche Laufgeschwindigkeit und 58% für unzureichend aseptische Herstellungstechnik bestätigen auch für Deutschland das Risiko für Medikationsfehler bei der Herstellung und Verabreichung von Parenteralia [Cousins et al., 2005]

### **1.3 Gesetzliche Grundlagen für die Zubereitung von Parenteralia**

Die Herstellung eines parenteralen Arzneimittels ist in § 4 Abs. 14 AMG definiert: „Herstellen ist das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- und Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken und das Kennzeichnen“. Damit ist eine Zubereitung von Parenteralia eine Herstellung, für welche die herstellende Person eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG benötigt [Kloesel/Cyran, 1999].

#### **1.3.1 Station**

Von der Herstellungserlaubnispflicht wird gemäß § 4a Nr. 3 AMG folgende Ausnahme gemacht: „Dieses Gesetz findet keine Anwendung auf [...] Arzneimittel, die ein Arzt [...] beim Menschen [...] anwendet, soweit die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes [...] hergestellt worden sind.“ Das

## EINLEITUNG

---

bedeutet, ein Arzt braucht dann keine Herstellungserlaubnis, wenn er das Arzneimittel persönlich herstellt und direkt danach seinem Patienten appliziert [Amtsgericht Hamburg, 1993]. Dabei darf keine Abgabe an andere erfolgen (§ 13 Abs. 1 Satz 3 AMG) [Wesch, 2001, Cloesel/Cyran, 2007]. Darüber hinaus kann die Herstellung aber auch „unter unmittelbarer fachlicher Verantwortung“ des applizierenden Arztes durchgeführt werden. Dies ist dann der Fall, wenn sich der Arzt beim Herstellungsvorgang durch Hilfspersonen unterstützen lässt [Kloesel/Cyran, 2007]. Handelt es sich bei diesen Personen um Pflegekräfte, so dürfen diese unter der Verantwortung und Kontrolle des Arztes das Arzneimittel herstellen und dieses dann dem Patienten verabreichen. Allerdings muss die gesamte Herstellung derart im Einwirkungs- und Verantwortungsbereich des Arztes erfolgen, dass die tatsächliche Verfügungsgewalt über das Arzneimittel bis zur Applikation beim Arzt verbleibt [Bundesverwaltungsgericht 1994, Cloesel/Cyran, 2007]. Insbesondere müssen also herstellender und applizierender Arzt identisch sein [Kloesel/Cyran, 2007]. Das Medikament darf nicht in einer Weise Dritten überlassen werden, dass der Arzt dabei seine Kontroll- und Einwirkungsmöglichkeit verliert. Eine Zwischenlagerung ist ebenfalls nicht zulässig, da der Arzt das Medikament nur zum Zwecke der sofortigen Applikation und nicht zur Bevorratung herstellen darf.

Nach AMG ist eine Unterstützung durch eine Pflegekraft also grundsätzlich erlaubt. Diese Aussage ist mit dem Krankenpflegegesetz zu vereinbaren. Dessen § 3 beschreibt das Ausbildungsziel des Pflegeberufes. Darin heißt es: „[...] Die Ausbildung für die Pflege nach Absatz 1 soll insbesondere dazu befähigen, die folgenden Aufgaben im Rahmen der Mitwirkung auszuführen:

- a) eigenständige Durchführung ärztlich veranlasster Maßnahmen,
- b) Maßnahmen der medizinischen Diagnostik, Therapie [...]“.

Die Krankenpflege ist ein Heilhilfsberuf [Pschyrembel, 1998], sie übt in der Regel nicht selbstständig heilkundliche Tätigkeit aus, sondern wird auf Anordnung des Arztes tätig. Verschreibt ein Arzt ein Arzneimittel und gibt die Anweisung zur parenteralen Applikation, dann darf die Pflege nach Kenntnissen und Fähigkeiten eingesetzt werden und das Arzneimittel unter Aufsicht und Anleitung des Arztes zur Applikation vorbereiten.

Art und Weise der Herstellung auf Station sind in den Hygienerichtlinien der einzelnen Krankenhäuser im Qualitätssicherungs-Handbuch (QS-H) definiert. Für das UKE heißt es „...vor der Zubereitung von Injektions- oder Infusionslösungen ist grundsätzlich eine Händedesinfektion durchzuführen. Die Zubereitung darf nur [...] auf einer keimarmen oder desinfizierten Unterlage erfolgen. [...] Die Stopfen von Injektions- oder Infusionsflaschen sind vor dem Durchstechen mit einem alkoholischen Hautdesinfektionsmittel zu desinfizieren...“ [UKE, QS-H, 2007].

Bei der Zubereitung von Parenteralia auf Station ist weiterhin zu beachten, dass diese längstens etwa eine Stunde vor der Applikation hergestellt werden dürfen, da ansonsten das Risiko einer Kontamination besteht. Wenn Patienten durch kontaminierte Arzneimittel geschädigt werden, so muss das Krankenhaus dafür haften [BGH, 1981].

### 1.3.2 Apotheke

Werden in einer Krankenhausapotheke Zubereitungen gefertigt, dann bedarf es laut § 13 Abs. 2 AMG keiner Herstellungserlaubnis, wenn der Inhaber einer Apotheke im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs Arzneimittel herstellt.

Betrachtet man speziell die Qualitätssicherung für die Herstellung von Lösungen zur parenteralen Applikation, so unterliegt die Apotheke vielfältigen Regelwerken:

- Ph. Eur. 4.00/0520 Parenteralia
- Ph. Eur. Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen 4.00/5.1.1
- USP 28–NF 23<797>Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations
- Apothekenbetriebsordnung Rezeptur, Defekturen, Großherstellung und Kennzeichnung (§§ 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14)
- Bundesapothekerkammer Leitlinie (BAK Leitlinie) für aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia +/- toxisches Potential
- ADKA-Leitlinie Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia
- EU Guide to Good Manufacturing Practice

Von dem Ausbildungsgrad des herstellenden Personals über die Herstellungsräume, das mikrobiologische Monitoring und die Kennzeichnung sind umfassende Details für eine Produktion von parenteralen Arzneiformen in der Apotheke vorgeschrieben. Dadurch werden bei der Herstellung von Parenteralia o. g. Fehlerquellen umgangen und die Arzneimittelsicherheit im Vergleich zur Herstellung von parenteralen Arzneiformen auf der Station erhöht.

## 1.4 Verfahren zur Dosierung von Dauerinfusionen auf einer Intensivstation

Das Therapieziel kann für einen intensivmedizinischen Patienten häufig nur durch kontinuierliche Zufuhr eines Wirkstoffes erreicht werden [Finkweiler et al., 1994]. Bei der Verordnung von Parenteralia zur Dauerinfusion gibt es zwei grundlegende Verfahren zur Dosierung:

## EINLEITUNG

1. Verwendung von Lösungen mit patientenindividueller Konzentration und konstanter Laufgeschwindigkeit
2. Verwendung von Lösungen mit standardisierten Konzentrationen und patientenindividueller Laufgeschwindigkeit.

Vor- und Nachteile der beiden Verfahren werden im Folgenden erläutert.

### 1.4.1 Patientenindividuelle Zubereitungen zur Dauerinfusion

Als Berechnungsgrundlage für die individuelle Dosierung gilt die Menge des Arzneistoffes, die der individuelle Patient während einer Applikationsdauer von 24 Stunden erhalten soll (berechnet nach Diagnose, Gewicht oder Allgemeinzustand). Für die Dauerinfusion wird eine 50-ml-Spritze verwendet. Diese Zubereitung wird in der Regel mit einer festen Laufgeschwindigkeit von 2 ml/h appliziert (siehe Abbildung 3). Wichtig ist, dass die Haltbarkeit des Wirkstoffes in Lösung bekannt und für 24 Stunden gesichert ist.



Abbildung 3: patientenindividuelle Zubereitung

Die „5-R-Regel“ vorausgesetzt, ergeben sich bei dieser Variante folgende Vor- und Nachteile:

Vorteile:

- Die Laufgeschwindigkeit der Zubereitung ist standardisiert, somit ist definiert wie viel Wirkstoff pro Minute appliziert wird.
- Die Flüssigkeitsbilanz der Patienten lässt sich einfach nachvollziehen.

Nachteile:

- Rechenfehler für Gesamtdosierung über 24 Stunden können auftreten.
- Auf eine spontane Dosisveränderung kann zwar auch hier schnell durch Veränderung der Laufzeit reagiert werden; damit entstehen aber zwei Variablen und damit auch zwei Fehlerquellen im System
- Rechenfehler des Arztes bei der Herstellungsanleitung für die Pflege können auftreten.
- Zubereitungsfehler können auftreten, da jede Zubereitung anders zusammengesetzt ist und das Lösungsmittel variieren kann.

## EINLEITUNG

- Eine individuelle Zubereitung kann nur patientenindividuell verwendet werden. Wird die Medikation spontan abgesetzt, so muss die Zubereitung verworfen werden.
- Verwechslungsgefahr für individuelle Zubereitungen mit identischen Wirkstoff birgt größere Gefahr als die Verwechslung von Standardzubereitungen eines identischen Wirkstoffes.
- Die Zubereitungen können nur mit hohem Aufwand zentral in der Apotheke hergestellt werden.

### 1.4.2 Standardzubereitungen zur Dauerinfusion

Als Berechnungsgrundlage für die Standardzubereitung gilt die Dosierung, die ein erwachsener Patient mit einem durchschnittlichen Gewicht von 70 kg in 24 Stunden verordnet bekommen kann. Die exakte Dosierung wird vom Arzt über die Laufgeschwindigkeit bestimmt (siehe Abbildung 4): Je schneller die Laufgeschwindigkeit gewählt wird, desto höher ist die Dosierung, die ein Patient pro Stunde verabreicht bekommt. Soll die Dosierung verringert werden, wird die Laufgeschwindigkeit gesenkt.



Abbildung 4: Standardzubereitung

Bei dieser Variante ergeben sich folgende Vor- und Nachteile:

Vorteile:

- Jede Zubereitung wird immer nach dem gleichen Schema hergestellt. Die jeweilige Konzentration und das Lösungsmittel sind immer identisch.
- Die Gefahr entfällt, dass durch ein ungeeignetes Lösungsmittel zur Verdünnung eines Wirkstoffes angeordnet wird. Das Lösungsmittel ist festgelegt und die Standards sowohl von Seiten der Ärzte als auch der Apotheke geprüft und autorisiert.
- Bei Verordnung ist keine individuelle Herstellungsanleitung nötig.
- Bei der Beschriftung der Zubereitungen wird Zeit gespart. Im Notfall sind lediglich Wirkstoff und das Herstellungsdatum auf der Spritze zu vermerken, Dosis und Lösungsmittel ergeben sich aus dem Standard. Selbstklebende, industriell gefertigte Etiketten können genutzt werden.
- Bei einer spontanen Dosisveränderung kann die Laufzeit angepasst werden, die Zubereitung muss nicht verworfen werden.

## EINLEITUNG

---

- Die Verwechslung von Zubereitungen identischer Wirkstoffe für unterschiedliche Patienten bleibt ohne schwerwiegende Folgen, da bis auf wenige Ausnahmen Konzentrationen für jeden Wirkstoff identisch sind.
- Die Zubereitung kann im Rahmen der Haltbarkeitsfrist im Voraus in der Apotheke hergestellt werden

Nachteile:

- Rechenfehler bei der Dosierung über die Laufzeit können auftreten.
- Bei hoher Dosierung sind Volumenbelastungen für den Patienten möglich.
- Standardkonzentrationen müssen erarbeitet werden und von allen teilnehmenden Stationen zur Verordnung und Applikation genutzt werden.

### 1.4.3 Dauerinfusionen im UKE - ein Beispiel aus der Praxis

Auf Intensivstationen kommen Dauerinfusionen häufig zum Einsatz. Zu Beginn der Forschungsarbeit gab es im UKE sechs verschiedene Intensivstationen für erwachsene Patienten. Die Leitung dieser Station unterlag den jeweiligen zugehörigen Zentren. Alle Stationen befanden sich in unterschiedlichen Gebäuden auf dem Gelände der Klinik. Auf jeder dieser Stationen wurden einzelne Wirkstoffe als Standardkonzentration zur Dauerinfusion eingesetzt. Sowohl die Wirkstoffe als auch die Konzentrationen dieser Standards waren unterschiedlich.

Im Jahr 2005 wurden alle sieben Intensivstationen für chirurgische, internistische, neurologische und kardiologische Patienten zur Klinik für Intensivmedizin (KIM) zusammengeschlossen (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Aufgliederung in Teilbereiche der KIM**

Name der Station	Betten
Operative Intensivstation	16
Intermediate Care	12
Kardiochirurgische Intensivstation	12
Kardiologische Intensivstation	8
Medizinische Intensivstation	12
Neurochirurgische Intensivstation	12
Neurologische Intensivstation	9

**Quelle: kaufmännische Direktion der KIM**

Insgesamt arbeiten in den unterschiedlichen Fachabteilungen der KIM 58 Ärzte und 256 Pflegekräfte. Das Personal arbeitet in drei Schichten pro Tag in Voll- oder Teilzeit. Im Zuge der Zusammenführung und der daraus resultierenden Personalrotationen sollen für alle Stationen geltende Standardkonzentrationen

## EINLEITUNG

---

entwickelt werden, die in Form einer 50 ml Spritzenpumpe (künftig Perfusor<sup>1</sup> genannt) zur Dauerinfusion eingesetzt werden. Wirkstoffe müssen definiert und Standardkonzentrationen errechnet werden, die einheitlich auf allen Stationen genutzt werden können.

Ziel ist es, einerseits durch Standardisierung der intensivmedizinischen Behandlung die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen und andererseits durch eine Optimierung der Therapie die Verweildauer der Patienten zu senken und damit auch Kosten zu sparen.

### **1.4.4 Vorbild Kinderherz-Intensivstation**

Auf der kleinsten Intensivstation des UKE (4 Betten, Stand August 2008), der Kinder-Herz-Intensivstation, wird bereits seit über 15 Jahren erfolgreich mit Standards zur Dauerinfusion gearbeitet. Ärzte und Apotheker haben gemeinsam Standardkonzentrationen von ca. 30 Wirkstoffen für herzkranken Kinder entwickelt. Die Standardperfusoren der Kinder-Herz-Intensivstation werden fünf Tage pro Woche auf spezielle Anforderung in der Sterilabteilung der Apotheke hergestellt und auf Station geliefert. Zubereitungen für das Wochenende werden am Freitag bereits vorbereitet und mitgeliefert. Lässt die Haltbarkeit der Lösung keine Wochenendversorgung zu, erfolgt am Wochenende eine Umstellung der Medikation. Kommt es zu einer Aufnahme eines neuen Patienten, kann der Standardperfusor auch von der Pflege hergestellt werden. Die Herstellungsvorschrift aller Standardperfusoren ist seit Jahren bekannt, denn es wird immer eine identische Menge an Wirkstoff in dem Standardlösungsmittel verdünnt. Die Herstellungsschritte für eine Zubereitung sind also immer gleich, spezielle Anleitungen dazu hängen auf Station aus. Die Anleitungen werden regelmäßig geprüft und überarbeitet.

Die ärztliche Verschreibung der patientenindividuellen Dosierung erfolgt auf der Kinder-Herzintensivstation analog Kapitel 1.4.2 nur über die Laufgeschwindigkeit. Möchte ein Arzt seinem Patienten 30 µg Noradrenalin pro Stunde verabreichen, so verordnet er aufgrund der bekannten Konzentration des Standards von 20 µg/ml die Laufgeschwindigkeit von 1,5 ml/h.

Vor- und Nachteile der Produktion von Standardkonzentrationen zur Dauerinfusion in der Apotheke sind:

---

<sup>1</sup> Unter der Bezeichnung Perfusor® (Markenname der Firma B. Braun Melsungen AG) versteht man eine 50 ml Spritzenpumpe zur kontinuierlichen intravenösen Verabreichung von Medikamenten. In der klinischen Praxis wird der Begriff Perfusor® als Synonym zu Spritzenpumpe verwendet (Begriffsmonopol).

### Vorteile:

- Die aseptische Herstellung nach apothekenüblichen Leitlinien ist möglich.
- Die maximale Abweichung der deklarierten Dosis um  $\pm 5\%$  wird eingehalten.
- Die Beschriftung der Zubereitungen erfolgt nach § 10 AMG und § 14 ApBetrO,
- Bei aseptischer Zubereitung ist die physikalisch-chemische Haltbarkeit der Lösung der limitierende Faktor für die Stabilität der applikationsfertigen Lösung.
- Die Pflege gewinnt Zeitkontingente für die Arbeit am Patienten zurück.
- Die dezentralen Arzneimittellager auf Station können klein gehalten werden.

### Nachteile:

- Die Zubereitungen müssen rechtzeitig in der Apotheke angefordert werden, damit sie noch am selben Tag bearbeitet werden können.
- Bei Veränderung der Therapie oder Verlegung eines Patienten muss die Apotheke informiert und die Bestellung abgesagt werden. Sonst entstehen Zubereitungen, die ggf. nicht verwendet werden, wenn kein anderer Patient den Wirkstoff bis zum Ablauf der Haltbarkeit verordnet bekommt. Dieser Punkt fällt vor allem bei kleinen Stationen ins Gewicht.
- Für die Lagerung der in der Apotheke hergestellten Perfusoren muss auf Station ausreichend Kühltischkapazität vorhanden sein.

Weitere Vor- und Nachteile zur Standardproduktion allgemein siehe auch im Kapitel 1.4.2.

Abgesehen von der gesteigerten Medikationssicherheit durch Herstellung der Standardperfusoren in der Apotheke, finden die Standardkonzentrationen und deren Verordnungen über die Laufgeschwindigkeit bei den behandelnden Ärzten auf der Kinder-Herz-Intensivstation eine hohe Akzeptanz.

## 1.5 Personalkosten bei Zubereitung in der Apotheke

Um die Medikationssicherheit zu erhöhen, sollte versucht werden so viele Parenteralia wie möglich applikationsfertig aus der Apotheke auf Station zu liefern. Im folgenden Kapitel wird beschrieben, wie sich die individuelle Herstellung im Gegensatz zu einer Standardherstellung auf die Personalkosten in der Apotheke auswirken. Zum direkten Vergleich wird die Kostensituation der manuellen Zubereitung von parenteralen Lösungen durch die Pflege vorangestellt [Dehmel, 2004].

## EINLEITUNG

---

Auf der Station bearbeitet die Pflege die Anforderung. Für die folgende Kostenanalyse spielt es keine Rolle, ob die Anforderung eine individuelle Konzentration oder eine Standardkonzentration enthält, denn die Arbeitsschritte bleiben gleich: Zur angewiesenen Zeit geht sie mit der Anforderung in den Produktionsraum. Nachdem die Verbrauchsmaterialien wie Arzneimittel, Perfusor und Leitungen zusammengetragen sind, wird die Zubereitung hergestellt. Zum Schluss wird die Infusionsleitung konnektiert. Für diese Abfolge an Arbeitsabläufen benötigt die Pflege pro Zubereitung im Durchschnitt eine Zeit von fünf Minuten. Die Personalkosten werden nach der offiziellen Lohntabelle des Bundesministeriums des Inneren (BAT KR 5-6 oder TVöD Entgeltgruppe 9) mit ca. € 22,00 pro Stunde für eine Pflegekraft berechnet. Die Herstellung einer applikationsfertigen Zubereitung kostet danach € 1,83. Werden mehrere Perfusoren hergestellt, so ist diese Arbeitszeit mit der Anzahl der Zubereitungen zu multiplizieren, denn sämtliche Arbeitsschritte müssen bei jeder einzelnen Zubereitung wieder neu durchlaufen werden (siehe Abbildung 5).

Errechnet man die Personalkosten für eine einzige Zubereitung in der Apotheke, egal ob individuelle Zubereitung oder Standarddosierung, so ist der Stückpreis der ersten Zubereitung höher als die auf Station berechneten € 1,83. Sowohl der Herstellungsablauf als auch die Personalkostenberechnung ist hier komplizierter: Per Fax gelangt die Anforderung in die Apotheke. Dort wird die Anforderung in die EDV übertragen. Es werden Herstellungsanleitung und Etiketten gedruckt und diese von einer zweiten Person miteinander verglichen, um Übertragungsfehler zu vermeiden. Die Prozessdauer beträgt für beide Personen zusammen ca. 5 min. Das benötigte Material wird zusammengetragen (1 min) und eingeschleust. Ein Helfer reicht die benötigten Arbeitsmaterialien in den Laminar Airflow (LAF) ein, füllt das Herstellungsprotokoll aus (1 min) und die steril gekleidete Pharmazeutisch-Technische-Angestellte (PTA) produziert den Perfusor (1 min). Nach Fertigstellung der Perfusoren überprüft ein Apotheker das Herstellungsprotokoll (0,5 min). Danach werden die hergestellten Perfusoren auf die Station geliefert. Bis zur Applikation lagert das fertige Arzneimittel im Kühlschrank auf der Station. Zur angewiesenen Zeit holt der Pflege das Arzneimittel aus dem Kühlschrank, öffnet den Konus und konnektiert den Applikationsschlauch. Jetzt wird der Perfusor zum Patienten gebracht und gestartet (1 min). Die Personalkosten werden für eine Zubereitung mit 8 min PTA-, 1 min Apotheker- und 0,5 min Pflege-Arbeitszeit berechnet. Die Bruttopersonalkosten für eine Pflegekraft (BAT KR 5-6) und eine PTA (BAT 5c) sind identisch, der Apotheker wurde nach BAT 1b berechnet (siehe Anhang B).

Bei dieser Berechnung wurden Arbeitsschritte, wie Einschleusen und Ausschleusen des Apothekenpersonals in die Sterilräume, Desinfizieren der Arbeitsflächen und Wartung der Sterilräume, nicht extra berechnet; denn diese finden immer statt, ob in der Apotheke Perfusoren produziert werden oder nicht.

## EINLEITUNG

---

Erst jetzt muss differenziert werden, ob individuelle Zubereitungen oder eine Chargenproduktion von Standarddosierungen in der Apotheke gefertigt sind. Werden Perfusoren mit unterschiedlichen Wirkstoffen oder Dosierungen produziert, verringert sich der Preis von € 3,61 bei einem Perfusor auf € 2,61 bei zwei unterschiedlichen Zubereitungen. Die Produktionskosten und die Kontrolle des Apothekers erfordern bei jedem unterschiedlichen Perfusor die gleiche Zeit. Ab sechs verschiedenen Arten von Perfusoren ist das Personal-Kostenminimum mit € 2,37 pro Stück bereits erreicht (siehe Abbildung 5). Dieses bleibt auch bei weiteren verschiedenen Perfusor-Produktionen konstant. Damit liegen die Personalkosten pro Perfusor bei verschiedenen Zubereitungen in der Apotheke deutlich über den Personalkosten, die sich bei einer Herstellung auf der Station errechnen.

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn in der Apotheke Chargen von Perfusoren mit identischen Konzentrationen produziert werden: Im ganzen Bearbeitungsprozess fällt für jeden weiteren Perfusor lediglich eine Minute Mehraufwand für die anreichende und die herstellende Person an. Alle anderen Arbeitsschritte bleiben vom Zeitaufwand her gleich. So ist bereits der Stückpreis von drei Perfusoren einer Charge genauso hoch wie der Stückpreis von drei identischen Perfusoren, die auf der Station hergestellt werden. Dieser Preis sinkt dann pro Zubereitung umso mehr, je mehr Perfusoren mit dem gleichen Wirkstoff in der Apotheke hergestellt werden. Bei zehn identischen Herstellungen in der Apotheke liegen die Stückkosten bereits bei € 1,28 und damit deutlich unter den Personalkosten, die auf der Station mit € 1,83 berechnet wurden (siehe Abbildung 5; weitere Berechnungen Personalkosten siehe Anhang B).

## EINLEITUNG

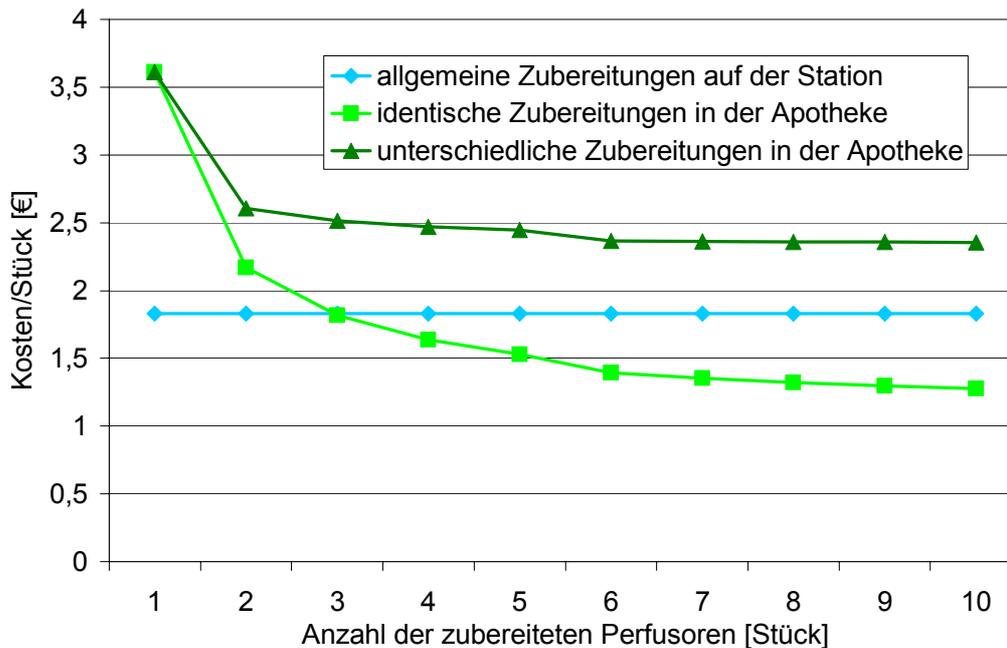


Abbildung 5: Personalkostenvergleich bei Zubereitung einer Infusionslösung

Personalkosten können bei Chargenproduktion durch automatisierte statt manuelle Produktion in der Apotheke noch weiter reduziert werden [Dehmel, 2004].

## 1.6 Haltbarkeitsdaten für parenterale Zubereitungen

### 1.6.1 ICH-Leitlinien

Noch in den 70er Jahren lag es in der Hand des Herstellers, wie er die Qualität, die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit in Bezug auf die Haltbarkeit prüfte [Grimm et al., 2004]. Behördliche Anforderungen an Haltbarkeitsuntersuchungen für den Hersteller gab es noch nicht.

1985 veröffentlichte die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV) eine erste Leitlinie zur Standardisierung der Anforderungen zur Stabilitätstestung für den Hersteller [APV-Richtlinie, 1985]. Die AVP organisierte seither viele internationale Konferenzen (International Conference on Harmonization, ICH), bei denen Behörden und Industrievertreter zusammen Leitlinien entwickeln, die international verwendet werden können. Sie sind unterteilt in vier Bereiche [ICH, 2008]:

1. Quality Guidelines Q1- Q10
2. Safety Guidelines S1- S8
3. Efficacy Guidelines E1- E15
4. Multidisciplinary Guidelines M1- M5

Seit 1993 wurden 38 ICH-Leitlinien veröffentlicht (Stand März 2008). Diese Leitlinien sind formal für die Behörde und die pharmazeutische Industrie unverbindlich. Wird von den Bestimmungen abgewichen, so muss diese Entscheidung allerdings begründet werden [Bundesverband der Arzneimittelhersteller, 2008]. Im Internet ist jederzeit eine Einsicht in alle aktuellen Leitlinien möglich [ICH, 2008].

Die Leitlinie ICH Q1AR2 definiert den Umfang der Stabilitätsdaten, der für die Zulassung eines neuen Wirkstoffes notwendig ist. Sie gilt nur für New Chemical Entities (NCEs), also nur für neue Wirkstoffe, die bisher noch in keinem Fertigarzneimittel registriert wurden. Die Leitlinie ICH Q1AR2 gilt nicht für Generika, verkürzte Zulassungen und klinische Prüfmuster.

Durch diese Definition sind auch Haltbarkeitsstudien im Klinikalltag von den ICH-Leitlinien ausgenommen, da bei ihnen keine neuen Wirkstoffe (NCEs) verwendet werden. Es sollte allerdings versucht werden, das Know-how der Leitlinien, die den aktuellen Stand der Wissenschaft widerspiegeln, im Rahmen des Möglichen in die Untersuchungen einzubeziehen.

### 1.6.2 Haltbarkeit/Stabilität

Die Haltbarkeit von Arzneimitteln ist laut APV-Richtlinie „Haltbarkeit und Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln“ folgendermaßen definiert: „Haltbarkeit bedeutet spezifikationsgerechte Qualität des Arzneimittels bis zum Ende der vom Hersteller festgelegten Laufzeit. Die Qualität des Arzneimittels wird dabei durch den Wirkstoffgehalt und die Reinheit, die sensorisch wahrnehmbaren, die physikalisch-chemischen und die mikrobiologischen Eigenschaften bestimmt...“ [APV-Richtlinie, 1985].

Betrachtet man speziell parenterale Zubereitungen, so ergibt sich in der Praxis die Tatsache, dass die Haltbarkeit/Stabilität einer parenteralen Lösung in zwei wesentliche Bereiche eingeteilt werden muss: in die mikrobiologische Stabilität und in die physikalisch-chemische Stabilität.

Grenzen des Wirkstoffgehalts und galenischer Zustand einer Zubereitung sind nach APV-Richtlinie klar definiert [Bauer et al., 1999].

1. Der Wirkstoffgehalt einer Zubereitung muss „unmittelbar nach Herstellung“  $\pm 5\%$  des deklarierten Wertes betragen.
2. Der Wirkstoffgehalt „während der gesamten Laufzeit“, also auch während einer 24-stündigen Dauerinfusion, muss  $\pm 10\%$  des deklarierten Wertes betragen.

## EINLEITUNG

---

Die Grenzen des Wirkstoffgehaltes und die Kriterien für den galenischen Zustand sind in Tabelle 2 beschrieben.

**Tabelle 2: Schema zur Definition der Stabilität/Haltbarkeit**

<b>Stabilität/Haltbarkeit</b>	
Alle Qualitätsparameter des Arzneimittels entsprechen den Spezifikationen - unter definierten Lagerungsbedingungen - über einen begrenzten Zeitraum (Laufzeit) hinsichtlich	
<b>Wirkstoffgehalt</b>	<b>galenischer Zustand</b>
Unmittelbar nach Herstellung ± 5% der Deklaration	Sensorisch wahrnehmbare, physikalisch-chemische, mikrobiologische Eigenschaften gelten als gesichert, wenn
Während der Laufzeit > 90% der Deklaration bzw. entsprechend den Vorschriften von Arzneibüchern, EG-Richtlinien u.a.	- Prüfergebnisse den Spezifikationen entsprechen - bestimmungsgemäße Anwendung möglich ist - auftretende Veränderung nicht die Akzeptanz durch den Verbraucher stört

**Quelle: Bauer et al., Kapitel 22, in: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6. Auflage, 1990, S. 434**

### 1.6.2.1 Mikrobiologische Haltbarkeit

Mikrobiologisch haltbar ist eine parenterale Lösung, wenn sie unter aseptischen Bedingungen hergestellt worden ist und die Lösung für den Patienten keine Infektionsgefahr darstellt.

Die aseptische Herstellung ist im Krankenhaus nur in den klassifizierten Reinräumen der Apotheke möglich. Dabei werden unterschiedliche Anforderungen zur Raumqualität im Herstellungsbereich gemacht:

- EU-GMP-Leitfaden (Anhang 1):           A in B
- BAK-Leitlinie:                            A in D bzw. C
- ADKA-Leitlinie:                         A in D bzw. C

Alle Zubereitungen zur parenteralen Applikation werden in der Krankenhausapotheke in einem LAF zubereitet. Wird der LAF regelmäßig gewartet und wird Leitlinienkonform gearbeitet, so entspricht der Arbeitsbereich der Reinraumklassifizierung A.

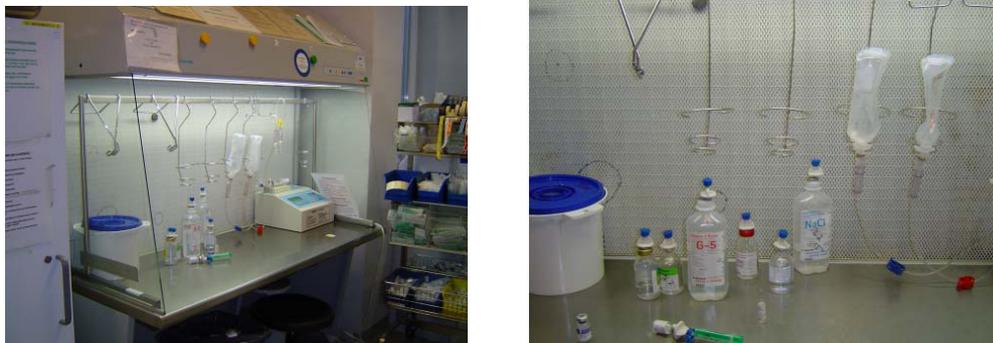
## EINLEITUNG

**Tabelle 3: PIC-Klassen für Reinräume zur Herstellung steriler Produkte**

Klasse	max. zulässige Partikelzahl/m <sup>3</sup>		max. zulässige Zahl von lebensfähigen Keimen/m <sup>3</sup>
	0,5 µm	5 µm	
A	≤ 3.500	0	< 1
B	≤ 3.500	0	5
C	≤ 350.000	≤ 2.000	100
D	≤ 3.500.000	≤ 20.000	500

**Quelle: Bauer et al., Kapitel 5, in: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6. Auflage, 1990, S. 151**

Auf einer Station steht der Pflege für die Zubereitung von parenteralen Zubereitungen generell kein LAF zur Verfügung. Zubereitungen zur parenteralen Applikation werden üblicherweise im Patientenzimmer gefertigt. Sobald eine Ampulle geöffnet oder eine Nadel in eine Flasche gestochen wird, können Keime aus der Luft oder den verwendeten Materialien in die Lösung eingebracht werden. Im Gegensatz zur Apotheke kann hier die PIC-Reinraumklassifizierung A-D zur Herstellung steriler Produkte nicht angewendet werden [Bauer et al., 1990]. Im UKE, als Beispiel aus der Praxis, steht der Pflege auf nur drei von ca. 80 (< 4%) Stationen ein LAF zur Verfügung. Hygienerichtlinien aus den pharmazeutischen Richtlinien lassen sich aber selbst beim Vorhanden sein eines LAF nicht anwenden, da der LAF oftmals in einem Durchgangszimmer steht, keine Schleusen vorgeschaltet sind und im Sommer teilweise bei geöffnetem Fenster an der Werkbankgearbeitet wird (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Laminar Airflow, Kinder-Intensivstation II, UKE**

Auf der Station liegt die mikrobiologische Kontamination von Zubereitungen aus Ampullen im Durchschnitt bei 22% (7% bis 44%). Im Gegensatz dazu liegt sie bei einer Zubereitung durch eine PTA in der Apotheke bei nur 1% ( $p < 0.001$ ). Weniger Kontamination wird bei der Verwendung von Durchstechflaschen anstelle von Ampullen nachgewiesen (Station 2%, Apotheke 0%). In mehr als 75% der Kontaminationen sind grampositive Kokken für die Verunreinigung verantwortlich [Grafhorst et al., 2002]. Die einzige Möglichkeit, Infektionen der Patienten durch Kontamination der Infusionslösung zu vermeiden, sind eine

sofortige Verwendung der Zubereitungen (siehe dazu auch Kapitel 1.3.1) und eine maximale Applikationsdauer von 24 Stunden [UKE, QS-H, 2007].

### 1.6.2.2 *Physikalisch-chemische Haltbarkeit*

Die physikalisch-chemische Haltbarkeit eines Wirkstoffes in Lösung beschreibt diejenige Zeit, in der sich der Wirkstoff weder chemisch noch physikalisch verändert. Die definierten Grenzen der APV-Richtlinie dürfen durch Wirkstoffabbau nicht unterschritten werden (siehe Tabelle 2).

Faktoren, welche die physikalisch-chemische Haltbarkeit einer Lösung beeinflussen, sind z.B. Temperatur, Licht, Bewegung, Feuchtigkeit, Sauerstoff, elektrische Ladungen von Wirkstoff und Hilfsstoffen, Salzbildung, Adsorptionseffekte an das Primärpackmittel oder Verunreinigung von Ausgangsstoffen [Bauer et al., 1999]. Im Laufe der Lagerung dürfen sich keine toxischen Abbauprodukte bilden. Sie können durch Stresstests bei Haltbarkeitsstudien nachgewiesen werden. Gibt es die Möglichkeit zu einer Produktion in Reinräumen, wie das in der Sterilabteilung einer Apotheke der Fall ist, so ist nicht die mikrobiologische Stabilität der Lösung, sondern die physikalisch-chemische Stabilität des Wirkstoffes in Lösung ausschlaggebend.

### 1.6.2.3 *Herstellerangaben zur Haltbarkeit*

Herstellerangaben in gängigen Nachschlagewerken auf Station (Gebrauchsanweisung und Fachinfo) zur Haltbarkeit der Lösung nach Mischen mit Trägerlösungen sind dürftig. Wenn Aussagen dazu gemacht werden, ist die Aussage zur Haltbarkeit kaum differenziert in mikrobiologische und physikalisch-chemische Haltbarkeit. Viele Angaben lauten lediglich „Die Lösung ist 24 Stunden haltbar“. Ob diese Begrenzung auf 24 Stunden durch physikalisch-chemische Zersetzung des Wirkstoffes oder aufgrund von mikrobieller Verunreinigung und einer damit einhergehenden Infektionsgefährdung des Patienten zustande kommt, ist für den Anwender nicht zu beurteilen. In diesem Bereich ist die Datenlage der Hersteller in Packungsbeilage oder Fachinfo ungenau.

Weicht der Apotheker aufgrund persönlicher Studien oder Literatur von den 24 Stunden Haltbarkeit der Herstellerangabe ab, so wird er noch in der Fachinfo darauf hingewiesen, dass er und nicht mehr der Hersteller für eventuelle Folgen verantwortlich ist. Für ein innovatives Versorgungskonzept, das mit standardisierten Zubereitungen arbeitet, die in der Apotheke auf Vorrat hergestellt werden, ist es daher notwendig, Haltbarkeitsdaten für die verwendeten Zubereitungen zu erheben.

## 1.7 Bearbeitete Wirkstoffe

### 1.7.1 Amiodaron

Amiodaron (Strukturformel, siehe Abbildung 7) gehört zur Gruppe der Antiarrhythmika der Klasse III (ATC-Code: C01BD01;  $C_{25}H_{29}I_2NO_3$ ;  $M_r$  645,31;  $pK_a$  5,6; (2-Butyl-1-benzofuran-3-yl)[4-(2-di-ethylaminoethoxy)-3,5-diiodophenyl]methanon, IUPAC. Auf dem deutschen Markt ist Amiodaron sowohl als Filmtablette mit 100

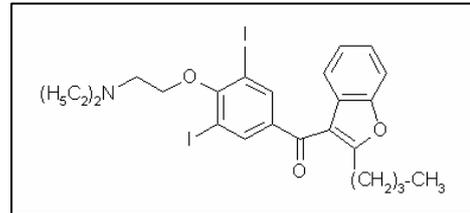


Abbildung 7: Amiodaron

mg oder 200 mg als auch als Ampulle mit 3 ml Injektionslösung (150 mg Amiodaronhydrochlorid) erhältlich. In der Intensivmedizin wird es bei symptomatischen und behandlungsbedürftigen tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf die Einstellung auf das Antiarrhythmikum einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen. Als intravenöse Dauerinfusion über den zentralen Venenkatheter (ZVK) wird Amiodaron mit 10–20 mg Amiodaronhydrochlorid/kgKG in 250-500 ml G 5% während 24 Stunden infundiert. Bei der Dauerinfusion ist Lichtschutz erforderlich.

Die Verwendung von Infusionsschläuchen aus PVC kann in Verbindung mit Amiodaron zum Herauslösen des Weichmachers Diethylhexylphthalat (DEHP, siehe Abbildung 8) führen. Um die Belastung der Patienten mit DEHP zu verringern, sollte die zubereitete Amiodaron-Infusionslösung vorzugsweise durch ein DEHP-freies Infusionssystem verabreicht werden [Sanofi-Aventis, 2007]. Weder in der Packungsbeilage noch in der

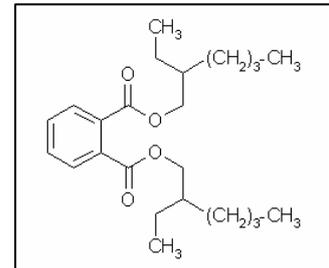


Abbildung 8: DEHP

Fachinformation vom Hersteller sind Angaben zur Stabilität der Lösung nach Anbruch oder Verdünnung zu finden. In der Literatur sind bislang drei Studien veröffentlicht, die die physikalisch-chemische Haltbarkeit von Amiodaron-HCl verdünnt in NaCl 0,9% oder G 5% untersuchen [Campbell et al., 1986, Weir et al., 1988, Pramar, 1997]. Keine dieser drei Studien untersuchte die Langzeitstabilität von Amiodaron in G 5% bei Konzentration von 21 mg/ml und Lagerung in PP-Spritzen.

Amiodaron in wässriger Lösung ist laut Literatur [Hager 1993, Cairns, 1986, Hasegawa et al., Schutz et al., 1985] im pH-Bereich zwischen 1,5 bis 7,5 stabil. Informationen des Herstellers zufolge sollte der pH-Wert der Lösung die Grenzen von 3,5 bis 4,5 nicht unter- bzw. überschreiten [Preissler, 2008].

## EINLEITUNG

Durch die schaumige Beschaffenheit der Stammlösung nach dem Aufziehen durch eine Aspirationskanüle ist Amiodaron schwer exakt zu dosieren.

### 1.7.2 Nimodipin

Nimodipin (Strukturformel, siehe Abbildung 9) ist ein Calciumantagonist (ATC-Code: C08CA06;  $C_{21}H_{26}N_2O_7$ ;  $M_r$  418,44; (RS)-2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropylester-5-(2-methoxyethyl)ester, IUPAC. Auf dem deutschen Markt ist es sowohl als Filmtablette mit 30 mg als auch als Infusionslösung (eine Flasche enthält 10 mg Nimodipin in 50 ml alkoholischem Lösungsmittel) erhältlich.

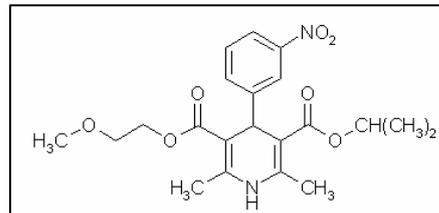


Abbildung 9: Nimodipin

In der Intensivmedizin wird Nimodipin zur Vorbeugung und Behandlung ischämischer neurologischer Defizite infolge zerebraler Vasospasmen nach aneurysmatisch bedingter Subarachnoidalblutung verordnet. Übliche Dosierung ist je nach Schweregrad der Erkrankung zwischen 15-30  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ . Über den zentralen Venenkatheter (ZVK) kann Nimodipin unverdünnt verabreicht werden. Bei Applikation über einen peripheren Zugang sollte der Wirkstoff mit einer Koinfusionslösung (z.B. NaCl 0,9% oder G 5%) im Verhältnis 1:4 verdünnt werden. Da Nimodipin von Polyvinylchlorid (PVC) adsorbiert wird, dürfen nur Infusionspumpen mit Infusionsleitungen aus Polyethylen (PE) verwendet werden [Bayer, 2006]. Für Nimodipin-Lösungen (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in G 5% oder NaCl 0,9%) ist eine Adsorption von bis zu 94% in PVC während einer 24-stündigen Lagerung beschrieben [Zeidler et al., 1999]. Jakobsen berichtet von einer 20%igen Wirkstoffminderung einer Nimodipinlösung (10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) bei Applikation durch einen PVC Infusionsschlauch der Firma Steritex [Jakobsen et al., 1986].

Weder in der Gebrauchs- noch in der Fachinformation sind Angaben zur Stabilität der Lösung nach Anbruch oder Verdünnung zu finden.

### 1.7.3 Noradrenalin (Norepinephrin)

Noradrenalin (Strukturformel, siehe Abbildung 10) gehört zu der Gruppe der adrenergen und dopaminergen Herzstimulantien (ATC-Code: C01CA03;  $C_8H_{11}NO_3$ ;  $M_r$  169,18; (RS)-2-Amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol, IUPAC. Auf dem deutschen Markt ist es nur als Injektionslösung in einer Konzentration von 1 mg/ml

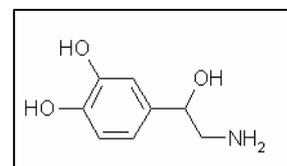
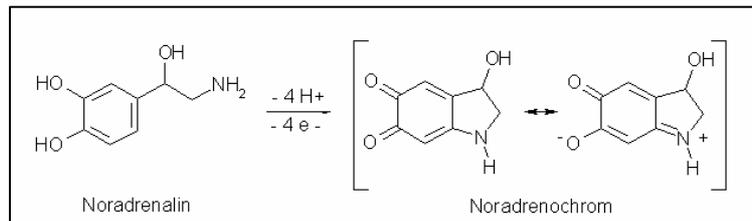


Abbildung 10:  
Noradrenalin

Noradrenalin (1,22 mg Noradrenalin-HCl) in Ampullen (1ml) oder Durchstechflaschen (25 ml) erhältlich. Indikation in der Intensivmedizin stellt der septische Schock dar, wenn durch alleinige Volumentherapie keine Kreislaufstabilisierung erreicht werden kann. Die Dosierung richtet sich nach der

## EINLEITUNG

aktuellen hämodynamischen Situation des Patienten und beträgt bei einem erwachsenen Patienten im Allgemeinen 0,014 bis 0,28 µg/kgKG/min. Abhängig von der klinischen Situation können individuell auch höhere Dosen notwendig sein. Eine Stabilisierung des Blutdruckes erzielt man am besten durch intravenöse Infusion, z.B. mittels Perfusor. Als Lösungsmittel kann NaCl 0,9% oder G 5% verwendet werden. Wegen der kurzen Serumhalbwertszeit von Noradrenalin (ca. 2 Minuten) sind die Wirkung und die Ausprägung unerwünschter Effekte abhängig von der Applikationsgeschwindigkeit. Die Lagerung der FAM muss bei 2 bis 8°C erfolgen. Noradrenalin wird durch Luftsauerstoff abgebaut [Auterhoff et al., 1991]. Es entsteht Noradrenochrom (siehe Abbildung 11). Die Autoxidation wird beschleunigt durch Licht, Schwermetallspuren und alkalisch reagierende Lösungen. Zum Schutz vor Autoxidation ist Noradrenalin daher mit Inertgas überlagert und enthält Sulfite als Antioxidans ( $\text{SO}_3^{2-} + 2\text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{SO}_4^{2-} + \text{H}_2\text{O}$ ).

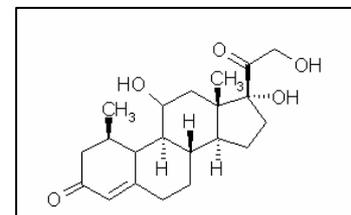


**Abbildung 11: Oxidation von Noradrenalin**

Angebrochene Durchstechflaschen sind im Kühlschrank fünf Tage haltbar, zubereitete Lösungen aus Noradrenalin sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen [Sanofi-Aventis, 2007]. Eine physikalisch-chemische Haltbarkeit von Noradrenalin in G 5% und NaCl 0,9% bei Lagerung in RT und Licht wurde kürzlich für 7 Tage beschrieben, allerdings in geringer Konzentration von 1 bis 4 µg/ml [Tremblay et al., 2008]

### 1.7.4 Hydrocortison

Hydrocortison (Strukturformel, siehe Abbildung 12) gehört zur Gruppe der Glucocorticoide (ATC-Code: H02AA;  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ ;  $M_r$  362,46;  $11\beta,17\alpha,21$ -Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion, IUPAC. In



**Abbildung 12: Hydrocortison**

Deutschland sind verschiedene Salze, wie z.B. das Hydrocortisonacetat, -hydrogensuccinat, -buteprat oder -butyrat auf dem Markt. Der Wirkstoff wird in allen erdenklichen Darreichungsformen wie Creme, Salbe, Spray, Tabletten, Lotio, Rektalschaum, Augensalbe, Zäpfchen und Infusionslösungskonzentrat vertrieben [Fachinfo, 2008]. Hydrocortison-21-hydrogensuccinat zur parenteralen Applikation ist als Trockensubstanz mit beiliegendem Lösungsmittel (Wasser für

## EINLEITUNG

---

Injektionszwecke, Benzylalkohol, Di-, und Natriumdihydrogenphosphat) in den Stärken 100 mg, 250 mg, 500 mg und 1000 mg erhältlich.

Intravenös wird der Wirkstoff nur angewendet zur Substitutionstherapie bei primärer oder sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz, bei der Hemmtherapie des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) und wenn ein möglichst rasches Einsetzen der Hydrocortison-Wirkung erwünscht aber die Anwendung von Hydrocortison-Tabletten nicht möglich ist.

Eine übliche Substitution für Erwachsene liegt bei 10–20 mg Hydrocortison, maximal 30 mg pro Tag. In lebensbedrohlichen Zuständen darf die Dosierung bis max. 50 mg pro Stunde erhöht werden.

Laut Hersteller wurde die physikalisch-chemische Stabilität der Zubereitung nach Zumischen zu den genannten Infusionslösungen (z. B. G 5 %) für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich [Rotexmedica, 2004]. Laut Literatur wurde eine physikalisch-chemische Haltbarkeit in NaCl 0,9% als Lösungsmittel und Lagerung in einer Spritze bei RT zwischen 3 [Gupta et al., 2000] und 7 Tagen [Cheung et al. 1984, Craddock et al., 1978, Rigge et al., 2005] nachgewiesen. Im Kühlschrank sind für Hydrocortisonsuccinat-Natriumsalz Haltbarkeiten von bis zu 21 Tagen [Gupta et al., 2000] bis zu 81 Tagen beschrieben [Rigge et al., 2005].

## 2 FRAGESTELLUNG

Das Unit-Dose Arzneimittelversorgungssystem bietet hohe Arzneimitteltherapiesicherheit für feste orale Arzneiformen. Bei Versorgung von Parenteralia über das Unit-Dose System wird diese Sicherheit nicht erreicht.

Die zwei zentralen Fragen dieser Arbeit sind: Wie kann die Arzneimittelsicherheit bei der parenteralen Therapie angehoben werden? Welchen Beitrag dazu kann die Apotheke leisten?

Da eine patientenindividuelle Zubereitung wegen der hohen Personalkosten in der Apotheke im großen Maßstab nicht darstellbar ist, muss versucht werden, größere Chargen in einem Arbeitsgang herzustellen.

1. Welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um große Chargen von applikationsfertigen Parenteralia in der Apotheke zu produzieren?
2. Welche Wirkstoffe kommen für eine Produktion in der Apotheke infrage?
3. Wo liegen die Grenzen des Systems „Herstellung in der Apotheke“?

Um genügend Anforderungen von identischen Dauerperfusoren von Station zu erhalten, kann die Methode „Standardkonzentration zur Dauerinfusion und deren Dosierung über die Laufgeschwindigkeit“ als Modell gelten. Auf der Kinder-Herz-Intensivstation wird bereits seit Jahren erfolgreich mit diesem Modell gearbeitet.

4. Kann die auf der Kinder-Herz-Intensivstation eingesetzte Methode auf die gesamte Klinik für Intensivmedizin übertragen werden?
5. Ist es möglich, auf allen sieben Stationen der KIM einheitlich geltende Standardkonzentrationen zur Dauerinfusion festzulegen?

Weiterhin soll die Konformität des Gehalts von Standardkonzentrationen analysiert werden. Ergebnisse der quantitativen Analyse von manuellen Zubereitungen von der Pflege auf Station und maschinell hergestellten Zubereitungen aus der Apotheke sollen gegenübergestellt werden. Ziel sollte die Herstellung von parenteralen Lösungen zur Dauerinfusion in der Apotheke sein, die bereits applikationsfertig auf die Station geliefert werden.

Letztendlich muss die Wirtschaftlichkeit des Soll-Prozesses „Herstellung in der Apotheke“ untersucht werden.

Insgesamt soll die Arbeit einen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Bereich der parenteralen Arzneiformen im Krankenhaus durch Zusammenarbeit von Station und Apotheke leisten.

## 3 MATERIAL

### 3.1 Quantitative Analyse von Amiodaron

#### 3.1.1 Arzneimittel und Chemikalien

Amiodaron:	Cordarex® Injektionslösung, Sanofi Aventis GmbH, Berlin, 3ml Ampulle, Ch.Bez. 712541
G 5%-Lösung:	Glucose 5%, 500ml, B.Braun, Ch.Bez.: 5205H51
Pufferlösung pH 4:	Merck KGaA, CertiPUR®-Pufferlösung pH 4, Ch.B. HC734760, Darmstadt, Germany
Pufferlösung pH 7:	Merck KGaA, CertiPUR®-Pufferlösung pH 7, Ch.B. HC630582, Darmstadt, Germany

#### 3.1.2 Medizinprodukte und Materialien

Einmalspritzen:	B.Braun; Original - Perfusor® - Spritze OPS, 50 ml Luer Lock
Infusionsbeutel:	Impromediform GmbH, EVA® Infusionsbeutel 1000ml, MF 1664
Kanülen:	B.Braun; Aspirationskanüle®, Luer Lock
Probengefäße:	Eppendorf; Safe-Lock Tubes® 1,5 ml, Polypropylen
Konus:	B.Braun; Combi Stopper®
Alufolie:	Melitta
Pipettenspitzen:	Eppendorfpipettenspitzen, Eppendorf, Hamburg gelb, Nr. 0030 0030.0004 und blau Nr. 0030 015.002
Meßkolben:	10,0 ml, 50,0ml und 100,0 ml, Brand, Wertheim

#### 3.1.3 Geräte

Kühlschrank Apo.:	Bosch, Typ 7A7, Gerlingen, Deutschland
Zeitschaltuhr:	Tenic AG, Diehl, timer – T, Typ 881-4, Schweiz
Glühbirne:	Philips, 25 Watt, klares Glas, Aachen, Deutschland
pH-Meter:	Metrohm Schweiz AG, Typ 691, Zofingen, Schweiz
Elektrode:	GATionode, Typ IJ44/BNC, Bremerhaven, Deutschland

## MATERIAL

---

Brutschrank:	Dipl. Ing. W Ehret GmbH, Typ KMB 2, Emmendingen, Deutschland
Infusionspumpe:	Impromediform, Automatic Compounder, Medimix 2001, Art. Nr. MF 2001, Lüdenscheid, Deutschland
Laminar Airflow:	Boiler Tube Company of America, Babcock Typ TVB 2.33.3, Nr. 907445.74-01, 1976, Lyman, S Carolina, USA
Pipetten:	Eppendorf Reference-Serie, variabel 100µl, 1000µl
HPLC:	System: LichroGraph (Merck-Hitachi) Gradientenpumpe: L-6220 Injektionssystem: Probenschleife Autosampler: AS-2000A Detektor: L-4000A Interface: D-6000A Software: HPLC-Manager V4.1 Säule: Reversed Phase C18, 125*4mm, 5µm Fließmittel: Mischung aus Puffer und org. LM <sup>2</sup>

## 3.2 Quantitative Analyse von Nimodipin

### 3.2.1 Arzneimittel und Chemikalien

Die verwendete Methode entspricht der vom Hersteller Bayer HealthCare AG, Leverkusen validierten und zugelassenen Methode. Weitere Details können aus Gründen der Geheimhaltung nicht veröffentlicht werden. Sie können ggf. vom Hersteller direkt angefordert werden.

Nimodipin:	Bayer Health Care AG, Leverkusen Nimotop S, 10mg in 50 ml Infusionslösung, Ch.-B.-: KPO3PF3
Wasser:	Bayer HealthCare AG, Leverkusen
Tetrahydrofuran:	Bayer HealthCare AG, Leverkusen
Acetonitril:	Bayer HealthCare AG, Leverkusen

---

<sup>2</sup> Weitere Details zur Zusammensetzung des Fließmittels dürfen aus Gründen der Geheimhaltung nicht veröffentlicht werden.

## MATERIAL

---

### 3.2.2 Medizinprodukte und Materialien

Einmalspritzen:	B. Braun; Original-Perfusor®-Spritze OPS 50 ml Luer Lock, REF: 8728844F, LOT 06B16B2025 BZ-G3
Kanülen:	B. Braun; Aspirationskanüle; 2,0 x 30mm; plus 15µm Filter; REF 8258821; LOT 05A2782024 CO/BT
Konus:	B. Braun: Combi-Stopper; LOT 06
Schlauchsysteme:	PVC: BAXA; Rapid-Fill™ Tube Set; REF 90005; LOT 174806; Non-DEHP PVC, 150cm PU: CODAN pvb; Verisl. 150cm LLW LLM PU, Ch.-B.: 63835, Art.-Nr.: 71.4001 PE: CODAN; green line® E98-P; REF 71.4001; LOT A-094-2005-05; 150cm
HPLC-Injektionsflaschen:	abgedunkeltes Glas, Bayer HealthCare AG, Leverkusen

### 3.2.3 Geräte

HPLC:	Detektor:	Photometer (Messung bei 235nm)
	Säule:	RP-18
	Pumpe:	Bayer HealthCare AG, Leverkusen
	Probengeber:	Bayer HealthCare AG, Leverkusen
	Steuerung:	Bayer HealthCare AG, Leverkusen
	Auswertung:	Bayer HealthCare AG, Leverkusen
Stoppuhr:	Timex, Ironman Triathlon, Indiglo 781 J7	

## 3.3 Quantitative Analyse von Noradrenalin

### 3.3.1 Arzneimittel und Chemikalien

Noradrenalin:	Sanofi Aventis, Arterenol® 25 ml, Ch.-B. 40B123 Sanofi Aventis, Arterenol® 1ml, Ch.-B. 40B049
Lösungsmittel:	B.Braun, NaCl 0,9% Ecoflac® plus 500ml, Ch.-B. 147A241

### 3.3.2 Medizinprodukte und Materialien

Pipetten:	5 ml (Labsystems), 1 ml (Eppendorf), Eppendorf Reference-Serie, variabel 100µl, 1000µl
Einmalspritzen:	B.Braun, Original Perfusor® Spritze OPS, 50ml Luerlock

## MATERIAL

---

Messkolben:	50 ml, Klasse A
Konus:	B.Braun, Combi-Stopper®
Kanülen:	B.Braun; Sterican® 1,10 x 30mm; 19 G x 11/4“ Luer Lock
Leerbeutel:	Impromediform GmbH, Infusionsbeutel 250ml, MF 1662
Schlauchsystem:	Impromediform GmbH, Transfer-System mit einer Zuleitung, MF 1503, Füllvolumen 12 ml

### 3.3.3 Geräte

Gefrierschrank:	Philip Kirsch GmbH, Bosch Kältemaschine, Froster-529, Offenburg, Deutschland
Infusionspumpe:	Impromediform, Automatic Compounder, Medimix 2001, Art. Nr. MF 2001, Lüdenscheid, Deutschland
Laminar Airflow:	Boiler Tube Company of America, Babcock Typ TVB 2.33.3, Nr. 907445.74-01, 1976, Lyman, S Carolina, USA
Pipetten:	Eppendorf Reference-Serie, variabel 100µl, 1000µl
HPLC:	System: LichroGraph (Merck-Hitachi) Entgaser, Säulenthmostat
	Gradientenpumpe L-6200A
	Injektionssystem: Probenschleife
	Autosampler: ASPEC XLi mit 402 Spritzendilutor (Gilson)
	Detektor: Elektrochemischer Detektor BAS LC-4C mit CC5-Zelle (Axel Semrau)
	Interface: D-6000A
	Software: HPLC-Manager V4.1
	Säule: Reversed Phase C18
	Fließmittel: Wässriger Puffer mit Ionenpaarbildner und organischem Modifier <sup>3</sup>

## 3.4 Quantitative Analyse von Hydrocortison

### 3.4.1 Arzneimittel und Chemikalien

Hydrocortison:	Rotexmedica, Hydrocortison 100mg Trockensubstanz und Lösungsmittel, Ch.-B. F70709 70501
----------------	---

---

<sup>3</sup> Weitere Details zur Zusammensetzung des Fließmittels dürfen aus Gründen der Geheimhaltung nicht veröffentlicht werden.

## MATERIAL

---

Lösungsmittel: B.Braun, NaCl 0,9% Ecoflac® plus 500ml, Ch.-B. 8147A24

### 3.4.2 Medizinprodukte und Materialien

Pipetten: Eppendorf Reference-Serie, variabel 100µl, 1000µl

Einmalspritzen: B.Braun, Original Perfusor® Spritze OPS, 50ml Luerlock

Messkolben: 50 ml, Klasse A

Konus: B.Braun, Combi-Stopper®

Kanülen: B.Braun; Sterican® 1,10 x 30mm; 19 G x 11/4“ Luer Lock

Leerbeutel: Impromediform GmbH, Infusionsbeutel 150ml, MF 1661

Schlauchsystem: Impromediform GmbH, Transfer-System mit einer Zuleitung, MF 1503, Füllvolumen 12 ml

HPLC-Injektionsflaschen: Chromatographie Zubehör Klaus Trott, Nr. 401100011 und 501106012, Kriftel, Deutschland

### 3.4.3 Geräte

Gefrierschrank: Philip Kirsch GmbH, Bosch Kältemaschine, Froster-529, Offenburg, Deutschland

Infusionspumpe: Impromediform, Automatic Compounder, Medimix 2001, Art. Nr. MF 2001, Lüdenscheid, Deutschland

Laminar Airflow: Boiler Tube Company of America, Babcock Typ TVB 2.33.3, Nr. 907445.74-01, 1976, Lyman, S Carolina, USA

Pipetten: Eppendorf Reference-Serie, variabel 100µl, 1000µl

HPLC:

System:	Thermo Fisher Scientific
Gerätetyp:	HPLC-DAD
Injektionssystem:	Merck/Hitachi
Autosampler:	AS 2000
Detektor:	UV-6000 LP
Pumpe:	P 4000
Software:	Chromquest 4.1., Version 4.1.
Säule:	Polaris 5 C18, A 250x4.0mm, Varian
Fließmittel:	Acetonitril und DAD-Puffer <sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> Weitere Details zur Zusammensetzung des Fließmittels dürfen aus Gründen der Geheimhaltung nicht veröffentlicht werden.

## 4 METHODEN

### 4.1 Standardperfusor-Liste der KIM

Um eine allgemein gültige Standardliste für alle Stationen der KIM zu generieren, mussten Wirkstoffe definiert werden, die üblicherweise als Dauerinfusion verabreicht werden. Diesen Wirkstoffen wurde jeweils eine praktikable Standardkonzentration und ein Lösungsmittel zugeordnet wurden.

#### 4.1.1 Festlegung der Wirkstoffe, Konzentrationen und Lösungsmittel

Für die Auswahl der Wirkstoffe wurden keine theoretischen Daten aus der Apotheke benötigt, entscheidender war es, dass die zu entwickelnden Standards praxistauglich sind und damit von allen Stationen zur Verordnung des entsprechenden Wirkstoffes als Dauerinfusion beim Patienten genutzt werden. So wurden die Ärzte der KIM gebeten, eine Liste zu erstellen, die für einen Standard zur Dauerinfusion auf den Intensivstationen infrage kommt. In wöchentlich stattfindenden Oberarzttrunden unter Leitung des Klinikdirektors wurden die unterschiedlichen Standardlisten aller Intensivstationen weiterer Wirkstoffe zu einer allgemein geltenden Liste für die gesamte KIM zusammengefügt.

Für jeden Wirkstoff wurde in einem zweiten Schritt eine Konzentration vergeben, die ohne Volumenprobleme für den Patienten dosierbar ist. Dazu wurde die Dosierungsangabe laut Hersteller für ein Durchschnittsgewicht von 70kg Patienten über eine Infusionsdauer von 24 Stunden berechnet [UKE QS-H, 2007]. Für Amiodaron errechnet sich nach diesem Verfahren eine Standardkonzentration von 21 mg/ml (siehe Abbildung 13)

Rechenbeispiel Amiodaron:

Dosierungsempfehlung laut Hersteller:	10-20 mg/kgKG in 24 Stunden
Dosierung 70 kg Patient im Mittel:	$15 \text{ mg} \cdot 70 \text{ kg} = 1050 \text{ mg} / 24 \text{ h}$
Konzentration im Perfusor:	$1050 \text{ mg} / 50 \text{ ml} = 21 \text{ mg/ml}$

**Abbildung 13: Rechenbeispiel für Standardkonzentrationen**

Für eine hohe Konzentration der Lösung spricht: Je länger die Wechselintervalle der Spritze ist, desto kleiner ist das Risiko einer Kontamination der Infusionslösung und einer daraus resultierenden Infektionsgefahr für den Patienten. Allerdings muss bei einer hohen Konzentration der Lösung auf die Osmolarität, die physikalisch-chemische und mikrobiologische Haltbarkeit des Wirkstoffes in Lösung und die minimale lineare Laufgeschwindigkeit der

## METHODEN

Pumpensysteme (0,5 ml/h) Rücksicht genommen werden. Die minimale Laufgeschwindigkeit der Pumpensysteme von 0,5 ml/h ist in der Neonatologie und der Kinderintensivmedizin relevant, um Volumenprobleme bei den kleinen Patienten zu umgehen. Die Spritzen, die in dieser Geschwindigkeit appliziert werden, werden nicht mit einem Endvolumen von 50 ml aufgezogen, sondern je nach Wirkstoff nur auf ein Endvolumen von 10-20 ml. Für die Standardkonzentration darf die Konzentration der Infusionslösung also nicht zu hoch, aber wegen Volumenbelastung für den Patienten auch nicht zu gering sein.

Das Lösungsmittel wurde nach Empfehlung des Herstellers gewählt. Sind mehrere Lösungsmittel zugelassen, so einigte man sich auf NaCl 0,9%. Damit können ggf. Interaktionen zwischen verschiedenen Wirkstoffen und Lösungsmitteln umgangen werden, wenn mehrere Infusionslösungen parallel über den gleichen Infusionsschenkel laufen. Des Weiteren ist G 5% ein gutes Nährmedium für Mikroorganismen. Daraus resultiert eine erhöhte Infektionsgefahr für den Patienten.

Während der Erstellung der Standardperfusor-Liste wurden die von den Ärzten errechneten Standardkonzentrationen und Lösungsmittel von der Apotheke geprüft und freigegeben. Änderungsvorschläge aus der Apotheke wurden dem ärztlichen Direktor überbracht, in der Oberarzttrunde diskutiert und in die Liste aufgenommen.

### 4.1.2 Recherche der Haltbarkeitsdaten

Für die applikationsfertigen Zubereitungen aus der Standardliste wurden anhand der Literatur (siehe Tabelle 4) physikalisch-chemische Haltbarkeitsdaten ermittelt. In allen Datenquellen mussten Angaben zur mikrobiologischen und physikalisch-chemischen Haltbarkeit differenziert werden.

**Tabelle 4: Literaturquellen**

1. online Datenbanken	Fachinfo [Fachinfo, 2008]
	Medline [ <i>SilverPlatter Medline 2008</i> ]
	Drugdex [ <i>Drugdex, 2008</i> ]
2. Printmedien	Embase [ <i>Embase, 2008</i> ]
	The CIVAS Handbook, [ <i>Needle et al., 1998</i> ]
	Handbook on Injectable Drugs, [ <i>Trissel, 2007</i> ]
	PÄD-I.V. [ <i>Frey et al., 2002</i> ]

Als Schlagwörter bei der Medline- und Embase-Suche wurden „stability“, „syringe“ und der Wirkstoffname eingegeben.

Exakte Übereinstimmung aller Untersuchungsbedingungen mit den Vorgaben der UKE-Standardkonzentration war Voraussetzung für eine Übertragung der

physikalisch-chemischen Haltbarkeit auf die im UKE verwendeten Standardkonzentrationen. Zu achten war speziell auf:

- Konzentration der Untersuchungslösung
- Primärverpackung (Glas, EVA, PVC, PE, PP)
- Lösungsmittel für weitere Verdünnung
- Zusammensetzung des untersuchten FAM (z.B. des Konservierungsmittels)

Die Angaben aller angegebenen Literaturstellen wurden verglichen. Teilweise waren in Fachinformation und weiteren Literaturstellen widersprüchliche Angaben zur physikalisch-chemischen Haltbarkeit zu finden. Für Clonidin als gebrauchsfertige Lösung in NaCl 0,9% gibt die Fachinformation beispielsweise eine physikalisch-chemische Haltbarkeit von 24 Stunden an. Godwin et al. [2001] belegen für Clonidin in NaCl 0,9% aber eine physikalisch-chemische Haltbarkeit von bis zu 10 Wochen (weitere Beispiele für unterschiedliche Angaben zu Haltbarkeit siehe Anhang E). Für die verlässliche Angabe der physikalisch-chemischen Haltbarkeit für die betreffenden Wirkstoffe ist eine kritische Durchsicht der Untersuchungsmethode unter gegebener Konzentration und Lagerungsbedingung essentiell. Bei zu großen Schwankungen der physikalisch-chemische Haltbarkeit zwischen einzelnen Literaturquellen und ungenauer Angabe der Untersuchungsmethode ist es ratsam eigenen Untersuchungen der physikalisch-chemische Haltbarkeit im Labor anzustellen.

## **4.2 Untersuchung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung**

Für einzelne Wirkstoffe, deren physikalisch-chemische Haltbarkeit nicht in der Literatur belegt ist, folgten eigene Haltbarkeitsuntersuchungen im Labor.

### **4.2.1 Auswahl der relevanten Arzneistoffe**

Teure Wirkstoffe sind für eine zentrale Produktion in der Apotheke interessant, da man durch Verwendung von Anbrüchen Arzneimittelkosten senken kann. Zusätzlich ist die verbrauchte Anzahl der Perfusoren pro Jahr entscheidend, da eine Chargenproduktion eines Wirkstoffes in der Apotheke einen gewissen Umsatz auf der Station erfordert.

Zu Beginn wurde die Anzahl von Perfusoren unterschiedlicher Wirkstoffe ermittelt, die im letzten Jahr in der KIM verordnet wurden. Dem Verschreibungssystem Intensive Care Manager, ICM (Firma Dräger) auf den

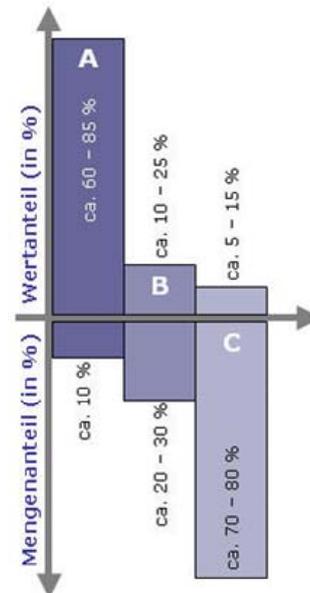
## METHODEN

Stationen konnten diesbezüglich keine gesammelten Daten entnommen werden. Eine tägliche Kontrolle der Patienten mit einer Datenaufnahme der laufenden Dauerperfusoren ergäbe nur einen repräsentativen Wert, wenn die Datenerhebung ein gesamtes Kalenderjahr umfasst. Durch stark unterschiedliche Patientenzahlen, Diagnosen und Behandlungen schwankt die Anzahl der Standardzubereitungen im Verlauf eines Jahres beträchtlich.

Nach Ermittlung aller Einkaufssummen der KIM aus dem Gesamtjahr 2004 konnte berechnet werden, wie häufig ein Perfusor innerhalb dieses Jahres maximal hergestellt worden sein konnte. Waren z.B. insgesamt 30.990 Ampullen Cordarex® [Reißmann, 2005] an die KIM abgegeben worden, so konnten daraus maximal 4.427 Perfusoren à 50 ml hergestellt worden sein (für eine Zubereitung in Standardkonzentration 21 mg/ml werden 7 Ampullen Cordarex® à 150 mg benötigt).

Nach dem gleichen Verfahren wurde auch für die anderen Wirkstoffe der Standardliste die benötigte Perfusormengen pro Jahr ermittelt.

Mit Hilfe der ABC-Analyse nach dem Pareto-Prinzip („80-zu-10-Regel“) wurde ermittelt, welche 10% Wirkstoffe ca. 80% des Umsatzes betragen [Wöhe, 2000]. Dazu wurde die Anzahl der unterschiedlichen Perfusoren nach definiertem Mengenverhältnis in Gruppe A, B und C eingeteilt (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14: Einteilung der ABC Gruppen nach dem Pareto-Prinzip**

**Quelle: Wöhe, 2000**

Zusätzlich zur Anzahl der Verordnungen wurden für jeden Standardperfusor die Materialkosten errechnet. Dabei wurden nur auf Wirkstoffkosten geachtet. Die Materialkosten wie der Perfusor, Lösungsmittel, Etikett und Konus sind bei allen Zubereitungen identisch, sie wurden daher in der Berechnung nicht berücksichtigt. Für Amiodaron beispielsweise werden sieben Ampullen à € 2,08 verwendet; die Kosten betragen € 14,56 pro Standardzubereitung. Nach dem gleichen Verfahren wurden für alle Wirkstoffe der Standardliste die Kosten/Stück ermittelt. Diese Werte wurden dann genauso wie die Mengenangaben mittels der ABC-Analyse in drei Gruppen eingeteilt.

Bildet man die Schnittmenge der beiden Gruppen A, so erhält man die Wirkstoffe, die häufig verwendet werden und die den höchsten Anteil der Kosten verursachen.

### **4.2.2 Bestimmung der Haltbarkeit von Amiodaron als Beispiel für eine verdünnte Zubereitung**

Die Bestimmung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit erfolgte in Anlehnung an die ICH-Leitlinien für Qualität [ICH, 2008]. Alle Handhabungen erfolgten, wenn nicht anders angegeben, volumenorientiert unter der Verwendung von Spritzen und Pipetten in geeigneter Größe unter aseptischen Bedingungen in einem Laminar Airflow (LAF). Alle Testlösungen wurden mit Cordarex® Fertigarzneimittel einer Charge hergestellt.

#### *4.2.2.1 Toxische Abbauprodukte in vitro*

Während der Lagerung von Amiodaron in G 5% im applikationsfertigen Perfusor dürfen keine toxischen Abbauprodukte entstehen. Nach Angaben des Herstellers sind keine toxischen Abbauprodukte bekannt. Diese Angabe wurde durch eine Datenrecherche (Fachinfo, Medline, Chemical Abstracts) bestätigt.

#### *4.2.2.2 Quantitative Analyse*

Die quantitative Analyse von applikationsfertigen Zubereitungen erfolgte zu definierten Zeitpunkten über 6 Monate.

##### *4.2.2.2.1 Herstellung der Amiodaron-Bulkware*

Um eine gleichmäßige Anfangskonzentration für die 15 Testperfusoren zu erhalten, wurden 800 ml Bulkware hergestellt. Dafür wurden 112 Ampullen Cordarex® á 3 ml in einen leeren Infusionsbeutel aufgezogen. Mit Hilfe einer Pumpe wurden 336 ml der Amiodaron Lösung mit 464 ml G 5% im 1l Infusionsbeutel gemischt. Damit entstand eine Sollkonzentration von 21 mg/ml in 800 ml Gesamtflüssigkeit.

Der Inhalt des Infusionsbeutels wurde mit Hilfe der Medimix Pumpe in 15 Perfusor-Spritzen ad 50 ml abgefüllt, beschriftet und in eine Tüte mit Snap-Verschluss verschweißt, um die Zubereitungen während der Lagerung vor Verunreinigung zu schützen.

Dann wurden die Zubereitungen wie folgt gelagert (siehe Abbildung 15):

## METHODEN

- Block A: bei Raumtemperatur ( $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ ) Tageslicht; Spritze 1-3
- Block B: bei Raumtemperatur ( $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ ) Lichtschutz (Alu); Spritze 4-6
- Block C: im Kühlschrank ( $2-8^{\circ} \text{ C}$ ) Kunstlicht; Spritze 7-9
- Block D: im Kühlschrank ( $2-8^{\circ} \text{ C}$ ) Lichtschutz (Alu); Spritze 10-12
- Block E: im Brutschrank ( $40^{\circ} \text{ C}$ ); dunkel; Spritze 13-15

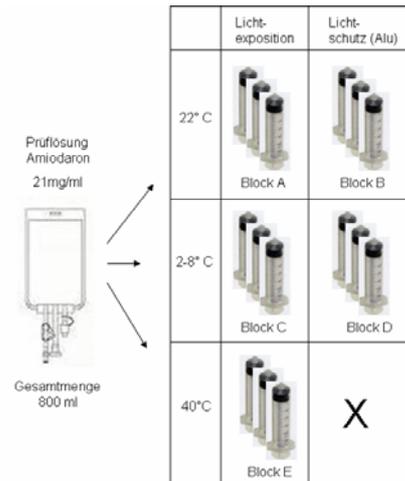


Abbildung 15: Lagerorte Amiodaron

Zwei Lagerungsvariable wurden untersucht: Temperatur ( $2$  bis  $8^{\circ} \text{ C}$  und  $25^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ ) und Lichteexposition. Nach dem Test wurde entschieden, bei welcher Temperatur Amiodaron am längsten haltbar ist und ob Lagerung unter Lichtschutz die Haltbarkeit der Spritzen verlängert.

Durch eine an die Kühlschrankbirne angeschlossene Zeitschaltuhr konnte ständiges Öffnen des Kühlschranks simuliert werden, d.h. das damit verbundene Ein- und Ausschalten der Beleuchtung. Sie sorgte in der Zeit zwischen 6:00 und 19:00 dafür, dass die Kühlschrankbeleuchtung jede Stunde 15 Minuten lang eingeschaltet blieb. Damit wurden drei Spritzen im Kühlschrank einer definierten Lichteexposition ausgesetzt. Die anderen drei Zubereitungen waren in Alufolie verpackt und somit vor Lichteinwirkung geschützt.

Die Lagertemperaturen der unterschiedlichen Lagerorte wurden täglich anhand von Thermometern kontrolliert und protokolliert.

#### 4.2.2.2.2 Probenentnahme/Verdünnung

Die erste Probeentnahme erfolgte direkt nach Herstellung der Bulkware und deren Abfüllung in die 15 Spritzen. Aus jeder Spritze wurde 1 ml Lösung entnommen und ein Startwert ermittelt. Es folgten innerhalb eines halben Jahres zehn weitere Messungen (Tag 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21, 31, 66 und 196). Dazu wurden die Untersuchungslösungen von ihren Lagerorten in die Sterilabteilung eingebracht und unter aseptischen Bedingungen aus jeder Spritze zwei Untersuchungslösungen entnommen. Eine Probe diente der Gehaltsbestimmung mittels HPLC, und von der anderen Probe wurde der pH-Wert der Lösung bestimmt. Die im Brutschrank gelagerten Perfusoren (Block E) wurden nach dem Startwert nur am Tag 7, 14 und 196 vermessen.

## METHODEN

Verdünnung:

Die Proben (21.000 mg/l) werden in drei Verdünnungsschritten im Verhältnis 1:2.000 verdünnt. Diese Verdünnungsschritte sind nötig, da mit dieser Methode sonst Amiodaron im Plasma vermessen wird und der therapeutische Plasmaspiegel von Amiodaron zwischen 0,5-3,0 mg/l liegt [Berthold, 1999].

Verd.schritt 1: 52,63 µl Probe + 1000µl LM [Verd. 1:20, abs. ca. 1000 mg/l]

Verd.schritt 2: 55,56 µl Lsg. 1 + 500µl LM [Verd. 1:10, abs. ca. 100 mg/l]

Verd.schritt 3: 55,55 µl Lsg. 2 + 500µl AL-IS [Verd. 1:10, abs. ca. 10 mg/l]

### 4.2.2.2.3 HPLC Analytik von Amiodaron

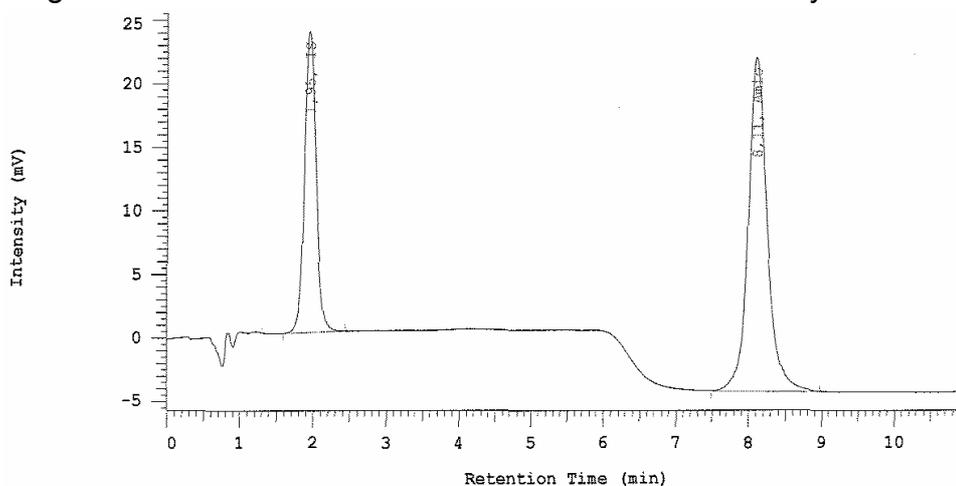
Der Amiodarongehalt der Untersuchungslösungen wurde mit Hilfe der HPLC bestimmt. Die verwandte Methode entspricht der vom Labor Lademannbogen (Laborpartner des Zentrallabors des UKE) eingesetzten Methode zur Bestimmung von Amiodaron im Blutplasma.

#### 4.2.2.2.3.1 Methode

Die Untersuchungen wurden mit der unter 3.1.3 beschriebenen HPLC-Anlage und -Säule durchgeführt. Meßbedingungen zur Gehaltsbestimmung waren:

Fließmittel:	Mischung aus Puffer und org. LM
Flussrate:	1 ml/min
Probengebertemperatur:	6°C
Injektionsvolumen:	100µl
Detektionswellenlänge:	255 nm

Unter diesen Bedingungen lag die Retentionszeit ( $R_t$ ) für den externen Standard bei etwa 2 Minuten, die  $R_t$  für Amiodaron bei etwa 8 Minuten, (siehe Abbildung 16). Infolgedessen wurde die Laufzeit für jede Injektion auf etwa 12 Minuten eingestellt. Jede Probe wurde dreimal verdünnt und analysiert.



Acquisition Method: Amiodaron3-Cordarex

**Abbildung 16: HPLC-Chromatogramm von Amiodaron**

## METHODEN

### 4.2.2.2.3.2 Validierung und Kalibrierung der Methode

Die oben beschriebene Methode wurde für die Anwendung mit der unter 3.1.3 beschriebenen HPLC Anlage wie folgt validiert.

#### Intraday-Präzision

Zur Überprüfung der Präzision der Methode innerhalb des Probelaufs wurde eine Amiodaron-Lösung der nominellen Konzentration 21 mg/ml hergestellt. Aus dieser Lösung wurden 10 Proben entnommen und nacheinander analysiert (siehe Tabelle 5). Die relative Standardabweichung der resultierenden Konzentrationen lag unter 3 %, sie bewegt sich damit im üblichen Rahmen.

**Tabelle 5: Intraday-Präzision von Amiodaron**

Probe	Konz [mg/ml]	Probe	Konz [mg/ml]		[mg/ml]
1	21,54	6	21,67	<b>MW</b>	21,17
2	20,93	7	21,42	<b>SW</b>	0,58
3	21,54	8	20,17	<b>rel. SW [%]</b>	2,74
4	21,47	9	20,77	<b>Minimum</b>	20,17
5	21,86	10	20,34	<b>Maximum</b>	21,86

#### Interday-Präzision

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Methode wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen Amiodaron-Lösungen der nominellen Konzentration von 21 mg/ml frisch hergestellt. Von den Lösungen wurde jeweils eine Probe entnommen und dreifach analysiert (siehe Tabelle 6). Die relative Standardabweichung der resultierenden Messergebnisse von fünf verschiedenen Messtagen unter 2%, sie bewegt sich damit im üblichen Rahmen.

**Tabelle 6: Interday-Präzision von Amiodaron**

Probe	Konz [mg/ml]		[mg/ml]
1	20,98 ± 0,2	<b>MW</b>	20,71
2	21,20 ± 0,4	<b>SW</b>	0,36
3	20,36 ± 0,4	<b>rel. SW [%]</b>	1,74
4	20,54 ± 0,2	<b>Minimum</b>	20,36
5	20,47 ± 0,1	<b>Maximum</b>	21,20

Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung

#### Kalibrierung

Die Kalibrierung der Methode erfolgte mittels externer Standards.

Das HPLC Gerät wurde vor jeder Messreihe neu kalibriert.

## METHODEN

Als Stammlösung (SL) wurde eine Amiodaron-Ampulle der nominellen Konzentration 50 mg/ml [50.000 mg/l] verwendet. Die Stammlösung wurde in zwei Verdünnungsschritten um Faktor 1:400 verdünnt:

Verdünnungsschritt 1: 52,63 µl SL + 1000 µl LM [Verd. 1:20, 2500 mg/l]

Verdünnungsschritt 2: 52,63 µl SL + 1000 µl LM [Verd. 1:20, 125 mg/l]

Aus der Verdünnungslösung (VL) 2 wurden durch einen weiteren Verdünnungsschritt jeweils um den Faktor 1:10 vier Kalibrierstandards unterschiedlicher Amiodaron-Konzentration gewonnen (siehe Tabelle 7):

**Tabelle 7: Kalibrierstandards von Amiodaron**

Standard	Theoretische Konzentration [mg/ml]	Volumen VL 2 [µl]	Volumen Lösungsmittel [µl]
1	15,0	16,67	500
2	25,0	27,78	500
3	37,5	41,66	500
4	50,0	55,55	500

Jeder Standard wurde dreifach analysiert und die resultierenden Peakflächen wurden gegen die jeweilige Amiodaron-Konzentration aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient der errechneten Regressionsgeraden betrug 0,9992.

Zur Kontrolle der Kalibrierung wurden bei jeder Messreihe frisch hergestellte Amiodaron-Lösungen bekannter Konzentration analysiert.

### 4.2.2.3 pH-Wert Messung

Die Messtage der Probelösungen waren identisch mit den Messzeitpunkten der quantitativen Analyse (siehe Kapitel 4.2.2.2). Nach dem Startwert (Herstellungstag, definiert als Tag 0) wurde an Tag 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21, 31, 66 und 196 gemessen.

Vor jeder Messreihe wurde das pH-Meter mit für wässrige Lösungen geeigneten Standardpuffern kalibriert. Dazu wurde die Temperatur von zwei Pufferlösungen (pH 4 und 7) gemessen und das Gerät auf den sauren Messbereich eingestellt.

An den jeweiligen Messtagen wurde aus allen 15 Zubereitungen (Block A-E) je 2 ml Testlösung entnommen und der pH-Wert bestimmt. Jede Probe wurde dreimal vermessen. Zwischen den Messungen der unterschiedlichen Lösungen wurde die Glaselektrode mit destilliertem Wasser gespült.

### 4.2.2.4 Stresstest

Die Zubereitung dieser Testperfusoren erfolgte, wie in Kapitel 4.2.2.1 beschrieben, aus der bereiteten Bulkware. Damit konnte garantiert werden, dass

## METHODEN

---

die Startwerte aller Untersuchungslösungen identisch sind. Die Testperfusoren wurden genauso wie die anderen Spritzen im LAF in Tüten mit Snap-Verschluß verschweißt, um sie während der Lagerung vor Verunreinigung zu schützen. Sie werden zukünftig als Block E bezeichnet. Die Lagerung der drei Zubereitungen erfolgte im Brutschrank bei 40°C. Die Temperatur des Schrankes wurde täglich kontrolliert.

Eine quantitative Analyse der drei Untersuchungslösungen des Belastungstests erfolgte zusätzlich zum Startwert (definiert als Tag 0) an Tag 7, 14 und 196. Details zur Methode siehe Kapitel 4.2.2.2.

Der pH-Wert der Lösung wurde an allen Messtagen genauso wie bei allen anderen 12 Untersuchungslösungen gemessen (Tag 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21, 28 und 66, 196). Details zur Methode siehe Kapitel 4.2.2.3.

Die Lagerung der Perfusoren im Brutschrank (Block E) stellt einen Belastungstest dar, aus dem man einen weiteren Verlauf der Haltbarkeit der Substanz in Lösung abschätzen kann.

### *4.2.2.5 Organoleptische Prüfung*

Direkt nach Herstellung der Bulkware sowie bei jeder Probenentnahme an Tag 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21, 31, 66 und 196 wurden alle Perfusoren auf sichtbare Veränderungen der Lösung, insbesondere wurde auf Auskristallisation und Farbveränderung geprüft.

### **4.2.3 Bestimmung der Haltbarkeit von Nimodipin als Beispiel für eine unverdünnte Zubereitung**

Laut Fachinformation treten Inkompatibilitäten (Adsorptionseffekte) zwischen PVC und Nimodipin auf [Bayer, 2006]. Die übrigen Wirkstoffe der Standardliste wurden danach mittels Herstellerangaben aus der Fachinformation auch auf Inkompatibilitäten mit PVC geprüft.

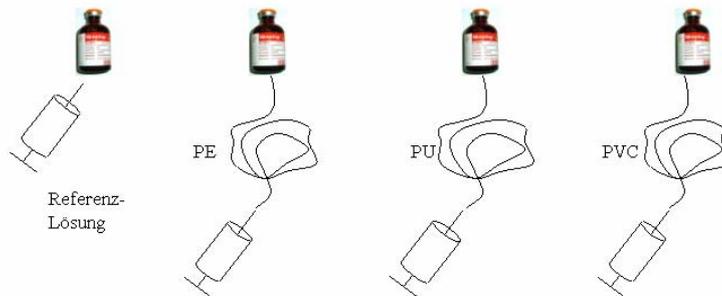
#### *4.2.3.1 Adsorption von Nimodipin an PVC*

Es muss ausgeschlossen werden, dass die Primärverpackung (Perfusorspritze) und die Infusionsleitungen, mit denen der Wirkstoff bei der Produktion, Lagerung und Verabreichung in Kontakt kommt, aus PVC bestehen. Da die Füllgeräte ausschließlich mit PVC-Schläuchen arbeiten, wurde mittels Herstellerangaben der Kunststoff aller beteiligten Materialien im Herstellungsprozess definiert.

### 4.2.3.2 Messung der Adsorptionseffekte

#### 4.2.3.2.1 Herstellung von Nimodipin-Lösung und Probenentnahme

Die Untersuchungslösungen wurden im Labor in Leverkusen nach folgendem Schema zubereitet (siehe Abbildung 17). Alle 27 verwendeten Nimotop® S Infusionsflaschen für diese Untersuchung entstammen einer identischen Charge (siehe 3.2.1).



**Abbildung 17: Zubereitungsschema der Nimodipin-Proben**

#### **Probenahme Referenzlösung**

Als Referenzwert wurde derjenige Gehalt bestimmt, der sich aus einer direkten Überführung des gesamten Inhaltes (50 ml) aus dem Herstellergefäß über eine Kanüle in eine Perfusorspritze ergab. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und jeder Ansatz in einer Doppelbestimmung vermessen. So wurde ein exakter Startwert gewonnen, mit dem die Untersuchungslösungen, die durch Schläuche aus verschiedenen Materialien gezogen wurden, verglichen werden konnten.

#### **Polyethylen (PE)-Testschlauch**

Die gesamten 50 ml aus dem Herstellergefäß wurden manuell mit einer Geschwindigkeit von 10ml/5sek durch den PE-Schlauch in den Perfusor gezogen. Um diese Abfüllzeit einzuhalten, wurde mit einer Stoppuhr gearbeitet. Eine Zubereitung mit einem Gesamtvolumen von 50 ml musste also in 25 Sekunden aufgezo-gen werden. Die Geschwindigkeit von 10ml/5sek wurde gewählt, da mögliche Pumpenhersteller mit einer Abfüllgeschwindigkeit von ca. 140 Spritzen á 50 ml pro Stunde werben. Der Abfüllvorgang wurde dreimal wiederholt, um drei unabhängige Werte zu gewinnen.

#### **Polyurethan (PU)-Testschlauch**

Die gesamten 50 ml aus dem Herstellergefäß wurden manuell mit einer Geschwindigkeit von 10ml/5sek durch den PU-Schlauch in den Perfusor gezogen. Auch dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt, um drei Werte zu gewinnen.

### **Polyvinylchlorid (PVC)-Testschlauch**

Um dem kritischen Material PVC die Möglichkeit zu geben, mit dem Arzneistoff in Wechselwirkung zu treten, wurde Nimodipin mit diesem Schlauchtyp auf zwei unterschiedliche Weisen aufgezogen:

Variante A) Mit demselben Schlauch wurden mit einer Geschwindigkeit von 10ml/5sek direkt hintereinander drei Injektionsflaschen Nimotop® in drei Perfusoren gezogen. Dieser Vorgang wurde mit drei PVC-Schläuchen wiederholt, so dass 9 Werte aus dieser Testreihe gewonnen wurden. Durch diese Methode sollte ausgeschlossen werden, dass sich der Gehalt einer Charge Perfusoren im Laufe eines Abfüllvorgangs durch Adsorptionseffekte von ändert. Theoretisch wäre es denkbar, dass der erste Perfusor einen geringeren Gehalt aufweist als die folgenden Zubereitungen, da die freien Bindungsstellen des PVC des Schlauches mit Wirkstoff gesättigt sind, während die darauf folgenden Wirkstoffmoleküle ungehindert in die Spritze gelangen.

Bei dieser Variante wurde absichtlich die Geschwindigkeit von 10ml/5sek bei allen Zubereitungen beibehalten, um die unterschiedlichen Gehalte der Zubereitungen vergleichen zu können.

Variante B) Bei dieser Variante sollte dem PVC mehr Zeit gegeben werden, mit dem Wirkstoff in Wechselwirkung zu treten als bei der oben beschriebenen Variante: Der PVC-Schlauch wurde mit der Prüflösung befüllt. Dann wurde 10 Minuten gewartet, um dem System die nötige Reaktionszeit zu geben. Nun konnten die Schlauchfüllung und der restliche Inhalt der Herstellerflasche in den Perfusor gezogen werden. Es sollte geprüft werden, ob bei dieser Aufziehvariante mit 10 Minuten Wartezeit ein signifikant niedrigerer Gehalt nachgewiesen werden kann als bei den darauf folgenden Zubereitungen durch den nun gesättigten Schlauch. Somit folgten noch zwei weitere Nimotop®-Flaschen, die durch denselben Schlauch gezogen wurden. Dieser Vorgang wurde auch hier mit drei Schläuchen wiederholt, so dass insgesamt neun Werte aus der Testreihe gewonnen wurden.

Aus allen 27 Perfusoren wurde 1 ml Prüflösung entnommen und ohne weitere Verdünnungsschritte in die HPLC-Probengefäße (Glas) abgefüllt, verbördelt und zur Vermessung direkt in die HPLC-Anlage gestellt.

### 4.2.3.3 HPLC-Analytik von Nimodipin

Der Nimodipingehalt der Untersuchungslösungen wurde mittels HPLC-Analyse bestimmt. Die verwendete Methode entspricht der vom Hersteller Bayer HealthCare AG, Leverkusen validierten und zugelassenen Methode zur Gehaltsbestimmung. Weitere Details als in Kapitel 3.2 angegeben können aus Gründen der Geheimhaltung nicht veröffentlicht werden (weitere Informationen zur Methode können direkt vom Hersteller angefordert werden). Meßbedingungen zur Gehaltsbestimmung waren:

Fließmittel: Mischung aus Wasser, Acetonitril, Tetrahydrofuran  
Injektionsvolumen: 100 µl  
Detektionswellenlänge: 235 nm

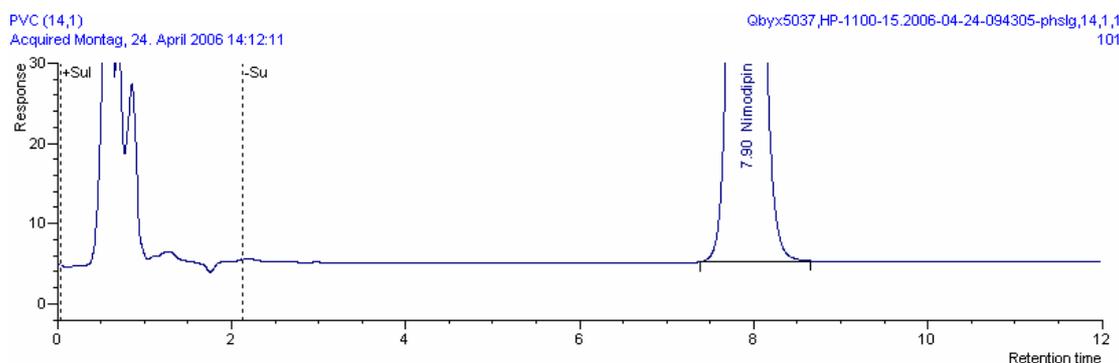


Abbildung 18: HPLC-Chromatogramm von Nimodipin

Unter diesen Bedingungen lag die Retentionszeit ( $R_t$ ) für Nimodipin bei etwa 8 Minuten (siehe Abbildung 18). Infolgedessen wurde die Laufzeit für jede Injektion auf etwa 12 Minuten eingestellt. Von jedem Messwert wurde eine Doppelbestimmung vorgenommen.

## 4.3 Untersuchung der Konformität des Gehalts

### 4.3.1 Auswahl der untersuchten Modellarzneistoffe

Folgende Grundüberlegungen wurden angestellt, um Wirkstoffe für die Untersuchung der Konformität des Gehalts auszuwählen:

- übliche Applikation als Dauerinfusion (nicht als Kurzinfusion oder Bolus), damit Ergebnisse später mit anderen Herstellungstechniken für Dauerinfusionen vergleichbar sind.
- Wirkstoff muss als Standardkonzentration in der KIM verwendet werden, um spätere Gehaltsschwankungen von FNI-, KIM- und Apotheken-Proben vergleichen zu können.

- Wirkstoff sollte hinsichtlich der Herstellungstechnik oder vom Herstellungsaufwand anspruchsvoll sein. Infrage kämen schwer lösliche Trockensubstanzen und Standardzubereitungen, für die viele kleine Ampullen zusammengeführt und mit Lösungsmittel verdünnt werden müssen.
- häufige Verordnung, damit viele Proben genommen werden können.
- beschriebene Methodik für Gehaltsbestimmung mittels HPLC.

### 4.3.2 Gehaltsanalyse bei individueller, manueller Herstellung

#### 4.3.2.1 Prozessanalyse auf der Früh- und Neugeborenen-Intensivstation

Die Früh- und Neugeborenen-Intensivstation (FNI) wurde als Analysestation gewählt, da hier parenterale Arzneiformen patientenindividuell zubereitet werden. Um einen Einblick in die typischen Arbeitsabläufe auf der Station zu erhalten, wurde zu Beginn der Arbeit mehrere Tage auf der Station hospitiert. Während dieser Zeit wurde an der Visite und den Übergaben der Ärzte und der Pflege teilgenommen. So konnte das gesamte Verschreibungs-, Herstellungs- und Applikationsverhalten für eine individuelle Herstellung beobachtet werden. Es wurde dafür gesorgt, dass alle Perfusoren, die für dieses Projekt auf der FNI, der KIM und in der Apotheke hergestellt wurden, aus derselben Fertigarzneimittel-Charge hergestellt wurden. Die Projektdauer lag bei insgesamt 6 Monaten.

Für eine Gehaltsbestimmung von individuell hergestellten Zubereitungen durch die Pflege kamen nur Katecholamine wie Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin oder Dobutamin infrage. Andere Wirkstoffe der KIM-Standardliste, wie z.B. Hydrocortison, Acetylcystein oder Theophyllin, kommen in der Neonatologie nur als i.v. Bolus zum Einsatz, nicht als Dauerinfusion. Wirkstoffe wie Ajmalin, Danaparoid, Enalapril, Nitroglycerin, Amiodaron oder Lorazepam werden auf dieser Station so gut wie nie verordnet. Opiate, wie Remifentanil, Sufentanil oder Morphin kommen für Analysezwecke erstens zu selten zum Einsatz, zweitens sind aufgrund des BTM-Gesetzes Untersuchungen mit Opiaten dokumentationsintensiv. Propofol 2% wird zwar als Dauerinfusion eingesetzt, kann aber wegen sehr kurzer Haltbarkeit von 12 Stunden später nicht in der Apotheke hergestellt werden.

Von den Katecholaminen, die insgesamt selten zum Einsatz kommen, wird Noradrenalin am häufigsten verwendet, so dass hierfür die meisten Proben zu erwarten waren. Noradrenalin als Fertigarzneimittel in 1 ml Ampullen (Arterenol®) ist in der Dosierung von 150 µg/kgKG/d für Kinder zwischen 500 g und 5 kg technisch insofern anspruchsvoll, als geringste Mengen abgemessen werden müssen: zwischen 0,08 ml – 0,75 ml für eine 24-stündige Dauerinfusion.

### 4.3.2.2 Probensammlung und Verdünnung

Die Untersuchung fand mit Einverständnis und Unterstützung der ärztlichen und pflegerischen Leitung statt. Die Unterweisung des Pflegepersonals erfolgte durch die Pflegeleitung, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Änderung der Herstellungsgewohnheiten aufgrund externer Einwirkung durch die Apotheke zu vermeiden. Ein Starttermin wurde festgelegt, ab dem alle individuell zubereiteten Noradrenalin-Perfusoren nach dem Perfusorwechsel in eine beschriftete Nierenschale in den Kühlschrank gelegt werden sollten. Beschriftet waren die Perfusoren mit Wirkstoff, Dosis, Lösungsmittel und Herstellungsdatum. Die Perfusoren wurden täglich zur Mittagszeit eingesammelt und im Gefrierschrank der Apotheke bei  $-25^{\circ}\text{C}$  gelagert. Durch das Einfrieren der Untersuchungslösungen wurde verhindert, dass ein Wirkstoffabbau durch Oxidation auftrat. Die Temperatur des Gefrierschranks wurde anhand von Temperaturprotokollen täglich abgelesen und dokumentiert. Zur Sicherheit war der Gefrierschrank an das Alarmsystem des technischen Notdienstes des UKE gekoppelt, so dass bei einer Überschreitung der Soll-Temperatur um mehr als  $5^{\circ}\text{C}$  ein Alarm ausgelöst wurde und der Mangel sofort beseitigt werden konnte.

Einmal in der Woche wurden die Untersuchungslösungen (SL) mit einer theoretischen Konzentration zwischen  $12.500\text{-}25.000\ \mu\text{g/l}$  aus dem Gefrierschrank entnommen und in zwei Verdünnungsschritten mit dem Lösungsmittel (LM) NaCl 0,9% im Gesamtverhältnis 1:833 verdünnt.

Verdünnungsschritt 1:  $480\ \mu\text{l SL} + 3520\ \mu\text{l LM}$  [Verd. 12:100]

Verdünnungsschritt 2:  $40\ \mu\text{l VL1} + 3960\ \mu\text{l LM}$  [Verd. 1:100]

Die Verdünnungsschritte waren nötig, weil mit dieser Methode Noradrenalin im Plasma vermessen wird, welches üblicherweise in einer Konzentration von  $100\text{-}500\ \text{ng/l}$  vorliegt.

### 4.3.2.3 HPLC-Analytik von Noradrenalin

Der Noradrenalinegehalt der Untersuchungslösungen wurde mittels HPLC-Analyse bestimmt. Die verwandte Methode entspricht der vom Labor Lademannbogen (Laborpartner des Zentrallabors des UKE) eingesetzten Methode zur Bestimmung von Noradrenalin im Blutplasma.

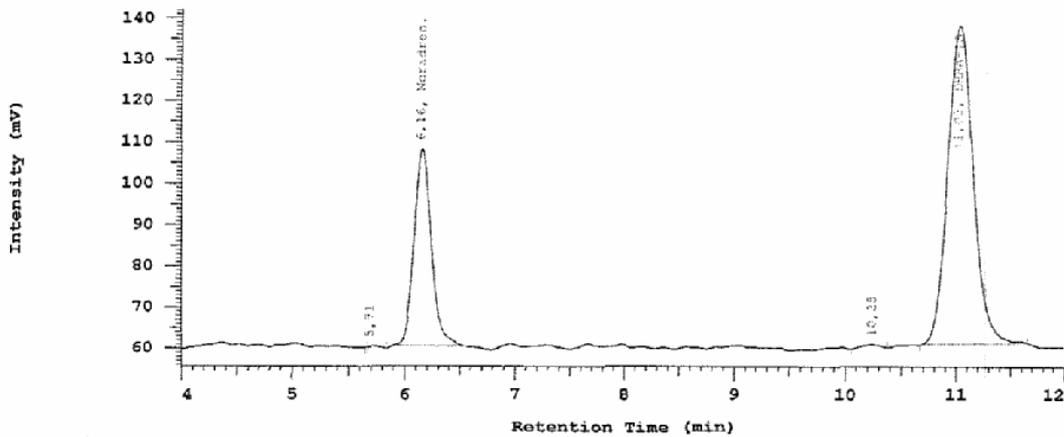
#### 4.3.2.3.1 Methode

Die Untersuchungen wurden mit der in Kapitel 3.3 beschriebenen HPLC-Anlage und - Säule durchgeführt. Meßbedingungen zur Gehaltsbestimmung waren:

Fließmittel:	Puffer mit Ionenpaarbildner und organischem Modifizier
Flußrate:	ca. $1\ \text{ml/min}$
Probengebertemperatur:	$6^{\circ}\text{C}$
Injektionsvolumen:	$40\ \mu\text{l}$

## METHODEN

Arbeitselektrode:           glassy carbon, gegen Ag/AgCl (3M KCl)  
 Arbeitsbereich:            5 nA  
 Potential des Detektors:  255 mV



Acquisition Method: NA-Infusion-2

**Abbildung 19: HPLC-Chromatogramm von Noradrenalin**

Unter diesen Bedingungen lag die Retentionszeit ( $R_t$ ) für Noradrenalin bei etwa 6 Minuten, die  $R_t$  für den externen Standard bei etwa 11 Minuten (siehe Abbildung 19). Die Laufzeit wurde für jede Injektion auf 15 Minuten eingestellt. Jede Probe wurde dreimal verdünnt und injiziert.

### 4.3.2.3.2 Validierung

Die oben beschriebene Methode wurde für die Anwendung mit der unter Kapitel 3.3 beschriebene HPLC-Anlage wie folgt validiert.

#### Intraday-Präzision

Zur Überprüfung der Präzision der Methode innerhalb des Probenlaufs wurde eine Noradrenalin-Lösung der nominellen Konzentration 60 µg/ml im Lösungsmittel NaCl 0,9% hergestellt. Aus dieser Lösung wurden 10 Proben entnommen, verdünnt und vermessen (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Intraday-Präzision von Noradrenalin**

Probe	Konz [µg/ml]	Probe	Konz [µg/ml]		[µg/ml]
1	59,9	6	59,1	MW	60,31
2	60,8	7	60,4	SW	0,65
3	60,2	8	60,4	rel. SW [%]	1,08
4	61,6	9	60,2	Minimum	59,1
5	59,9	10	60,6	Maximum	61,6

Die relative Standardabweichung der resultierenden Konzentrationen lag < 2%, sie bewegt sich damit im üblichen Rahmen.

## METHODEN

### Interday-Präzision

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Methode wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen Noradrenalin-Lösung der nominellen Konzentration von 60 µg/ml frisch hergestellt. Von der Lösung wurde jeweils eine Probe entnommen, verdünnt und dreifach analysiert. Die relative Standardabweichung der resultierenden Messergebnisse von fünf verschiedenen Messtagen lag bei 1,5 %, sie bewegt sich damit im üblichen Rahmen (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Interday-Präzision von Noradrenalin**

Probe	Konz [µg/ml]		[µg/ml]
1	58,8 ± 0,2	MW	59,96
2	61,2 ± 0,1	SW	0,89
3	60,4 ± 0,1	rel. SW [%]	1,48
4	59,6 ± 0,6	Minimum	58,8
5	59,8 ± 0,2	Maximum	61,2

**Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung**

#### 4.3.2.3.3 Kalibrierung

Die Kalibrierung der Methode erfolgte mittels externen Standards und Auswertungen der Absolutflächen. Ein interner Standard konnte nicht verwendet werden, da er im Laufe der Messung zu schnell abgebaut wurde und damit falsch positive Werte von Noradrenalin entstanden. Das HPLC-Gerät wurde vor jeder Messreihe neu kalibriert.

Als Stammlösung wurde eine Ampulle Noradrenalin der Konzentration 1000 µg/ml verwendet. Durch Verdünnung mit NaCl 0,9% wurden vier Kalibrierstandards unterschiedlicher Noradrenalin-Konzentrationen gewonnen (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: Kalibrierstandards von Noradrenalin**

Standard	Theoretische Konzentration [µg/ml]	Volumen Stammlösung [ml]	Volumen Lösungsmittel [ml]
1	4,0	0,2	49,8
2	10,0	0,5	49,5
3	20,0	1,0	49,0
4	30,0	1,5	48,5

Jeder Standard wurde dreifach analysiert, und die resultierenden Peakflächen wurden gegen die jeweilige Noradrenalin-Konzentration aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient der errechneten Regressionsgeraden betrug 0,9969.

Zur Kontrolle der Kalibrierung wurden bei jeder Messreihe frisch hergestellte Noradrenalin-Lösungen bekannter Konzentration analysiert.

### *Quantifizierung*

Die eigentliche Quantifizierung der Proben erfolgte durch in der Apotheke hergestellte Standardproben, die dann in der gleichen Art und Weise wie die unbekanntes Proben verdünnt und analysiert wurden. Die Analyse der Standardproben und der unbekanntes Proben erfolgte dreifach.

Der tatsächliche Gehalt der Untersuchungslösungen wurde mit dem theoretisch zu erwartenden Gehalt der ärztlichen Verordnung verglichen. Prozentuale Gehaltsschwankungen wurden errechnet, die sich bei einer manuellen, individuellen Zubereitung ergaben. In einem zweiten Schritt wurden diese mit den Ergebnissen der quantitativen Analyse von den maschinell hergestellten Standardzubereitungen aus der Apotheke verglichen.

### **4.3.3 Gehaltsanalyse bei manueller Standardproduktion**

#### *4.3.3.1 Prozessanalyse in der KIM*

Um die Arbeitsabläufe in der Klinik für Intensivmedizin (KIM) kennen zu lernen, wurde zu Beginn der Promotionsarbeit zwei Wochen von 7:30 Uhr bis 19:00 auf der größten der sieben Intensivstationen des UKE, nämlich der operativen Intensivstation (ANITO) hospitiert. Während dieser Zeit wurde an der Visite und an den Übergaben der Ärzte und der Pflege teilgenommen. Durch die ganztägige Anwesenheit auf Station sollten tägliche Routinearbeiten von Arzt und Pflege bezüglich Verschreibungs-, Herstellungs- und Applikationsverhalten der parenteralen Therapie erfasst werden. Es wurde dafür gesorgt, dass alle Untersuchungslösungen, die für dieses Projekt in der FNI, der KIM und in der Apotheke genutzt werden, aus derselben FAM-Charge hergestellt werden. Die Projektdauer betrug je Wirkstoff sechs Monate.

#### *4.3.3.2 Probensammlung*

Der ärztliche Leiter, alle Oberärzte und die Pflegeleitungen aller Intensivstationen wurden ausführlich über das Projekt informiert und erklärten ihr Einverständnis. Die Information der 256 Pflegekräfte erfolgte durch die Pflegeleitung sowie Informationsmaterial (Anhang L). Erinnerungshilfen, wie Aufkleber mit der Aufschrift „Spritze nach dem Wechseln bitte in den Kühlschrank legen“ führten zu einer deutlichen Erhöhung der Probenzahl.

Die Perfusoren wurden, wie üblich ohne Patientennamen, ohne Herstellungsdatum und vor allem ohne Hinweis auf denjenigen gesammelt, der die Zubereitung hergestellt hatte. Es musste ausgeschlossen werden, dass im Nachhinein gezielte Schuldzuweisungen wegen falscher Herstellung stattfinden könnten.

## METHODEN

---

Die Untersuchungslösungen wurden in den Kühlschränken der Stationen gesammelt und täglich in die Apotheke gebracht. Alle Perfusoren wurden nach Abholung mit Stationsnamen und Abholdatum beschriftet und für die folgende Analyse durchnummeriert. Bis zur Messung wurden die Untersuchungslösungen in der Apotheke gelagert. Das weitere Vorgehen bis zur Messung wird, nach Wirkstoffen getrennt, im Folgenden beschrieben.

### 4.3.3.3 Amiodaron

Gelagert wurden die Zubereitungen bis zur Messung lichtgeschützt bei 2 bis 8° C. Nachdem die Stabilitätsuntersuchung eine Haltbarkeit von zwei Monaten (siehe Kapitel 5.2.2.5) ergeben hatte, wurden die Untersuchungslösungen bis zur Messung maximal zwei Wochen in der Apotheke gelagert. Damit ist ausgeschlossen, dass Gehaltsabweichungen aufgrund zu langer Lagerung auftreten. Der Amiodarongehalt der Untersuchungslösungen wurde nach der Verdünnung mittels HPLC-Analyse bestimmt, wie in Kapitel 4.2.2.2 und 4.2.2.3 beschrieben.

Der tatsächliche Wert der Untersuchungslösungen wurde mit der Soll-Konzentration des Standards (21 mg/ml) verglichen. Nun konnten Gehaltsschwankungen (in %) errechnet werden, die sich bei einer manuellen Zubereitung von Standardkonzentrationen ergeben.

In einem zweiten Schritt wurden diese Gehaltsschwankungen mit den Ergebnissen der Untersuchungslösungen der maschinell hergestellten Standardzubereitungen der Apotheke verglichen.

### 4.3.3.4 Noradrenalin

Gelagert wurden die Zubereitungen bis zur Messung bei -25° C. Bei dieser Temperatur kann Noradrenalin ohne Wirkstoffabbau mehrere Wochen gelagert werden (siehe Kapitel 1.7.3). Die gesammelten Untersuchungslösungen wurden wöchentlich vermessen. Bei jedem Messlauf wurde die gleiche Anzahl an Proben der KIM und der Apotheke gemessen.

#### 4.3.3.4.1 Verdünnung und Methode

Die Untersuchungslösungen (zwischen 60.000 und 360.000 µg/l) wurden in zwei Verdünnungsschritten im Gesamtverhältnis 1:10.000 verdünnt.

Verdünnungsschritt 1:        40 µl Probe + 3960 µl LM     [Verd. 1:100]  
Verdünnungsschritt 2:        40 µl VL 1 + 3960 µl LM     [Verd. 1:100]

Der Noradrenalingehalt der Untersuchungslösungen wurde mit Hilfe der HPLC bestimmt. Die Methode und deren Validierung ist in Kapitel 4.3.2.3 beschrieben.

## METHODEN

---

### 4.3.3.4.2 Kalibrierung und Auswertung

Die Kalibrierung der Methode erfolgte, wie in Kapitel 4.3.2.3.3 beschrieben, mittels externen Standards und mittels Auswertung der Absolutflächen.

Als Stammlösung wurde eine Ampulle Noradrenalin der Konzentration 1000 µg/ml verwendet. Durch Verdünnung mit NaCl 0,9% wurden bei den Proben der KIM (und später der Apotheke) vier andere Kalibrierstandards als bei den Untersuchungslösungen der FNI erstellt (siehe Tabelle 11):

**Tabelle 11: Kalibrierstandards von Noradrenalin der KIM und der Apotheke**

Standard	Theoretische Konzentration [µg/ml]	Volumen Stammlösung [ml]	Volumen Lösungsmittel [ml]
1	40	2	48
2	100	5	45
3	200	10	40
4	360	18	32

Jeder Standard wurde dreifach analysiert, und die resultierenden Peakfläche gegen die jeweilige Noradrenalin-Konzentration aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient der errechneten Regressionsgeraden betrug 0,9991.

Die Kontrolle der Kalibrierung und Quantifizierung erfolgte wie bei den Untersuchungslösungen aus der FNI.

Das tatsächliche Gehalt der Untersuchungslösungen wurde mit dem theoretisch zu erwartenden Gehalt der ärztlichen Verordnung verglichen. Prozentuale Gehaltsschwankungen wurden errechnet, die sich bei einer manuellen, individuellen Zubereitung ergeben. In einem zweiten Schritt wurden die Gehaltsschwankungen mit den Ergebnissen der Untersuchungslösungen der manuellen, individuellen Herstellung der FNI und denen der maschinell hergestellten Standardzubereitungen der Apotheke verglichen.

### 4.3.3.5 Hydrocortison

Die Zubereitungen wurden bis zur Messung bei -25° C gelagert und alle sieben Tage vermessen. Für Hydrocortisonsuccinat-Natriumsalz in NaCl 0,9% gelagert in Spritzen bei 2 bis 8° C sind Haltbarkeiten von 21 Tagen [Gupta et al., 2000] bis zu 81 Tagen beschrieben [Rigge et al., 2005]. Bei -25° C ist Hydrocortison bis zu 4 Wochen stabil [Ho et al., 1970].

Nach dem Abtauen wurden die Proben im Maßstab 1:20 mit dem Lösungsmittel H<sub>2</sub>O verdünnt. Dazu wurden 5 µl entnommen und 5 µl interner Standard (5-p-Methylphenyl-5-phenylhydantoin, MPH) und 90 µl H<sub>2</sub>O zugesetzt. Bei jedem Messlauf wurde die gleiche Anzahl von Proben der KIM und der Apotheke gemessen.

## METHODEN

### 4.3.3.6 HPLC-Analytik von Hydrocortison

Der Hydrocortisongehalt der Untersuchungslösungen wurde mittels HPLC-Analyse im Labor für Rechtsmedizin auf dem UKE-Gelände bestimmt.

#### 4.3.3.6.1 Methode

Die Untersuchungen wurden mit der in Kapitel 3.4 beschriebenen HPLC-Anlage und -Säule durchgeführt. Messbedingungen zur Gehaltsbestimmung waren:

Fließmittel:	Acetonitril
	DAD-Puffer
	(9,6 g H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + 13,32 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )
Flussrate:	0,7ml/min
Injektionsvolumen:	10 µl
Wellenlängenbereich:	192-380 (Bestimmung der Reinheit)
Detektionswellenlänge:	220 nm (Bestimmung des Gehalts)

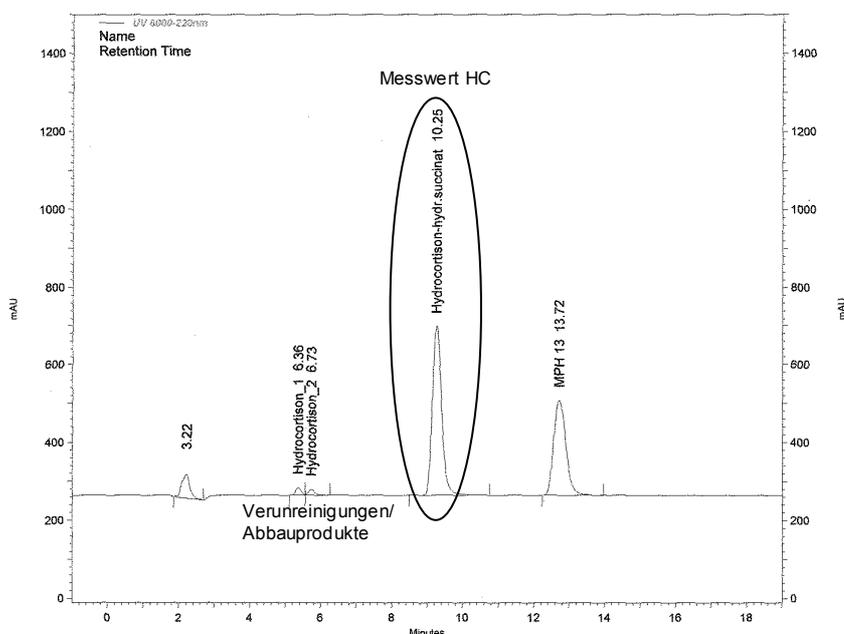


Abbildung 20: HPLC-Chromatogramm von Hydrocortison

Unter diesen Bedingungen lag die Retentionszeit ( $R_t$ ) für Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natriumsalz bei etwa 9,5 Minuten, die  $R_t$  für den internen Standard bei etwa 13 Minuten (siehe Abbildung 20). Infolgedessen wurde die Laufzeit für jede Injektion auf 15 Minuten eingestellt. Jede Probe wurde automatisch 3-mal nacheinander injiziert und analysiert.

Bereits bei der Methodenentwicklung fiel auf, dass bei frisch bereiteten Lösungen im HPLC-Chromatogramm zwischen  $R_t$  5 bis 6 min. dicht beieinander zwei kleine Störpeaks eluierten (siehe Abbildung 20). Diese Peaks stammen nicht vom

## METHODEN

Lösungsmittel oder internen Standard, dies wurde getestet. Es sind vielmehr bekannte Verunreinigung und Abbauprodukte des Hydrocortisons wie freies Hydrocortison, alpha-Hydrocortisonhemisuccinat, Hydrocortison-17-Hemisuccinat oder Reichsteins Substanz S-Hemisuccinat [Rotexmedica, 2008].

Die entstandenen Abbauprodukte durften nicht der ungenauen manuellen Herstellung angerechnet werden. So wurden alle Messwerte von Station nachträglich korrigiert. Für jeden einzelnen Messwert konnte ein Korrekturfaktor errechnet werden, der sich aus dem tatsächlichen Messwert abzüglich der Peakfläche der entstandenen Abbauprodukte errechnete. Die Messwerte aus der Apotheke mussten keiner nachträglichen Korrektur unterzogen werden, da sie direkt nach der Herstellung eingefroren wurden.

### 4.3.3.6.2 Validierung

Die oben beschriebene Methode wurde für die Anwendung mit der in Kapitel 3.4.3 beschriebenen HPLC-Anlage wie folgt validiert. Als Standardsubstanz wurde Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natriumsalz verwendet.

#### Intraday-Präzision

Zur Überprüfung der Präzision der Methode innerhalb des Probenlaufs wurde eine Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natriumsalz-Lösung der nominellen Konzentration 4 mg/ml im Lösungsmittel H<sub>2</sub>O hergestellt. Aus dieser Lösung wurden 10 Proben entnommen, verdünnt und vermessen (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Intraday-Präzision von Hydrocortison**

Probe	Konz [mg/ml]	Probe	Konz [mg/ml]
1	4,1	6	4,2
2	4,5	7	4,2
3	4,3	8	4,4
4	4,3	9	4,3
5	4,3	10	4,1

	[mg/ml]
MW	4,27
SW	0,13
rel. SW [%]	3,04
Minimum	4,1
Maximum	4,5

Die relative Standardabweichung der resultierenden Konzentrationen lag bei 3%, sie bewegt sich damit im üblichen Rahmen.

#### Interday-Präzision

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Methode wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natriumsalz-Lösungen der nominellen Konzentration von 4 mg/ml frisch hergestellt. Von der Lösung wurde jeweils eine Probe entnommen, verdünnt und dreifach analysiert.

## METHODEN

**Tabelle 13: Interday-Präzision von Hydrocortison**

Probe	Konz [mg/ml]		[mg/ml]
1	3,92 ± 0,1	MW	3,96
2	3,79 ± 0,2	SW	0,16
3	4,09 ± 0,2	rel. SW [%]	4,04
4	4,16 ± 0,1	Minimum	3,79
5	3,96 ± 0,1	Maximum	4,16

**Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung**

Die relative Standardabweichung der resultierenden Messergebnisse von fünf verschiedenen Messtagen lag bei 4 %, sie bewegt sich damit im üblichen Rahmen (siehe Tabelle 13).

### 4.3.3.6.3 Kalibrierung

Die Kalibrierung der Methode erfolgte mittels internen Standards. Genau 100 mg lyophilisiertes Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natriumsalz als Reinsubstanz wurden auf einer Präzisionswaage abgewogen und mit Wasser für Injektionszwecke zu 10 ml verdünnt. Aus dieser Stammlösung der Konzentration 10 mg/ml wurden durch Weiterverdünnung mit Wasser für Injektionszwecke 6 Kalibrierstandards unterschiedlicher Konzentrationen hergestellt (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14: Kalibrierstandards von Hydrocortison**

Standard	Theoretische Konzentration [mg/ml]	Volumen Stammlösung [ml]	Volumen Lösungsmittel [ml]
1	0,0	0,0	1
2	3,0	0,3	0,7
3	4,0	0,4	0,6
4	5,0	0,5	0,5
5	6,0	0,6	0,4
6	6,5	0,65	0,35

Jeder Standard wurde dreifach analysiert und die resultierenden Peakflächen gegen die jeweilige Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natriumsalz-Konzentration aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient der errechneten Regressionsgeraden beträgt 0,998.

Zur Kontrolle der Kalibrierung wurde bei jedem Probelauf der Gehalt frisch hergestellter Hydrocortisonlösungen bekannter Konzentrationen analysiert.

### 4.3.4 Gehaltsanalyse bei maschineller Standardproduktion

In der Sterilabteilung der Apotheke (Reinraumklassifizierung A in C) wurden für die Wirkstoffe Amiodaron, Noradrenalin und Hydrocortison applikationsfertige

## METHODEN

---

Standardkonzentrationen im Perfusor erstellt. Die Zubereitung der Perfusoren in der Apotheke erfolgte mittels Mischpumpe (Medimix der Firma Impromediform).

### 4.3.4.1 Prozessanalyse in der Apotheke

Für die automatisierte Produktion von Standardperfusoren wurde in der Apotheke eine Bulklösung erstellt, aus der dann der Reihe nach Perfusoren gefüllt wurden. Bevor die benötigten Mengen Stammlösung und Lösungsmittel maschinell vereint werden konnten, musste die Stammlösung aus den Ampullen oder Durchstechflaschen des Herstellers in einen Leerbeutel gefüllt werden. Dazu wurden mehrere kleine Gefäße in einem Leerbeutel vereint, um eine ausreichende Menge an Wirkstoff in einem Gebinde zur Verfügung zu haben, mit dem die Pumpe arbeiten kann. Dieser Arbeitsschritt war der einzige im Herstellungsprozess, der manuell erfolgen musste; er könnte entfallen, wenn vom Hersteller größere Packungseinheiten zur Verfügung gestellt würden.

Mit Hilfe der Mischpumpe wurde nun in einem zweiten Leerbeutel die erforderliche Menge Stammlösung (aus dem ersten Beutel) mit der Trägerlösung gemischt. Das Gesamtvolumen aller Untersuchungslösungen betrug 250 ml für fünf Perfusoren. Darunter werden später aus Kostengründen (siehe Kapitel 1.5) keine Chargenproduktionen gestartet. Der Gehalt der Bulklösung wurde bestimmt.

Wenn das Volumen der Lösungen den zugelassenen Dosierbereich der Pumpe nicht über- oder unterschreitet, dürften Schwankungen im Gehalt der gefertigten Lösungen nur so groß sein, wie der Hersteller die Sollwertabweichung des Gerätes angibt. Der Hersteller Impromediform gibt in seiner Produktbeschreibung der Medimix-Pumpe bei einer Sollwertabweichung von unter 1% einen Dosierbereich von 1 bis 9999 ml an [Impromediform, 2001]. In diesem  $\pm 1\%$  Bereich sollten die Schwankungen aller Untersuchungslösungen in der Apotheke liegen;  $\pm 5\%$  sind zugelassen [APV-Richtlinie, 1985]. Daraus folgt: Je größer die Volumina der Bulkproduktion, desto geringer der Fehler, der durch die Sollwertabweichung der Maschine in jeder einzelnen Zubereitung entsteht. Allerdings ist das maximale Herstellungsvolumen für eine Bulkproduktion in der Apotheke auf 5 Liter (100 Perfusoren à 50 ml) begrenzt: In einem Herstellungsschritt darf in einer Apotheke an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs nur in einer Menge bis zu hundert abgabefertiger Packungen hergestellt werden (AMG §21 Abs. 2). Ein weiterer Aspekt für die Begrenzung der Bulkproduktion auf 5 Liter sind die zur Verfügung stehenden Leerbeutel: Sie sind nur bis zu 5 Litern Gesamtvolumen erhältlich.

Der Gehalt der Untersuchungslösungen wurde nach jeweiliger Verdünnung mittels HPLC-Analyse bestimmt.

## METHODEN

Zur Auswertung wurde der gemessene Wert der Untersuchungslösungen mit der theoretischen Konzentration des Standards verglichen. Nun konnten prozentuale Gehaltsschwankungen errechnet werden, die sich bei einer maschinellen Herstellung von Standardzubereitungen in der Apotheke ergaben. In einem zweiten Schritt wurden die Gehaltsschwankungen von den in der Apotheke hergestellten Zubereitungen mit den Gehaltsschwankungen der Untersuchungslösungen aus der FNI und der KIM verglichen.

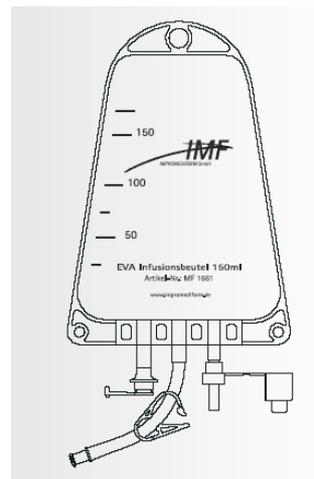
Die Herstellungstechnik der Lösungen von Amiodaron, Noradrenalin und Hydrocortison und deren Lagerung bis zur Messung werden im Folgenden beschrieben.

### 4.3.4.2 Amiodaron

Insgesamt wurden 40 Untersuchungslösungen gefertigt. Die Zubereitungen erfolgten an unterschiedlichen Tagen. Alle Zubereitungen wurden in der Soll-Konzentration 21 mg/ml hergestellt.

Für eine Untersuchungslösung wurden 35 Ampullen (105 ml) Cordarex (Inhalt einer Ampulle: 150mg/3ml) manuell in einen 150 ml Leerbeutel überführt (siehe Abbildung 21). Die 105 ml Stammlösung wurden um zwei Ampullen (6 ml) Cordarex ergänzt, um die Restflüssigkeit im Transfersystem und im Leerbeutel auszugleichen. Beim Aufziehen der Ampullen durch eine Aspirationskanüle entstand eine stark schaumige Flüssigkeit, weshalb der Infusionsbeutel mit der Stammlösung in der Hand geknetet und anschließend 15 Minuten ruhig hängen gelassen wurde. Dadurch verschwand der größte Teil des Schaums. Durch Aufhängen des Beutels und Entnahme von unten wurde nur klare, nicht-schaumige Flüssigkeit entnommen.

In einem zweiten Leerbeutel wurden nun mittels Pumpe 105 ml Stammlösung und 145 ml Trägerlösung zusammengeführt.



**Abbildung 21:**  
**Infusionsbeutel**

**Quelle: Impromediform**

Nach Herstellung der Lösung wurden die Untersuchungslösungen genauso wie die Untersuchungslösungen der KIM im Kühlschrank bei 2 bis 8° C unter Lichtschutz gelagert. Alle zwei Wochen erfolgte die Messung. Bei jeder Messreihe wurden sowohl Untersuchungslösungen der KIM als auch Untersuchungslösungen aus der Apotheke im gleichen Verhältnis gemessen.

Der Amiodarongehalt der Untersuchungslösungen wurde mit der in Kapitel 4.2.2.2 beschriebenen HPLC-Methode und mit den in Kapitel 4.2.2.2 beschriebenen Verdünnungsschritten bestimmt.

## METHODEN

### 4.3.4.3 Noradrenalin

Insgesamt wurden 30 Untersuchungslösungen gefertigt. Die Zubereitungen erfolgten an unterschiedlichen Tagen. Als Stammlösung wurde Noradrenalin aus 25 ml Durchstechflaschen (Arterenol®, Sanofi-Aventis) genutzt.

Die Untersuchungslösungen wurden in 5 unterschiedlichen Konzentrationen hergestellt (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15: Nominelle Noradrenalin-Konzentrationen aus der Apotheke**

Proben-Anzahl	Konzentration [µg/ml]	Stammlösung Noradrenalin [ml]	Trägerlösung NaCl 0,9% [ml]
3	20	5	245
7	60	15	235
2	86	17	233
10	120	30	30
8	180	45	45

Für eine Untersuchungslösung wurde die benötigte Menge Stammlösung manuell in einen 150 ml Leerbeutel überführt. Die Stammlösung wurde um 10 ml Arterenol®-FAM ergänzt, um Restflüssigkeit in Transfersystem und Leerbeutel auszugleichen. In einen zweiten Leerbeutel wurde nun mittels Pumpe die erforderliche Menge Stammlösung und Trägerlösung (siehe Tabelle 15) zusammengeführt.

Nach Herstellung der Lösung wurden die Untersuchungslösungen genauso wie die Untersuchungslösungen der FNI und KIM bei -25° C gelagert. Die Messung erfolgte wöchentlich. Bei jeder Messung wurden sowohl Untersuchungslösungen der KIM als auch Untersuchungslösungen aus der Apotheke untersucht.

Der Noradrenalin-Gehalt der Untersuchungslösungen wurde nach der in den Kapiteln 4.3.3.4.1 und 4.3.3.4.2 beschriebenen HPLC-Methode bestimmt.

### 4.3.4.4 Hydrocortison

Insgesamt wurden 30 Untersuchungslösungen gefertigt. Die Zubereitungen erfolgten an unterschiedlichen Tagen. Alle Zubereitungen wurden in der Soll-Konzentration 4 mg/ml hergestellt.

Für eine Untersuchungslösung wurden 10 Durchstechflaschen Hydrocortison Trockensubstanz (100 mg) manuell mit beiliegendem Lösungsmittel (2 ml) gelöst. Nach dem Öffnen der Ampullen wurde mit Hilfe einer Aspirationskanüle und einer 2-ml-Spritze das Lösungsmittel in jede Durchstechflasche eingebracht. Diese Stammlösung wurde unter dem LAF 15 Minuten lang geschüttelt, bis keinerlei Rückstand der Trockensubstanz mehr in den Durchstechflaschen erkennbar war. Die Stammlösung aus den Durchstechflaschen wurde in einen 150 ml Leerbeutel

überführt. Zusätzlich wurde die Stammlösung um drei Durchstechflaschen (6 ml) Hydrocortison ergänzt, um Restflüssigkeit in Transfersystem und Leerbeutel bei Herstellung auszugleichen. In einem zweiten Leerbeutel wurden nun mittels Pumpe 20 ml Stammlösung und 230 ml Trägerlösung zusammengeführt. Die so entstandene Konzentration betrug 4 mg/ml.

Nach Herstellung der Lösung wurden die Untersuchungslösungen genauso wie die Untersuchungslösungen der KIM bei  $-25^{\circ}\text{C}$  gelagert. Alle sieben Tage erfolgte die Messung. Bei jeder Messung wurden sowohl Untersuchungslösungen der KIM als auch Untersuchungslösungen aus der Apotheke untersucht.

Verdünnt wurden die Proben wie in Kapitel 4.3.3.5 beschrieben. Die Methode der HPLC-Analytik ist in Kapitel 4.3.3.6 beschrieben.

### **4.3.5 Vergleich der Herstellungstechniken FNI, KIM, Apotheke**

Den Ergebnissen der quantitativen Analyse von Amiodaron, Noradrenalin und Hydrocortison in den teilnehmenden Stationen FNI, KIM und in der Apotheke liegen unterschiedliche Herstellungstechniken zugrunde. Die Ergebnisse von jeder Herstellungstechnik wurden zusammengefasst, statistisch ausgewertet und nach Wirkstoffen getrennt betrachtet. Die für die Apotheke zugelassenen Grenzen des Wirkstoffgehalts einer Zubereitung „unmittelbar nach Herstellung“  $\pm 5\%$  und „während der gesamten Laufzeit“  $\pm 10\%$  des deklarierten Wertes wurden speziell hervorgehoben. Im Kapitel 5.3.6 wurden dann abschließend alle Gehalte der Untersuchungslösungen von Station zusammengefasst und mit den Ergebnissen der Lösungen aus der Apotheke verglichen.

## **4.4 Das Versorgungskonzept für die KIM**

### **4.4.1 Wirtschaftliche Aspekte**

Primäres Ziel dieser Untersuchung ist die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Als Bedingung zur Umsetzung des Konzeptes muss darüber hinaus die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens sichergestellt werden. Für diesen Nachweis werden wirtschaftliche Kennzahlen erhoben und verglichen. Für eine aktuelle Ermittlung der Zubereitungsmenge eines jeden Wirkstoffes in der Standardperfusoren-Liste wurde mit Hilfe der CoMeSa-Daten [Reißmann, 2008] berechnet, wie viele Standardzubereitungen im Gesamtjahr 2007 in der KIM aus den abgegebenen Wirkstoffmengen hätten hergestellt werden können (siehe dazu auch Kapitel 4.2). Daraus wird ersichtlich, wie viele Perfusoren im Durchschnitt pro Tag in der KIM appliziert wurden. Bei einer Bettenzahl von

81 Intensivbetten und einer Auslastungsrate von 88% [Hallberg, 2008] kann ermittelt werden, wie viele applikationsfertige Dauerperfusoren durchschnittlich pro Patient und Tag appliziert wurden.

Die Kosten der manuellen Herstellung eines Standardperfusors auf der Station (Ist-Prozess) und der maschinellen Herstellung eines Standardperfusors in der Apotheke (Soll-Prozess) wurden über eine Prozesskostenrechnung ermittelt und gegenübergestellt. Im Rahmen dieser Prozesskostenrechnung wurden ausschließlich die Personalkosten verglichen. Kosten, die aufgrund ihrer geringen Höhe vernachlässigt werden können (z.B. Energie, Etiketten, Spritzen), wurden nicht berücksichtigt.

Die Herstellung einer applikationsfertigen Zubereitung als Hauptprozess wurde in Teilprozesse aufgeteilt. Zu jedem Teilprozess wurde die für die Ausführung benötigte Zeit ermittelt und mit dem Kostensatz der durchführenden Person multipliziert. Das Ergebnis dieser Kostenbetrachtung waren Herstellkosten je Zubereitung.

Um eine Aussage über die Gesamtprozesskosten und damit die Vorteilhaftigkeit des Soll- bzw. Ist-Prozesses machen zu können, mussten außerdem die Menge der jährlichen Standardzubereitungen in der KIM sowie die Anschaffungs-, Validierungs- und Wartungskosten der automatischen Mischpumpe berücksichtigt werden.

Die Kostenvergleichsrechnung als statisches Verfahren der Investitionsrechnung wurde gewählt, um die genannten Kosten ganzheitlich zu betrachten. Diese Methode eignet sich, da neben den Kosten keine relevanten Erlöse anfallen und über die Nutzungsdauer konstante Zubereitungsmengen unterstellt wurden [Wöhe, 2000]. Folgende Kosten wurden addiert:

- aufwandsgleiche Betriebskosten
  - Personalkosten
  - Wartungs- und Reparaturkosten
- kalkulatorische Abschreibung
- kalkulatorische Zinsen

Das Ergebnis dieser Investitionsrechnung beschreibt die jährlichen Gesamtkosten zur Herstellung der definierten Menge an Standardperfusoren. Der Prozess mit den geringeren Kosten kann als wirtschaftlicher angesehen werden.

Im Rahmen einer Break-even-Analyse wurde zusätzlich die Mindestzubereitungs-  
menge ermittelt, ab der sich der Soll-Prozess kostengünstiger darstellt als der Ist-  
Prozess [Wöhe, 2000].

### **4.4.2 Inbetriebnahme der Spritzenpumpe**

Für eine wirtschaftliche Chargenproduktion in der Apotheke muss der Abfüllvorgang automatisiert erfolgen. Bevor eine geeignete Spritzenpumpe im

Routinebetrieb aus einer Bulklösung einzelne Perfusoren abfüllt, muss die pharmazeutische Qualität der Produkte sichergestellt werden. Dazu muss der Vorgang der automatisierten Spritzenabfüllung in der Sterilabteilung der Apotheke validiert werden. Es werden Überlegungen angestellt, welche Validierungsschritte in Anlehnung an das Europäische Arzneibuch mindestens erfolgen sollten.

### **4.4.3 Wirkstoffe**

Es werden allgemeingültige Anforderungen an die Standardperfusoren der KIM definiert, die von jedem Wirkstoff erfüllt werden müssen, um die Produktion in der Apotheke starten zu können. Nach diesen Kriterien wurden alle 40 Wirkstoffe der Standardperfusoren-Liste betrachtet und diejenigen Wirkstoffe ausgewählt, die alle Kriterien gleichzeitig erfüllen und damit zukünftig in der Apotheke produziert werden könnten.

Die Wirkstoffe wurden nach verdünnten und unverdünnten Zubereitungen differenziert. Für beiden Varianten konnte sowohl auf der Station als auch in der Apotheke pro Zubereitung eine unterschiedliche Herstellungsdauer ermittelt werden, die für die folgende wirtschaftliche Betrachtung des Soll-Konzeptes eine Rolle spielt.

### **4.4.4 Verteilung der applikationsfertigen Standardperfusoren**

Ein theoretisches Konzept wird erstellt, nach dem die Intensivstationen zukünftig mit maschinell produzierten, standardisierten parenteralen Zubereitungen versorgt werden können. Für beide möglichen Arzneimittel-Versorgungsformen, die Unit-Dose Versorgung oder die traditionelle Arzneimittelversorgung, wird ein theoretischer Ablauf beschrieben, wie zukünftig applikationsfertige Zubereitungen aus der Apotheke angefordert und verteilt werden können.

## **4.5 Statistische Auswertung**

Alle in der Arbeit verwendeten Werte sind, sofern sie nicht anders angeführt sind, als arithmetische Mittelwerte mit relativer Standardabweichung angegeben, berechnet aus den Einzelwerten.

Die Auswertung der Nimodipin-Untersuchungslösung durch die unterschiedlichen Schlauchmaterialien erfolgte mittels U-Test (Mann-Whitney-Wilcoxon-Test). Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant angenommen.

Die statistischen Kenngrößen und Analysen wurden mit dem Statistikprogramm WinSTAT® (Version 2007.1) für Microsoft® Excel 2000 berechnet.

## 5 ERGEBNISSE

### 5.1 Standardperfusor-Liste der Klinik für Intensivmedizin

Um eine allgemein gültige Standardliste für alle Stationen der KIM zu generieren, wurden Wirkstoffe definiert, Standardkonzentration festgelegt und Lösungsmittel zugeordnet.

#### 5.1.1 Festlegung der Wirkstoffe, Konzentrationen und Lösungsmittel

Die zukünftige allgemein geltende Liste von Standards zur Dauerinfusion der KIM enthält 40 unterschiedliche Wirkstoffe (Stand Sommer 2006). Es ist künftig möglich, nach Diskussion in den Oberarzttrunden weitere Wirkstoffe in die Liste aufzunehmen. Alle Wirkstoffe der Standardperfusoren-Liste der KIM sind in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16: Wirkstoffe, Konzentration, Lösungsmittel der Standardperfusoren**

Nr.	Wirkstoff	Träger	Konz.	Nr.	Wirkstoff	Träger	Konz.
1	Acetylcystein	NaCl 0,9	100 mg/ml	27	Ketamin	NaCl 0,9	5 mg/ml
2	Adrenalin 1-fach	NaCl 0,9	60 µg/ml	28	Lorazepam	NaCl 0,9	0,4 mg/ml
3	Adrenalin 2-fach	NaCl 0,9	120µg/ml	29	Metoprolol	NaCl 0,9	1 mg/ml
4	Adrenalin 3-fach	NaCl 0,9	180 µg/ml	30	Midazolam	PUR	1 mg/ml
5	Adrenalin 6-fach	NaCl 0,9	360 µg/ml	31	Milrinon	NaCl 0,9	200 µg/ml
6	Adrenalin	PUR	1000 µg/ml	32	Morphin	NaCl 0,9	1,2mg/ml
7	Ajmalin	NaCl 0,9	5 mg/ml	33	Nimodipin	NaCl 0,9	0,2 mg/ml
8	Amiodaron	G 5%	21 mg/ml	34	Nipruss	NaCl 0,9	1,2 mg/ml
9	Aprotinin	NaCl 0,9	10 kE/ml	35	Noradrenalin 1-fach	NaCl 0,9	60 µg/ml
10	Clonidin	NaCl 0,9	30 µg/ml	36	Noradrenalin 2-fach	NaCl 0,9	120 µg/ml
11	Danaparoid-Na	NaCl 0,9	60 U/ml	37	Noradrenalin 3-fach	NaCl 0,9	180 µg/ml
12	Droperidol	NaCl 0,9	2,5 mg/ml	38	Noradrenalin 6-fach	NaCl 0,9	360 µg/ml
13	Dihydralazin	NaCl 0,9	1 mg/ml	39	Noradrenalin	PUR	1000 µg/ml
14	Dobutamin	NaCl 0,9	5000 µg/ml	40	Pentaglobin	PUR	50 mg/ml
15	Drotrecogin	NaCl 0,9	2 mg/ml	41	Propofol 2%	PUR	20 mg/ml
16	Enalapril	NaCl 0,9	0,1 mg/ml	42	Remifentanil	NaCl 0,9	100 µg/ml
17	Epoprostenol-Na	NaCl 0,9	10 µg/ml	43	Somatostatin	NaCl 0,9	60 µg/ml
18	Fentanyl	NaCl 0,9	0,05 mg/ml	44	Sufentanil	NaCl 0,9	15 µg/ml
19	Furosemid	NaCl 0,9	5 mg/ml	45	Sufentanil_light	NaCl 0,9	5 µg/ml
20	Glutamin	PUR	200 mg/ml	46	Theophyllin	NaCl 0,9	10 mg/ml
21	Glyceroltrinitrat	PUR	1 mg/ml	47	Thiopental-Na	NaCl 0,9	60 mg/ml
22	Heparin	NaCl 0,9	400 E/ml	48	Urapidil	PUR	5 mg/ml
23	Heparin	NaCl 0,9	100 E/ml	49	Urapidil	NaCl 0,9	2 mg/ml
24	Hydrocortison	NaCl 0,9	4 mg/ml	50	Vasopressin	NaCl 0,9	0,4 U/ml
25	Insulin	NaCl 0,9	1 IE/ml	51	Verapamil	NaCl 0,9	1 mg/ml
26	Kaliumchlorid	PUR	1 mmol/ml				

## ERGEBNISSE

---

Unter Verwendung dieser Konzentrationen wird es möglich sein, die überwiegende Anzahl der Patienten ohne Volumenprobleme zu therapieren. Bei den Wirkstoffen Heparin, Sufentanil und Urapidil wurden zwei Standardkonzentrationen festgelegt, für Adrenalin und Noradrenalin jeweils sogar fünf. Diese unterschiedlichen Konzentrationen waren nötig, um die volle Varianz der Dosierungsmöglichkeiten ohne Volumenbelastung für die Patienten auszuschöpfen. Noradrenalin z.B. kann laut Fachinfo zur Stabilisierung des Blutdruckes im Dosierungsbereich von 1-20 µg/min und teilweise noch höher dosiert werden (siehe dazu auch Kapitel 1.7.3). Das Volumen der zubereiteten Lösung zur Dauerinfusion beim Patienten beträgt immer 50 ml.

Nach Zustimmung aller sieben Stationen der KIM wurde die Liste freigegeben. Dach wurden Dauerinfusionen mit diesen Wirkstoffen in den Standardkonzentrationen verordnet, manuell auf Station aufgezogen und über die Laufgeschwindigkeit dosiert.

### **5.1.2 Bestimmung der Haltbarkeitsdaten anhand der Literatur**

Die Datenrecherche der physikalisch-chemischen Haltbarkeit der 40 Wirkstoffe im entsprechenden Lösungsmittel lieferte für nur 12 Standardkonzentrationen (30%) übertragbare Daten (siehe weiße Flächen in Tabelle 17).

## ERGEBNISSE

**Tabelle 17: Ergebnisse der Literaturrecherche zur physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Standardperfusoren**

Nr.	Wirkstoff	Träger	Fachinfo	HOID(Trisssel)	Drugdex	PÄD-i.V	CIVAS	Embase	Medline
1	Acetylcystein	NaCl 0,9							
2	Adrenalin	NaCl 0,9							
3	Ajmalin	NaCl 0,9							
4	Amiodaron	G 5%							
5	Aprotinin	NaCl 0,9							
6	Clonidin	NaCl 0,9							
7	Danaparoid-Na	NaCl 0,9							
8	Droperidol	NaCl 0,9							
9	Dihydralazin	NaCl 0,9							
10	Dobutamin	NaCl 0,9							
11	Drotrecogin	NaCl 0,9							
12	Enalapril	NaCl 0,9							
13	Epoprostenol-Na	NaCl 0,9							
14	Fentanyl	NaCl 0,9							
15	Furosemid	NaCl 0,9							
16	Glutamin	PUR							
17	Glyceroltrinitrat	PUR							
18	Heparin	NaCl 0,9							
19	Hydrocortison	NaCl 0,9							
20	Insulin	NaCl 0,9							
21	Kaliumchlorid	PUR							
22	Ketamin	NaCl 0,9							
23	Lorazepam	NaCl 0,9							
24	Metoprolol	NaCl 0,9							
25	Midazolam	NaCl 0,9							
26	Milrinon	NaCl 0,9							
27	Morphin	NaCl 0,9							
28	Nimodipin	NaCl 0,9							
29	Nipruss	NaCl 0,9							
30	Noradrenalin	NaCl 0,9							
31	Pentaglobin	PUR							
32	Propofol 2%	PUR							
33	Remifentanil	NaCl 0,9							
34	Somatostatin	NaCl 0,9							
35	Sufentanil	NaCl 0,9							
36	Theophyllin	NaCl 0,9							
37	Thiopental-Na	NaCl 0,9							
38	Urapidil	NaCl 0,9							
39	Vasopressin	NaCl 0,9							
40	Verapamil	NaCl 0,9							

**schwarze Flächen:** keine Angaben zu Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung  
**graue Flächen:** 24 Stunden Haltbarkeit ohne weitere Differenzierung  
**gestreifte Flächen:** Haltbarkeitsdaten nicht übertragbar  
**weiße Flächen:** physikalisch-chemische Haltbarkeit für Standardkonzentrationen nutzbar

Von 15 Wirkstoffen (37,5%) konnten die Daten nach der Datenrecherche nicht genutzt werden, da die Konzentration der Untersuchungslösung, das Lösungsmittel oder die Zusammensetzung des FAM nicht dem Standard der KIM entsprachen (siehe gestreifte Flächen). Bei 11 Wirkstoffen (27,5%) wurden maximale Haltbarkeiten von 24 Stunden empfohlen, und zwar ohne weitere Angabe zu mikrobiologischer oder physikalisch-chemischer Haltbarkeit (siehe graue Flächen). Bei Ajmalin und Urapidil (5%) gab es dazu keinerlei Angaben (siehe schwarze Flächen).

## 5.2 Untersuchung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung

### 5.2.1 Auswahl der relevanten Wirkstoffe

Aus den SAP Daten des Jahres 2004 wurde berechnet, dass insgesamt 156.305 Standardperfusoren hätten hergestellt werden können. In Abbildung 22 sind die Wirkstoffe dargestellt, die im Jahr 2004 über 2.000-mal als Standardzubereitung zum Einsatz hätten kommen können.

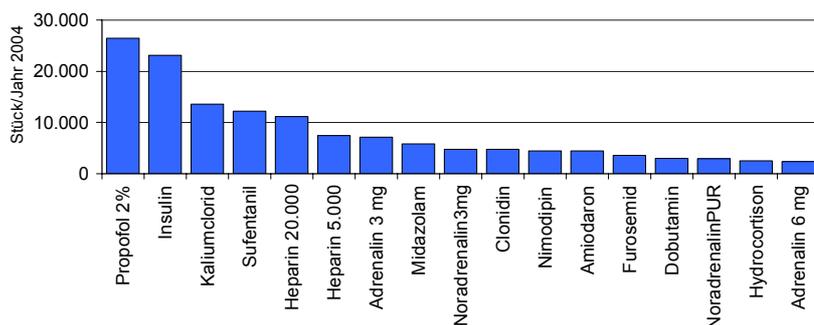


Abbildung 22: Menge der max. möglichen Standardzubereitungen für die KIM im Jahr 2004

In Abbildung 23 sind die Wirkstoffe dargestellt, die Stückkosten von mehr als € 10,00 aufweisen.

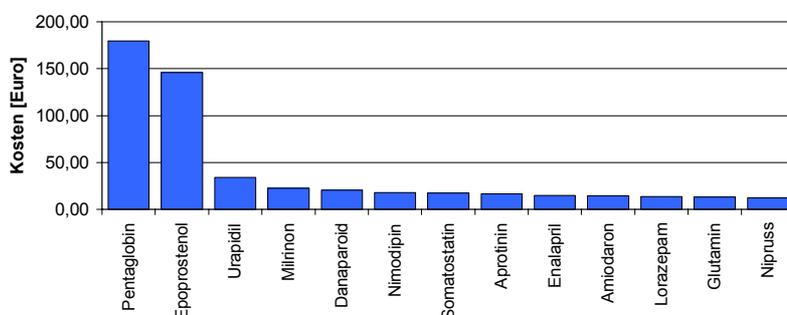


Abbildung 23: Kosten der max. möglichen Standardzubereitungen für die KIM im Jahr 2004

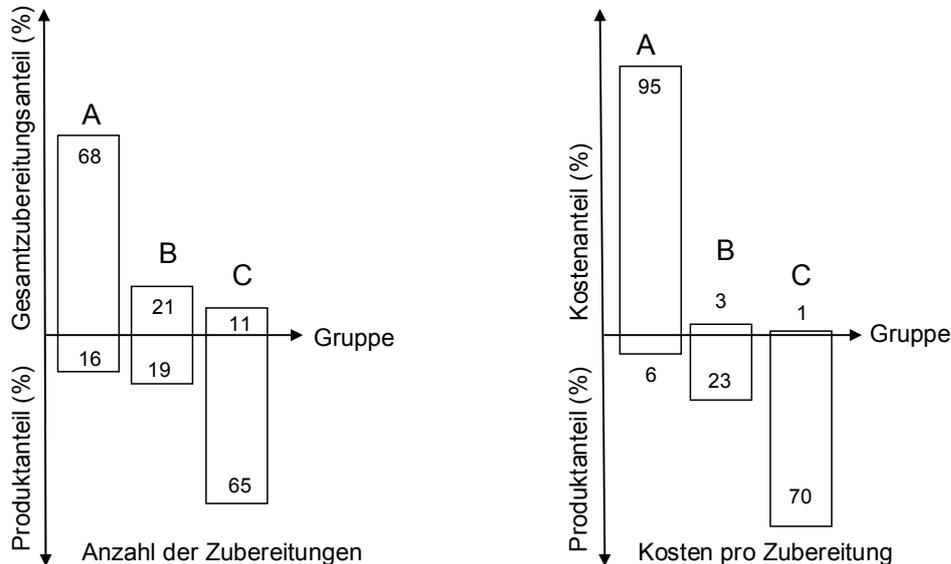
Drotrecogin ist mit einem Preis von € 5427,34 die kostenintensivste aller Standardzubereitungen in der KIM. Bei der Auflistung der Kosten/Stück in Abbildung 23 wurde der Wirkstoff Drotrecogin nicht mit aufgeführt, da sich der Maßstab der Y-Achse stark vergrößert hätte und damit für alle anderen Zubereitungen unübersichtlich geworden wäre.

Nach dem Pareto-Prinzip wurde die Anzahl der Zubereitungen in A-, B- und C-Güter eingeteilt. Insgesamt wurden 68% aller Standardzubereitungen aus nur 16% der im Jahr verwendeten Produkte generiert (Abbildung 24, A-Güter). Weitere 21% der Standardzubereitungen wurden aus 19% der Produkte

## ERGEBNISSE

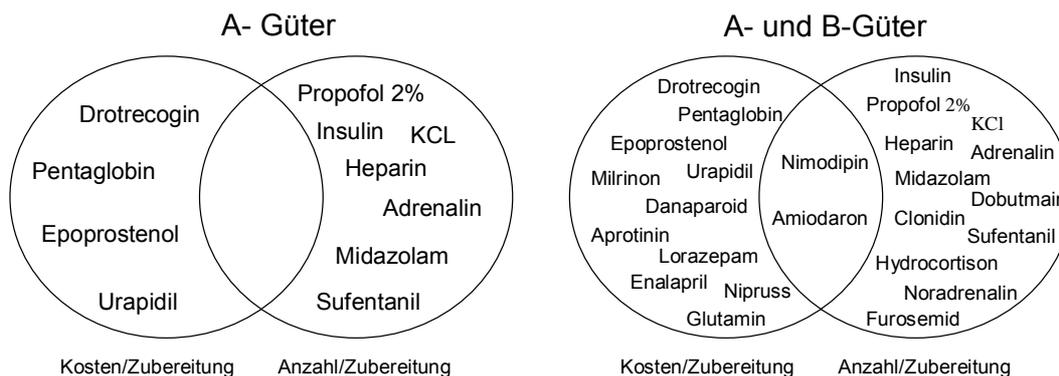
hergestellt (B-Güter). Die verbleibenden 65% der Produkte machten nur noch einen Mengenanteil von 11% aller Standardzubereitungen aus (C-Güter). Analog erfolgte die Klassifizierung der Produkte nach Kosten pro Zubereitung

Im Anhang C sind alle Wirkstoffe in den jeweiligen Konzentrationen mit genauen Zahlen zu Menge pro Jahr und Preis pro Zubereitung aufgeführt.



**Abbildung 24: Einteilung der Anzahl und Kosten pro Zubereitung in A-, B- und C-Güter**

Die Schnittmenge der A-Güter ergab Null, da die sehr teuren Wirkstoffe Urapidil, Drotrecogin, Pentaglobin und Epoprostenol-Na im Verhältnis selten vorkamen. In der Schnittmenge der A- und B-Güter fanden sich die Wirkstoffe Amiodaron und Nimodipin (siehe Abbildung 25).



**Abbildung 25: Schnittmenge der A- und A-/B-Güter**

Nimodipin und Amiodaron sind Wirkstoffe, die im Verhältnis zu den übrigen Wirkstoffen kostenintensiv waren und gleichzeitig häufig vorkamen (siehe Tabelle 18).

## ERGEBNISSE

**Tabelle 18: Preis und Anzahl der Standardperfusoren Nimodipin und Amiodaron**

	Perfusoren/Jahr [Stück]	Kosten /Stück [Euro]
<b>Nimodipin</b>	4.464	18,08
<b>Amiodaron</b>	4.427	14,55

Von diesen beiden Wirkstoffen in jeweiligen Standardkonzentrationen und Lagerung in einem Perfusor als Primärpackmittel waren in der Literatur bislang keine Daten zur physikalisch-chemischen Haltbarkeit beschrieben. Es folgten eigene Überlegungen: Amiodaron wurde als Beispiel für eine verdünnte und Nimodipin als Beispiel für eine unverdünnte Zubereitung betrachtet.

### 5.2.2 Bestimmung der Haltbarkeit von Amiodaron als Beispiel für eine verdünnte Zubereitung

#### 5.2.2.1 Quantitative Analyse

Der Startwert der Untersuchungslösung an Tag 0 betrug  $21,15 \pm 0,87$  mg/ml (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19: Startwerte der Amiodaron-Konzentration direkt nach Herstellung [mg/ml]**

Probe	Gehalt	Probe	Gehalt	Probe	Gehalt
1	21,54	6	21,47	11	21,67
2	21,99	7	22,27	12	20,03
3	21,54	8	21,86	13	21,42
4	22,02	9	20,77	14	20,17
5	20,93	10	19,24	15	20,34

Die quantitative Analyse der Untersuchungslösungen nach unterschiedlicher Lagerung während 196 Tagen ergab folgendes Ergebnis (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20: Entwicklung der Amiodaron-Konzentration über die Lagerdauer von 196 Tagen**

Mess- tag	RT/Licht Block A		RT/Lichtschutz Block B		KS/Licht Block C		KS/Lichtschutz Block D	
	Gehalt [mg/ml]	%	Gehalt [mg/ml]	%	Gehalt [mg/ml]	%	Gehalt [mg/ml]	%
1	21,42 ± 0,7	102,0	21,01 ± 0,2	100,0	20,91 ± 0,4	99,6	21,16 ± 0,5	100,8
2	22,15 ± 0,3	105,5	20,50 ± 0,2	97,6	22,85 ± 2,1	108,8	22,22 ± 0,8	105,8
3	22,93 ± 0,3	109,2	22,92 ± 0,2	109,1	22,78 ± 0,1	108,5	22,74 ± 0,2	108,3
7	20,86 ± 0,2	99,3	20,58 ± 0,2	98,0	20,87 ± 0,7	99,4	20,79 ± 0,4	99,0
10	22,95 ± 0,4	109,3	23,00 ± 0,7	109,5	22,64 ± 0,3	107,8	22,43 ± 0,1	106,8
14	21,67 ± 0,3	103,2	21,73 ± 0,5	103,5	21,31 ± 0,3	101,5	21,72 ± 0,4	103,4
21	20,92 ± 0,6	99,6	20,88 ± 0,1	99,4	22,49 ± 2,0	107,1	20,94 ± 0,4	99,7
31	21,96 ± 0,5	104,6	22,54 ± 0,4	107,3	21,56 ± 0,6	102,7	21,15 ± 0,5	100,7
66	22,38 ± 0,5	106,6	22,60 ± 0,3	107,6	22,77 ± 0,8	108,4	22,88 ± 0,2	109,0
196	20,98 ± 0,5	99,9	20,70 ± 0,3	98,6	21,48 ± 0,6	102,3	21,28 ± 0,2	101,3

**Der Gehalt [mg/ml] ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung dreier Untersuchungslösungen**

## ERGEBNISSE

Die relative Abweichung vom Mittelwert [%] nach 196 Tagen betrug bei allen vier Lagerungsbedingungen < 3% (RT/Licht = 99,9%, RT/Lichtschutz = 98,6%, KS/Licht = 102,3% und KS/Lichtschutz = 101,3%).

In Abbildung 26 sind die erhobenen Messwerte, Gehalt [mg/ml] gegen die Zeit eingetragen. Zugelassen sind laut APV-Richtlinie 95%, bzw. 105% des deklarierten Gehalts (siehe Kapitel 1.6.2). Diese Grenzen sind durch die dicken schwarzen Balken gekennzeichnet, sie werden nicht überschritten.

Amiodaron in G 5% in einer Konzentration von 21 mg/ml erwies sich über die gesamte Untersuchungsdauer von 6 Monaten als physikalisch-chemisch stabil.

### 5.2.2.2 pH-Wert-Messung

Der Startwert der Untersuchungslösung betrug  $3,82 \pm 0,02$  (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21: pH-Werte der Amiodaron Untersuchungslösung direkt nach Herstellung**

Probe	pH-Wert	Probe	pH-Wert	Probe	pH-Wert
1	3,87	6	3,80	11	3,80
2	3,85	7	3,80	12	3,81
3	3,84	8	3,80	13	3,80
4	3,81	9	3,81	14	3,81
5	3,82	10	3,81	15	3,80

Die pH-Wert Messung der Untersuchungslösungen (Block A-D) nach unterschiedlicher Lagerung während 196 Tagen kam zu folgendem Ergebnis (siehe Tabelle 22).

**Tabelle 22: Entwicklung der pH-Werte der Amiodaron Untersuchungslösung über 196 Tage**

Mess- tag	RT/Licht Block A		RT/Lichtschutz Block B		KS/Licht Block C		KS/Lichtschutz Block D	
	pH-Wert	%	pH-Wert	%	pH-Wert	%	pH-Wert	%
1	$3,85 \pm 0,03$	100,8	$3,82 \pm 0,02$	100,0	$3,84 \pm 0,01$	100,5	$3,84 \pm 0,02$	100,5
2	$3,83 \pm 0,03$	100,3	$3,82 \pm 0,01$	100,0	$3,83 \pm 0,02$	100,3	$3,84 \pm 0,01$	100,5
3	$3,87 \pm 0,01$	101,3	$3,88 \pm 0,03$	101,6	$3,83 \pm 0,03$	100,3	$3,81 \pm 0,01$	99,7
7	$3,84 \pm 0,03$	100,5	$3,81 \pm 0,02$	99,7	$3,82 \pm 0,01$	100,0	$3,80 \pm 0,03$	99,5
10	$3,85 \pm 0,03$	100,8	$3,85 \pm 0,01$	100,8	$3,83 \pm 0,02$	100,3	$3,85 \pm 0,02$	100,8
14	$3,84 \pm 0,01$	100,5	$3,83 \pm 0,01$	100,3	$3,88 \pm 0,01$	101,6	$3,87 \pm 0,01$	101,3
21	$3,83 \pm 0,02$	100,3	$3,82 \pm 0,02$	100,0	$3,86 \pm 0,01$	101,0	$3,87 \pm 0,02$	101,3
31	$3,81 \pm 0,02$	99,7	$3,81 \pm 0,02$	99,7	$3,84 \pm 0,01$	100,5	$3,84 \pm 0,02$	100,5
66	$3,84 \pm 0,01$	100,5	$3,83 \pm 0,01$	100,3	$3,84 \pm 0,01$	100,5	$3,84 \pm 0,01$	100,5
196	$3,75 \pm 0,02$	98,2	$3,76 \pm 0,04$	98,4	$3,94 \pm 0,03$	103,1	$3,93 \pm 0,03$	102,9

**Der pH-Wert ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung dreier Untersuchungslösungen**

Die Messung an Tag 196 zeigte bei RT/Licht ein Absinken des pH-Wertes um 0,1 (von  $3,85 \pm 0,03$  auf  $3,75 \pm 0,02$ ) und bei RT/Lichtschutz von 0,06 ( $3,82 \pm 0,02$  auf  $3,76 \pm 0,04$ ). Im Kühlschrank wurde ein gegenteiliger Effekt beobachtet. Bei KS/Licht wurde ein Anstieg des pH-Wertes von 0,1 ( $3,84 \pm 0,01$  auf  $3,94 \pm 0,03$ ), bei KS/Lichtschutz von 0,09 (von  $3,84 \pm 0,02$  auf  $3,93 \pm 0,03$ ) verzeichnet. Die Werte von Lagerbedingung A bis D lagen alle klar in der vom Hersteller

## ERGEBNISSE

angegebenen Spanne zwischen 3,5 und 4,5 [Preissler, 2008]. Damit war der Wirkstoff über die Untersuchungsdauer von 196 Tagen in Lösung stabil (siehe Abbildung 27).

### 5.2.2.3 Organoleptische Prüfung

Einschließlich Tag 196 konnte bei der organoleptischen Prüfung von Block A bis D keine Veränderung der Lösung verzeichnet werden. Unter allen vier Versuchsbedingungen (kühl/Raumtemperatur und Licht/Lichtschutz) wurden weder Anzeichen einer Auskristallisation noch eine Farbveränderung der Untersuchungslösung wahrgenommen. Lediglich bei den Zubereitungen von Block E, die bei 40°C im Brutschrank gelagert wurden, konnte eine Gelbfärbung der Lösung registriert werden (siehe Kapitel 5.2.2.4)

### 5.2.2.4 Stresstest

Der Gehalt der Untersuchungslösung an Tag 0 betrug  $21,15 \pm 0,87$  mg/ml (Kapitel 5.2.2.1).

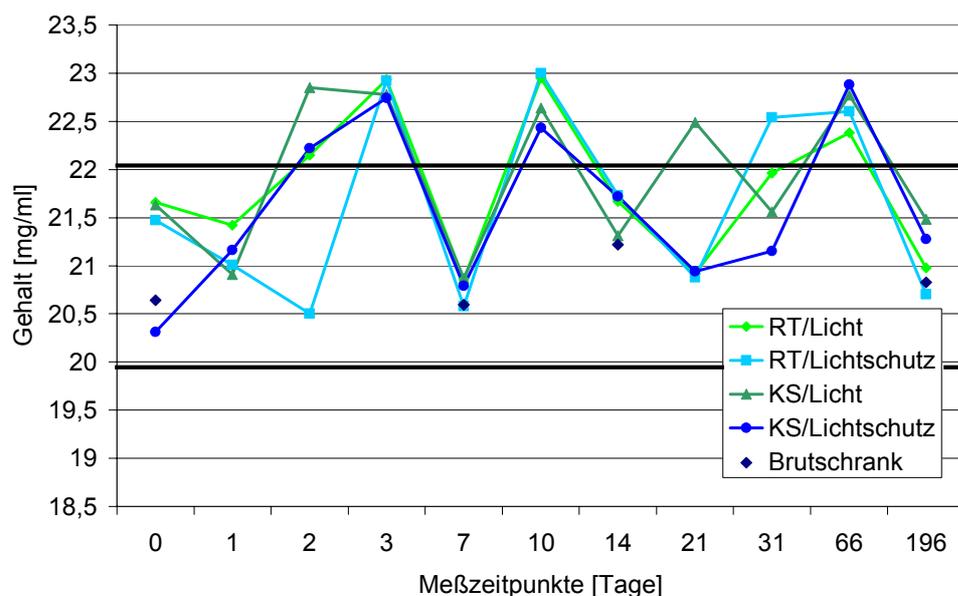
Vergleicht man die drei gemessenen Gehalte der Untersuchungslösungen aus dem Brutschrank (Lagerung bei 40°C) mit dem Startwert, so ergibt sich im Laufe der Zeit eine mittlere Abweichung von 1,5%-Punkten vom Ausgangswert (siehe Tabelle 23 und Abbildung 26).

**Tabelle 23: Amiodaron Ergebnisse Stresstest (Block E)**

Mess- tag	Gehalt Block E		pH Wert Block E		Organolept. Prüfung
	Gehalt [mg/ml]	%	pH-Wert	%	Kristallbildung/ Farbveränderung
1	-	-	$3,80 \pm 0,01$	99,5	keine Veränderung
2	-	-	$3,77 \pm 0,01$	98,7	keine Veränderung
3	-	-	$3,70 \pm 0,08$	96,9	keine Veränderung
7	$20,60 \pm 0,2$	97,4	$3,70 \pm 0,01$	96,9	keine Veränderung
10	-	-	$3,70 \pm 0,02$	96,9	keine Veränderung
14	$21,22 \pm 0,2$	100,3	$3,68 \pm 0,00$	96,3	keine Veränderung
21	-	-	$3,63 \pm 0,02$	95,0	keine Veränderung
31	-	-	$3,58 \pm 0,02$	93,7	keine Veränderung
66	-	-	$3,55 \pm 0,01$	92,9	gelblich
196	$20,83 \pm 1,2$	98,5	$3,49 \pm 0,00$	91,4	gelb

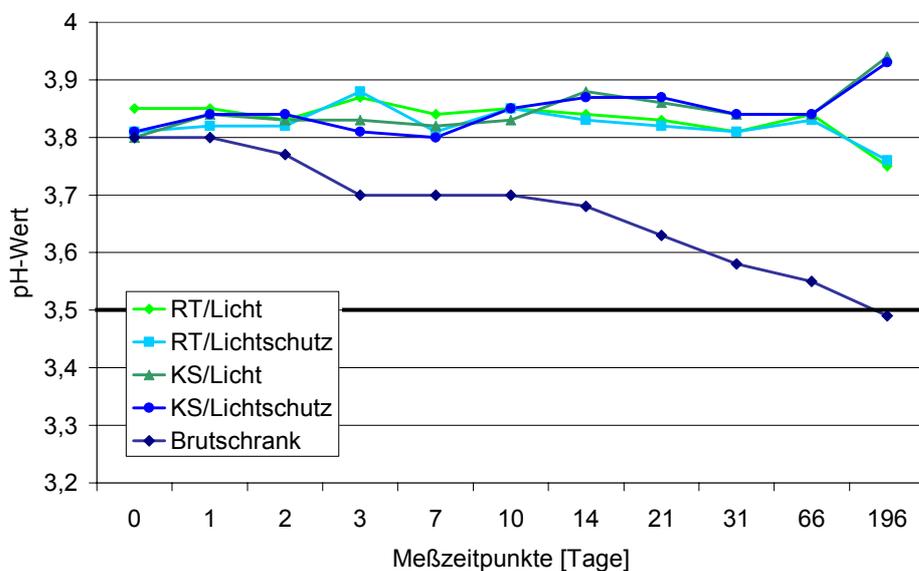
Der Gehalt und pH-Wert ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung dreier Untersuchungslösungen

## ERGEBNISSE



**Abbildung 26: Amiodaron Gehalt aller Lagerbedingungen über 196 Tage**

Der Startwert des pH-Wertes der Untersuchungslösung betrug  $3,82 \pm 0,02$  (siehe Tabelle 21). Der pH-Wert der Probelösung zeigte unter der Lagerbedingung von  $40^{\circ}\text{C}$  ein kontinuierliches Absinken des pH-Wertes von  $3,80 \pm 0,01$  auf  $3,49 \pm 0$ .



**Abbildung 27: Amiodaron pH-Werte aller Lagerbedingungen über 196 Tage**

Der pH-Wert von 3,49 lag nicht mehr im angegebenen Stabilitätsbereich des Amiodaron von 3,5 bis 4,5 (siehe Abbildung 27, der schwarze Balken zeigt die untere pH-Wert Grenze).

## ERGEBNISSE

Bei höheren Temperaturen könnte in geringer Menge eine Hydrolyse des Amiodaron unter Bildung von Iodwasserstoffsäure stattfinden. Dadurch würde der pH-Wert der Untersuchungslösung sinken (siehe Abbildung 28).

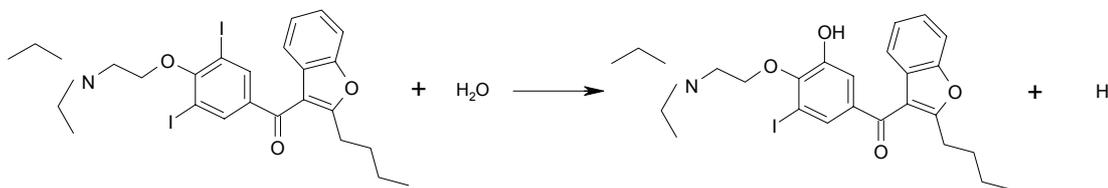


Abbildung 28: Hydrolyse des Amiodaron

Die organoleptische Prüfung der bei 40° C gelagerten Zubereitungen zeigte ab dem Tag 66 eine Farbveränderung in ein immer dunkler werdendes Gelb (siehe Abbildung 29). Die Färbung der Lösung könnte aus der Entstehung von phenolischen Verbindungen resultieren (siehe Abbildung 28).

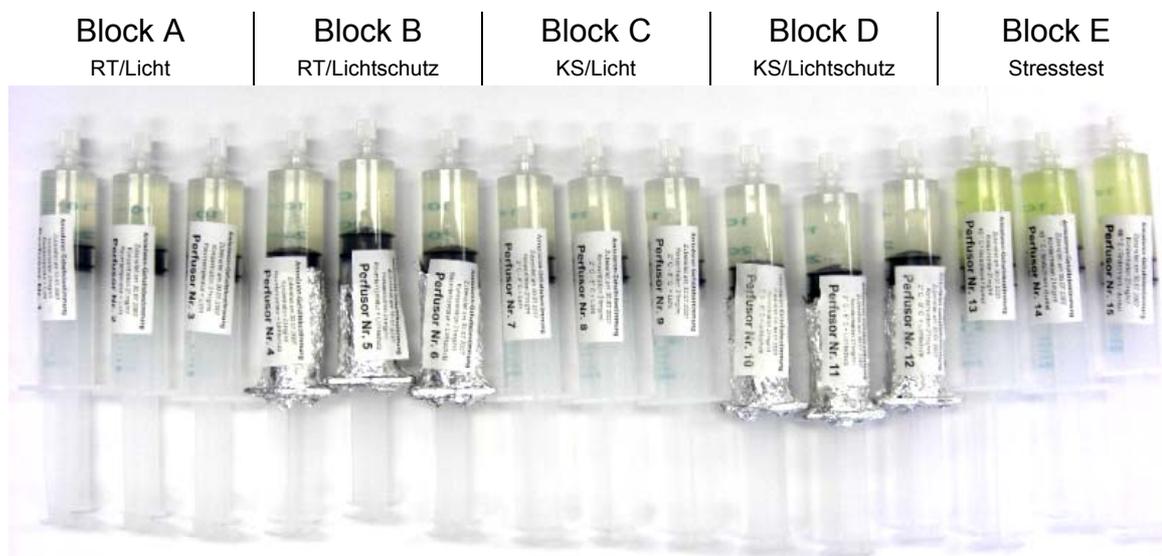


Abbildung 29: Farbveränderung der Untersuchungslösung am Tag 196

### 5.2.2.5 Zusammenfassung und Vergabe der Haltbarkeit im Perfusor

Die physikalisch-chemische Langzeitstabilität einer Amiodaron-Zubereitung wurde in der Standard-Konzentration von 21 mg/ml in G 5% in Polypropylen geprüft.

Während der Untersuchungsdauer von 196 Tagen wurde weder bei Lagerung im Kühlschrank, bei Raumtemperatur noch im Brutschrank ein Absinken des Gehalts über 3% beobachtet. Der pH-Wert blieb bei Lagerung im KS und bei RT stabil, während im Stresstest ein Absinken des pH-Wertes unter die vom Hersteller zugelassene Grenze von 3,5 festgestellt wurde. Bei keiner Untersuchungslösung konnte bis Tag 66 eine Kristallbildung oder eine

Farbveränderung festgestellt werden. Zwischen Tag 66 und Tag 196 trat eine Gelbfärbung der im Brutschrank gelagerten Untersuchungslösungen auf.

Fazit: Amiodaron in Trägerlösung G 5% (21 mg/ml), gelagert in Polypropylen-Spritzen, ist bei garantierter Lagerung zwischen 4°C und 21°C 196 Tage physikalisch-chemisch stabil. Steigt die Temperatur während der Lagerung weiter als 25° C an, so verkürzt sich die physikalisch-chemische Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung von 196 auf 66 Tage.

### **5.2.3 Bestimmung der Haltbarkeit von Nimodipin als Beispiel für eine unverdünnte Zubereitung**

Bei der unverdünnten Lösung sind Adsorptionseffekte des Wirkstoffes am Primärpackmittel für die physikalisch-chemische Haltbarkeit der parenteralen Lösung entscheidend. Diese Adsorptionseffekte sind sowohl bei Herstellung der Zubereitung als auch bei späterer Lagerung unbedingt zu vermeiden.

#### *5.2.3.1 Analyse der Primärpackmittel und Infusionsschläuche*

Laut Herstellerangaben ist Nimotop® S, Infusionslösung zur Dauerinfusion zugelassen [*Sanofi-Aventis, 2005*]. Aus Gründen der Dosiergenauigkeit wird Nimodipin als Dauerinfusion in der Praxis über eine Infusionspumpe verabreicht. Die im UKE verwendete Original-Perfusor®-Spritze 50 ml besteht laut Hersteller B. Braun nicht aus PVC, sondern aus [*Viereck, 2006*]:

- Polypropylen (Zylinder),
- Polyethylen (Schutzkappe/Kolben) und
- synthetischem Polyisoprenkautschuk (Kolbenstopfen).

Das Material, mit dem der Wirkstoff also während der Lagerung überwiegend in Berührung kommt, ist Polypropylen. Die Kompatibilität von Nimodipin 0,2% und Polypropylen wurde vom Hersteller mittels HPLC-Analyse geprüft und für die o.g. Perfusorspritze (B. Braun) und für die 50/60ml-Spritze von Becton & Dickinson zugelassen [*Hayauchi, 2008*].

Um den Wirkstoff mittels einer automatischen Pumpe der Flasche entnehmen und in Spritzen füllen zu können, musste mit Infusionsschläuchen gearbeitet werden. Für eine automatische Befüllung von Spritzen in größeren Chargen kommen in Deutschland bisher nur folgende Maschinen in Betracht:

- der RapidFiller™ der Firma Baxa und
- der SmartFiller™ der Firma AddedPharma

Beide Maschinen nutzen zur Abfüllung einen identischen Schlauch (RapidFill™ Tube Set, Firma Baxa). Dieser besteht laut Herstellerangaben aus PVC (siehe Anhang D). Gemäß telefonischer Auskunft der Firma Baxa ist nicht zu erwarten, dass in naher Zukunft ein Abfüllschlauch aus einem anderen Material zur Verfügung gestellt wird [*Hansen, 2006*]. Für einen direkten Vergleich der

## ERGEBNISSE

Adsorption von Nimodipin wurden Infusionsschläuche aus Polyurethan (PU) und Polyethylen (PE) herangezogen.

### 5.2.3.2 Messung der Adsorptionseffekte

Die HPLC-Analyse ergab bei allen Untersuchungslösungen „saubere“ Chromatogramme: Es konnten weder Neben- noch Abbauprodukte nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der HPLC-Analyse aller Nimodipin-Untersuchungslösungen, die durch unterschiedliche Schlauchtypen (PE-, PU- und PVC) geleitet wurden, sind in Tabelle 24 zusammengefasst dargestellt.

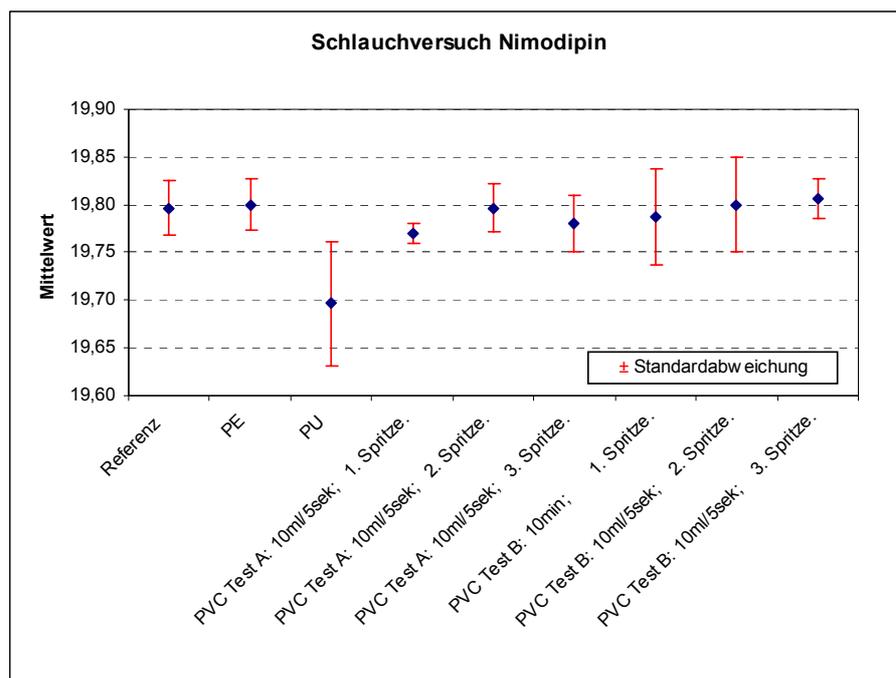
**Tabelle 24: Schlauchproben von Nimodipin**

	Referenz		PE	PU	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
	1.	2.			Test A	Test A	Test A	Test B	Test B	Test B
					1.	2.	3.	1.	2.	3.
					Spritze	Spritze	Spritze	Spritze	Spritze	Spritze
Probe 1	19,78	19,81	19,78	19,76	19,78	19,82	19,75	19,84	19,85	19,80
Probe 2	19,84	19,76	19,83	19,63	19,76	19,77	19,81	19,78	19,80	19,79
Probe 3	19,78	19,81	19,79	19,70	19,77	19,80	19,78	19,74	19,75	19,83
Anzahl Fälle	6		3	3	3	3	3	3	3	3
Mittelwert	19,80		19,80	19,70	19,77	19,80	19,78	19,79	19,80	19,81
St.Abw.	0,03		0,03	0,07	0,01	0,03	0,03	0,05	0,05	0,02
Spannweite	0,08		0,05	0,13	0,02	0,05	0,06	0,10	0,10	0,04
p-Wert			0,79	0,03	0,15	1,00	0,42	0,69	1,00	0,60

Angabe der Ergebnisse der quantitativen Analytik [mg/100ml]. Der Referenzwert ergibt sich durch direkte Entnahme der Untersuchungslösung aus dem Herstellergefäß. Test A: 3 Spritzen in 10ml/5sek durch einen Schlauch, Test B: 1. Spritze 10 min Reaktionszeit, Spritze 2 und 3 in 10ml/5sek. p-Wert: bezogen auf Referenzwert, Auswertung mittels U-Test.

Der Nimodipin-Gehalt veränderte sich bei Nutzung des PE-Schlauches im Vergleich zum Referenzwert nicht signifikant ( $p=0,79$ ). Auch die Nutzung des PVC-Schlauches zeigte unter keiner Versuchsbedingung einen signifikanten Abfall des Wirkstoffgehaltes im Vergleich zum Referenzwert. Selbst bei der für Produktionsbedingungen unrealistischen Untersuchungsvariante, bei der der Wirkstoff 10 Minuten im Schlauch gehalten wurde (PVC, Test B, 1. Spritze), um Zeit für Wechselwirkungen zu begünstigen, ergab sich nach der Messung kein signifikant veränderter Gehalt im Vergleich zur Referenzlösung ( $p=0,69$ ). Nur bei Nutzung des PU-Schlauches wurde ein sinkender Gehalt nachgewiesen ( $p=0,03$ ). Die Ergebnisse sind in Abbildung 30 graphisch dargestellt.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 30: Schlauchversuch Nimodipin**

Eine Wechselwirkung zwischen Nimodipin und PU kann aufgrund dieser Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, sie ist aber in der Literatur nicht beschrieben. Die Firma Bayer AG wurde über dieses Ergebnis schriftlich informiert.

Es konnte gezeigt werden, dass sich der Wirkstoffgehalt der Nimodipin Zubereitung durch Verwendung von PVC-Schläuchen (mit einer Länge von 150 cm) für eine maschinelle Abfüllung nicht signifikant verändert. Für die maschinelle Abfüllung der Lösung (Geschwindigkeit ca. 10ml/5sek) können in der Apotheke künftig die PVC-Schläuche der Firma Baxa verwendet werden.

### 5.2.3.3 Zusammenfassung und Vergabe der Haltbarkeit im Perfusor

Es wurde nachgewiesen, dass der Wirkstoff Nimodipin vom Herstellergefäß durch PVC-Schläuche ohne Wirkstoffverluste in die Perfusorspritze überführt werden kann.

Die Lagerung von Nimodipin im Perfusor ist möglich. Adsorptionseffekte zwischen Nimodipin und Polypropylen wurden vom Hersteller Sanofi-Aventis geprüft und ausgeschlossen.

Die Standardkonzentration der KIM ist mit der im Fertigarzneimittel Nimotop S enthaltenen Konzentration von 0,2 mg/ml identisch. Wird die Zusammensetzung der Lösung vom Hersteller nicht verändert und ist die Verträglichkeit des Wirkstoffes mit Polypropylen gegeben, kann eine Haltbarkeit der

## ERGEBNISSE

applikationsfertigen Zubereitung von 28 Tagen (4 Wochen) vergeben werden. Grundvoraussetzung für diese 4 Wochen ist eine validierte mikrobiologische Reinheit während des Herstellungsverfahrens.

### 5.2.4 Zusammenfassung der Haltbarkeitsdaten

Mittels Literaturrecherche und eigener Untersuchungen (Nimodipin und Amiodaron) wurden für 16 von 40 Wirkstoffen physikalisch-chemische Haltbarkeitsdaten vergeben.

Für Glutamin, KCl, und Midazolam gilt das gleiche Prinzip wie für Nimodipin: Da für beide Standardkonzentrationen FAM identischer Konzentration im Handel erhältlich sind, kann bei garantiert aseptischer Umfüllung eine Haltbarkeit von 4 Wochen vergeben werden. In Tabelle 25 sind alle Wirkstoffe mit ihren jeweiligen maximalen physikalisch-chemischen Haltbarkeitsdaten und Quellen aufgeführt.

**Tabelle 25: physikalisch-chemische Haltbarkeitsdaten der Standardperfusoren**

Nr.	Wirkstoff/ Konz.	phys.-chem. Haltbarkeit	Details/Literaturangabe
1	Acetylcystein 100 mg/ml	96 Stunden 2-8° C	Acetylcystein in Lösung bei Lagerung im KS 96 h stabil [Takekoto et al., 2000].
2	Amiodaron 21 mg/ml	2 Monate 2-8° C	Eigene Untersuchung, siehe Kapitel 5.2.2.5
3	Drotrecogin 2 mg/ml	14 Stunden RT	Drotrecogin (0,1 bis 1mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in Spritzen, bei RT incl. Zubereitung und Verabreichung 14 Stunden [Lilly, 2007].
4	Fentanyl 0,05 mg/ml	7 Tage 2-8° C	Fentanyl (12,5 und 33,3 mg/ml) in NaCl 0,9% gelagert in PP (Terumo) bei RT, KS und 38°C jeweils 7 Tage stabil. Nur 12,5µg/ml sank um 6% bei Lagerung 38°C in 7 Tagen [Wilson et al., 1998].
5	Furosemid 5 mg/ml	84 Tage 2-8° C	Furosemid (1, 2, 4 und 8mg/ml) in NaCl 0,9% gelagert in PP unter Lichtschutz bei RT, KS 84 Tage stabil [Donnelly, 2002].
6	Glutamin 200 mg/ml	28 Tage 2-8° C	Aseptisches Umfüllen der FAM-Lösung möglich.
7	Heparin 400 E/ml 100E/ml	14 Tage 2-8° C (nur 5 % Wirkstoffverlust zugelassen)	Heparin-Natrium (400 und 1000 IE/ml), gelagert in PP-Spritze, bei 30°C 30 Tage stabil [Stilles et al., 1997]. Heparin-Natrium (500IE/ml), in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze, RT/KS ca. 8% Wirkstoffverlust in drei Wochen [Tunbridge et al., 1981]
8	Hydrocortison 4 mg/ml	21 Tage 2-8° C	Hydrocortison-Natriumsuccinat (1mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze Omnifix (BBraun), RT 68 Tag und KS 81 Tage stabil [Rigge et al., 2005]. Hydrocortison-Natriumsuccinat (10mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze (B&D), RT 5% Wirkstoffverlust in 3 Tagen, 10% in 7 Tagen, KS 2% Verlust in 21 Tagen [Gupta et al., 2000]. Hydrocortison-Natriumsuccinat (4 mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze (BBraun), RT 10% Wirkstoffverlust in 24 Stunden [eigene Untersuchung, siehe Kapitel 6.3.5.3]
9	Kaliumchlorid 1 mmol/ml	4 Wochen 2-8° C	KCl ist kompatibel und stabil in den üblichen Infusionslösungen [Kirkland et al., 1961, Kramer et al., 1971]. Aseptisches Umfüllen der FAM-Lösung möglich.
10	Midazolam 1 mg/ml	10 Tage RT	Midazolam-HCl (2mg/ml) in NaCl 0,9% und G 5%, gelagert in PP-Spritzen bei RT und 30°C 10 Tage stabil [Stiles et al., 1996]. Aseptisches Umfüllen der FAM-Lösung möglich.

## ERGEBNISSE

11	Morphin 1,2 mg/ml	6 Wochen RT	Morphin-HCl (2mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze bei RT 6 Wochen stabil [Needle et al., 1998]. Morphin-HCl (10-50mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP bei RT 3 Monate stabil, KS und 40°C Verfärbung und Ausfällungen [Vermeire et al., 1997].
12	Nimodipin 0,2 mg/ml	4 Wochen 2-8° C und Lichtschutz	Aseptisches Umfüllen der FAM-Lösung möglich.
13	Propofol 2% 20 mg/ml	12 Stunden RT, Problem hier mikrobiologische Verunreinigung!	Herstellerangabe: maximal 12 h bei RT [Fresenius, 2006] Propofol 2-teilige Spritze: 2% Wirkstoffverlust in 28 Tagen bei 4°C; 3-teilige Spritze: 7% Wirkstoffverlust in 28 Tagen bei 4°C [Needle et al., 1998]. Aseptisches Umfüllen der FAM-Lösung möglich.
14	Sufentanil 15 µg/ml 5 µg/ml	21 Tage 2-8° C	Sufentanilcitrat (5µg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PE bei RT und KS Wirkstoffverlust <5% in 21 Tagen [Roos et al., 1992].
15	Theophyllin 10 mg/ml	72 Stunden RT	Die chem./phys. Stabilität der Zubereitung (NaCl 0,9%) wurde für 72 h bei RT nachgewiesen [Astellas, 2005].
16	Verapamil 1 mg/ml	7 Tage RT	Verapamil-HCl in NaCl 0,9%, gelagert in PP bei RT 7 Tage stabil [Gupta et al, 1984].

Weitere Studien zur Haltbarkeit der in der Standardliste enthaltenen Wirkstoffen sind mit Quellenangaben im Anhang E aufgeführt.

### 5.3 Untersuchung der Konformität des Gehalts

Wirkstoffe, die für eine Untersuchung infrage kamen, sollten hinsichtlich Herstellungstechnik oder -aufwand anspruchsvoll sein. Dazu wurden folgende allgemeingültige Hypothesen aufgestellt:

1. Bei stark schaumiger Beschaffenheit der Stammlösung könnte durch Blasenbildung bei der Herstellung ein zu geringes Wirkstoffgehalt in der Zubereitung entstehen.
2. Bei schwer löslichen Trockensubstanzen könnte die Zeit nicht eingehalten werden, die für das Lösen benötigt wird. Ein zu geringer Gehalt der Stammlösung und der Zubereitung würde resultieren.
3. Die Überfüllung in Ampullen könne für allgemein erhöhte Gehalte sorgen.
4. Bei Wirkstoffen, von denen mehrere Standardkonzentrationen verfügbar sind (z. B. Adrenalin, Heparin, Noradrenalin), könnte eine Verwechslung der Konzentrationen erfolgen.
5. Bei Zubereitungen aus vielen FAM könnte eine falsche Menge an Ampullen verwendet werden. Zusätzlich könnten Ampullen während des Herstellungsvorgangs mit anderen Ampullen (Wirkstoffen) vertauscht werden. Ein stark abweichender Gehalt von der zu erwartenden Konzentration könnte resultieren.

#### 5.3.1 Auswahl der untersuchten Modellarzneistoffe

Unter Berücksichtigung der o. g. Hypothesen wurden Amiodaron, Hydrocortison und Noradrenalin als zu prüfende Arzneistoffe ausgewählt:

## ERGEBNISSE

---

1. Amiodaron: Die Standardkonzentration wurde bei Amiodaron mit 21 mg/ml festgelegt. Um die beschriebene Konzentration in 50 ml herzustellen, müssen sieben Ampullen Cordarex® à 150 mg (2 ml) aufgezogen und mit dem Lösungsmittel G 5% auf 50 ml verdünnt werden. Nach dem Öffnen der Ampullen wird die Lösung mit Hilfe einer Aspirationskanüle aufgezogen, um Glaspartikel zurückzuhalten, die durch das Öffnen in die Ampulle gelangt sein könnten. Durch den Filter in der Kanüle verwandelt sich die klare Lösung in eine sehr schaumige Lösung.
2. Hydrocortison: Die Standardkonzentration für Hydrocortison wurde mit 4 mg/ml festgelegt. Um die beschriebene Konzentration in 50 ml herzustellen, werden zwei Injektionsflaschen à 100 mg Trockensubstanz mit beiliegendem Lösungsmittel gelöst (1 Mischampulle enthält 2 ml Lösung, die sich laut Fachinfo aus Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol, Di-, und Natriumdihydrogenphosphat zusammensetzt). Beide Injektionsflaschen werden aufgezogen und mit dem Lösungsmittel NaCl 0,9% auf 50 ml verdünnt. Der Wirkstoff Hydrocortison-21-hydrogensuccinat Natriumsalz ist in dem beiliegenden Lösungsmittel schwer löslich. Die rekonstituierte Lösung muss mehrere Minuten geschüttelt werden, bis sich der gesamte Bodensatz löst.
3. Noradrenalin: Für Noradrenalin wurden 4 Standardkonzentrationen festgelegt, nämlich 60 µg/ml, 120 µg/ml, 180 µg/ml und 360 µg/ml. Zusätzlich besteht die Möglichkeit Noradrenalin pur zu verabreichen. Diese Variante ist für die Untersuchung unerheblich, denn dort können weniger Herstellungsfehler auftreten. Um die beschriebenen Konzentrationen in 50 ml NaCl 0,9% herzustellen, können entweder die im Handel erhältlichen 1 ml Ampullen (1000 µg) oder die 25 ml Injektionsflaschen (25.000 µg) genutzt werden. Für die Konzentration von 60 µg/ml werden mit einer 50 ml Spritze 3 ml Arterenol (z.B. aus drei Ampullen) aufgezogen und mit NaCl 0,9% verdünnt. Für die Konzentration 120 µg/ml müssen nach dem gleichen Prinzip 6 ml Arterenol (z.B. aus 6 Ampullen oder aus 25 ml Injektionsflaschen) aufgezogen und verdünnt werden.  
Ein weiteres Argument für die Untersuchung des Noradrenalins ist, dass es als manuelle und individuelle Zubereitung auf der FNI zum Einsatz kommt. Dadurch können die verschiedenen Zubereitungsarten miteinander verglichen werden.

### 5.3.2 Gehaltsanalyse nach individueller manueller Herstellung

Die Proben für die Untersuchung individueller, manueller Zubereitungen wurden auf der Früh- und Neugeborenenintensivstation (FNI), einer von drei Kinder-Intensivstationen des UKE, gesammelt.

## ERGEBNISSE

Die Verordnung, Herstellung und Applikation laufen auf der FNI folgendermaßen ab: Wird einem Patienten auf der FNI ein neuer Wirkstoff verordnet, so errechnet der verschreibende Arzt die individuelle Dosierung für den Patienten und lässt diese von einem zweiten Arzt kontrollieren. Grundlage für die Berechnung sind Gewicht und Reifegrad des Patienten. Zusätzlich zur Dosierung berechnet der Arzt die Herstellungsanleitung der Dauerinfusion für die Pflege.

Noradrenalin (Arterenol® 1000µg/ml) beispielsweise wird in der Neonatologie mit 150 µg/kgKG/d dosiert. Wird einem frühgeborenem Kind mit einem Geburtsgewicht von 700 g Noradrenalin verordnet, so lautet die schriftliche Herstellungsanleitung: „Bitte 0,105 ml Arterenol® (105 µg) ad 24 ml NaCl 0,9% herstellen.“

Die Laufgeschwindigkeit dieser individuell berechneten Dosierung wird konstant auf 1 ml/h angesetzt, sie wird im Medikationsplan aber schriftlich festgehalten. Für die Herstellung dieser niedrigen Dosierungen werden auf Station als Maßgeräte 1-ml-Spritzen eingesetzt, deren Mess-Skala eine Genauigkeit von 1/100 ml aufweist. Sofort nach Herstellung wird die Zubereitung von der Pflege in die Perfusorpumpe eingespannt, die Laufgeschwindigkeit wird eingestellt und die Zubereitung wird appliziert.

Für die Gehaltsanalyse konnten insgesamt 15 Noradrenalin-Zubereitungen gesammelt und analysiert werden. Alle Zubereitungen enthielten den richtigen Wirkstoff. In den HPLC-Chromatogrammen waren keine Verunreinigungen oder Abbauprodukte ersichtlich (Abbildung 19 zeigt ein repräsentatives Beispiel). Innerhalb der Toleranzgrenze  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert lagen 14 Werte (93%). Der niedrigste gemessene Wert (Nr. 4) beträgt 95,1% und der höchste (Nr. 6) beträgt 105,2% vom Sollwert (siehe Tabelle 26).

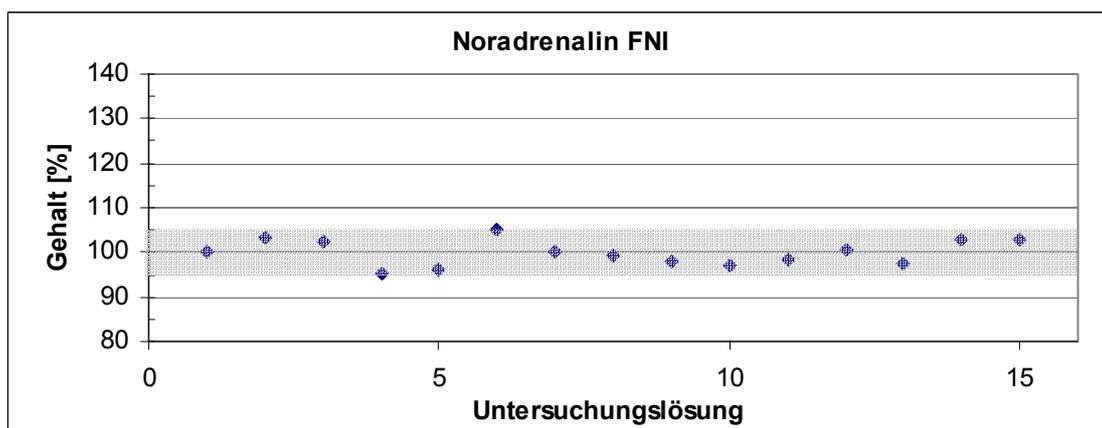
**Tabelle 26: Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der FNI**

Nummer	NA [ml]	ad LM [ml]	SOLL-Konz [µg/ml]	IST-Konz. [µg/ml]	IST [%]
1	0,96	48 NaCl	20,00	20,04 ± 0,2	100,2
2	0,75	48 NaCl	15,65	16,14 ± 0,1	103,1
3	1,20	48 NaCl	25,00	25,55 ± 0,8	102,2
4	1,05	48 NaCl	21,88	20,80 ± 0,4	95,1
5	0,90	48 NaCl	18,75	17,99 ± 0,7	95,9
6	0,60	48 NaCl	12,50	13,15 ± 0,3	105,2
7	0,60	48 NaCl	12,50	12,51 ± 0,1	100,1
8	0,75	48 NaCl	15,65	15,53 ± 0,4	99,2
9	0,90	48 NaCl	18,75	18,40 ± 0,4	98,1
10	0,96	48 NaCl	20,00	19,40 ± 0,5	97,0
11	1,05	48 NaCl	21,88	21,50 ± 1,1	98,3
12	1,20	48 NaCl	25,00	25,14 ± 0,2	100,6
13	0,96	48 NaCl	20,00	19,45 ± 1,4	97,3
14	1,05	48 NaCl	21,88	22,53 ± 0,1	103,0
15	1,20	48 NaCl	25,00	25,69 ± 0,3	102,8

**Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung**

## ERGEBNISSE

Die prozentuale Abweichung des Gehalts der Untersuchungslösungen vom theoretischen Wert wird in Abbildung 31 dargestellt.



**Abbildung 31: Darstellung der Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der FNI**

Weitere statistische Kenngrößen dieser Untersuchung werden in Kapitel 5.3.5.2 aufgeführt.

### 5.3.3 Gehaltsanalyse der manuellen Standardproduktion

Die Proben für die Untersuchung der von der Pflege zubereiteten Standardperfusoren wurden in der KIM gesammelt.

Auf den Intensivstationen werden neben den kritischen Überwachungspatienten nach Operationen, Patienten mit schwersten Vitalfunktionsstörungen behandelt. Bei einer Neuaufnahme und/oder bei der täglich stattfindenden Visite werden die Medikation für jeden einzelnen Patienten angesetzt, diskutiert und ggf. verändert. Wird ein Wirkstoff als Dauerinfusion verordnet, von dem eine Standardkonzentration besteht, so wird die Pflege gebeten, diesen Standard zu produzieren. In jedem Patientenzimmer hängt eine Standardperfusoren-Liste, in der die Standardkonzentrationen, Anfangsdosis und die Initialrate für jeden Wirkstoff angegeben ist (siehe Anhang G). In der ärztlichen Verordnung sind Applikationszeitpunkt, die Applikationsdauer und die Laufgeschwindigkeit der jeweiligen Zubereitung vermerkt. Spezielle Herstellungsanleitungen für die Pflege gibt es nur, wenn kein Standard existiert und begründet von dem Standard abgewichen werden soll. Auf jeder Station befindet sich ein dezentrales Arzneimittellager. Von dort werden die benötigten Wirkstoffe und Trägerlösungen bereitgestellt. Zubereitungen zur parenteralen Applikation werden dann im Zimmer des Patienten auf dafür vorgesehen Sideboards gerichtet.

Das Personal ist angehalten, sich die Hände zu desinfizieren und auf einer keimarmen oder sterilen Unterlage zu arbeiten. Der Wirkstoff wird ggf. gelöst und mit dem dem Standard entsprechenden Lösungsmittel auf 50 ml im Perfusor verdünnt. Die Stopfen von Injektions- und Infusionslösungen sind vor dem Durchstechen mit einem alkoholischen Hautdesinfektionsmittel zu desinfizieren. Die Infusionsleitung wird luftfrei konnektiert [UKE, QS-H, 2007]. Die Pflege stellt

## ERGEBNISSE

---

maximal eine Stunde vor Applikation die Zubereitung her, etikettiert sie mit Wirkstoff und Dosierung (z.B. Noradrenalin 3 mg) und spannt sie in die Perfusorpumpe ein. Die Applikation wird dokumentiert. Damit ist der Arbeitsschritt beendet.

Eine Therapie setzt sich oft aus einer Vielzahl von Wirkstoffen und Darreichungsformen zusammen. Während der Arbeit auf Station werden einzelne Patienten mit bis zu 20 verschiedenen Medikamenten betreut, mit bis zu 30 Einzelgaben pro Tag (24 h). Davon entfielen 10 bis 20 (50-100%) auf Infusionen und Perfusoren, ca. 7 bis 8 (30%) auf Injektionen wie Kurzinfusionen oder Bolus-Gaben.

Eine graphische Darstellung des oben beschriebenen Herstellungsprozesses ist in Anhang F gezeigt. Die schraffierten Felder stellen Fehlerquellen bei Verordnung, Zubereitung und Applikation dar, die grauen Felder zeigen mikrobiologisch sensible Arbeitsschritte.

### 5.3.3.1 Amiodaron

Insgesamt wurden 40 Amiodaron-Zubereitungen gesammelt und analysiert. Alle Zubereitungen wurden laut Standardkonzentration in einer nominellen Konzentration von 21 mg/ml (100%) hergestellt.

Alle Zubereitungen enthielten den richtigen Wirkstoff. In den HPLC-Chromatogrammen waren keine Verunreinigungen oder Abbauprodukte ersichtlich. Insgesamt lagen 23 Werte (57,5%) innerhalb der Toleranzgrenze  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert (siehe Tabelle 27). Der niedrigste gemessene Wert (S1) beträgt 83,8 %, und die beiden höchsten Werte (S6, S16) betragen 108,6% vom nominellen Wert.

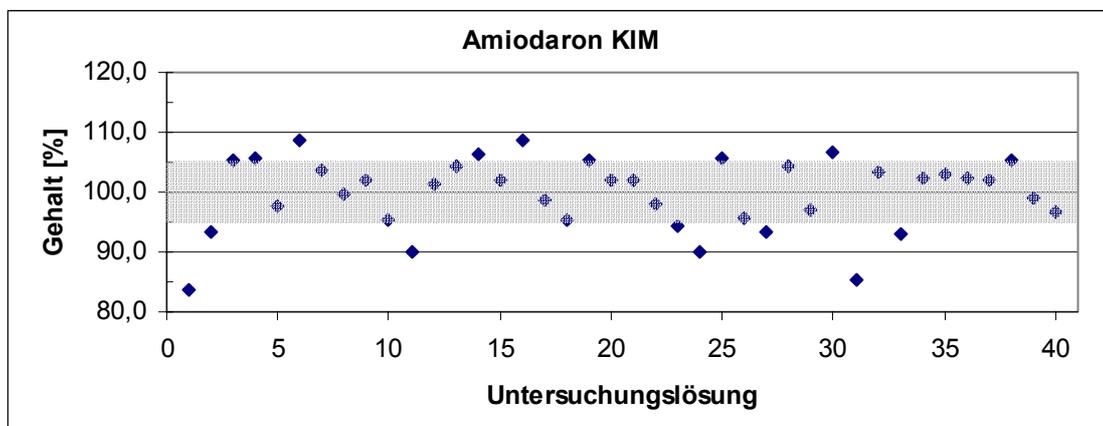
## ERGEBNISSE

**Tabelle 27: Amiodaron-Gehalte von Zubereitungen in der KIM**

Nummer	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]	Nummer	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]
S1	17,63 ± 0,4	83,8	S21	21,43 ± 0,2	101,9
S2	19,60 ± 0,2	93,3	S22	20,58 ± 0,1	98,1
S3	22,11 ± 0,1	105,2	S23	19,80 ± 0,5	94,3
S4	22,20 ± 0,1	105,7	S24	18,93 ± 0,3	90,0
S5	20,48 ± 0,3	97,6	S25	22,19 ± 0,2	105,7
S6	22,82 ± 0,7	108,6	S26	20,11 ± 0,1	95,7
S7	21,79 ± 0,1	103,8	S27	19,60 ± 0,6	93,3
S8	20,90 ± 0,2	99,5	S28	21,91 ± 0,1	104,3
S9	21,39 ± 0,4	101,9	S29	20,40 ± 0,4	97,1
S10	20,00 ± 0,1	95,2	S30	22,43 ± 0,2	106,7
S11	18,88 ± 2,4	90,0	S31	17,91 ± 0,1	85,2
S12	21,30 ± 0,2	101,4	S32	21,70 ± 0,3	103,3
S13	21,93 ± 0,9	104,3	S33	19,48 ± 0,2	92,9
S14	22,27 ± 0,1	106,2	S34	21,51 ± 0,2	102,4
S15	21,40 ± 0,2	101,9	S35	21,60 ± 0,1	102,9
S16	22,83 ± 0,1	108,6	S36	21,53 ± 0,3	102,4
S17	20,70 ± 0,4	98,6	S37	21,39 ± 1,2	101,9
S18	20,01 ± 0,3	95,2	S38	22,12 ± 0,2	105,2
S19	22,10 ± 0,2	105,2	S39	20,79 ± 0,1	99,0
S20	21,40 ± 0,6	101,9	S40	20,32 ± 0,4	96,7

Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung

Die prozentuale Abweichung des Gehalts der Untersuchungslösungen vom theoretischen Wert wird in Abbildung 32 dargestellt.



**Abbildung 32: Darstellung der Amiodaron-Gehalte von Zubereitungen in der KIM**

Weitere statistische Kenngrößen dieser Untersuchung werden in Kapitel 5.3.5.1 aufgeführt.

### 5.3.3.2 Noradrenalin

Insgesamt wurden 30 Noradrenalin-Zubereitungen gesammelt und analysiert. Die Zubereitungen konnten alle 4 definierten Standardkonzentration, also 60 µg/ml, 120 µg/ml, 180 µg/ml oder 360 µg/ml (jeweils 100%) enthalten. Alle Zubereitungen enthielten den richtigen Wirkstoff. In den HPLC-Chromatogrammen waren keine Verunreinigung oder Abbauprodukte ersichtlich.

## ERGEBNISSE

Insgesamt lagen 15 Werte (50%) innerhalb der Toleranzgrenze  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert. Der niedrigste gemessene Wert (S9) beträgt 92,8 % und der höchste Wert (S27) 128,5% vom nominellen Wert (siehe Tabelle 28).

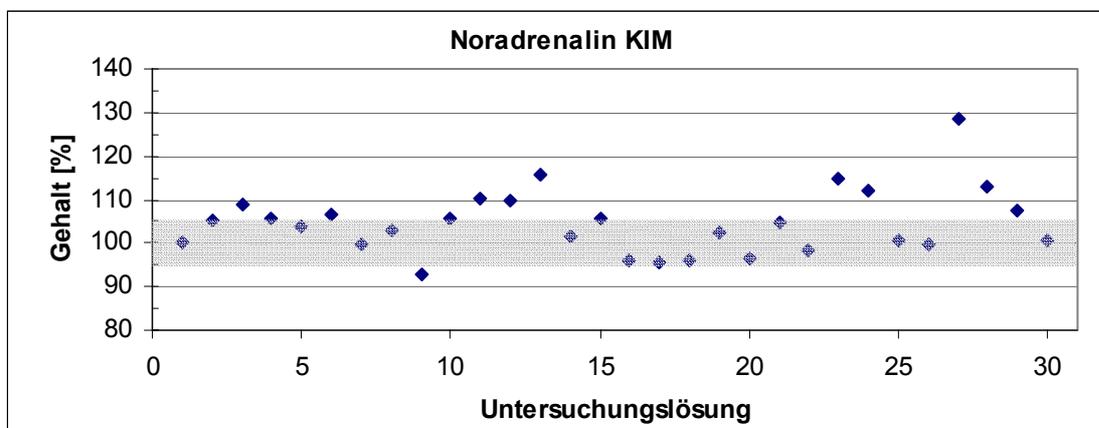
**Tabelle 28: Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der KIM**

Nummer	SOLL [µg/ml]	IST [µg/ml]	IST [%]
S1	60	60,05 ± 0,1	100,1
S2	120	126,35 ± 0,6	105,3
S3	60	65,30 ± 1,0	108,8
S4	120	127,00 ± 0,4	105,8
S5	180	187,05 ± 0,3	103,9
S6	60	63,90 ± 0,4	106,5
S7	60	59,85 ± 0,1	99,8
S8	60	61,60 ± 0,2	102,7
S9	60	55,65 ± 0,4	92,8
S10	60	63,50 ± 0,9	105,8
S11	60	66,05 ± 0,6	110,1
S12	120	131,70 ± 0,6	109,8
S13	60	69,45 ± 1,1	115,8
S14	120	121,85 ± 0,1	101,5
S15	60	63,30 ± 0,1	105,5

Nummer	SOLL [µg/ml]	IST [µg/ml]	IST [%]
S16	60	57,70 ± 0,2	96,2
S17	60	57,50 ± 0,4	95,8
S18	60	57,55 ± 0,2	95,9
S19	60	61,45 ± 0,2	102,4
S20	60	57,80 ± 0,3	96,3
S21	60	62,85 ± 0,2	104,8
S22	60	59,00 ± 0,8	98,3
S23	60	69,00 ± 0,7	115,0
S24	60	67,25 ± 0,2	112,1
S25	60	60,45 ± 0,1	100,8
S26	120	119,85 ± 0,1	99,9
S27	60	77,10 ± 0,2	128,5
S28	60	67,80 ± 1,4	113,0
S29	60	64,35 ± 1,9	107,3
S30	60	60,25 ± 0,4	100,4

Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung

Die prozentuale Abweichung des Gehalts der Untersuchungslösungen vom theoretischen Wert wird in Abbildung 33 dargestellt.



**Abbildung 33: Darstellung der Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der KIM**

Weitere statistische Kenngrößen dieser Untersuchung sind in Kapitel 5.3.5.2 aufgeführt.

### 5.3.3.3 Hydrocortison

Insgesamt wurden 30 Hydrocortison-Zubereitungen gesammelt und analysiert. Alle Zubereitungen wurden laut Standardkonzentration in einer nominellen Konzentration von 4 mg/ml (100%) hergestellt.

## ERGEBNISSE

Wie im Methodenteil geschildert, wurden die gemessenen Hydrocortison-Gehalte aufgrund von Wirkstoffabbau während der Applikation auf der Station korrigiert.

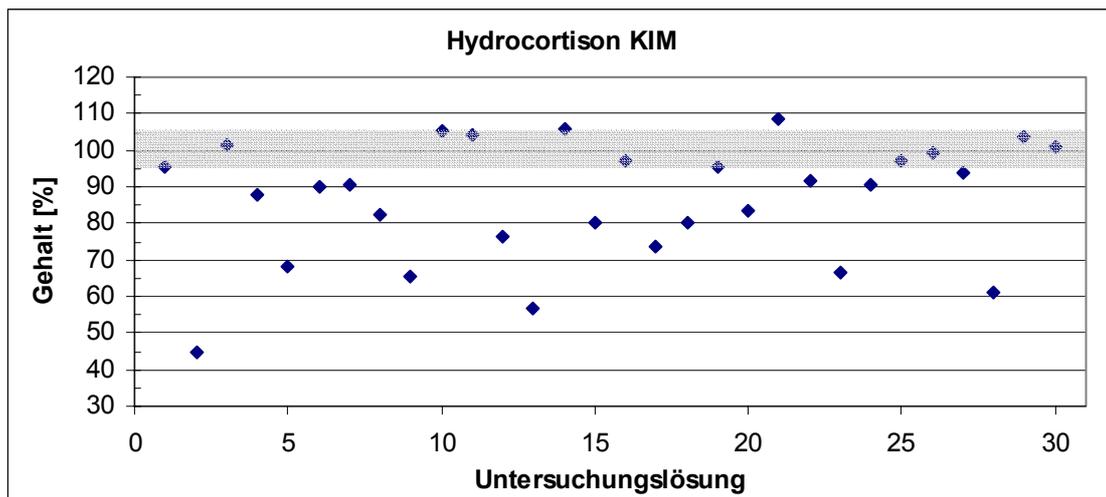
Alle Zubereitungen enthielten den richtigen Wirkstoff. Insgesamt lagen 8 Werte (26,7%) innerhalb der Toleranzgrenze  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert (siehe Tabelle 29). Der niedrigste gemessene Wert (S2) beträgt 44,7 % und der höchste Wert (S21) 108,7% vom nominellen Wert.

**Tabelle 29: Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der KIM**

Nr	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]	Abbau [%]	korrigierter Gehalt [%]	Nr	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]	Abbau [%]	korrigierter Gehalt [%]
S1	3,50 ± 0,2	87,7	7,9	95,6	S16	3,44 ± 0,1	86,1	11,2	97,3
S2	1,56 ± 0,1	38,9	5,8	44,7	S17	2,41 ± 0,2	60,2	13,5	73,7
S3	3,72 ± 0,4	92,9	8,8	101,7	S18	2,58 ± 0,2	64,5	15,5	80,1
S4	3,18 ± 0,3	79,5	8,1	87,6	S19	3,50 ± 0,4	87,6	7,8	95,3
S5	2,32 ± 0,7	57,9	10,2	68,1	S20	3,18 ± 0,2	79,4	4,1	83,5
S6	3,20 ± 0,2	79,9	10,0	89,9	S21	3,91 ± 0,1	97,8	10,9	108,7
S7	3,09 ± 0,2	77,1	13,5	90,6	S22	3,36 ± 0,1	84,1	7,4	91,5
S8	2,77 ± 0,1	69,3	12,8	82,1	S23	2,32 ± 0,9	57,9	8,6	66,4
S9	2,14 ± 0,3	53,5	12,1	65,6	S24	3,34 ± 0,3	83,5	6,9	90,4
S10	4,10 ± 0,2	102,5	2,9	105,4	S25	3,62 ± 1,2	90,6	6,4	96,9
S11	4,00 ± 0,3	100,0	4,1	104,1	S26	3,49 ± 0,1	87,1	11,9	99,0
S12	2,69 ± 0,2	67,3	9,1	76,4	S27	3,32 ± 0,6	83,1	10,6	93,7
S13	1,87 ± 0,4	46,8	10,0	56,8	S28	2,10 ± 0,1	52,6	8,6	61,3
S14	3,70 ± 0,5	92,4	13,6	106,0	S29	3,70 ± 0,4	92,4	11,0	103,4
S15	3,06 ± 0,2	76,6	3,3	79,9	S30	3,67 ± 0,2	91,8	8,9	100,8

**Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung**

Die prozentuale Abweichung des Gehalts der Untersuchungslösungen vom theoretischen Wert wird in Abbildung 34 dargestellt.



**Abbildung 34: Darstellung der Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der KIM**

Weitere statistische Kenngrößen dieser Untersuchung werden in Kapitel 5.3.5.3 aufgeführt.

## ERGEBNISSE

### 5.3.4 Gehaltsanalyse nach maschineller Standardproduktion

#### 5.3.4.1 Amiodaron

Insgesamt wurden 40 Amiodaron-Zubereitungen gesammelt und analysiert. Alle Zubereitungen wurden als Standardkonzentration, d.h. in einer nominellen Konzentration von 21mg/ml (100%), hergestellt. In den HPLC-Chromatogrammen waren keine Verunreinigung oder Abbauprodukte ersichtlich.

Alle 40 Werte (100%) lagen innerhalb der Toleranzgrenze  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert. Der niedrigste gemessene Wert (A25) beträgt 96,9 % und die drei höchsten Werte (A4, A9, A14) betragen 104,8% vom nominellen Wert (siehe Tabelle 30).

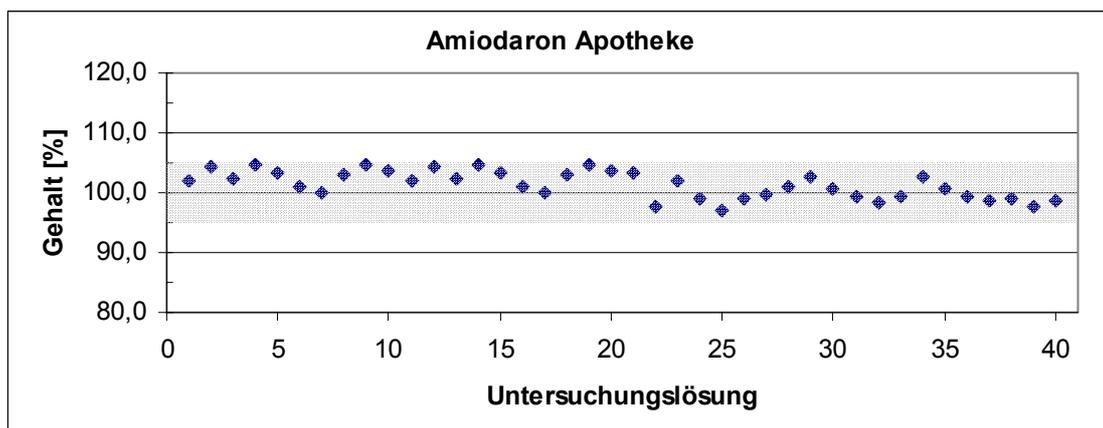
**Tabelle 30: Amiodaron-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke**

Nummer	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]	Nummer	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]
A1	21,43 ± 0,2	101,9	A21	21,67 ± 0,1	103,2
A2	21,92 ± 0,3	104,3	A22	20,50 ± 0,1	97,6
A3	21,50 ± 0,7	102,4	A23	21,42 ± 0,2	102,0
A4	22,01 ± 0,1	104,8	A24	20,80 ± 0,4	99,0
A5	21,74 ± 0,4	103,3	A25	20,34 ± 0,2	96,9
A6	21,21 ± 0,2	101,0	A26	20,77 ± 0,6	98,9
A7	21,00 ± 0,2	100,0	A27	20,95 ± 0,2	99,8
A8	21,62 ± 0,3	102,9	A28	21,20 ± 0,3	101,0
A9	22,00 ± 0,5	104,8	A29	21,58 ± 0,1	102,8
A10	21,82 ± 0,2	103,8	A30	21,15 ± 0,1	100,7
A11	21,42 ± 0,2	101,9	A31	20,87 ± 0,2	99,4
A12	21,93 ± 0,1	104,3	A32	20,64 ± 0,7	98,3
A13	21,49 ± 0,1	102,4	A33	20,89 ± 0,2	99,5
A14	22,00 ± 0,4	104,8	A34	21,58 ± 0,4	102,8
A15	21,74 ± 0,3	103,3	A35	21,15 ± 0,6	100,7
A16	21,21 ± 0,2	101,0	A36	20,87 ± 0,2	99,4
A17	21,00 ± 0,3	100,0	A37	20,70 ± 0,1	98,6
A18	21,62 ± 0,2	102,9	A38	20,79 ± 0,1	99,0
A19	22,00 ± 1,2	104,8	A39	20,54 ± 0,2	97,8
A20	21,82 ± 1,6	103,8	A40	20,71 ± 0,6	98,6

**Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung**

Die prozentuale Abweichung des Gehalts der Untersuchungslösungen vom theoretischen Wert wird in Abbildung 35 dargestellt.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 35: Darstellung der Amiodaron Messwerte in der Apotheke**

Weitere statistische Kenngrößen dieser Untersuchung werden in Kapitel 5.3.5.1 aufgeführt.

### 5.3.4.2 Noradrenalin

Insgesamt wurden 30 Noradrenalin-Zubereitungen gesammelt und analysiert. Es wurden folgende nominelle Konzentrationen hergestellt: 20µg/ml, 60µg/ml, 120µg/ml, 180µg/ml und 86µg/ml (jeweils 100%). In den HPLC-Chromatogrammen waren keine Verunreinigungen oder Abbauprodukte ersichtlich.

Insgesamt lagen 29 Werte (96%) innerhalb der Toleranzgrenze  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert. Ein Wert (A5) mit einem Gehalt von 94,8% vom nominellen Wert übersteigt diese Grenze um 0,2 Prozentpunkte. Der höchste Wert (A7) beträgt 103,8% vom nominellen Wert (siehe Tabelle 31).

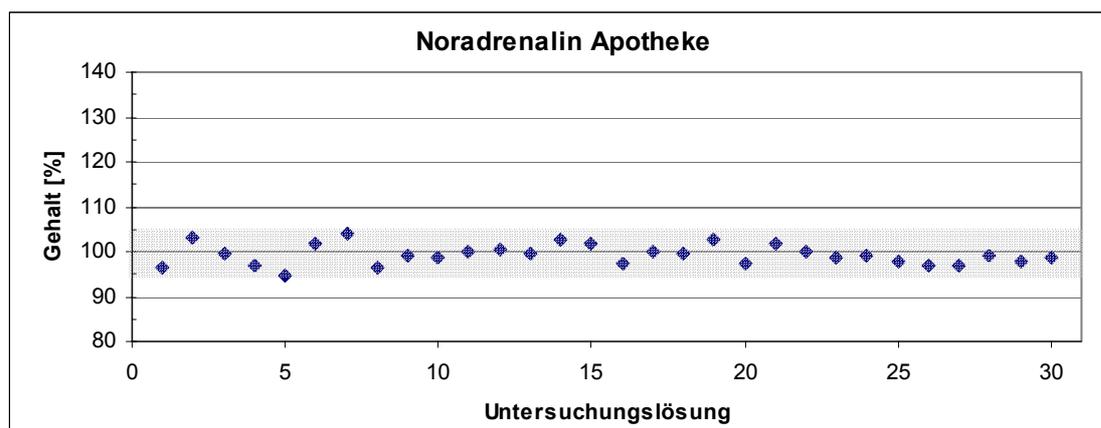
**Tabelle 31: Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke**

Nummer	SOLL [µg/ml]	IST [µg/ml]	IST [%]	Nummer	SOLL [µg/ml]	IST [µg/ml]	IST [%]
A1	20	19,35 ± 0,3	96,5	A16	120	116,80 ± 0,1	97,3
A2	20	20,65 ± 0,1	103,3	A17	120	120,15 ± 0,1	100,1
A3	20	19,90 ± 0,3	99,5	A18	120	119,65 ± 0,3	99,7
A4	60	58,15 ± 0,2	96,8	A19	120	123,35 ± 0,2	102,8
A5	60	56,90 ± 0,2	94,8	A20	120	116,80 ± 0,3	97,3
A6	60	61,05 ± 0,2	101,8	A21	120	122,20 ± 0,6	101,8
A7	60	62,30 ± 0,1	103,8	A22	120	120,15 ± 0,7	100,1
A8	60	57,80 ± 0,7	96,3	A23	180	177,70 ± 0,6	98,7
A9	60	59,55 ± 0,4	99,3	A24	180	178,65 ± 0,3	99,3
A10	60	59,10 ± 0,2	98,5	A25	180	176,25 ± 0,2	97,9
A11	86	85,90 ± 0,3	99,9	A26	180	174,10 ± 0,4	96,7
A12	86	86,90 ± 0,2	100,4	A27	180	174,10 ± 0,2	96,7
A13	120	119,65 ± 0,2	99,7	A28	180	178,65 ± 0,1	99,3
A14	120	123,35 ± 0,1	102,8	A29	180	176,25 ± 0,1	97,9
A15	120	122,20 ± 0,5	101,8	A30	180	177,70 ± 0,3	98,7

**Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung**

## ERGEBNISSE

Die prozentuale Abweichung des Gehalts der Untersuchungslösungen vom theoretischen Wert wird in Abbildung 36 dargestellt.



**Abbildung 36:** Darstellung der Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke  
 Weitere statistische Kenngrößen dieser Untersuchung werden in Kapitel 5.3.5.2 aufgeführt.

### 5.3.4.3 Hydrocortison

Insgesamt wurden 30 Hydrocortison-Zubereitungen gesammelt und analysiert. Alle Zubereitungen wurden als Standardkonzentration, d.h. in einer nominellen Konzentration von 4 mg/ml (100%) hergestellt.

Insgesamt lagen 14 Werte (46,7%) innerhalb der Toleranzgrenze  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert. Der niedrigste gemessene Wert (A4) 90,7 % und der höchste (A11) betragen 113,9% vom nominellen Wert (siehe Tabelle 32).

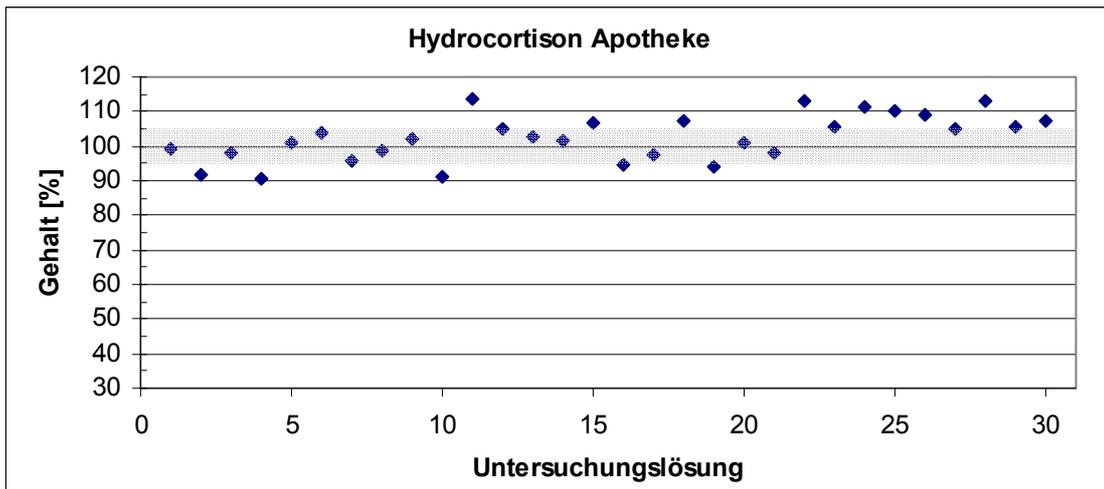
**Tabelle 32:** Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke

Nummer	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]	Nummer	Gehalt [mg/ml]	Gehalt [%]
A1	3,97 ± 0,2	99,3	A16	3,80 ± 0,1	95,0
A2	3,67 ± 0,2	91,8	A17	3,89 ± 0,1	97,2
A3	3,93 ± 0,1	98,4	A18	4,28 ± 0,1	107,1
A4	3,63 ± 0,2	90,7	A19	3,76 ± 0,2	93,9
A5	4,05 ± 1,2	101,2	A20	4,03 ± 0,3	100,7
A6	4,14 ± 0,6	103,6	A21	3,93 ± 0,4	98,2
A7	3,83 ± 0,1	95,7	A22	4,52 ± 0,3	112,9
A8	3,94 ± 0,2	98,5	A23	4,21 ± 0,7	105,4
A9	4,09 ± 0,2	102,3	A24	4,46 ± 0,2	111,6
A10	3,66 ± 0,1	91,4	A25	4,41 ± 0,4	110,3
A11	4,55 ± 0,1	113,9	A26	4,37 ± 0,1	109,3
A12	4,19 ± 0,5	104,7	A27	4,19 ± 0,1	104,7
A13	4,10 ± 0,4	102,5	A28	4,53 ± 0,2	113,3
A14	4,07 ± 0,4	101,7	A29	4,22 ± 0,4	105,6
A15	4,26 ± 0,2	106,5	A30	4,29 ± 0,2	107,2

**Der Gehalt ist dargestellt als arithmetischer Mittelwert ± relative Standardabweichung, berechnet nach jeweils dreifacher Gehaltsbestimmung der Untersuchungslösung**

Die prozentuale Abweichung des Gehalts der Untersuchungslösungen vom theoretischen Wert wird in Abbildung 37 dargestellt.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 37: Darstellung der Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke**  
Weitere statistische Kenngrößen dieser Untersuchung werden in Kapitel 5.3.5.3 aufgeführt.

### 5.3.5 Vergleich der Messwerte FNI, KIM, Apotheke

Zuerst werden die Ergebnisse getrennt nach Wirkstoff Amiodaron, Noradrenalin und Hydrocortison betrachtet. Im Kapitel 5.3.6 werden dann abschließend alle Ergebnisse der Untersuchungslösungen von Station zusammengefasst und mit den Ergebnissen aller Untersuchungslösungen aus der Apotheke verglichen.

#### 5.3.5.1 Amiodaron

Eine Abweichung im Gehalt von  $\leq 5\%$  des deklarierten Wertes liegt im zugelassenen Bereich. Von den in der KIM zubereiteten Standardperfusoren liegen insgesamt 23 (57,5%) Messwerte im zugelassenen Bereich. Zwischen 5% und 10% Abweichung liegen 15 (37,5%) Messwerte, und einen Fehler  $> 10\%$  zeigen 2 (5%) Messwerte.

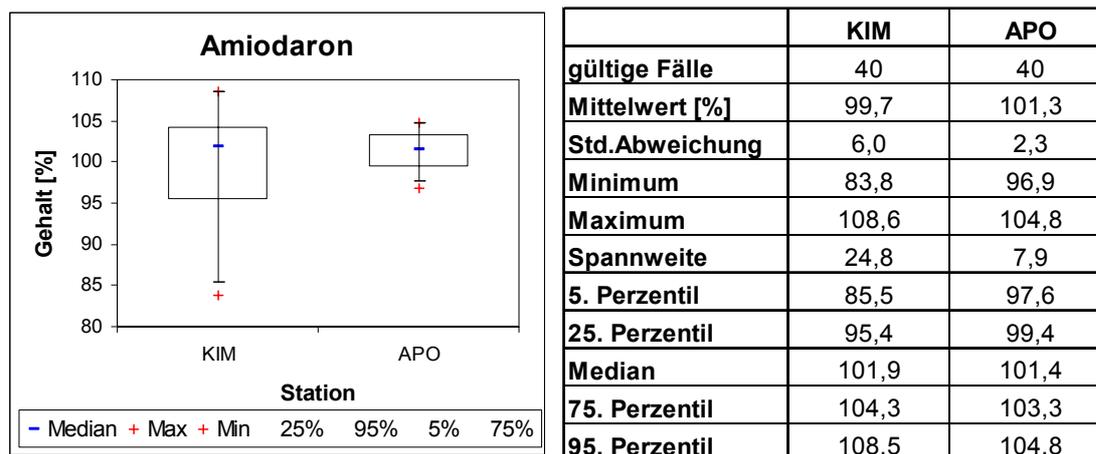
Alle Zubereitungen aus der Apotheke liegen mit einer Gehalts-Abweichung  $\leq 5\%$  des deklarierten Wertes im zugelassenen Bereich (siehe Tabelle 33).

**Tabelle 33: Abweichung vom deklarierten Amiodaron-Gehalt**

Fehler	KIM [%]	APO [%]
$x \leq 5\%$	57,5	100,0
$5\% < x \leq 10\%$	37,5	0,0
$x > 10\%$	5,0	0,0

Der Mittelwert der Amiodaron-Gehalte aller Zubereitungen aus der KIM beträgt 99,7%, die Standardabweichung 6%. Der Mittelwert der Amiodaron-Gehalte aller Zubereitungen aus der Apotheke liegt bei 101,3%, die Standardabweichung bei 2,3%.

## ERGEBNISSE



**Abbildung/Tabelle 38: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Amiodaron von KIM und Apotheke im Vergleich**

Der weitere Vergleich von statistischen Kennzahlen wie Minimum, Maximum, Spannweite, 5., 25., 75., und 95. Perzentil verdeutlicht, dass bei der maschinellen Produktion von Amiodaron in der Apotheke geringere Gehalts-Schwankungen auftraten als bei der manuellen Produktion auf der Station (siehe Abbildung/Tabelle 38).

### 5.3.5.2 Noradrenalin

Von den in der FNI zubereiteten Standardperfusoren liegen insgesamt 14 (93,3%) Messwerte im zugelassenen Bereich. Einen Fehler > 5% zeigt nur ein Messwert (6,7%).

**Tabelle 34: Abweichung vom deklarierten Noradrenalin-Gehalt**

Fehler	FNI [%]	KIM [%]	APO [%]
<b><math>x \leq 5\%</math></b>	93,3	50,0	96,7
<b><math>5\% &lt; x \leq 10\%</math></b>	6,7	30,0	3,3
<b><math>x &gt; 10\%</math></b>	0,0	20,0	0,0

Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung von Untersuchungslösungen aus der KIM stellten sich folgendermaßen dar: In den zugelassenen Grenzen  $\leq 5\%$  des deklarierten Wertes liegen 15 (50%) der Werte, zwischen 5% und 10% liegen 10 (33,3%) und einen Fehler > 10% zeigten 5 (17,7%) der Werte.

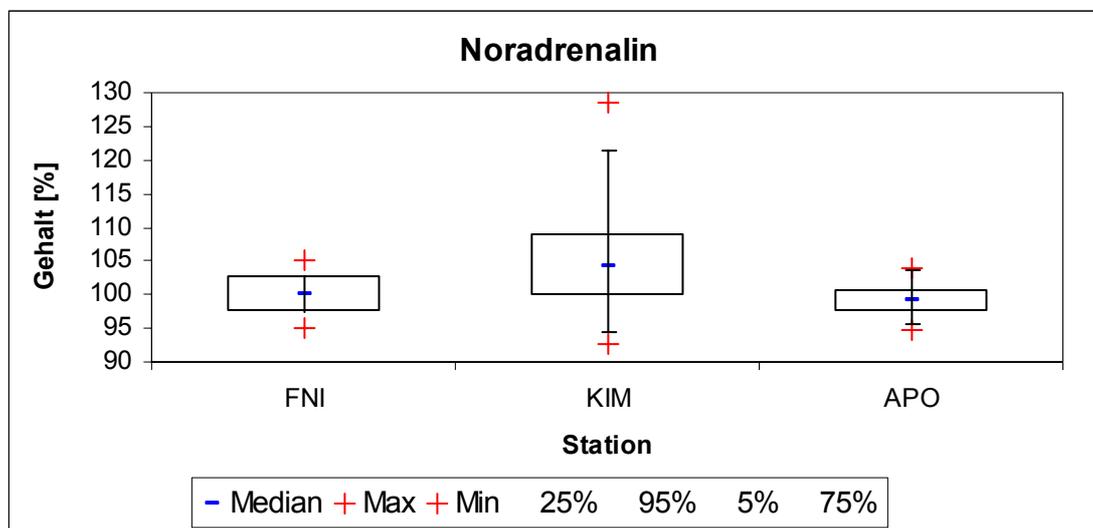
Von den Ergebnissen der Gehaltsbestimmung von Zubereitungen aus der Apotheke liegen 29 (96,7%) Messwerte in der zugelassenen Grenze  $\leq 5\%$  des deklarierten Gehalts. Einen Fehler > 5% zeigte nur ein (3,3%) Messwert (siehe Tabelle 34).

## ERGEBNISSE

**Tabelle 35: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Noradrenalin von FNI, KIM und Apotheke im Vergleich**

	FNI	KIM	APO
<b>gültige Fälle</b>	15	30	30
<b>Mittelwert [%]</b>	99,9	104,7	99,3
<b>Std.Abweichung</b>	3,0	7,4	2,3
<b>Minimum</b>	95,1	92,8	94,8
<b>Maximum</b>	105,2	128,5	103,8
<b>Spannweite</b>	10,1	35,7	9,0
<b>5. Perzentil</b>	---	94,5	95,6
<b>25. Perzentil</b>	97,3	99,9	97,3
<b>Median</b>	100,1	104,4	99,3
<b>75. Perzentil</b>	102,8	109,1	100,8
<b>95. Perzentil</b>	---	121,5	103,5

Die Gehalte der Untersuchungslösungen aus der KIM zeigen die größten Abweichungen: Der Mittelwert beträgt 104,7%, die Standardabweichung 7,4%. Exakte Gehalte liefern die Zubereitungen der FNI: Der Mittelwert der Zubereitungen aus der FNI beträgt 99,9%, die Standardabweichung 3% (siehe Tabelle 35). Der Mittelwert von den in der Apotheke zubereiteten Untersuchungslösungen liegt mit 99,3% etwas niedriger als der Mittelwert von den in der FNI zubereiteten Untersuchungslösungen, dafür ist aber die Standardabweichung der Messwerte von Zubereitungen aus der Apotheke mit 2,3% etwas geringer.



**Abbildung 39: Noradrenalin Messergebnisse**

Der weitere Vergleich von statistischen Kennzahlen wie Minimum, Maximum, Spannweite, 5., 25., 75., und 95. Perzentil verdeutlicht, dass bei der maschinellen Produktion von Noradrenalin in der Apotheke geringere Gehalts-Schwankungen auftraten als bei der manuellen Produktion auf der Station (siehe Tabelle 35 und Abbildung 39).

## ERGEBNISSE

### 5.3.5.3 Hydrocortison

Von den in der KIM zubereiteten Standardperfusoren liegen insgesamt 9 (30%) Messwerte im zugelassenen Bereich. Zwischen 5% und 10% Abweichung liegen 7 (23,3%), zwischen 10% und 30% liegen 8 (26,7%) und zwischen 30% und 50% liegen 5 (16,7%) der Messwerte. Einen Fehler > 50% zeigt ein (3,3%) Messwert (siehe Tabelle 36).

**Tabelle 36: Abweichung vom deklarierten Hydrocortison-Gehalt**

Fehler	KIM [%] Messwerte	KIM [%] korrigiert	APO [%]
$x \leq 5\%$	10,0	30,0	46,7
$5\% < x \leq 10\%$	16,7	23,3	36,6
$10\% < x \leq 30\%$	40,0	26,7	16,7
$30\% < x \leq 50\%$	26,7	16,7	0,0
$x > 50\%$	6,6	3,3	0,0

Die Ergebnisse der quantitativen Analyse von Untersuchungslösungen aus der Apotheke stellten sich folgendermaßen dar: in dem zugelassenen Bereich  $\leq 5\%$  des deklarierten Wertes liegen 14 (46,75%) Messwerte, zwischen 5% und 10% liegen 11 (36,6%) und einen Fehler > 10% zeigen 5 (16,7%) Messwerte.

**Tabelle 37: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Hydrocortison der KIM und der Apotheke**

	KIM Messwerte	KIM korrigiert	APO
<b>gültige Fälle</b>	30	30	30
<b>Mittelwert [%]</b>	77,4	86,6	102,5
<b>Std.Abweichung</b>	16,8	16,3	6,6
<b>Minimum</b>	38,9	44,7	90,7
<b>Maximum</b>	102,5	108,7	113,9
<b>Spannweite</b>	63,6	64,0	23,2
<b>5. Perzentil</b>	43,2	51,4	91,1
<b>25. Perzentil</b>	63,4	75,7	98,0
<b>Median</b>	81,5	90,5	102,4
<b>75. Perzentil</b>	90,9	99,5	107,1
<b>95. Perzentil</b>	101,1	107,2	113,6

Der Mittelwert der Hydrocortison-Gehalte aller Zubereitungen aus der KIM beträgt 99,7%, die Standardabweichung 6%. Der Mittelwert der Amiodaron-Gehalte aller Zubereitungen aus der Apotheke liegt bei 101,3%, die Standardabweichung bei 2,3%.

Der Mittelwert der Hydrocortison-Gehalte aller Zubereitungen aus der KIM beträgt  $77,4 \pm 16,8\%$ . Der korrigierte Mittelwert liegt knapp 10% höher, er beträgt 86,6%, die Standardabweichung 16,3%. Der Mittelwert der Hydrocortison-Gehalte aller Zubereitungen aus der Apotheke liegt mit 102,5% deutlich näher an dem zu erwartenden Wert, die Standardabweichung beträgt 6,6% (siehe Tabelle 37).

## ERGEBNISSE

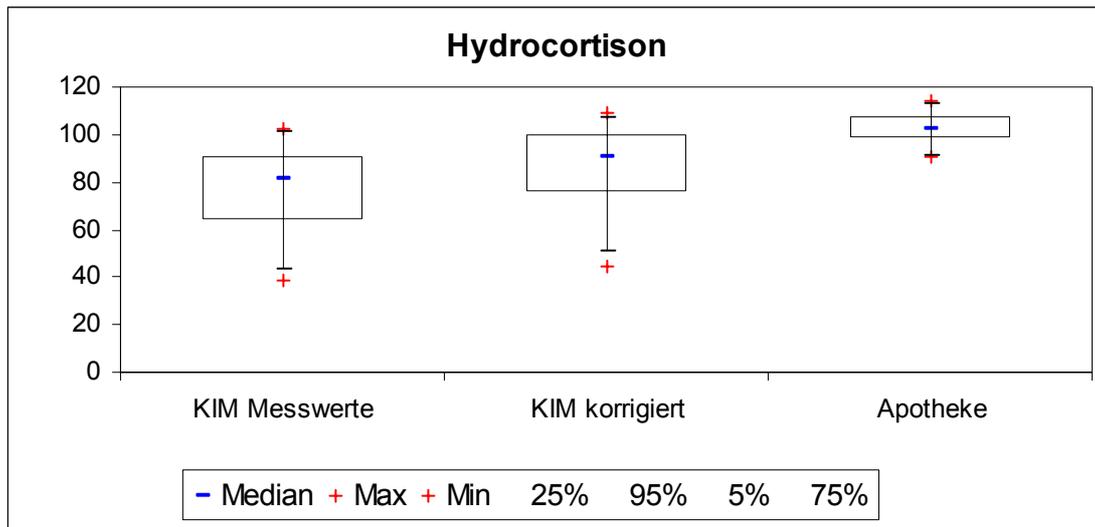


Abbildung 40: Hydrocortison Messergebnisse

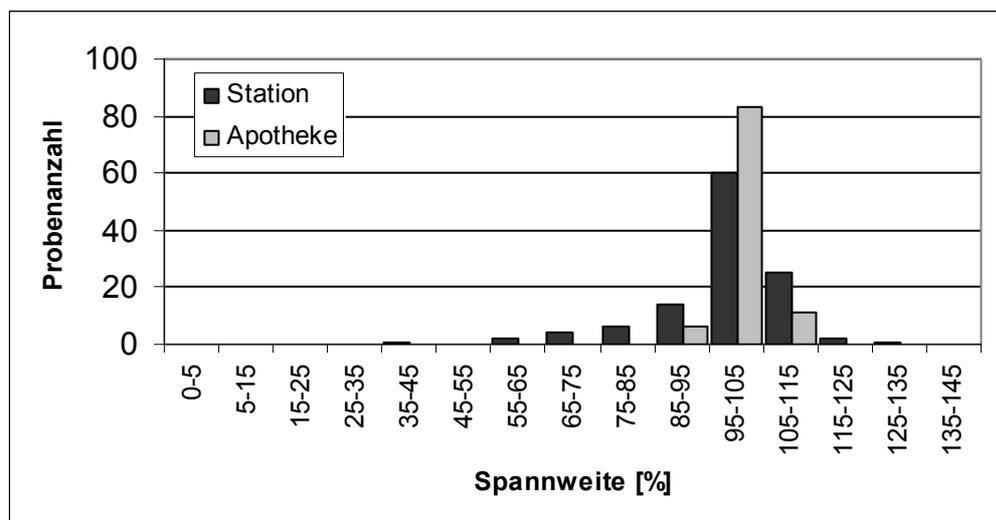
Der weitere Vergleich von statistischen Kennzahlen wie Minimum, Maximum, Spannweite, 5., 25., 75., und 95. Perzentil verdeutlicht, dass bei der maschinellen Produktion von Hydrocortison in der Apotheke geringere Gehalts-Schwankungen auftraten als bei der manuellen Produktion auf der Station (siehe Tabelle 37 und Abbildung 40).

### 5.3.6 Zusammenfassung

Insgesamt wurden von Station 115 Zubereitungen gemessen und mit 100 Zubereitungen aus der Apotheke verglichen. Für die Zusammenfassung wurden die korrigierten Hydrocortisonmesswerte herangezogen.

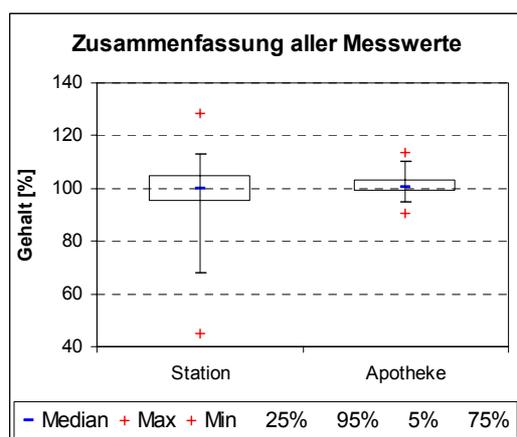
Im Bereich der zugelassenen Abweichung von  $\leq 5\%$  vom deklarierten Wert befinden sich 60 (52%) Standardperfusoren, die manuell auf der Station zubereiteten wurden und 83 (83%) Standardperfusoren, die maschinell in der Apotheke zubereiteten wurden. Eine Abweichung zwischen 5% und 15% vom deklarierten Wert zeigen 39 (34%) der auf der Station und 17 (17%) der in der Apotheke zubereiteten Untersuchungslösungen. Größere Abweichungen vom deklarierten Wert von Station sind in Abbildung 41 ersichtlich.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 41: Vergleich der Dosisabweichung von Station und Apotheke**

Der Mittelwert des Gehaltes der Zubereitungen auf Station beträgt 97,8%, die Standardabweichung 12,1%. Der Mittelwert des Gehalts der Zubereitungen aus der Apotheke liegt mit 101,1% näher am theoretischen Wert, die Standardabweichung beträgt 4,3%.



	Station	Apotheke
<b>gültige Fälle</b>	115	100
<b>Mittelwert [%]</b>	97,8	101,1
<b>Std.Abweichung</b>	12,1	4,3
<b>Minimum</b>	44,7	90,7
<b>Maximum</b>	128,5	113,9
<b>Spannweite</b>	83,8	23,2
<b>5. Perzentil</b>	67,8	94,8
<b>25. Perzentil</b>	95,2	98,5
<b>Median</b>	100,1	100,7
<b>75. Perzentil</b>	104,8	103,3
<b>95. Perzentil</b>	113,2	110,3

**Abbildung/Tabelle 42: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Hydrocortison von tatsächlichen und korrigierten Werten der KIM und der Apotheke**

Der niedrigste Messwert von auf der Station hergestellten Standardperfusor liegt bei 44,7%, der höchste Messwert bei 128,5%. Der niedrigste Messwert von in der Apotheke hergestellten Standardperfusor liegt bei 90,7%, der höchste Messwert bei 113,9%. Der weitere Vergleich von statistischen Kennzahlen wie Minimum, Maximum, Spannweite, 5., 25., 75., und 95. Perzentil verdeutlicht, dass bei der maschinellen Produktion von Hydrocortison in der Apotheke geringere Gehaltschwankungen auftraten als bei der manuellen Produktion auf der Station (siehe Abbildung/Tabelle 42).

## 5.4 Das Versorgungskonzept für die KIM

### 5.4.1 Wirtschaftliche Aspekte

Die Auswertung der aktuellen Verbrauchsstatistik (CoMeSa-Daten) der KIM aus dem Gesamtjahr 2007 ergab eine Gesamtmenge von maximal 136.069 Perfusoren, die als Standardperfusoren in der KIM im Jahr 2007 von der Pflege hergestellt und verabreicht wurden. Bei 81 Betten mit einer Auslastungsrate von 88% wurden pro Tag im Durchschnitt 71 Patienten behandelt. Von der Pflege wurden pro Tag also 372 Standardperfusoren oder 5 pro Intensivpatient hergestellt. Sollten künftig alle benötigten Standardzubereitungen in der Apotheke hergestellt werden, so würden bei 250 Arbeitstagen im Jahr täglich 540 Perfusoren in 5,4 Chargen produziert werden. Eine Gesamtübersicht der Jahressummen aller Wirkstoffe der Standardperfusoren-Liste befindet sich in Anhang Q.

Die manuelle Herstellung eines Standardperfusors auf Station dauerte für eine verdünnte Lösung 5 min und kostete € 1,85. Die Zubereitung einer unverdünnten Lösung nahm weniger Zeit in Anspruch, da sie lediglich aus dem Herstellergefäß in den Perfusor aufgezogen werden musste. Diese Herstellung dauerte auf Station 2,70 min pro Zubereitung und kostete € 1,00.

Die maschinelle Herstellung eines Standardperfusors mit einer verdünnten Lösung würde in der Apotheke nur halb so lange dauern wie auf Station. Dort würde sie nämlich 2,08 min dauern und € 1,15 kosten. Die Herstellung einer unverdünnten Lösung in der Apotheke würde 1,58 min dauern und € 0,80 kosten (siehe Tabelle 38).

**Tabelle 38: Vergleich Dauer und Personalkosten je Zubereitung von Station und Apotheke**

	Dauer je Zubereitung [min]		Personalkosten je Zubereitung [€]	
	Station (Ist-Prozess)	Apotheke (Soll-Prozess)	Station (Ist-Prozess)	Apotheke (Soll-Prozess)
<b>verdünnte Lösung</b>	5,00	2,08	1,85	1,15
<b>unverdünnte Lösung</b>	2,70	1,58	1,00	0,80

Der qualitätssichernde Schritt, die Produktion der Bulklösung, müsste in der Apotheke nach dem „Vier-Augen-Prinzip“ erfolgen. Für diesen Schritt werden zwei PTAs benötigt. Alle weiteren Schritte könnten von einer Person durchgeführt werden. Ein gesamter Herstellvorgang von 100 verdünnten Standardperfusoren würde demnach ca. 3,5 Stunden, von 100 unverdünnten Standardperfusoren ca. 2,6 Stunden dauern. Die Spritzenpumpe wäre dabei bei beiden Vorgängen lediglich 25 Minuten in Betrieb, die restliche Zeit würde für Vor- und Nachbereitungstätigkeiten des Produktionsvorganges benötigt werden (siehe Anhang R).

## ERGEBNISSE

Sollten mengenmäßig alle Standardperfusoren in der Apotheke produziert werden, die die in Kapitel 5.4.3 geforderten Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 41 und Tabelle 42), so müssten in der Apotheke täglich 3,6 Produktionsvorgänge von je 100 Zubereitungen gestartet werden. Die dafür erforderliche Prozesszeit würde 10 Stunden pro Tag betragen. Für die Bulkproduktion als qualitätssichernden Schritt müssten 2 PTAs parallel in Anspruch genommen werden. Demnach ist die effektive Arbeitszeit einer PTA länger als die eigentliche Prozesszeit, sie würde 13 Stunden in Anspruch nehmen. Diese Gesamtzeit entspricht ca. 2 PTA-Vollzeitstellen. Die erforderliche Arbeitszeit eines Apothekers für Prüfung und Freigabe der Chargen würde pro Tag mit 37 Minuten (0,61 h) berechnet werden (siehe Tabelle 39).

**Tabelle 39: Produktionsmengen, Zeitmanagement und Personalplanung**

	Verdünnte Zubereitung	Unverdünnte Zubereitung	Summe
<b>Gesamtmenge Perfusoren/Jahr [Stück]</b>	16789	73739	90528
<b>Produktionsvorgänge Apotheke/Jahr</b>	168,00	738,00	906,00
<b>Produktionsvorgänge Apotheke/Tag</b>	0,70	2,90	3,60
<b>Dauer/Produktionsvorgang [h]</b>	3,50	2,60	6,10
<b>Dauer Produktionsvorgänge/Jahr [h]</b>	588,00	1918,80	2506,80
<b>Dauer Produktionsvorgänge/Tag [h]</b>	2,35	7,68	10,03
<b>PTA Arbeitszeit/Produktionsvorgang [h]</b>	4,90	3,30	8,20
<b>PTA Arbeitszeit/Tag [h]</b>	3,43	9,57	13,00
<b>Apotheker Arbeitszeit/Produktionsvorgang [h]</b>	0,17	0,17	0,34
<b>Apotheker Arbeitszeit/Tag [h]</b>	0,12	0,49	0,61

Für die Berechnung werden 250 Arbeitstage/Jahr angenommen, PTA-/Apothekerarbeitszeit werden aus den aktuellen Lohnkostentabellen mit € 22,00/h bzw. € 39,00/h berechnet.

Auf Basis der in Tabelle 41 und Tabelle 42 angegebenen Gesamtmengen wurden in Tabelle 40 die Gesamtkosten gegenübergestellt, um eine Investitionsentscheidung treffen zu können.

**Tabelle 40: Investitionskostenrechnung (Kostenvergleichsrechnung)**

	Ist-Prozess	Soll-Prozess
<b>Investitionskosten:</b>		
Anschaffung Spritzenpumpe	-	60.000,00 €
Inbetriebnahme (Validierung)	-	6.000,00 €
<i>kalk. Zinsen</i>		8%
<i>Abschreibungsdauer (Jahre)</i>		10

<b>aufwandsgleiche Betriebskosten/Jahr:</b>		
Zubereitungen verdünnte Lösung (16.789)	31.059,65 €	19.354,36 €
Zubereitungen unverdünnte Lösung (73.739)	73.665,26 €	59.087,06 €
Wartungsvertrag		4.950,00 €

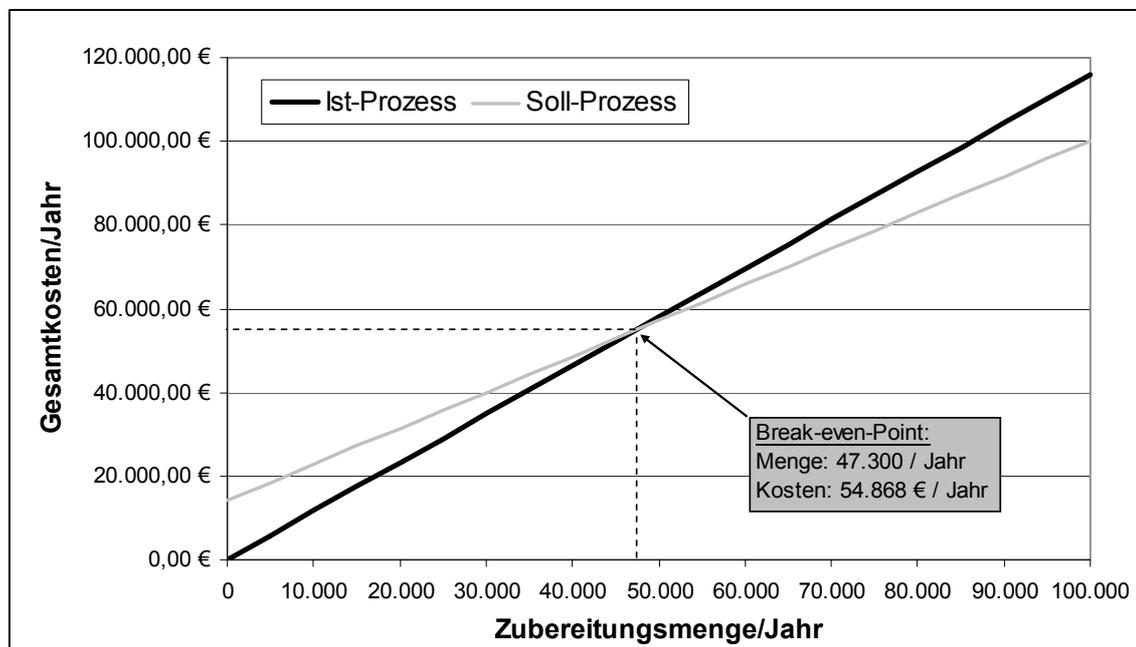
aufwandsgleiche Betriebskosten	104.724,91 €	83.391,42 €
+ kalk. Abschreibung	-	6.600,00 €
+ kalk. Zinsen	-	2.640,00 €
<b>= Gesamtkosten/Jahr</b>	<b>104.724,91 €</b>	<b>92.631,42 €</b>

Quelle: kalk. Zinsen [Baehr, 2008], Anschaffungskosten/Abschreibungsdauer/ Wartungsvertrag [Kieviet, 2008], Validierung der Maschine: vier Wochen Arbeitszeit eines Apothekers in Vollzeitstellung (38,5h/Woche)

## ERGEBNISSE

Die Produktion von applikationsfertigen Standardperfusoren in der Apotheke würde mit € 92.631 pro Jahr mindestens € 12.093 (12%) weniger kosten, als die Herstellung auf der Station.

In einem zweiten Schritt wurde der Break-Even-Point ermittelt.



**Abbildung 43: Break-even-Analyse**

Dieser Punkt ist abhängig vom Anteil der verdünnten und unverdünnten Lösungen, da unterschiedlich hohe Prozesszeiten und damit Kosten anfallen. Es wurde der in Tabelle 41 und Tabelle 42 ermittelte Anteil an verdünnten und unverdünnten Zubereitungen unterstellt und ein entsprechend anteiliger Personalkostensatz je Zubereitung herangezogen. Dieser beträgt für die Station € 1,16/Zubereitung, für die Apotheke € 0,86/Zubereitung. Damit ergibt sich die in Abbildung 43 ausgewiesene kritische Menge von 47.300 Zubereitungen pro Jahr; das entspricht 1,9 Produktionsvorgängen à 100 Zubereitungen pro Tag. Diese Menge muss mindestens gegeben sein, um einen wirtschaftlichen Betrieb der Maschine sicherzustellen.

### 5.4.2 Inbetriebnahme der Spritzenpumpe

Für eine wirtschaftliche Chargenproduktion in der Apotheke muss der Abfüllvorgang automatisiert erfolgen. Durch die Validierung der Spritzenpumpe und des Abfüllvorgangs in der Sterilabteilung der Apotheke wird die pharmazeutische Qualität der Produkte sichergestellt. Bei der Validierung sollten mindestens folgende Prüfungen erfolgen:

- Richtigkeit und Gleichmäßigkeit der Befüllung: Gewichtsvergleich von befüllten Perfusoren mit Tara einer Leerspritze
- Dichtigkeit der Spritzen: manueller Drucktest

## ERGEBNISSE

- nicht sichtbare Partikel: Untersuchung nach Ph. Eur. 2.9.19
- sichtbare Partikel: visuelle Untersuchung Ph. Eur. 2.9.20
- Endotoxin-Gehalt: Limulus-Amöbocyten-Lysat-Test nach Ph. Eur. 2.6.8.
- Mikrobiologische Qualität nach Ph. Eur. 2.6.1: Nährmedienbefüllung zur Prozesssimulation, z.B. Caso-Boullion und Thioglycolat-Medium

Nach Validierung des Herstellungsverfahrens muss jeder Herstellungsvorgang protokolliert (§8 ApoBetrO) und durch Inprozesskontrollen, Prüfung und Freigabe jeder Charge und mikrobiologisches Monitoring gesichert werden. Diese Kosten wurden bereits in der Prozesskostenrechnung berücksichtigt.

### 5.4.3 Wirkstoffe

Wirkstoffe, für die eine wirtschaftliche Herstellung in Chargen á 100 Einheiten in der Apotheke infrage kommt, müssen folgende drei Bedingungen erfüllen:

1. Der Bedarf des jeweiligen Wirkstoffes muss mindestens so hoch sein, dass innerhalb der Haltbarkeit die Chargengröße von 100 Einheiten produziert und appliziert werden kann. Entsprechend kann der Bedarf durch eine lange Haltbarkeit des Wirkstoffes kleiner sein.
2. PVC-Verträglichkeit des Wirkstoffes. Derzeit ist kein anderer Schlauchtyp zur Abfüllung der Spritzen aus der Bulklösung verfügbar.
3. Große Volumina des Fertigarzneimittels, damit die Produktion der Bulklösung dem Personal in der Apotheke zugemutet werden kann.

Anhand dieser Kriterien konnten derzeit drei verdünnte und fünf unverdünnte Wirkstoffe ermittelt werden. Durch eine Produktion dieser Wirkstoffe könnten 16.789 (12%) aller verdünnten und 73.739 (54%) aller unverdünnten Standardperfusoren in der Apotheke hergestellt, zwischengelagert und auf Abruf auf die KIM geliefert werden. Die Wirkstoffe mit jeweiligen Jahressummen sind in Tabelle 41 und Tabelle 42 angegeben.

**Tabelle 41: Mögliche verdünnte Standardzubereitungen aus der Apotheke**

Wirkstoff	Konzentration	Lösungsmittel	Haltbarkeit	Menge 2007
Furosemid	5 mg/ml	NaCl 0,9%	84 Tage	2.912
Heparin	5.000 I.E./ml	NaCl 0,9%	14 Tage	600
Heparin	20.000 I.E./ml	NaCl 0,9%	14 Tage	2.315
Sufentanil	15 µg/ml	NaCl 0,9%	21 Tage	9.467
Sufentanil	5 µg/ml	NaCl 0,9%	21 Tage	1.495
			Gesamt	16.789 12%

## ERGEBNISSE

**Tabelle 42: Mögliche unverdünnte Standardzubereitungen aus der Apotheke**

Wirkstoff	Konzentration	Haltbarkeit	Menge 2007
Kaliumchlorid	1 mmol/ml	28 Tage	39.066
Glutamin	200 mg/ml	28 Tage	2.479
Midazolam	1 mg/ml	28 Tage	7.090
Nimodipin	0,2 mg/ml	28 Tage	3.554
Propofol 2%	20 mg/ml	28 Tage	21.550
		Gesamt	73.739 54%

Physikalisch-chemische Haltbarkeitsdaten des entsprechenden Wirkstoffes im richtigen Lösungsmittel gleicher bis annähernd gleicher Konzentration, getestet in Polypropylen- oder Polyethylenspritzen, sind nach der Literaturrecherche und eigenen Untersuchungen von 16 Wirkstoffen bekannt (siehe Kapitel 5.1.2). Allerdings ist für eine Produktion von Standardperfusoren in der Apotheke eine Haltbarkeit von mindestens 10 Tagen erforderlich. Deswegen kommen die Wirkstoffe Acetylcystein, Drotrecogin, Fentanyl und Theophyllin aufgrund der Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung von wenigen Stunden nicht infrage. Lediglich 10 Wirkstoffe weisen entsprechend lange Haltbarkeiten auf: Es handelt sich um Amiodaron, Fentanyl, Furosemid, Glutamin, Heparin, Midazolam, Morphin, Nimodipin, Propofol 2%, Sufentanil und Verapamil.

Von Wirkstoffen wie Amiodaron, Drotrecogin, Enalapril, Fentanyl, Lorazepam, Metoprolol, Hydrocortison und Urapidil sind für eine Chargenproduktion in der Apotheke keine geeigneten Fertigarzneimittel erhältlich, die eine wirtschaftliche Produktion ermöglichen. Für Lorazepam und Metoprolol z.B. müssen auf der Station je 10 Ampullen manuell aufgezogen und mit Lösungsmittel verdünnt werden, um die jeweiligen Standardkonzentrationen zu erreichen. Für einen Herstellung von 5 l Bulklösung in der Apotheke müssten dem entsprechend 1.000 Ampullen manuell aufgezogen und weiter verdünnt werden. Je mehr Ampullen pro Standardkonzentration von 50 ml benötigt werden, umso länger dauert die Zubereitung und höher ist das Risiko eines Zubereitungsfehlers, da sich systematische Fehler addieren.

Die häufigsten Verordnungen von Dauerinfusionen in der KIM sind Propofol 2%, KCl, Insulin, Sufentanil, Noradrenalin, Nimodipin, Furosemid, Glutamin und Heparin (siehe Anhang Q). Von diesen Wirkstoffen könnten in der Apotheke große und wirtschaftliche Chargen hergestellt werden.

Im Anhang H sind Argumente für und gegen die Herstellung aller 40 Wirkstoffe in der Apotheke auf einen Blick aufgeführt.

### 5.4.4 Verteilung der applikationsfertigen Standardperfusoren

Nach Produktion in der Apotheke sollten alle Standardperfusoren im Kühlschrank gelagert werden, um den Wirkstoffabbau zu verzögern und Keimwachstum zu verhindern. Die hauptsächliche Lagerung der Standardperfusoren sollte in der Apotheke erfolgen, da in einer Apotheke nicht nur Kühlschränke zur Lagerung genutzt werden, sondern geräumige Kühlräume vorhanden sind, die mehr Lagerkapazität bieten.

Soll die Arzneimittelversorgung mittels Unit-Dose System erfolgen, kann in der zugehörigen Verschreibungssoftware ATC-Host für jeden Standardperfusor ein Materialstamm angelegt werden. So kann der Arzt bei der Verschreibung die Standardperfusoren für jeden Patienten an- und absetzen, genauso, wie die orale Medikation. Die ärztliche Verschreibung wird täglich vom Apotheker geprüft und freigegeben. Ferner ist es möglich, bei der Kommissionierung in der Apotheke aus dem Verschreibungssystem zu ersehen, welcher Patient mit welchem Standardperfusor therapiert wird. Durch das „vier-Augen-Prinzip“ von Arzt und Apotheker steigt die Arzneimittelsicherheit.

Durch die patientenindividuelle Anforderung über die Verschreibungssoftware kann nicht nur die Arzneimittelsicherheit erhöht werden, sondern auch der unnötige Verwurf der Zubereitungen verringert werden: Bei der patientenindividuellen Anforderung werden kleine Mengen angefordert, die umgehend appliziert werden. Durch die kurze Lagerzeit von Zubereitungen auf der Station ist das Risiko versehentlich das Haltbarkeitsdatum zu überschreiten klein. Die Lieferung von in der Apotheke produzierten applikationsfertigen Perfusoren auf die Station erfolgt täglich.

Die Versorgung der Station mit parenteralen Standardzubereitungen aus der Apotheke kann anstelle der Unit-Dose-Versorgung auch mittels traditioneller Versorgung erfolgen. Die Anforderung von Station erfolgt mittels Fax oder online. Eine patientenindividuelle Bestellung ist bei dieser Versorgungsform nicht nötig, denn die Standards können jedem Patienten verabreicht werden, müssen nur individuell über die Laufzeit dosiert werden. Die Apotheke hat derzeit keine Daten, um die ärztliche Verschreibung zu kontrollieren. Somit kann eine Bestellung von Station für mehrere Tage erfolgen. Eine Musteranforderung für die KIM ist in Anhang J angefügt. Die Station ist für die richtige Bestellmenge und die Kontrolle der Haltbarkeitsdaten der auf Station gelagerten Zubereitungen verantwortlich. Diese Versorgungsstrategie bietet weniger Arzneimittelsicherheit als die Anforderung und Kontrolle der ärztlichen Verschreibung über das Unit-Dose System.

## ERGEBNISSE

---

Unabhängig davon ob die Standardperfusoren mittels Unit-Dose System oder auf traditionellem Weg angefordert worden werden, müssen nach Liefereingang die Standardperfusoren auf Station wieder im Kühlschrank gelagert werden. Zur angegebenen Zeit wird die Spritze aus dem Kühlschrank entnommen, eine Infusionsleitung konnektiert und die Dauerinfusion in die Spritzenpumpe eingespannt. Die tatsächliche Startzeit der Infusion muss auf dem Etikett vermerkt werden, um sicherzustellen, dass die Zubereitung nach 24 Stunden gewechselt wird. In Anhang I ist der Soll-Prozess für die künftige Versorgung der Intensivstationen des UKE für erwachsenen Patienten mit applikationsfertigen Standardperfusoren aus der Apotheke graphisch dargestellt.

Eine Wochenendversorgung der therapiebedürftigen Patienten kann freitags erfolgen; die Haltbarkeiten der Lösungen lassen dies zu. Je nach Kühlkapazität auf der Station und nach Anzahl der Verordnungen kann ein kleiner Vorrat von Standardperfusoren in einem zentralen Kühlschrank gelagert werden, auf den alle Stationen Zugriff haben (ähnlich wie bei einem Notfalllager). Dieser Vorrat kann bei der Neuaufnahme oder der Verlegung von Patienten am Wochenende genutzt werden. Die patientenindividuelle Abrechnung der Standards erfolgt analog zum Notfalllager einer Intensivstation: Bei einer Entnahme aus dem Stationskühlschrank für Notfälle muss die Abrechnung im Nachhinein erfolgen.

Die Lieferung von der Apotheke auf die Station kann über normale Transportkisten erfolgen. Verfügt das Krankenhaus über ein Rohrpostsystem, können eilige Arzneimittellieferungen, die außer der Reihe erforderlich werden, zusätzlich über das Rohrpostsystem auf die Station geliefert werden. Ein applikationsfertiger Perfusor ist nicht zerbrechlich oder mit gefährlichem Inhalt gefüllt (wie z.B. Zytostatika), so dass ein Transport über die Rohrpost kein Risiko birgt.

Abschließend ist festzuhalten, dass es auf einer Intensivstation unerlässlich ist, alle Wirkstoffe in geringen Mengen auch als Fertigarzneimittel vorrätig zu halten, so dass eine schnelle Reaktion auf eine Notfalleinlieferung eines Intensivpatienten oder eine Abweichung von der Standarddosis möglich und gewährleistet sind. Die Verschreibungsfreiheit des Arztes darf durch standardisierte Konzentrationen auf keinen Fall angetastet werden.

# 6 DISKUSSION

## 6.1 Standardperfusorliste der KIM

Anfang 2009 soll der Neubau des UKE zum modernsten Klinikum Europas fertig gestellt sein. Im Fokus des Klinikums steht der Patient mit einer optimalen Versorgung. Inbegriffen in dieser Forderung ist die sichere und wirtschaftliche Arzneimitteltherapie. Der Apotheker sollte als Fachmann für Arzneimittel seine profunden Kenntnisse im Bereich der Galenik, Pharmakologie und der Qualitätssicherung einsetzen, um eine sichere Arzneimitteltherapie im Krankenhaus zu gewährleisten.

Für orale Arzneiformen bildet die Unit-Dose-Arzneimittelversorgung mit patientenbezogenen Units eine hohe Arzneimitteltherapiesicherheit [Baehr, 2004]. Studien beweisen, dass insbesondere die parenterale Versorgung eine fehlerträchtige Applikationsform darstellt [Hoppe Tichy et al., 2002, Reinecke et al., 1999]. Taxis weist sogar eine Fehlerquote von 49% bei der Verabreichung von intravenösen Arzneimitteln nach [Taxis et al, 2003]. In der KIM erhält ein Patient pro Tag im Durchschnitt 8,7 parenteral zu verabreichende Arzneimittelgaben [Schlüter, 2005]. Diese Fehlerrate auf Hamburg übertragen würde bedeuten, dass bei jedem Patient ca. 4 parenterale Zubereitungen pro Tag fehlerhaft appliziert werden. Damit wird deutlich, dass dieser Applikationsform besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Das gilt besonders für die Intensivstationen im UKE, auf denen einzelne Patienten mit bis zu 20 verschiedenen Wirkstoffen in 30 Tagesgaben appliziert werden (siehe Kapitel 5.3.3).

Arbeitsprozesse bei der parenteralen Arzneimitteltherapie sollten so umfassend wie möglich standardisiert werden, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern. Eine allgemeingültige Standardperfusoren-Liste wurde entwickelt und nach Autorisierung direkt zur Nutzung für alle Intensivstationen freigegeben. Diese Liste bildet kein starres Gerüst. Veränderungen der Konzentrationen oder Aufnahme neuer Wirkstoffe sind nach Absprache jederzeit möglich.

## 6.2 Physikalisch-chemische Haltbarkeit einer Infusionslösung

Die Voraussetzung für eine Herstellung von Parenteralia in der Apotheke ist eine ausreichende physikalisch-chemische Haltbarkeit der applikationsfertigen

## DISKUSSION

---

Lösungen. Sie steht im Verhältnis zur Verordnungsfrequenz und ist weiterhin abhängig von der Konzentration und dem Primärpackmittel.

Die physikalisch-chemische Haltbarkeit einer applikationsfertigen Infusionslösung hat unterschiedliche Bedeutung, je nachdem, ob sie auf der Station oder in der Apotheke hergestellt wird:

Auf Station erfolgt die Zubereitung einer Infusionslösung zur Anwendung im unreinen Arbeitsbereich. Die Haltbarkeit dieser Lösung ist aus mikrobiologischen Gründen auf maximal 24 Stunden [UKE QS-H, 2007] begrenzt. Diese 24 Stunden sind begründet durch die Infektionsgefahr für Patienten, die durch Kontamination der Lösung durch unsterile Herstellung auftritt [Bundesgerichtshof, 1981]. Die physikalisch-chemische Stabilität eines Wirkstoffes in Lösung ist auf Station nur ausschlaggebend, wenn sie unter den 24 Stunden der mikrobiologischen Haltbarkeit liegt. Das ist z.B. beim Nitroprussid oder Propofol 2% mit einer Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Zubereitung von 12 Stunden der Fall [Schwarz Pharma, 2001, Fresenius Kabi, 2006].

In der Apotheke hingegen werden alle Zubereitungen zur parenteralen Applikation GMP-konform im mikrobiologisch kontrollierten und validierten Arbeitsbereich gefertigt (siehe dazu 1.3.2). Eine mikrobiologische Kontamination der bereiteten Lösung kann durch regelmäßige Prozesskontrollen ausgeschlossen werden. Für Zubereitungen aus der Apotheke ist demnach die physikalisch-chemische Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung ausschlaggebend.

Herstellerangaben in Packungsbeilage und Fachinformation reagieren auf die unterschiedlichen Anforderungen der physikalisch-chemischen Haltbarkeit einer Infusionslösung von Apotheke und Station mit folgender Aussage: „Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Mischung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Mischung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich“ [z.B. *Ratiopharm, 2007*]. Herstellerangaben zur Dauer der Haltbarkeit sind dann sehr unterschiedlich. Es gibt keine allgemeingültige Regel zur Angabe der Haltbarkeit einer Infusionslösung bei der Arzneimittelzulassung. Teilweise sind keinerlei Angaben zur Haltbarkeit der Lösung in Fachinfo oder Packungsbeilage zu finden. Sätze wie: „Injektionslösung nach dem Öffnen der Ampullen sofort verwenden; nicht verwendete Reste sind sofort zu verwerfen“ [Wyeth Pharma, 2006], sind eine gebräuchliche Alternative zu gar keiner Aussage.

## DISKUSSION

---

In der Literatur sind teilweise unterschiedliche Angaben zur Haltbarkeit einer Lösung nach Herstellung zu finden. Bei Acetylcystein gibt der Hersteller eine 24-stündige Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung an [*Pierre Fabre Pharma, 2007*], während Taketomo et al. [2000] eine physikalisch-chemische Haltbarkeit der Lösung von 96 Stunden belegt. Bei Lorazepam variieren Angaben zur Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung bei Raumtemperatur von 28 Stunden [*Share et al., 1998*] bis 7 Tage [*Trissel et al., 1994*]. Die wenige Literatur, die zur Verfügung steht, ist nicht auf alle Fertigarzneimittel übertragbar. Viele Studien zur physikalisch-chemischen Haltbarkeit von Infusionslösungen kommen aus Amerika. Dort werden zum Teil andere Inhaltsstoffe (Lösungsmittel, Konservierungsmittel oder weitere Zusätze) verwendet, so dass nicht immer auf Standardwerke wie das amerikanische Handbook on Injectable Drugs [*Trissel, 2007*] zurückgegriffen werden kann. Da jede physikalische oder chemische Veränderung einer Infusionslösung zu einer Änderung der Haltbarkeit führen kann [*Bauer et al., 1999*], ist zu beachten, dass sowohl das Lösungsmittel zur weiteren Verdünnung des FAM, die untersuchte Konzentration als auch das Primärpackmittel (Glas, PVC, Polyolefine) aus der Literatur zu der Untersuchungslösung passt, bevor die Haltbarkeitsangaben übernommen werden.

### 6.2.1 Bestimmung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit von Amiodaron

Von Amiodaron sind in der Literatur drei Studien mit Stabilitätsdaten/Sorptionseffekten in Lösung beschrieben:

1. Campbell S [1986] untersuchte die Haltbarkeit von Amiodaron (1,8 mg/ml), gelagert in PVC- und Polyolefin-Behältnissen, gelöst in NaCl 0,9% und G 5%, über die Dauer von nur 24 Stunden. Der Wirkstoffabbau betrug weniger als 10%.
2. Weir SJ [1985] untersuchte unterschiedliche Adsorptionseffekte von Amiodaron (0,6 mg/ml) bei Lagerung in PVC-Infusionsbeuteln und Glas. Wechselwirkungen zwischen Amiodaron und PVC wurden nachgewiesen.
3. Pramart YV [1997] untersuchte als einziger die Langzeitstabilität von Amiodaron, allerdings in einer Konzentration von 2 mg/ml in und NaCl 0,9%. Die Zubereitungen wurden lichtgeschützt in Glas bei 5°C, 25°C und 40°C gelagert.
  - a. Ergebnis G 5%: kein Wirkstoffverlust bei 5° C und 3% bei 25° C in 32 Tagen.
  - b. Ergebnis NaCl 0,9%: kein Wirkstoffverlust bei 5° C und 3% Verlust bei 25° C in 32 Tagen.

## DISKUSSION

---

Keine der beschriebenen Studien gibt die Haltbarkeit von Amiodaron in G 5% in einer Polypropylenspritze an. In der Standardperfusor-Liste der KIM wurde Amiodaron in einer Konzentration von 21 mg/ml in G 5% als Standard festgelegt, weshalb die Angaben von Pramar et al. nicht ohne weiteres übernommen werden können. Die Studienergebnisse lassen aber auf lange Haltbarkeit hoffen, denn in G 5% und bei Lagerung in Glas konnte eine physikalisch-chemische Haltbarkeit von mindestens 32 Tagen nachgewiesen werden.

Die durchgeführte Untersuchung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit von Amiodaron erfolgte so weit wie möglich in Anlehnung an die ICH-Leitlinien. Die ICH-Leitlinien Q1-Q10 regeln Umfang und Inhalt von Stabilitätsprüfungen. Sie müssen für die Zulassung eines Fertigarzneimittels von der Industrie bei der EMEA (European Medicines Agency) eingereicht werden [Grimm et al., 2004]. Auflagen wie Stabilitätstests über 12 bis 60 Monate (ICH Q1AR2) hinweg sind für die Begrenzung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit der Zubereitungen von 1 bis 2 Monaten nach Herstellung überzogen. Auflagen, die im Rahmen einer Stabilitätsuntersuchung eines bereits zugelassenen FAM in einer Krankenhausapotheke sinnvoll sind, wurden übernommen. Dazu gehören z. B.:

- Durchführung eines Stresstests (ICH Q1AR2; 2.1.2),
- Simulation des endgültigen Herstellungsverfahrens der Charge (ICH Q1AR2; 2.1.3),
- die Eignung des Behältnis-Verschluss-Systems für die spätere tatsächliche Lagerung (ICH Q1AR2; 2.1.4),
- die Definition der Akzeptanzkriterien für einzelne Prüfparameter, wie z. B. für den pH-Wert oder für den Gehalt, für die Validierung des Prüfverfahrens und für die Messung der Anzahl von Analysen in Dreifachbestimmung (ICH Q1AR2; 2.1.5),
- die Einhaltung der minimalen Testphase von 6 Monaten für eine verkürzte Zulassung (ICH Q1AR2; 2.1.6),
- die exakte Übereinstimmung der Lagerungsbedingungen während der Testphase mit den Lagerungsbedingungen in Realität unter definierten Temperaturen. Das betrifft die Brutschranktemperatur [ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ], die Raumtemperatur [ $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ] und Kühlschranktemperatur [ $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ] (ICH Q1AR2; 2.1.7).

Toxische Abbauprodukte von Amiodaron in vitro sind nicht bekannt: Campbell wies nach, dass Amiodaron im Stresstest in vitro durch Hitze, ultraviolettes Licht oder pH-Stress keine Veränderungen im HPLC-Chromatogramm oder UV-Spektrum aufzeigt. Die Retentionszeit und Peakhöhe des Amiodarons blieb bei allen Stresstests unverändert [Campbell et al., 1986]. Der biologisch aktive Metabolit N-Desethylamiodaron benötigt für die Umsetzung CYP3A4 und andere P450 Isoenzyme, er kommt dementsprechend in vitro nicht vor [Kozlik, 2003].

## DISKUSSION

---

Das Hauptaugenmerk wurde bei der Stabilitätsuntersuchung auf quantitative Merkmale gerichtet. Somit ist nach APV-Richtlinie eine Veränderung des deklarierten Wirkstoffgehalts von weniger als 5% zugelassen. Für die Vergabe der physikalisch-chemischen Haltbarkeit im Perfusor wurde zusätzlich zur Gehaltsbestimmung eine Veränderung des pH-Wertes über die vom Hersteller angegebene Stabilitätsgrenzen von 3,5 bis 4,5 [Preissler, 2008] hinaus Kristallbildung und eine etwaige Farbveränderung der Lösung geprüft.

Für eine Zubereitung von Amiodaron Standardperfusoren in der Apotheke wäre eine Haltbarkeit von 32 Tagen wie bei *Pramar YV* ausreichend. Je länger die Haltbarkeit allerdings ist, umso größere Chargen könnten produziert werden und umso geringer sind die Stückkosten pro Zubereitung (siehe dazu Kapitel 1.5). Die Versuchsdauer wurde daher auf ca. 6 Monate (196 Tage) festgelegt.

Die Untersuchungsergebnisse nach 196 Tagen zeigten bei keiner Probe, unabhängig ob im KS oder bei RT und bei Lichtschutz oder Lichtexposition gelagert, ein Abweichen von Gehalt und pH-Wert außerhalb der zugelassenen Grenzen. Kristallbildung oder Farbveränderung der Lösung konnten über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht beobachtet werden. Auffallend an den Daten der Gehaltsbestimmung waren deren Variabilität und insbesondere die zwischenzeitlichen Anstiege über den Startwert im Ansatz. Wie in Kapitel 4.2.2.2 beschrieben, wurden die Proben in drei Verdünnungsschritten um Faktor 1:2.000 verdünnt. Dies konnte aus organisatorischen Gründen nicht an allen Messtagen von derselben Person durchgeführt werden (Tag 0, 1, 2, 7, 14, 21, 31, 196: Person A, Tag 3, 10 und 66: Person B). Die Ergebnisse des Verdünners B zeichnen sich durch eine größere Variabilität aus, die teilweise zu Anstiegen im Gehalt führten (siehe Abbildung 26). Da jedoch kein einziger Messwert im Laufe der Untersuchungsdauer außerhalb den zugelassenen Grenzen gefunden wurde und auch kein kontinuierliches Absinken der Messwerte, weder bei pH-Wert noch Gehalt der Lösung, auftrat konnten die Daten, trotz der Variabilität bei Herstellung zu einer Auswertung herangezogen werden. Ein deutliches und kontinuierliches Absinken des pH-Wertes war dagegen im Stresstest nach Lagerung der Untersuchungslösungen bei  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  zu erkennen: An Tag 196 unterschritt der gemessene pH-Wert (3,49) den in der Spezifikation zugelassenen Bereich von 3,5 bis 4,5. Des Weiteren wurde ab Tag 66 im Stresstest eine Farbveränderung der Lösung in ein dunkleres Gelb festgestellt (siehe Abbildung 29).

Lichtexposition hatte weder bei Lagerung bei RT, KS oder Brutschrank Einfluss auf die physikalisch-chemische Haltbarkeit von Amiodaron in Lösung.

Festlegung der Haltbarkeit: Kann während der Lagerung der applikationsfertigen Lösung dafür garantiert werden, dass die Umgebungstemperatur niemals über

## DISKUSSION

---

25 °C ± 2° C lag, kann eine physikalisch-chemische Haltbarkeit der Lösung von 6 Monaten (196 Tagen) vergeben werden. Erhöht sich während der Lagerung die Umgebungstemperatur über diese zugelassene Grenze, so liegt die physikalisch-chemische Haltbarkeit der Lösung bei 2 Monaten (66 Tagen).

In Klinikalltag kann nicht garantiert werden, dass eine Überschreitung der Temperaturen auf über 25° C nicht vorkommen kann. Auch wenn die generelle Lagerung unter kontrollierten Bedingungen in der Apotheke erfolgt, gibt es einen kritischen Zeitpunkt zwischen der Lagerung und der Applikation: der Transport von der Apotheke auf die Station. Je nach Größe des Klinikums kann vor allem im Sommer nicht dafür garantiert werden, dass die Kiste mit den Perfusoren z.B. im Transportwagen nicht kurzzeitig Sonnenstrahlung und damit nicht höherer Temperatur ausgesetzt ist. Es ist es auch möglich, dass zwischen der Entnahme der Spritze aus dem Kühlschrank und der Applikation der Spritze der Arbeitsvorgang aufgrund eines Notfalles unterbrochen werden muss. Im Patientenzimmer wird die Spritze kurzfristig zwischengelagert und kann dabei z. B. auf der Fensterbank der Sonnenstrahlung ausgesetzt sein. Diese Temperaturschwankungen, denen Arzneimittel in der täglichen Praxis im Krankenhaus ausgesetzt sind, sind schwer zu vermeiden. Die Haltbarkeit der Lösung sollte daher auf 2 Monate begrenzt werden, während dieser Zeit ist die physikalisch-chemische Haltbarkeit der Untersuchungslösung gewährleistet.

Eine zentrale Zubereitung dieser Standardkonzentration in der Apotheke unter aseptischen Bedingungen und eine Lagerung bis zur Distribution kann erfolgen. Insofern wurden die Daten der Langzeitstabilität von Amiodaron in höherer Konzentration (21 mg/ml statt 2 mg/ml) und bei Lagerung in Polypropylen (statt Glas) ergänzt.

### **6.2.2 Adsorption am Primärpackmittel am Beispiel Nimodipin**

Für Nimodipin ist eine Adsorption an PVC beschrieben. Wird bei der Herstellung der applikationsfertigen Lösung oder bei der Verabreichung ein PVC-Schlauch verwendet, kann eine Adsorption des Wirkstoffes an das PVC des Infusionsschlauches auftreten. In der Literatur werden Adsorptionen von bis zu 94% während einer 24-stündigen Lagerung von Nimodipin in PVC beschrieben [Zeidler, 1999].

Es muss ausgeschlossen werden, dass bei Produktion von Standards in der Apotheke mehr als 5% Abweichung vom deklarierten Wert (APV-Richtlinie, siehe Kapitel 1.6.2), z.B. durch Wirkstoffadsorption, auftreten.

## DISKUSSION

---

Für eine automatisierte Zubereitung von Standardperfusoren kommen in der Sterilabteilung nur zwei Maschinen (MediMix 2001™ oder der SmartFiller™) in Betracht, die allerdings beide mit einem Abfüllschlauch aus PVC arbeiten (siehe Anhang D). Da eine manuelle Herstellung von Standardperfusoren für die KIM aus personaltechnischen Gründen ausgeschlossen ist, musste untersucht werden, ob ein zur Adsorption an PVC neigender Wirkstoff mit dem zur Verfügung stehenden Schlauchtyp abgefüllt werden kann.

Wird allerdings nachgewiesen, dass sich der Gehalt nach dem Abfüllvorgang deutlich von der Soll-Konzentration unterscheidet, so muss an den Hersteller die Forderung nach einem geeigneten Schlauchtyp, z.B. aus PE gestellt werden.

Untersucht wurde, ob bei der vom Maschinenhersteller spezifizierten Aufziehggeschwindigkeit von 10ml/5sek eine Adsorption von Nimodipin am PVC-Schlauch stattfindet. Dazu wurde in unterschiedlichen Geschwindigkeiten Nimodipin durch den PVC-Schlauch gezogen. Selbst bei einer 10-minütigen ruhigen Lagerung der Lösung im Schlauch konnte kein messbarer Wirkstoffverlust festgestellt werden. Der Schlauch RapidFill™ Tube Set (Firma Baxa) kann also bei der automatisierten Abfüllung von Nimodipin verwendet werden.

Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass man nicht generell ausschließen kann, dass auch bei diesem Versuch Wirkstoff vom PVC adsorbiert wurde, dass sich aber der Gehaltsverlust wegen des zu geringen Volumens in dem Schlauch nicht in einer geringeren Konzentration in dem gesamten Spritzeninhalt niederschlägt. Denkbar ist auch, dass durch die hohe Abfüllgeschwindigkeit von 10 ml/5sek keine Wechselwirkung zwischen den Wirkstoffmolekülen und den freien Bindungsstellen des PVC zustande kommt. Auf andere Bedingungen, z.B. größere Kontaktflächen, längere Kontaktzeit, können die Ergebnisse nicht übertragen werden, und der Befund von Zeidler [Zeidler, 1999] wird dadurch nicht relativiert.

Zusätzlich zum Nimodipin sind noch für neun andere Wirkstoffe in der Standardliste (25 %) Inkompatibilitäten mit PVC in der Literatur beschrieben:

Amiodaron [Weir et al., 1988], Dihydralazin [Teofarma,2001], Fentanyl [Hartmann et al., 2003, Sattler et al., 1998], Glyceroltrinitrat [Pohl-Boskamp, 2007], Insulin [Allwood, 1983, Furberg et al.,1986, Simmons et al. 1981, Peterson et al., 1976], Lorazepam [Martens et al., 1990, Newton et al., 1983, Trissel et al., 1994], Propofol [Bailey et al., 1991, Levadoux et al., 1996, Stewart et al., 2000], Sufentanil [Jappinen et al., 1998, Roos et al., 1992, Roos et al., 1993] und Thiopental-Na [Kowaluk et al., 1982, Martens et al.,1990].

## DISKUSSION

---

Die Aussage, dass alle 10 Wirkstoffe maschinell mit einem PVC-Schlauch in der Apotheke herzustellen sind, ist nahe liegend, kann aber aufgrund der vorliegenden Daten nicht generell getroffen werden. Vor Start einer Herstellung empfiehlt sich ein vereinfachter Test: Die Ausgangskonzentration eines Wirkstoffes in Lösung müsste erhoben werden. Dann sollte die Lösung in einem PVC-Schlauch ca. 10 Minuten gelagert werden. Im Anschluss müsste der Gehalt des Wirkstoffes erneut gemessen werden und mit der Ausgangskonzentration verglichen werden. Weicht der Wirkstoffgehalt nach Lagerung im PVC-Schlauch nicht signifikant vom Ausgangswert ab, kann der PVC-Schlauch für einen automatischen Abfüllvorgang in der Apotheke genutzt werden.

Nach Rücksprache mit der Station bestehen die zur Applikation verwendeten Infusionsleitungen aus PE. Somit kann eine Adsorption des Wirkstoffes an den Schlauch bei der Applikation von Nimodipin auch ausgeschlossen werden.

Bei der Untersuchung der Adsorptionseigenschaften von Nimodipin und PVC wurde zum direkten Vergleich die Adsorptionseigenschaften von Nimodipin und PU und PE untersucht. Bei der Gehaltsbestimmung der Nimodipin-Lösung, die durch den PE-Schlauch gezogen wurde, konnte im Vergleich zum Referenzwert keine signifikante Abweichung zum Ausgangswert festgestellt werden ( $p = 0,79$ ). Dieses Ergebnis war so zu erwarten, denn in der Fachinfo wird vom Hersteller als Alternativlösung zu einem PVC-Schlauch empfohlen, Infusionsschläuche aus PE zu verwenden [Sanofi-Aventis, 2006]. Bei der Nutzung des PU-Schlauches konnte allerdings eine signifikante Abweichung zum Ausgangswert festgestellt werden ( $p = 0,03$ ;  $n = 3$ ). Für eine allgemeingültige Aussage muss diese Prüfung allerdings mit weiteren Untersuchungslösungen wiederholt werden. Aber selbst wenn die Adsorption des Nimodipin durch weitere Untersuchungslösungen belegt werden kann, ist diese Aussage für die Praxis wenig entscheidend: Weder auf Station noch in der Apotheke wird routinemäßig mit Infusionsschläuchen aus PU gearbeitet. Der Hersteller wurde über das Ergebnis schriftlich informiert. Wie mit dieser Aussage weiterhin zu verfahren ist, muss der Hersteller festlegen.

Ein weiterer Nachteil von PVC ist, dass es Weichmacher enthält. Weichmacher, insbesondere DEHP (Diethylhexylphthalat), stehen im Verdacht bei Dauerinfusionen pathogene Eigenschaften zu besitzen [Burg 1988, De Pilar 1988, Messerschmidt 1980]. Sie können krebserregend sein, bei Kindern Leber- und Herzschäden hervorrufen und die Entwicklung der männlichen Sexualorgane stören [Lemm, 1998]. In der Intensivmedizin sind unter dem Einfluss von Weichmachern Krämpfe, Schockhusten, Gewebeanomalien und Schleimhautschwellungen beschrieben [Olbrich, 1991].

Nimotop S kann durch seinen hohen Ethanolgehalt von 23,7% V/V [Bayer, 2006] den Weichmacher aus PVC herauslösen [Yu, 2005]. Laut Hersteller enthält der

Schlauch des RapidFill™ Tube Set kein DEHP. Die Aussage über mögliche andere Leachingprodukte oder PVC-Additiven kann nicht erfolgen. Eine HPLC-Analyse kann nur erfolgen, wenn vom Schlauchhersteller Informationen über zu erwartende PVC-Additive zur Verfügung gestellt werden und Vergleichssubstanzen für die Methodenentwicklung und Quantifizierung vorhanden sind. Dies war bei der beschriebenen Untersuchung nicht der Fall. Um eine verlässliche Aussage über die Belastung eines Patienten durch Weichmacher aus dem verwendeten Schlauch zu erhalten, müssen weitere Forschungen angestellt werden.

### **6.3 Arzneimitteltherapiesicherheit bei parenteraler Applikation**

Die Zubereitung von Parenteralia erfolgt auf Station und in der Apotheke unter grundsätzlich anderen Bedingungen. Räumliche Gegebenheiten und die damit beeinflusste Sterilität des Endproduktes, Kennzeichnung der einzelnen Produkte und Gehaltsschwankungen von Zubereitungen von den Intensivstationen und aus der Apotheke werden miteinander verglichen und diskutiert.

#### **6.3.1 Mikrobiologische Aspekte bei der Produktion von Parenteralia**

Die Leitlinie zur Hygiene und Praxis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) definiert Hygieneanforderungen für anästhesiologische und intensivmedizinische Stationen im Krankenhaus. Das Personal wird angehalten, Bereichskleidung und maschinell desinfizierbare Bereichsschuhe zu tragen. Die Anzahl von Personen im Intensivzimmer muss auf das Notwendige reduziert werden. Eine hygienische Händedesinfektion ist erforderlich bei Betreten und Verlassen der Station, nach jedem Patientenkontakt, Kontakt mit potentiell kontaminierten Gegenständen oder Flächen (Urinsammelsysteme, Absauggeräte etc.) und vor mikrobiologisch sensiblen Arbeitsschritten, wie Bereitstellung von Infusionen. Auch räumliche Anforderungen sind in den Leitlinien geregelt. So muss eine Intensivstation über eine Personalschleuse sowie gut erreichbare Waschbecken und Desinfektionsmittelpender in ausreichender Menge verfügen. Schutzkleidung und Bereichsschuhe für Besucher sind aus hygienischer Sicht nicht nötig, wenn sichergestellt ist, dass die Besucher keinen Kontakt zu anderen Patienten haben und die Station auf direktem Wege betreten und verlassen. Beim Besuch von Patienten mit multiresistenten Erregern (MRE) sind Schutzkittel, Gesichtsmaske, Haube und Handschuhe obligat [Müller, 2004].

## DISKUSSION

---

Trotz dieser Leitlinien entspricht eine Intensivstation im Krankenhaus nicht der PIC-Reinraumklassifizierung [Bauer et al., 1999]. Die Station ist beispielsweise durch Besucher in unsteriler Kleidung oder Lieferung von Kartons mit Verbrauchsmaterialien einer ständigen Keimbelastung ausgesetzt. Diese Keime können, nicht zuletzt durch ungenügende Händedesinfektion [Panknin, 2006], bei der Herstellung von Lösungen zur parenteralen Applikation in die Lösung eingebracht werden und Infektionen hervorrufen [Beaney et al., 2003, Calop et al., 2000, Worthington, 2001, Zavery et al., 2005]. Auch Mehrdosenbehältnisse, wie NaCl 0,9% oder G 5% Trägerlösungen in 500 ml Flaschen, die mit einem Spike versehen sind, bei RT gelagert und 8 Stunden lang genutzt werden [UKE QS-H, 2007], bilden eine Quelle für Kontaminationen der parenteralen Lösungen auf Station [Mattner et al., 2004, Rosenthal, 1999].

Eine aseptische Produktion kann auf Station, wie in der Apotheke, nur mittels Einsatz des Laminar Airflows (LAF) erfolgen. Allerdings müssen dazu räumliche Bedingungen wie vorgeschaltete Personalschleusen, Zimmer ohne Durchgangsverkehr, geschlossene Fenster etc. eingehalten werden, sonst ist trotz Einsatz des LAF kein aseptisches Arbeiten möglich. Im UKE gibt es wegen Platzmangel und hohem Kosten- und Wartungsaufwand auf keiner der sieben Intensivstationen für Erwachsene einen LAF.

In der Apotheke des UKE und in den meisten anderen Krankenhausapotheken werden Sterilprodukte in der Reinraumklasse A in C hergestellt. Alle Regularien der BAK-Leitlinie zur Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia [Bundesapothekerkammer, 2006] werden eingehalten. Details ab Plausibilitätskontrolle der ärztlichen Verordnung über Qualitätsprüfung der Ausgangsprodukte, Desinfektion, Reinigung, Qualifikation und Schulung des Personals, Umgebungskontrollen in Bezug auf Raumqualität und Validierung des Verfahrens bis hin zur Dokumentation, Endkontrolle, Verpackung, Lagerung und Transport sind geregelt. Weitere Leitlinien sind in Kapitel 1.3.2 beschrieben.

### 6.3.2 Kennzeichnung der Zubereitungen

Gekennzeichnet werden applikationsfertige Standardperfusoren von der Pflege im UKE durch einen industriell gefertigten und selbstklebenden Aufkleber, der lediglich den Wirkstoffnamen des Inhalts enthält. Weder Lösungsmittel noch Dosierung oder Datum und Zeitpunkt der Herstellung werden auf der Zubereitung vermerkt. Gibt es für einen Wirkstoff unterschiedliche Standardkonzentrationen, so wird zusätzlich zum Wirkstoffnamen die Dosierung des FAM in mg (Noradrenalin/Adrenalin) oder in I.E. (Heparin) vermerkt (siehe Abbildung 44).

Lösungsmittel und Dosis des Inhaltes ergeben sich aus dem Standard, deswegen müssen die beiden Informationen auf dem Etikett nicht vermerkt werden. Diese Gewohnheit kann jedoch dazu führen, dass auf dem Etikett vergessen wird, Abweichungen



**Abbildung 44: Beschriftung Standardperfusor**

von der Standarddosis zu vermerken. Dies war bei einer Hydrocortison Zubereitung der Fall, in der statt 200 mg Standardkonzentration nur 100 mg enthalten waren, ohne dass das auf dem Etikett vermerkt war (siehe 5.3.3.3, Probe S2). Entweder wurde aus Versehen eine zu geringe Konzentration hergestellt oder die Konzentration des Hydrocortisons wurde bei der ärztlichen Verordnung absichtlich verringert, die Zubereitung richtig hergestellt aber nicht ausreichend beschriftet.

Dadurch, dass die Untersuchungslösungen von Station verblindet untersucht wurden, konnte der Fall nicht aufgeklärt werden. Ein weiteres Beispiel für diese Fehlerquelle trat im Verlauf dieser Arbeit mit einer Heparinzubereitung auf: Die Dosis wurde auf Anweisung des Arztes für einen Patienten verdoppelt. Von der Pflege wurde daraufhin eine Perfusorspritze der doppelten Konzentration gefertigt, es wurde allerdings vergessen, die Spritze gesondert zu beschriften. Nach Schichtwechsel verdoppelte die aufmerksame Pflegekraft die Laufzeit des Perfusors, da im Medikamentenprofil des Patienten eine doppelt so hohe Konzentration stand. Die Pflegekraft hatte zu diesem Zeitpunkt keinerlei Möglichkeit von der speziellen Konzentration in der Spritze zu erfahren. Weder die Beschriftung gab Details zu Konzentration an, noch wurde bei der Übergabe bei Schichtwechsel mündlich auf die veränderte Konzentration hingewiesen. Der Patient erhielt die doppelte Dosis. Dieser Fehler wurde dem Qualitätsmanagement des UKE offiziell gemeldet und Maßnahmen wurden ergriffen, damit ein solcher Fall nicht mehr vorkommen kann: Sonderkonzentrationen sollen nicht gefertigt werden, es sei denn die erforderliche Dosierung lässt die Standardkonzentration nicht zu. In einem

## DISKUSSION

---

solchen Fall muss der Inhalt der Zubereitung ausreichend gekennzeichnet werden.

Ein zusätzliches Problem ergibt sich beim Fehlen von Herstellungsdatum und Uhrzeit. Nach der Hygienerichtlinie [UKE QS-H, 2007] dürfen Infusionslösungen nicht länger als 24 Stunden laufen. Diese Zeit kann im Einzelfall nicht eingehalten werden, wenn auf der Zubereitung nicht ersichtlich ist, wann sie bereitet und gestartet wurde. Die Dosierungen sind zwar so gewählt, dass sie die Dosis im Durchschnitt für 24 Stunden beinhalten, aber bei geringer Dosierung und damit geringer Laufzeit ist der Inhalt einer Zubereitung auch für mehr als 24 Stunden ausreichend. Teilweise werden Standardperfusoren auch kurzzeitig ausgestellt, z.B. um ein Antibiotikum über den gleichen Schenkel zu applizieren. Dadurch sind Dauerperfusoren in Einzelfällen länger als 24 Stunden in Benutzung. Die Infektionsgefahr für den Patienten steigt dann durch Keimwachstum in der Lösung (siehe Kapitel 6.3.1).

Bei Zubereitungen aus der Apotheke ergibt sich das Problem unzureichender Beschriftung nicht: alle Zubereitungen werden vor der Abgabe an den Patienten gemäß §14 der Apothekenbetriebsordnung kennzeichnet:

- Name/Anschrift der Apotheke
- Wirkstoff und Inhalt nach g/ml/Stück
- Art der Anwendung
- Herstellungsdatum
- Hinweis auf begrenzte Haltbarkeit

Weiterhin werden von der Bundesapothekerkammer in ihrer Leitlinie für Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia folgende Angaben gefordert:

- Name, Vorname, ggf. Geburtsdatum des Patienten
- Name der anfordernden Krankenhausstation
- Bezeichnung des Arzneimittels
- alle wirksamen Bestandteile nach Art und Menge
- ggf. Antioxidanzien, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Art und ggf. Dauer der Applikation
- ggf. Anwendungshinweise
- Lagerungshinweise
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Datum und Uhrzeit der vorgesehenen Applikation
- Verwendbarkeitsfrist
- Sonstige qualitätssichernde Hinweise, z. B. zum Transport (Kühlkette)
- Herstellungsnummer der Dokumentation (zur Identifizierung)

## DISKUSSION

---

Bis auf den Patientennamen und die anfordernde Krankenhausstation werden die erforderlichen Angaben bereits bei der Produktion auf das Etikett gedruckt. Patientennamen sind bei Standardperfusoren unbedeutend, da die Dosierung allgemein verwendet werden kann. Die anfordernde Station wird lediglich auf der Transportkiste zum Zwecke der Lieferung aufgedruckt. Bei der Kennzeichnung der Lösungen sollten standardisierte Etiketten verwendet werden. Die Gestaltung der Etiketten und die zu verwendenden Maßeinheiten sollten mit den an der Versorgung der Patienten beteiligten Personen abgestimmt werden.

Die Laufgeschwindigkeit und/oder „Soft- und Hardlimits“ der üblichen Laufgeschwindigkeit können zusätzlich auf dem Etikett vermerkt werden, so dass eine falsche Laufgeschwindigkeit der Zubereitung ausgeschlossen werden kann. Um allerdings das Problem zu langer Applikationszeiten zu vermeiden, müsste auf dem Etikett vermerkt werden, wann die Zubereitung auf Station tatsächlich gestartet wurde, denn die Apotheke kennt nur den theoretischen Zeitpunkt der Verabreichung.

### 6.3.3 Probenentnahme auf Station

Zu Beginn der Arbeit wurde mit dem ärztlichen Leiter der KIM besprochen, ob die Pflege wissentlich an dem Projekt beteiligt werden sollte. Denkbar wäre auch eine Untersuchung der Zubereitungen, ohne dass die Pflege von dem Vorhaben unterrichtet wird.

Der Vorteil der Unwissenheit wäre, dass man ein unverfälschtes Bild von Gehaltsschwankungen erhält, die sich bei manueller Herstellung auf Station ergeben. Andererseits ist die Kontrolle eines Arbeitsschrittes der Pflege ohne klare Kommunikation unseriös und ein Vertrauensbruch. Daher wurde jeder Beteiligte von Station und Apotheke in gleichem Maße von dem Zusammenhang und den Zielen der Untersuchung informiert.

Um trotzdem ein realistisches Bild von Schwankungen zwischen tatsächlichem und theoretischem Gehalt der Zubereitungen zu erhalten, wurden drei Probenentnahmezeitpunkte in Betracht gezogen: vor, während und nach Applikation der Zubereitung am Patienten.

Würden direkt nach der Herstellung Proben entnommen, so wäre ein äußerst genaues Arbeiten der Pflege anzunehmen. Eine große Gefahr der Probennahme vor Applikation war eine Patientengefährdung durch Kontaminationsrisiken bei der Probenentnahme: Füllt man direkt nach Herstellung Untersuchungslösung in ein kleines Gefäß ab und berührt mit der Spritzenspitze weitere Materialien, entsteht ein höheres Infektionsrisiko für den Patienten. Ein letztes Argument gegen die Entnahme der Untersuchungslösung vor Applikation ist: Die Ärzte

## DISKUSSION

---

verordnen und die Krankenkassen zahlen für die gesamte Dosis, die dem Patienten verabreicht werden soll. Auch wenn nur wenig Probenflüssigkeit benötigt wurde, hätte das zu Unstimmigkeiten führen können. Von Vorteil wäre allerdings, dass keine Veränderung des Gehalts durch Wirkstoffabbau während der 24-stündigen Applikation bei Raumtemperatur und bei späterer Lagerung auftreten.

Eine Entnahme der Untersuchungslösung während der Applikation wäre gefährlich: kleinste Unterbrechungen der Infusion können, vor allem bei Katecholaminen wie Noradrenalin, lebensbedrohliche Schwankungen im Blutdruck der Patienten hervorrufen.

Deswegen wurden die Untersuchungslösungen erst nach Beendigung der Applikation entnommen. Für diese Untersuchung kamen also nur Wirkstoffe infrage, die eine physikalisch-chemische Haltbarkeit von mehr als 24 Stunden bei RT aufweisen. Ein schneller Wirkstoffabbau, der fälschlicherweise als unzureichende Herstellungstechnik der Pflege interpretiert wird, musste ausgeschlossen werden. Für Amiodaron ist die physikalisch-chemische Haltbarkeit bei RT für 2 Monate, für Noradrenalin von 1 bis 7 Tagen und für Hydrocortison zwischen 3 und 81 Tagen beschrieben (siehe Anhang E). Während der Probensammlung auf Station wurden die Proben mindestens einmal täglich, während der Hauptphase der Noradrenalin-Probensammlung bis zu dreimal täglich, abgeholt und bis zur Messung in der Apotheke gelagert. Bei Amiodaron war kein Wirkstoffabbau zu befürchten, da es 2 Monate stabil ist. Hydrocortison und Noradrenalin wurden sofort eingefroren, sie sind bei  $-25^{\circ}\text{C}$  bis zu 4 Wochen stabil [Ho et al., 1970, Thomas, 2005].

Von Vorteil für die Untersuchung war weiterhin die Tatsache, dass die Pflege Zubereitungen zur Abholung in den Kühltank legte, die nicht eigens hergestellt worden sind. Bedingt war dies durch drei Schichtwechsel pro Tag. So konnte ausgeschlossen werden, dass Zubereitungen, die nicht ordnungsgemäß hergestellt wurden, verworfen wurden. Dadurch, dass bei Beendigung der Applikation unklar war, wer die Zubereitung wann und wie hergestellt hatte, waren bei derlei Untersuchung keine persönlichen Folgen zu befürchten. Außerdem wurde dem Patienten kein Wirkstoff vorenthalten. Perfusoren, die bei Abholung vollständig entleert waren, konnten aussortiert werden. Fast immer war aber 1 ml Restflüssigkeit für die anschließende quantitative Bestimmung im Perfusor enthalten.

### 6.3.4 Mitarbeit der Pflege auf Station

Insgesamt stand die Pflege der Untersuchung interessiert gegenüber. Das lag zum einen daran, dass offene Kommunikation möglich war und alle Fragen zum

Projekt von der Apotheke sofort beantwortet wurden. Zum anderen war eine in Aussicht gestellte Produktion von applikationsfertigen Standardperfusoren aus der Apotheke Anreiz zur Mithilfe. Dadurch, dass immer wieder betont wurde, dass es durch Verblindung der Untersuchungslösungen keine Möglichkeit gab, einzelne Pflegekräfte wegen ungenauer Herstellung zur Rechenschaft zu ziehen, sondern lediglich drei verschiedene Herstellungstechniken miteinander verglichen wurden, entstand kein Misstrauen gegenüber dem Projekt. Die Zusammenarbeit war ausgesprochen vertrauensvoll.

### **6.3.5 Gehaltsschwankungen bei manueller versus maschineller Herstellung**

Die Ergebnisse für die drei untersuchten Wirkstoffe werden einzeln diskutiert.

#### *6.3.5.1 Amiodaron*

Von Amiodaron wurden je 40 Zubereitungen von Station und Apotheke gemessen. Der Mittelwert der Amiodaron-Gehalte aller Zubereitungen aus der KIM beträgt 99,7%, die Standardabweichung 6%. Der Mittelwert der Amiodaron-Gehalte aller Zubereitungen aus der Apotheke liegt bei 101,3%, die Standardabweichung bei nur 2,3%.

Insgesamt liegen 23 von 40 Gehalte (57,5%) von Untersuchungslösungen, die in der KIM hergestellt wurden über dem Sollgehalt von 21 mg/ml. Verantwortlich dafür ist die Überfüllung in den Ampullen: Die benötigte Menge Lösungsmittel (29 ml G 5%) wird aus einem Mehrdosenbehältnis in einen Perfusor vorgelegt und dann ohne weitere Beachtung der Spritzen-Skalierung 7 vollständige Ampullen Stammlösung zugeführt. Da kein Gehalt höher als 115% liegt, kann keine achte Ampulle verwendet worden sein. Hypothese 3 (siehe 5.3) kann damit bestätigt werden.

Alternativ zur geschilderten Herstelltechnik wurde bei insgesamt 16 Messwerten ein zu niedriges Gehalt gemessen. Diese Tatsache ist auf die schaumige Beschaffenheit der Stammlösung zurückzuführen. Es wurde beim Aufziehen der Stammlösung auf die Skalierung geachtet; aber ohne das Entschäumen der Stammlösung abzuwarten, war durch Luftblasen trotz 21 ml scheinbaren Volumens weniger Wirkstoff enthalten. Die Luftblasen waren mit dem Lösungsmittel in den Perfusor überführt worden, und daraus resultierte eine geringere als die zu erwartende Konzentration. Hypothese 1 (siehe 5.3) kann damit bestätigt werden.

Bei zwei Werten (S1 und S31; siehe Tabelle 27) wurde ein Gehalt von unter 18 mg/ml gemessen. Wahrscheinlich ist, dass anstelle von 7 Ampullen fälschlicherweise nur 6 Ampullen für die Herstellung verwendet worden sind. Es ist unwahrscheinlich, dass die schaumige Beschaffenheit der Stammlösung verantwortlich ist für eine Abweichung von über 15% vom zu erwartendem

## DISKUSSION

---

Gehalt. Hypothese 5 (siehe 5.3) kann damit zwar nicht bewiesen werden, aber sie erscheint dennoch plausibel.

In der Apotheke wurde die Stammlösung aus den Ampullen entnommen und in einen Leerbeutel überführt. Dieser Beutel wurde im LAF aufgehängt, und das Entschäumen der Lösung wurde durch Kneten des Beutels in der Hand beschleunigt. Anschließend wurde der Beutel 15 Minuten ruhig gelagert. Die Entnahme aus dem Beutel erfolgte von unten, wo die Lösung weitgehend blasenfrei war, so dass nur geringfügige Abweichungen vom Sollgehalt der Lösung auftraten.

Amiodaron wird in der Intensivmedizin eingesetzt, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln. Schwankungen im Gehalt der Zubereitung können sich auf das Herz-Kreislauf-System des Patienten auswirken und eine sichere Therapie gefährden. Um diese und andere Nebenwirkungen zu vermeiden, darf Amiodaron parenteral nur bei sorgfältiger kardiologischer Überwachung sowie bei der Möglichkeit einer Monitorkontrolle appliziert werden [Sanofi-Aventis, 2007].

Die beschriebenen Ergebnisse belegen, dass die maschinelle Herstellung von Standardperfusoren mit dem Wirkstoff Amiodaron in der Apotheke eine erhöhte Arzneimitteltherapiesicherheit bieten.

### 6.3.5.2 Noradrenalin

Von Noradrenalin wurden je 30 Zubereitungen aus der KIM und der Apotheke gemessen und verglichen.

Auf der FNI konnten während des Analysezeitraumes nur 15 Proben analysiert werden, da der Wirkstoff Noradrenalin selten verordnet wurde. Die größte festzustellende Abweichung lag nur 5,2% über dem Soll-Wert. Alle anderen Zubereitungen schwankten lediglich im zugelassenen Toleranzbereich  $\leq 5\%$  vom nominellen Wert. Die Aufziehtechnik mittels Insulinspritzen ist folglich ähnlich genau wie die maschinelle Abfüllung von Noradrenalin in der Apotheke.

Die Ergebnisse der Gehaltsuntersuchung von Zubereitungen aus der KIM wiesen im Durchschnitt höhere Mittelwerte (104,7% statt 99,9%) und Standardabweichungen (7,4% statt 3%) auf, als die Zubereitungen aus der FNI. Insgesamt lagen 22 Messwerte (73%) von Untersuchungslösungen, die in der KIM hergestellt worden sind, über dem zu erwartenden Wert. Die höchste messbare Abweichung lag 28,5% über dem nominellen Wert.

Für die im Durchschnitt hohen Messwerte ist die Überfüllung in den Ampullen verantwortlich. Wie bereits beim Amiodaron (Kapitel 6.3.5.1) erläutert, sind auch die 1 ml-Ampullen Noradrenalin überfüllt. Wird das Lösungsmittel NaCl 0,9% vorgelegt und werden je nach Konzentration 3 bis 6 Ampullen Arterenol® dazu gezogen, ohne auf die Skalierung der 50 ml-Spritze zu achten, wird wegen der Überfüllung mehr Wirkstoff aufgezogen. Daraus entsteht eine höhere

## DISKUSSION

---

Konzentration der Lösung als erwünscht. Hypothese 3 (siehe 5.3) konnte damit bestätigt werden.

Aufgrund der Abweichungen von bis zu 28,5% vom Soll (S27), kann davon ausgegangen werden, dass beim Abzählen der benötigten Ampullen für die Herstellung Fehler auftraten. Die Überfüllung der Ampullen kann für derartige Abweichungen nicht verantwortlich sein. Hypothese 5 (siehe 5.3) kann damit bestätigt werden.

Noradrenalin wird in fünf unterschiedlichen Standardkonzentrationen genutzt (60, 120, 180, 360 und 1000 µg/ml). Für die Annahme, dass eine unterschiedliche Standardkonzentration angestrebt wurde, sind die beobachteten maximalen Abweichungen deutlich zu gering. Hypothese 4 (siehe 5.3) kann dementsprechend nicht bestätigt werden.

Warum sind nun bei der manuellen Herstellung auf der FNI und der KIM solche Unterschiede in der Varianz erkennbar? Drei Erklärungsversuche dazu:

Die wahrscheinlichste Ursache liegt in der unterschiedlichen Herstellungstechnik auf den beiden Stationen: Auf der FNI werden geringste Mengen an Wirkstoff zur Herstellung einer Dauerinfusion abgemessen. Für ein Kind mit einem Körpergewicht von ca. 1 kg werden 0,3 ml Arterenol ad 48 ml Lösungsmittel aufgezogen. Bei einem Körpergewicht von 4 kg werden 1,2 ml Stammlösung ad 48 ml benötigt. Diese geringen Volumina werden mit einer Insulinspritze (Gesamtvolumen 1 ml) abgemessen und in den Perfusor überführt. Das Messinstrument, mit dem auf der FNI gearbeitet wird, ist also ein anderes als in der KIM. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die FNI mit ihren acht Belegbetten kleiner und damit ruhiger arbeitet als die Intensivstationen für Erwachsene.

Die Ergebnisse der Untersuchungslösungen aus der Apotheke entsprachen den gesetzlichen Vorgaben. Der Mittelwert liegt bei  $99,3 \pm 2,3\%$ . Zwar liegt der Gehalt einer Probe (von 30) mit 94,8 % knapp unter der zugelassenen Abweichungsgrenze  $\leq 5\%$  [APV-Leitlinie 1985], aber generell kann mit der Herstellungstechnik adäquat gearbeitet werden.

Noradrenalin wird in der Intensivmedizin zur Behandlung und Stabilisierung des Blutdruckes eingesetzt. Schwankungen im Gehalt der Zubereitungen können einen Blutdruckanstieg oder -abfall des Patienten nach sich ziehen. Allerdings wird auch Noradrenalin nur unter Monitorkontrolle appliziert, so dass schnell auf eine Entgleisung des Blutdruckes reagiert werden kann. Die maschinelle Herstellung von Standardperfusoren in der Apotheke mit dem Wirkstoff Noradrenalin bietet eine erhöhte Arzneimitteltherapiesicherheit.

### 6.3.5.3 Hydrocortison

Hydrocortison wurde für die Untersuchung ausgewählt, weil es wegen technischer Besonderheiten bei der parenteralen Zubereitung Schwierigkeiten verursachen kann. Voraussetzung für die Untersuchung war, dass der Wirkstoff eine ausreichende physikalisch-chemische Haltbarkeit in NaCl 0,9% als Lösungsmittel und Lagerung in einer Spritze bei RT aufweist. Für Hydrocortisonsuccinat-Natriumsalz sind in der Literatur Haltbarkeitsdaten zwischen 3 [Gupta et al., 2000] und 7 Tagen [Cheung et al. 1984, Craddock et al., 1978, Rigge et al., 2005] bestätigt. Bei Lagerung im Kühlschrank sind sogar Haltbarkeiten von 21 Tagen [Gupta et al., 2000] bis 81 Tagen beschrieben [Rigge et al., 2005].

Im Rahmen der Untersuchung wurden je 30 Zubereitungen der Pflege und der Apotheke quantitativ analysiert. Die Varianz der Gehaltsabweichungen der Untersuchungslösungen aus der Apotheke ist geringer, als die Varianz der Gehaltsabweichungen von Proben von der Station (MW  $\pm$  SW Apotheke  $102 \pm 6,6\%$ ; bzw. KIM  $87,2 \pm 17,5\%$ ).

Insgesamt lagen 23 Messwerte (77%) von Untersuchungslösungen, die in der KIM hergestellt worden sind, unter dem zu erwartenden Wert. Die höchste messbare Abweichung lag 55% unter dem nominellen Wert.

Zwei Faktoren sind für den im Durchschnitt geringen Wirkstoffgehalt verantwortlich:

Zum einen ist laut Herstellerangaben in den Injektionsflaschen genau die deklarierte Menge von 100 mg Hydrocortison enthalten. Nach den Ausführungen zu Amiodaron und Noradrenalin könnte erwartet werden, dass eine genaue Füllung besser ist als eine Überfüllung. Allerdings befindet sich der Wirkstoff Hydrocortison statt in einer Ampulle in einem Vial, welches mit einem Gummistopfen verschlossen ist. Der Gummistopfen in der Flasche hat an der Seite zur Glaswand der Injektionsflasche erhöhte Ränder. Technisch ist es also unmöglich, das Lösungsmittel wieder vollständig zu entnehmen. Diese Verluste, die bei der Entnahme technisch bedingt immer auftreten, werden vom Hersteller nicht durch eine Zudosierung berücksichtigt [Hoehne, 2008].

Zum zweiten ist anzunehmen, dass die Trockensubstanz nicht vollständig gelöst wurde; so entstehen geringere Konzentrationen der Stammlösung, die dann an die Zubereitung weitergegeben werden. Hypothese 2 (siehe 5.3) kann damit bestätigt werden.

Bei einem Wert (S2; siehe Tabelle 29) wurde eine Abweichung von über 55% gemessen. Wahrscheinlich ist, dass anstelle von 2 Injektionsflaschen fälschlicherweise nur eine für die Herstellung verwendet worden ist. Unwahrscheinlich ist, dass das unvollständige Lösen der Trockensubstanz verantwortlich für eine Abweichung von über 55% vom zu erwartendem Gehalt ist. Hypothese 5 (siehe 5.3) kann damit zwar nicht bewiesen werden, aber sie erscheint dennoch plausibel.

## DISKUSSION

---

Bei den Messungen ist interessanterweise ein weiterer Grund für die durchschnittlich niedrig liegenden Werte der Proben der KIM aufgefallen.

Während der Probensammlung wurde auf Station folgendermaßen vorgegangen: Die Standardperfusoren durften maximal 24 Stunden laufen, dann wurden sie von der Pflege gewechselt und in den Kühlschrank gelegt. Von dort wurden sie alle 8 bis 24 Stunden eingesammelt, unter Kühlung in die Apotheke gebracht und sofort eingefroren. Eine Haltbarkeit der Lösung von 3-7 Tagen ist ausreichend, um den tatsächlichen Gehalt der Lösung zu ermitteln, ohne Wirkstoffabbau in der Lösung befürchten zu müssen.

Bereits bei der Methodenentwicklung fiel auf, dass bei frisch bereiteten Lösungen im HPLC-Chromatogramm zwischen  $R_t$  5 und 6 min. dicht beieinander zwei kleine Störpeaks eluierten (siehe Abbildung 20). Diese Peaks stammten nicht vom Lösungsmittel oder vom internen Standard. Es sind vielmehr bekannte Verunreinigung und Abbauprodukte des Hydrocortisons wie freies Hydrocortison, alpha-Hydrocortisonhemisuccinat, Hydrocortison-17-Hemisuccinat oder Reichsteins Substanz S-Hemisuccinat [Rotexmedica, 2008]. Die Verunreinigung und Abbauprodukte traten bei allen Untersuchungslösungen auf, allerdings mit variablen Peakflächen: Bei den Proben von Station konnten durchweg größere Flächen der Verunreinigung und Abbauprodukte ausgewertet werden als bei den Proben aus der Apotheke. Da die verwendeten FAM für Station und Apotheke identisch sind, kommt für diese Tatsache nur eine Erklärung infrage: Der einzige Unterschied zwischen Proben von Station und Apotheke war, dass die Stationsproben vor dem Einfrieren maximal 24 Stunden bei RT in der Spritzenpumpe eingespannt waren. Während dieser Zeit hat offenbar den Literaturangaben zum Trotz ein Wirkstoffabbau des Hydrocortisonsuccinat-Natriumsalzes stattgefunden.

Bei frisch bereiteten Lösungen aller Apothekenproben und Proben der Intraday-Präzision (siehe Kapitel 4.3.3.6.2) entsprach die Summe der beiden Peakflächen im Schnitt 4,7% der Fläche des Zielanalyten. Diese Tatsache stimmt mit der Aussage der Firma Rotexmedica überein: In ihrer Spezifikation lässt Rotexmedica für Hydrocortison bei der Freigabe des Fertigproduktes  $\leq 8,0$  % Gesamtverunreinigungen und Abbauprodukte zu [Rotexmedica, 2008]. Dieser Anteil an Verunreinigung/Abbauprodukten ist bei der Untersuchung also bereits bei der Herstellung in der Lösung enthalten. Der prozentuale Anteil von Verunreinigung und Abbauprodukten lag bei den Stationsproben bei 14,5%, also ca. 10% höher als bei den sofort nach Herstellung eingefrorenen Proben. Es muss davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei zunächst um Hydrocortison-Natriumsuccinat handelte. Werden bei den Stationsproben die gemessenen Flächen der Verunreinigung/Abbauprodukte abzüglich der 4,7%, die auch bei frisch bereiteten Lösungen enthalten sind, zu dem gemessenen Wirkstoffgehalt in Lösung addiert, so kann berechnet werden, wie hoch die

## DISKUSSION

---

Konzentration der frisch bereiteten Lösung auf Station gewesen ist. Die so korrigierten Werte des gemessenen Gehalts in [%] können Tabelle 29 entnommen werden.

Der Mittelwert der korrigierten Ergebnisse liegt ca. 10% höher als vor Berücksichtigung der Abbauprodukte. Er beträgt  $86,6 \pm 16,3\%$  statt vorher  $77,4 \pm 16,8\%$ . Damit zeigen 70% und nicht wie zunächst angenommen 90% aller Messwerte Abweichungen  $\geq 5\%$  vom nominellen Wert. Durch diese nachträgliche Korrektur der Untersuchungslösungen der KIM sind die Abweichungen zwischen tatsächlichem und deklariertem Gehalt zwar geringer, sie liegen aber immer noch deutlich über den Abweichungen der Apothekenproben.

Zusätzlich zu den gemessenen Abweichungen von Ist- und Soll-Konzentration der Lösungen konnte ein Wirkstoffabbau des Hydrocortisonsuccinat-Natriumsalzes nachgewiesen werden, der während 24-stündiger Lagerung bei RT im Durchschnitt bei 10% liegt. Dieser Abbau entspricht exakt der nach APV-Richtlinie definierten Grenze des Wirkstoffgehaltes von 10% während der gesamten Laufzeit (siehe 1.6.2). Allerdings stimmt das Ausmaß des Wirkstoffabbaus nicht mit den in der Literatur angegebenen Haltbarkeit von Hydrocortisonsuccinat in NaCl 0,9% von 68 Tagen [Rigge et al., 2005] und 5% Wirkstoffverlust in 3 Tagen [Gupta et al., 2000] bei RT überein.

Die Ergebnisse der quantitativen Analyse der maschinellen Herstellung aus der Apotheke zeigen bei ca. der Hälfte aller Proben (14 von 30) zulässige Schwankungen im Gehalt  $\leq 5\%$ . Weitere 30% (11 von 30) der Proben liegen in einer Spanne zwischen 5% und 10% Abweichung und 5 Werte liegen sogar zwischen 10% und 15% Abweichung vom nominellen Wert. Diese Ergebnisse wurden gewonnen, obwohl die Trockensubstanz rückstandsfrei gelöst schien (durch 15-minütiges Schütteln der Lösung).

Eine Erklärung ist, dass durch manuelles Lösen einer Trockensubstanz unterschiedliche Konzentrationen entstehen. Während auf Station der gesamte Inhalt zweier Injektionsflaschen für eine Zubereitung bestimmt war, mussten in der Apotheke viele Stammlösungen erst angefertigt und anschließend miteinander gemischt werden, um maschinell eine Bulklösung erstellen zu können. Das Verhältnis von Zahl der Gefäße zu Gesamtmenge der Zubereitung bleibt zwar gleich, aber methodische Fehler wiederholten sich und führten zu größeren Abweichungen. Es fiel auf, dass die Ergebnisse der Apothekenproben im Mittel etwas zu hoch lagen (MW 102,5%). Eventuell wurden durch das manuelle Lösen der Trockensubstanz mit weniger Lösungsmittel als den vorgegebenen 2,0 ml aus der beiliegenden Ampulle höhere Konzentrationen der Stammlösung erzielt als beabsichtigt. Als Messinstrument für das Lösungsmittel wurde eine handelsübliche 2-ml-Spritze verwendet und keine geeichte Pipette, da

## DISKUSSION

---

man mit einer Pipette nicht durch den Gummistopfen der Injektionsflasche stechen kann. Auch ein Öffnen der Injektionsflasche zum Einbringen eines genauen Volumens von exakt 2 ml ist unmöglich, da der Wirkstoff als Trockensubstanz von unten am Gummiverschluss klebt, den man beim Öffnen der Injektionsflasche abtrennt. Werden nun die Lösungen von 12 Injektionsflaschen in einem Leerbeutel zusammengeführt und werden für eine Bulkproduktion der Konzentration 4 mg/ml 20 ml entnommen, so ist in den 20 ml Stammlösung u. U. zu viel Wirkstoff enthalten. Um dies zu vermeiden, wäre z. B. die Problemlösung wie bei dem FAM Hydrocortison in einem „Act-O-Vial“ denkbar. Hier sind Lösungsmittel und Wirkstoff getrennt voneinander in einem geschlossenen System enthalten (Trockensubstanz in der Flasche und Lösungsmittel im Deckel). Sie vermischen sich miteinander in einem vom Hersteller berechneten Verhältnis, wenn ein im Deckel befindlicher Plastikauslöser heruntergedrückt wird. Exakte Konzentrationen entstehen. Sind die Ampullen dann noch leicht überfüllt, kann auch das erforderliche Volumen an Stammlösung entnommen werden. Die Firma Pfizer vertreibt in Deutschland ein solches FAM.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass bei Chargenproduktion einer parenteralen Lösung, die aus mehreren kleinen Abpackungen Trockensubstanz besteht, die manuell gelöst werden müssen, nicht dafür garantiert werden kann, dass alle Herstellungen den erforderlichen Gehalt  $\leq 5\%$  aufweisen. Eine Abgabe dieser Herstellungen von Apotheke auf Station ist laut APV-Richtlinie [APV-Richtlinie, 1985] nicht zugelassen. Zwei Lösungsmöglichkeiten entstehen: Entweder muss ein Herstellungsgefäß verwendet werden, das einen definierten Gehalt der Stammlösung aufweist (wie das Act-O-Vial der Firma Pfizer). Oder diese Arbeitstechnik muss, wenn kein geeignetes FAM auf dem Markt verfügbar ist, als Grenze des Systems „Herstellung einer Chargenproduktion für Parenteralia in der Apotheke“ angesehen werden.

### 6.3.5.4 Zusammenfassung aller Untersuchungsergebnisse von Station

Es wurden 115 Zubereitungen (40 x Amiodaron, 4 x Noradrenalin, 30 x Hydrocortison) von Station auf Abweichungen zwischen der Soll- und der Ist-Konzentration geprüft.

Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung von parenteralen Zubereitungen durch die Pflege auf den Intensivstationen weisen große Abweichungen der verordneten Konzentration von der tatsächlichen Konzentration der Zubereitung auf. 54 von 115 Messwerte (47%) zeigten geringfügige und tolerierbare Schwankungen von  $\leq 5\%$  zwischen deklariertem und tatsächlichem Gehalt. Abweichungen von über 20% zeigten 17 Werte (15%) und Abweichungen von über 50% zeigten 2 (2%) der Messwerte.

## DISKUSSION

---

Ein ähnlicher Befund aus der Literatur beschreibt Abweichungen zwischen der Soll- und Ist-Konzentration in einer prospektiven, also beobachtenden Studie auf einer Kinderintensivstation: Von 58 geprüften Zubereitungen wurden 9 Zubereitungen (16%) mit einer Abweichung von bis zu 20% und 4 Zubereitungen (7%) mit einer Abweichung bis zu 50% vom deklarierten Wert gefunden [Kozer *et al.*, 2004].

Bei dieser Studie traten mehr Daten mit einer Abweichung über 50% vom Soll-Gehalt auf als in unserer Untersuchung. Eine Begründung dafür kann sein, dass diese Zubereitungen unter nicht vergleichbaren Bedingungen hergestellt wurden: Kozer und Mitarbeiter simulierten auf der Station eine Notfallsituation, die den beteiligten ärztlichen und pflegerischen Dienst unter Stress setzen sollte. Damit wurde untersucht, wie viele Fehler bei einer Zubereitung durch Stress entstehen. Eine weitere Messung zum Vergleich der Zubereitung ohne Notfallsituation erfolgte nicht.

Die Untersuchungsergebnisse unserer Studie fanden unter alltäglichen Bedingungen auf Station statt. Die meisten Zubereitungen wurden sicherlich in Ruhe gefertigt aber einzelnen Zubereitungen können auch in einer Notfallsituation hergestellt worden sein. Das tatsächliche Stressausmaß auf Station bei Zubereitung der Versuchsproben auf FNI und KIM war nicht Bestandteil der Untersuchung.

Fehlerquellen wie mangelnde Aseptik und fehlende Beschriftung waren nicht Bestandteil der Untersuchung, trotzdem konnten Unzulänglichkeiten in beiden Bereichen bei den täglichen Routinegängen auf den Intensivstationen beobachtet werden. Rechenfehler bei der Verdünnung, falsche Verdünnung oder unzureichende Durchmischung bilden die Basis für Abweichungen zwischen Soll- und Ist-Konzentration [Hoppe-Tichy *et. al.*, 2002]. Damit können die beschriebenen Fehlerquellen, die bei der Zubereitung von Parenteralia auf Station auftreten können, bestätigt werden. Die Nutzung des richtigen oder falschen Lösungsmittels konnte bei Nutzung der verwendeten Methode nicht analysiert werden, da die HPLC-Chromatogramme bei NaCl 0,9% und G 5% keinen detektierbaren Unterschied aufwiesen.

Welche Schlüsse sind aus diesem Ergebnis zu ziehen und wie kann daraufhin die Arzneimitteltherapiesicherheit auf Intensivstationen im Bereich der Herstellung von parenteralen Lösungen zur Dauerinfusion verbessert werden? Welchen Beitrag kann die Apotheke dazu leisten und wo sind ihre Grenzen? Diese Fragen werden im Kapitel Schlussfolgerungen und Ausblick diskutiert.

### 6.4 Das Versorgungskonzept für die KIM

Eine weitere Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit kann durch eine Produktion von Standardperfusoren in der Apotheke erfolgen. In der Apotheke wird unter aseptischen Bedingungen produziert und nach §14 ApoBetrO gekennzeichnet. Auf Station wird in unreinem Arbeitsbereich hergestellt und eine Kennzeichnung erfolgt nur mit Wirkstoffnamen und Dosierung. Weder Datum der Herstellung, Haltbarkeit der Lösung oder verwendetes Lösungsmittel werden auf den Zubereitungen notiert.

#### 6.4.1 Wirtschaftliche Aspekte

In der KIM erhält ein Patient pro Tag im Durchschnitt 8,7 Arzneimittel parenteral verabreicht [*Schlüter, 2005*]. Im Jahr 2007 waren die Standardkonzentrationen der genannten Wirkstoffe bereits eingeführt. Nur in Ausnahmefällen durfte von den Konzentrationen abgewichen werden. Anhand der Verbrauchsstatistik der auf die KIM gelieferten Arzneimittel des Gesamtjahres 2007 konnte ermittelt werden, dass maximal 136.069 Standardperfusoren aller entwickelten Standardkonzentrationen von der Pflege in der KIM hergestellt und verabreicht worden sind. Diese Menge entspricht im Durchschnitt fünf Standardperfusoren pro Patient und Tag. Die parenteralen Gesamtgaben eines Patienten teilen sich demnach in ca. 40% Bolus/Kurzinfusionen und 60% Standardkonzentrationen zur Dauerinfusionen auf.

Von der in der KIM benötigten Gesamtmenge an Standardperfusoren (136.069 Zubereitungen/Jahr) können bis zu 66% in der Apotheke hergestellt werden, da sie die geforderten Bedingungen erfüllen: 16.789 (12%) verdünnte und 73.739 (54%) unverdünnte Zubereitungen. Vergleicht man das Risiko von Zubereitungsfehlern bei verdünnten und unverdünnten Lösungen, so ist das Risiko bei der Herstellung von verdünnten Lösungen größer als bei unverdünnten Lösungen. Bei verdünnten Lösungen muss zusätzlich zum aseptischen Arbeiten und korrekter Beschriftung die geforderte Verdünnung und das richtige Lösungsmittel gewählt werden. Um das Risiko von Medikationsfehlern bei der parenteralen Therapie durch eine Produktion von applikationsfertigen Standardperfusoren in der Apotheke zu verringern, sollten bei limitierten Kapazitäten in einer Apotheke hauptsächlich verdünnte Lösungen produziert werden.

Sowohl die Herstellungsdauer pro Zubereitung als auch die Personalkosten können bei der maschinellen Herstellung von Standardperfusoren in der Apotheke verringert werden. Eine Zubereitung in der Apotheke erfordert nur die Hälfte der Zeit, die für die manuelle Herstellung auf Station benötigt wird (verdünnte Zubereitung 41%, unverdünnte Zubereitung 58%). Die Kosten pro

## DISKUSSION

---

Zubereitung in der Apotheke liegen bei 62% (verdünnte Lösung), bzw. 80% (unverdünnte Zubereitung) der Herstellungskosten auf Station.

Betrachtet man die Gesamtprozesskosten, die als Ergebnis der Investitionskostenrechnung ermittelt werden konnten, so ist durch die Herstellung in der Apotheke ein jährliches Einsparpotential von mindestens 12% vorhanden. Es ist davon auszugehen, dass die tatsächlichen Einsparungen aufgrund von Nachlass auf den Kaufpreis der Spritzenpumpe noch höher ausfallen werden. Des Weiteren ist zu diskutieren, ob der Wartungsvertrag von € 4950,00/Jahr abgeschlossen werden muss oder ob die Wartung und ggf. die Reparatur der Maschine nach tatsächlich geleisteter Arbeitszeit berechnet werden kann. Unter diesen Rahmenbedingungen können die Einsparungen von 12% auf 16% pro Jahr erhöht werden.

Dieses Ergebnis bestätigt die Vorteilhaftigkeit der maschinellen Herstellung in der Apotheke auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten und fordert deren Umsetzung in die Praxis.

### 6.4.2 Wirkstoffe

Für eine Produktion von applikationsfertigen Standardperfusoren in der Apotheke muss der Wirkstoff drei Bedingungen erfüllen:

1. Der Bedarf des jeweiligen Wirkstoffes muss mindestens so hoch sein, dass innerhalb der Haltbarkeit die Chargengröße von 100 Einheiten produziert und appliziert werden kann. Die Haltbarkeit in applikationsfertiger Form von 10 Tagen sollte für den Projektstart das Minimum sein. Pro Charge dürfen maximal 100 Zubereitungen à 50 ml entstehen (§ 21 Abs. 2, AMG). Diese 100 Zubereitungen sollten in einem Arbeitsschritt hergestellt werden, um den Preis pro Zubereitung möglichst gering zu halten. Bei einer gegebenen Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung von 10 Tagen müssen im Durchschnitt mindestens 3650 Zubereitungen desjenigen Wirkstoffes im Jahr appliziert werden, damit innerhalb der 10 Tage Lagerungsfrist die Zubereitungen aufgebraucht werden.
2. PVC-Verträglichkeit des Wirkstoffes, derzeit ist kein anderer Schlauchtyp zur Abfüllung der Spritzen aus der Bulklösung verfügbar.
3. Auf dem deutschen Pharmamarkt muss ein FAM erhältlich sein, mit dem in der Apotheke eine Chargenherstellung einerseits wirtschaftlich vertretbar und andererseits für das Personal zumutbar ist. Bei mehr als vier Ampullen pro Zubereitung (400 Ampullen für 5 Liter Bulklösung) muss eine Chargenherstellung in der Apotheke als unwirtschaftlich angesehen werden. Für die Herstellung aus Trockensubstanzen in kleinen Gebinden kann die Apotheke die vorgegebene Toleranzgrenze von weniger als 5%

nicht einhalten. Wenn keine größeren Gebinde auf dem Markt erhältlich sind, kommen Trockensubstanzen in kleinen Injektionsflaschen für eine Chargenproduktion in der Apotheke nicht infrage.

Diesen Bedingungen entsprechen nur acht Wirkstoffe (20%) aus der Standardperfusoren-Liste der KIM. Dabei handelt es sich um Furosemid, Heparin und Sufentanil als verdünnte und Kaliumchlorid, Glutamin, Midazolam, Nimodipin und Propofol als unverdünnte Zubereitungen.

Trotz einer geringeren Fehlerrate durch die Produktion von applikationsfertigen Parenteralia in der Apotheke ist es unrealistisch, alle benötigten Zubereitungen in der Apotheke auf Vorrat produzieren zu wollen. Auf einer Intensivstation ist rund um die Uhr schnelles Handeln gefragt. Geringe Mengen eines jeden Fertigarzneimittels müssen unbedingt auf Station vorrätig gehalten werden, um schnell auf lebensbedrohliche Situationen reagieren zu können. Allerdings ist das Risiko für Medikationsfehler auf Intensivstationen in Notfallsituationen noch höher ist als im Routinebetrieb [Kozer *et al.*, 2004].

### **6.5 Technische Umsetzung: Abfüllautomaten**

Aus der Bulkware sollen automatisch Perfusoren befüllt werden. Dieser Vorgang kann nicht manuell erfolgen. Das Aufziehen einer 50-ml-Spritze erfordert viel Kraft im Arm/Schulter/Rücken-Bereich. Dieser Belastung hält das Personal auf Dauer nicht stand, wenn aus einer Bulkware von 5 l in einem Arbeitsschritt 100 Perfusoren befüllt werden müssen.

Eine Alternative wären halbmanuelle Spritzenpumpen, wie der Medi Mix™ der Firma Impromediform. In diese Pumpe spannt man manuell eine Spritze ein, und die Pumpe befüllt die Spritze. Nun muss jede einzelne Zubereitung wieder manuell aus der Maschine geholt und verschlossen werden. Letztendlich wird auch manuell etikettiert und ein zweites Mal zum Schutz bei Lagerung und Transport verpackt.

Besser als diese halbmanuelle Variante ist eine Maschine, in die man den 5 l Beutel einhängt, und die dann automatisch die Spritzen befüllt, verschließt und etikettiert. Eine solche Maschine ist der RapidFiller™ der Firma Baxa. Die leeren Spritzen laufen in einem Band automatisch in die Maschine, sie werden geöffnet, befüllt und direkt wieder verschlossen. Während dieses Vorgangs wird auf dem in der Maschine liegenden Drucker das bereits auf der Spritze befindliche Etikett bedruckt. Die Maschine ist sogar so klein, dass sie in einem handelsüblichen LAF genutzt werden kann. Der Listenpreis des RapidFiller™ beträgt € 46.740 [Stand

August 2008; *BAXA, 2008*]. Das Problem: Die Maschine kann nur 12-ml-Spritzen befüllen, sie wurde für den amerikanischen Markt entwickelt. In Deutschland aber werden zur Dauerinfusion nur 50-ml-Spritzen verwendet. Sie können in den RapidFiller™ nicht eingespannt werden. Zu Beginn der Promotionsarbeit wurde Interesse von der Firma bekundet, eine Maschine zu entwickeln, die der Technologie des RapidFiller™ entspricht, aber 50-ml-Spritzen befüllt. Der Prototyp sollte binnen eines Jahres dem Krankenhaus für weitere Forschungszwecke zur Verfügung gestellt werden. Leider konnte die Technologie der Maschine in diesem Zeitraum nicht angepasst werden.

Der IntelliFill (Firma ForHealth) und der Riva (Firma IHS) bieten keine Alternative. Sie können zwar Perfusoren befüllen, sind aber gewaltige Maschinen und für dieses Vorhaben mit einer Preisspanne von 70.000 und 1.000.000 \$ US [*ForHealth 2007, IHS 2007*]. Diese Anschaffungskosten rentieren sich nur, wenn entsprechend große Mengen an Zubereitungen gefertigt werden, wie sie beispielsweise bei einem Compounding-Center anfallen würden, welches mehrere Häuser im Land mit parenteralen Zubereitungen versorgt.

Die einzige Möglichkeit, automatisiert 50-ml-Spritzen aus Bulkware zu befüllen, ist die Pumpe SmartFiller™ (Firma AddedPharma). Sie bietet einen Kompromiss zwischen halbmanueller Abfüllung und komplett automatisierter Herstellung mittels RapidFiller™. Die Spritzen müssen ausgepackt und in 10er-Gruppen manuell in das Gerät eingelegt werden. Auf den Spritzen befinden sich bereits Verschlüsse. Die Verschlüsse werden automatisch abgenommen, die Spritze aus der Bulklösung befüllt, und der Verschluss wieder aufgesetzt. So lassen sich ca. 300 Spritzen à 50 ml pro Stunde befüllen. Kaufpreis ca. € 65.000; Stand August 2008 [*AddedPharma, 2008*]. Von Nachteil ist, dass manuell etikettiert werden muss. Zusätzlich müssen die Spritzen für Lagerung und Transport in eine Sekundärverpackung eingebracht werden. Auch diese Aufgabe muss manuell erfolgen.

Abbildungen aller beschriebenen Maschinen sind im Anhang K aufgeführt.

### **6.6 Anforderung an die Industrie**

Um die Arzneimitteltherapiesicherheit für Parenteralia in der Intensivmedizin erhöhen zu können, werden an die Industrie im Wesentlichen vier Forderungen gestellt.

Erstens werden in allgemein verfügbaren Informationsquellen klare und differenzierte Angaben zu mikrobiologischer und physikalisch-chemischer

## DISKUSSION

---

Haltbarkeit einer Infusionslösung benötigt. Diese Angaben sind bislang gar nicht oder unzureichend erhältlich.

Zweitens werden für die Produktion einer Bulklösung in der Apotheke geeignete Packungsgrößen des Fertigarzneimittels benötigt. Es ist im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit bei der manuellen Produktion auf der Station nicht förderlich, wenn für eine Standardzubereitung 10 Ampullen aufgezogen müssen, wie das z. B. bei Metoprolol und Lorazepam der Fall ist. Weitere Beispiele sind Amidaron 7 Ampullen und Urapidil 5 Ampullen. In der Apotheke ist damit die Produktion einer Bulklösung im Literbereich zur Befüllung mehrerer Perfusoren völlig ausgeschlossen. Ein Öffnen und manuelles Aufziehen von 200 Ampullen für nur einen Liter Bulklösung kann dem Personal in der Sterilabteilung der Apotheke nicht zugemutet werden.

Drittens werden für eine wirtschaftliche Produktion von Standardperfusoren in der Apotheke geeignete Abfüllautomaten benötigt (siehe Kapitel 6.5). Hersteller von automatischen Mischpumpen werden aufgefordert, eine Maschine zu entwickeln, die im LAF einer Sterilabteilung genutzt werden kann und die ohne manuelles Zurarbeiten Spritzen aus Bulkware abfüllt und etikettiert.

Der Beitrag der Pharmaindustrie zur Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus ist nicht beendet, wenn die fertige Injektionsflasche oder die fertige Ampulle steril und einwandfrei beschriftet auf der Station angeliefert werden. Eine sichere Zubereitung mit vertretbarem Aufwand sollte im Sinne des Herstellers sein. Deswegen ist die letzte Forderung an die Pharmaindustrie die größte und interessanteste:

Warum sollte jedes Krankenhaus seine eigenen Standards produzieren? Ist es möglich, applikationsfertige Standardperfusoren als Fertigspritzen direkt im industriellen Maßstab zu produzieren und zu vertreiben? In dieser Arbeit wurden fünf Wirkstoffe identifiziert, die in der Intensivmedizin genau in der Konzentration zur Dauerinfusion eingesetzt werden, die der Hersteller in seinem Fertigarzneimittel vertreibt (siehe Tabelle 43). Ob die Konzentrationen nur im UKE genutzt werden oder allgemein zum Einsatz kommen, muss von der Industrie im Vorfeld anhand einer Marktanalyse geprüft werden.

**Tabelle 43: Wirkstoffe und Konzentrationen von unverdünnten Standardperfusoren**

Wirkstoff	Konzentration	Menge pro Jahr 2007	Gesamtanteil [%] -
Kaliumchlorid	1 mmol/ml	39.066	29
Glutamin	200 mg/ml	2.479	16
Midazolam	1 mg/ml	7.090	5
Nimodipin	0,2 mg/ml	3.554	3
Propofol 2%	20 mg/ml	21.550	2
		73.739	54

## DISKUSSION

---

Diese fünf Wirkstoffe sollten bereits vom Hersteller in einem Perfusor als Primärpackung vertrieben werden. So verbleiben in der Krankenhausapotheke mehr Zeit und Personal für die Zubereitung von verdünnten Wirkstoffen in kleineren Chargen. Die Nachfrage nach diesen Fertigspritzen wäre sicherlich groß, allerdings ist die Nachfrage stark abhängig von den Kosten der einzelnen Zubereitung.

Weiterhin lässt sich berechnen, dass innerhalb eines Jahres nur vier Wirkstoffe ca. 60% des Gesamtumsatzes aller verwendeten Standardperfusoren in der KIM ausmachen. Dabei handelt es sich dabei zusätzlich zum besprochenen Propofol und Kaliumchlorid (siehe Tabelle 43) um Insulin 1 I.E./ml und Sufentanil 15 µg/ml als verdünnte Lösungen in NaCl 0,9%. Auch hier ist ein großer Markt zu erwarten. Bevor diese Konzentrationen allerdings in großem Maßstab industriell gefertigt werden können, müssen zunächst gängige Standardkonzentrationen unterschiedlicher Kliniken und Intensivstationen aus vielen Ländern miteinander verglichen werden. Dann kann Entwicklungsarbeit in Bezug auf technische Umsetzung für Produktion und Vertrieb erfolgen.

Durch industriell gefertigte und kommerziell vertriebene applikationsfertige Standardperfusoren könnte der industrielle Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit im Bereich der Intensivmedizin weltweit vergrößert werden. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit von Industrie, Station und Apotheke ist dafür eine Grundvoraussetzung.

### 7 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit allen sieben Stationen der Klinik für Intensivmedizin eine Standardisierung der zur Dauerinfusion eingesetzten Wirkstoffe eingeführt. Diese Standardkonzentrationen im Perfusor können über die Laufgeschwindigkeit patientenindividuell dosiert werden. Ziel der standardisierten Herstellungstechnik der Infusionslösungen war eine erhöhte Arzneimitteltherapiesicherheit.

Um die Herstellungsqualität der parenteralen Zubereitungen von der Pflege auf Schwankungen zwischen tatsächlichem und zu erwartendem Gehalt zu prüfen, wurden 115 Zubereitungen untersucht. Für einen direkten Vergleich mit der Herstellungsqualität der Apotheke wurden parallel zu den Stationsproben auch 100 Zubereitungen der Apotheke getestet. Eine zugelassene Abweichung von weniger als 5% vom deklarierten Wert zeigten 60 (52%) der Stationsproben und 83 (83%) der Apothekenproben. Eine Abweichung zwischen 5% und 15% vom deklarierten Wert zeigten 39 (34%) der Stations- und 17 (17%) der Apothekenproben. 15 (13%) Stationsproben zeigten Abweichungen zwischen 15% und 45 %. Die größte Abweichung einer Untersuchungslösung, die auf der Station hergestellt worden ist betrug über 55% vom deklarierten Gehalt.

Grundvoraussetzung für eine Produktion der Standardkonzentrationen in der Apotheke ist die geeignete physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Infusionslösungen. Von 40 untersuchten Wirkstoffen konnten nach Beendigung der Datenrecherche 12 physikalisch-chemischen Haltbarkeitsdaten festgelegt werden. Die physikalisch-chemische Haltbarkeit von Nimodipin (0,2mg/ml) und Amiodaron (21mg/ml) in Standardkonzentration wurden untersucht und mit 28 Tagen bzw. 66 Tagen vergeben.

Eine Grenze für das System „Herstellung von applikationsfertigen Perfusoren in der Apotheke“ ziehen Trockensubstanzen in kleinen Injektionsflaschen. Das Lösen muss manuell erfolgen, daraus resultieren Schwankungen im Gehalt der Stammlösung, die dann an die Zubereitung weitergegeben werden.

Um Herstellungsfehler zu verringern, wurden alle Standardkonzentrationen auf Möglichkeit der Herstellung in der Apotheke geprüft. Folgende Bedingungen müssen dafür erfüllt sein:

1. Der Bedarf des jeweiligen Wirkstoffes muss mindestens so hoch sein, dass innerhalb der Haltbarkeit die Chargengröße von 100 Einheiten produziert und appliziert werden kann.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

2. PVC-Verträglichkeit des Wirkstoffes, derzeit ist kein anderer Schlauchtyp zur Abfüllung der Spritzen aus der Bulklösung verfügbar.
3. Große Volumina des Fertigarzneimittels, damit die Produktion der Bulklösung dem Personal in der Apotheke zugemutet werden kann.

Anhand dieser Kriterien wurden acht Wirkstoffe in zehn Standardkonzentrationen bestimmt, für die eine Standardproduktion in der Apotheke möglich ist: Furosemid (5 mg/ml), Glutamin (200 mg/ml), Heparin (5.000 und 20.000 I.E./ml), Kaliumchlorid (1 mmol/ml), Midazolam (1 mg/ml), Nimodipin (0,2 mg/ml), Propofol (20 mg/ml) und Sufentanil (5 und 15 µg/ml).

Zusätzlich zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit wurde die Wirtschaftlichkeit der Produktion von Standardperfusoren in der Apotheke bestätigt. Im Jahr 2007 wurden in der KIM ca. 90.000 applikationsfertige Standardperfusoren in den genannten Konzentrationen zubereitet. Durch die zentrale Produktion dieser Menge in der Apotheke ist durch geringere Gesamtprozesskosten ein Einsparungspotential von mindestens 12% vorhanden.

Das Konzept einer Versorgung der KIM mit applikationsfertigen Standardperfusoren aus der Apotheke gilt es jetzt in die Praxis umzusetzen.

### 8 SUMMARY

Within the scope of this study, standard concentrations of common parenteral drug infusions were agreed upon and delivered, in cooperation with the Department of Intensive Care. Patient specific dosing was executed by an individualised rate of infusion. The goal of this standardization of the working process was increased pharmaceutical drug safety for parenteral use.

In order to monitor production quality, 115 standard concentrations, prepared by nursing staff and 100 standard concentrations prepared by the pharmacy, were analyzed. An acceptable deviation of less than 5% from the label's claim was shown in 60 (52%) ward samples and 83 (83%) pharmacy samples. A deviation of 5% to 15% of the declared value was shown in 39 (34%) samples and 17 (17%) respectively. A further deviation up to 45 % was found in 15 (13%) ward samples. One ward sample represented a deviation of more than 55%.

A basic prerequisite for the production of ready-to-use syringes in the pharmacy is a suitable physico-chemical shelf life. After data research, physico-chemical shelf life for 12 out of 40 studied drugs could be determined. The physico-chemical shelf-life of nimodipin (0.2 mg/ml) and amiodaron (21 mg/ml) in standard concentrations were tested and determined to be 28 days resp. 66 days.

One limitation in the production of ready-to-use syringes in the sterile department of the pharmacy is the variation in the reconstituted drug solutions especially in small vials. Due to the difficult reconstitution process, deviations of more than 5 % of the base solution may occur.

With these findings in mind, all standard concentrations were tested for potential production in pharmacy in order to ensure content unconformity and to prevent quality related issues. The following preconditions must be fulfilled:

1. Consumption of respective drug must be high enough that a batch of 100 units could be produced and used within its shelf life.
2. The agent must be PVC-line compatible, as there is no other formulation available.
3. The volume of drugs per container must increase to ensure product conformity and admixture efficiency.

## SUMMARY

---

Based on these criteria, eight agents were identified, for which a standard production in the pharmacy was considered: furosemide (5 mg/ml), glutamine (200 mg/ml), heparin (5,000 und 20,000 I.E./ml), midazolam (1 mg/ml), nimodipine (0.2 mg/ml), propofol (20 mg/ml) potassium chloride (1 mmol/ml) and sufentanil (5 und 15 µg/ml).

Apart from increased drug safety, the project revealed a potential annual cost-saving. In 2007 the nursing staff of the intensive care units produced approx. 90,000 syringes in standard concentrations. A production transfer into the central pharmacy would reduce total manufacturing costs by at least 12%.

The concept of pre-filled standard concentrations in ready-to-use syringes supplied from central pharmacy to the department of intensive care now needs to be put into practice.

### 9 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Berufsgruppen wie Arzt, Pflege und Apotheker ist eine Grundvoraussetzung für die Sicherheit der parenteralen Therapie im Krankenhaus. Der Apotheker als Fachmann für sichere Arzneimittelherstellung sollte im Hinblick auf die aseptische, richtig dosierte und klar beschriftete Zubereitung versuchen, so viele parenterale Zubereitungen wie möglich in der Apotheke zu produzieren.

In der Apotheke sollten nun die theoretischen Überlegungen in die Praxis umgesetzt werden. Um dort Zubereitungen im größeren Umfang herstellen zu können, muss eine automatische Mischpumpe zur Verfügung gestellt werden, die aus einer Bulklösung ohne manuelle Hilfe Spritzen abfüllt. Diese Maschine muss vor Inbetriebnahme validiert werden. Bevor alle acht Wirkstoffe (siehe Kapitel 5.4.3) in der Gesamtmenge von 90.528 Perfusoren pro Jahr produziert werden können, muss exemplarisch mit einem Wirkstoff begonnen werden. Furosemid würde sich besonders gut eignen, da es eine Haltbarkeit von 84 Tagen aufweist und mit 2.912 Zubereitungen pro Jahr einen Umsatz hat, der für eine Bulkproduktion hoch genug ist, aber mit 2,5 Produktionsvorgängen im Monat zu Pilotzwecken produzierbar ist.

Um einen wirtschaftlichen Betrieb der Maschine sicherzustellen, sollte nach erfolgreicher Produktion und Verteilung des Furosemids mit weiteren Wirkstoffen in die Produktion gestartet werden. Ab einer Gesamtmenge von 1,9 Produktionsvorgängen à 100 Zubereitungen pro Tag wird die in Abbildung 43 ausgewiesene kritische Menge von 47.300 Zubereitungen pro Jahr erreicht. Verdünnte Zubereitungen sind dabei den unverdünnten Vorbereitungen vorzuziehen, denn die Herstellung von verdünnten Zubereitungen birgt mehr Fehlerquellen als die Herstellung von unverdünnten Zubereitungen.

Der Versorgungsprozesse der KIM mit diesen applikationsfertigen Standardperfusoren sollte in Zusammenarbeit mit einer Station erarbeitet werden. Als Pilotstation sollte nicht die größte Intensivstation der KIM gewählt werden, so dass Unstimmigkeiten, die bei der Umsetzung des theoretischen Prozesses in die Praxis auftreten können, mit überschaubarem Aufwand ausgeräumt werden könnten. Daraus entwickelt sich ein Gesamtprozess, der auf die anderen Intensivstationen übertragbar ist.

Parallel zu den Vorbereitungen für die Versorgung der KIM mit applikationsfertigen Perfusoren sollte in der Apotheke in Bezug auf die physikalisch-chemische Haltbarkeit der restlichen Wirkstoffe und Standardkonzentrationen weitere Forschungsarbeit betrieben werden.

## SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

---

Da in naher Zukunft nicht alle auf einer Intensivstation verordneten Parenteralia in der Apotheke hergestellt werden können, könnten Mitarbeiter der Apotheke das Pflegepersonal in Bezug auf das Kontaminationsrisiko und die sichere Dosierung von parenteralen Zubereitungen schulen. So könnte das Problembewusstsein verstärkt und gleichzeitig einheitliche Regeln zur Herstellung von Parenteralia aufgestellt werden. Um einen Erfolg dokumentieren zu können, sollte auf Station über dauerhafte Methoden der Qualitätskontrolle von Zubereitungen entschieden werden.

Eine interessante, weiterführende Frage zum Thema Standardperfusoren für die Intensivmedizin heißt: Können Kinder-Intensivstationen an eine Versorgung mit Standardperfusoren, die über Laufgeschwindigkeit dosiert werden, angeschlossen werden? Durch das schwankende Körpergewicht um den Faktor 10 (500 g bis 5 kg) und die unterschiedlichen Reifegrade der Organe der Patienten auf Kinder-Intensivstationen ist es schwieriger Standardkonzentrationen zu entwerfen, als das für erwachsene Patienten der Fall ist. Lassen sich ggf. sogar entwickelte Konzentrationen der KIM nutzen? Man bräuchte für einen Wirkstoff allerdings mehrere Konzentrationen, um das gesamte Dosispektrum abzudecken. Wie viele Konzentrationen pro Wirkstoff genau nötig wären, und wie viele Konzentrationen sinnvoll sind, ohne die Arzneimittelsicherheit zu beeinträchtigen, müsste im Einzelfall berechnet werden. Zusätzlich spielen Volumenprobleme bei kleinen Kindern eine größere Rolle als bei erwachsenen Patienten: Zwar ist der Wasserumsatz beim Säugling mit 120 ml/kgKG/d dreimal so hoch wie beim Erwachsenen. Trotzdem muss die Flüssigkeitszufuhr beschränkt werden. Der tägliche Basisbedarf an Flüssigkeit für ein Neugeborenes ist am ersten Lebenstag gerade mal 50 bis 70 ml/kgKG [Kretz *et al.*, 2002]. Eine höhere Dosierung einer Standardkonzentration durch schnellere Laufgeschwindigkeit der Infusionslösung ist schwer möglich. Aber gibt es vielleicht ein Körpergewicht oder eine Altersgrenze, von denen an auch hier Standardkonzentrationen eingesetzt werden können? Die entwickelten Standardkonzentrationen müssten den vorhandenen Konzentrationen im FAM gegenüber gestellt werden und in Bezug zur linearen Laufgeschwindigkeit und dem Totvolumen in den Perfusorpumpen gebracht werden.

### 10 LITERATURVERZEICHNIS

- Adams PS, Haines-Nutt RF, Town R, Stability of insulin mixtures in disposable plastic insulin syringes, *J Pharm Pharmacol* 1987;39:158-63
- AddedPharma, Kieviet H, schriftliche Auskunft zu Kaufpreis SmartFiller™, € 55.000-65.000, Stand, 4.8.2008
- Akkerman SR, Zhang H, Mullins RE, Yaughn K, Stability of milrinone lactate in the presence of 29 critical care drugs and 4 i.v. solutions, *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:63-68
- Allwood MC, Sorption of drugs to intravenous delivery systems, *Pharm Int* 1983;4:83-85
- Allwood MC, The stability of four catecholamines in 5% glucose infusions, *J Clin Pharm Ther* 1991;16:337-40
- Amtsgericht Hamburg, Urteil v. 22.12.1993, Az.: 132 k 231/93, S. 5
- Anderson RD, The physicians contribution to hospital medication errors, *Am J Hosp Pharm* 1971;28:19
- APV-Richtlinie und Kommentar, Haltbarkeit und Haltbarkeitsprüfung von Arzneimitteln, *Pharm Ind* 1985;47:627-32
- Astellas Pharma GmbH, Bronchoparat®, Fachinfo, Stand August 2005
- Audit Commission©, A Spoonful of sugar, Audit Commission for Local Authorities and the National Health Service in England and Wales 2001, Holbrooks Printers Portsmouth, S. 24
- Auterhoff H, Knabe J, Höltje HD, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1991
- Baehr M, Giebe T, Jahnke C, Schulz S, Künftige Versorgungsstrategien für Arzneimittel, *Krankenhauspharmazie* 2004;25:438-442
- Baehr M, kalkulatorische Zinsen für Investitionsentscheidungen 8%, mündl. Mitteilung, 19.8.2008
- Berthold H, Kapitel 2 in: Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie, Gustav Fischer Verlag, 1. Aufl., Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm, 1999; 93

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Bailey LC, Tang KT, Rogozinski BA, Effect of syringe filter and iv administration set on delivery of propofol emulsion, *Am J Hosp Pharm* 1991;48:2627-30
- Barker KN, How to detect medications errors, *Mod Hosp* 1962;99:95
- Bauer KH, Frömming KH, Führer C, Kapitel 22 in Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 6. Aufl., Stuttgart 1999; 433-41
- Baumgartner TG, Knudsen AK, Dunn AJ, Norepinephrine stability in saline solutions, *Hosp Pharm* 1988;23:44, 49, 59
- Bayer Vital GmbH, Nimotop ® S Infusionslösung, Fachinformation, Stand Mai 2006
- BAXA, Hansen T, schriftliche Auskunft zu Listenpreis RapidFiller™, € 46.740, Stand, 4.8.2008
- Beaney AM, Goode JA, Riskassessment of the ward-based preparation of parenteral medicines, *Hosp Pharm* 2003;10:306-8
- Belliveau PP, Shea BF, Scavone JM, Stability of metoprolol tartrate in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection, *Am J Hosp Pharm* 1993;50:950-52
- BGH, Urteil v. 3.11.1981, Az.: VI ZR 119/80
- Bing CM, Extended Stability for Parenteral Drugs, Deutscher Apotheker Verlag, 2. Auflage, 2003
- Breckenridge. A report of the working party on the addition of drugs to intravenous fluids , Breckenridge Report, London, Department of Health, 1976;HC76:9
- Bundesapothekerkammer, Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung, Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne toxisches Potenzial, 2006, siehe auch [http://www.lak-rlp.de/download/QMS/II\\_parenteralia\\_ohne\\_tox\\_pot\\_kommentar.pdf](http://www.lak-rlp.de/download/QMS/II_parenteralia_ohne_tox_pot_kommentar.pdf)
- Burg RV, Toxicological Update: Bis-(2-di-ethylhexyl)-phthalate, *J Appl Toxicol* 1988;8:75-78
- Bundesverwaltungsgericht 94, 341; Kloesel/Cyran (Fn.2), § 4 Anm. 58, § 13 Anm. 11 mwN
- Cairns CJ, Incompatibility of amiodarone, *Pharm J* 1986;236:68

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Calopp J, Bosson J, Croizé J, Laurent PE, Maintenance of peripheral and central intravenous infusion devices by 0,9% sodium chloride with or without heparin as a potential source of catheter microbial contamination, *J Hosp Infect* 2000;46:161-62
- Campbell S, Nolan E, Bliss M, Wood R, Mayersohn M, Stability of amiodaron hydrochloride in admixtures with other injectable drugs, *Am J Hosp Pharm* 1986;43:917-921
- Casasin Edo T, Roca Massa M, Soy Munne D, Sistema de distribution de medicamentos utilizados en anestesia mediante jeringas precargadas. Estudio de estabilidad. [Drug distribution system for anesthesia use of preloaded syringes. Stability study.], *Farm Hosp* 1996;20:55-59
- Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Flora KP, Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures, *Am J Hosp Pharm* 1984;41: 1802-6
- Cicero, MT, Philippische Reden gegen M. Antonius, Philippica, 43 v.Chr., XII, II, 5 Original lat.: "Cuiusvis hominis est errare, nullius nisi insipientis in errore perseverare."
- Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T, Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France, *Qual Saf Health Care* 2005;14:190-95
- Cradock JC, Kleinman LM, Rahman A, Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate, *Am J Hosp Pharm* 1978;35:402-6
- Crowley C, Scott D, Duggan C, Whittlesea C, Describing the frequency of IV medication, preparation and administration errors, *Hosp Pharm* 2004;11:330-6
- De Dycker N, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA), tel. Auskunft 02.04.2008
- De Pilar P, Weichmacher in PVC-Schläuchen, *Arzneimitteltelegramm* 1988;10:89
- Dehmel C, Untersuchung einer Integrationsmöglichkeit von parenteralen Arzneiformen in das Unit-Dose Arzneimittelverteilungssystem, Diplomarbeit, Hamburg/Halle 2004
- Diener C, pers. Mitteilung, ATC-Host-Anwendertreffen, Düsseldorf, April 2008

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Donnelly RF, Chemical stability of fentanyl in polypropylene syringes and polyvinyl chloride bags, *Int J Pharmaceut Compound* 2005;9:482-83
- Donnelly RF, Chemical stability of furosemide in minibags and polypropylene syringes, *Int J Pharmaceut Compound* 2002;6:468-70
- Donnelly RF, Yen M, Epinephrine stability in plastic syringes and glass vials, *Can J Hosp Pharm* 1996;49:62-5
- Drugdex, Thomson MICROMEDEX, Medizinisches Informations-System Vol. 135 expires März 2008
- Dunbar JC, Simon FA, Immunologic and biologic evaluation of insulin degradation following prolonged storage in plastic syringes, *Pancreas* 1986;1:317-19
- EAHP, European Association of Hospital Pharmacists, The third pan-European survey on the state of the art and development of hospital pharmacy, <http://www.eahponline.org/download/EAHP%202005%20Survey.pdf>, 2005:28-29
- Ebbesen J et al Drug-related deaths in a department of international medicine. *Arch Intern Med* 2001;161:2371-2323
- Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y, DEvelopmental toxicity of mono N Benzyl Phthalate, one of the major metabolites of the Plasticizer N Butly Benzyl Ohthalate, in rats, *Toxicology Letters* 1996;86:19-25
- Embase 1980-2008, week 05
- FachInfo©-Service Deutschland (2008) Herausgeber und Verlag, Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main, <http://www.fachinfo.de>
- Fickweiler E, Dieterich HJ, Groh J, Peter K, Inkompatibilitäten, In: *Moderne Infusionstherapie*, 7. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München, 1994:578-81
- Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Propofol 2% MCT Fresenius, Fachinformation, Stand Oktober 2006
- Frey O, Maier L, Pecar A, Predel B, Wagner R., PÄD-I.V. – Sichere Anwendung von intravenösen Arzneimitteln bei Kindern, 2. Aufl., Buchhandlung im Stadtcenter, Hayingen, Deutschland, 2002

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Furberg H, Jensen AK, Salbu B, Effect of pretreatment with 0.9% sodium chloride or insulin solutions on the delivery of insulin from an infusion system, *Am J Hosp Pharm* 1986;43:2209-13
- Gairard AC, Demirdjian S, Vasseur R, Renard G, Chast F, Epinephrine stability in solutions for intra-ocular irrigations, *J Fr Ophthalmol* 1996;19:743-47
- Gilead Science, Flolan®, Manufacturer's information and labeling, Februar 2008
- Godwin DA, Kim NH, Zuniga R, Stability of baclofen and clonidine hydrochloride admixture for intrathecal administration, *Hosp Pharm* 2001;36:950-4
- Grafhorst JP, Oldenhof NJ, Crombach WH, Foudraine NA, Nooteboom GC, Van Doorne H, Unexpected high risk of contamination with staphylococci species attributable to standard preparation syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units, *Crit Care Med* 2002;30:833-36
- Grimm W, Harnischfeger G, Tegtmeiser M, Stabilitätsprüfung in der Pharmazie, Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, 2. Auflage, Aulendorf, 2004
- Grimm W, Thomae K, Haltbarkeit und Haltbarkeitsprüfung von Arzneimitteln, APV Richtlinie, *PZ* 1985;130:649-53,
- Gupta VD, Gardner SN, Jalowsky CM, et al, Chemical stability of thiopental sodium injection in disposable plastic syringes, *J Clin Pharm Ther*, 1987;12:339-42
- Gupta VD, Ling J, Stability of hydrocortisone sodium succinate after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use, *Int J Pharmaceut Compound* 2000;4:396-7
- Gupta VD, Stability of ketamine hydrochloride injection after reconstitution in water for injection and storage in 1-mL tuberculin polypropylene syringes for pediatric use, *Int J Pharmaceut Compound* 2002;6:316-17
- Gupta VD, Stewart KR, Stability of dobutamine hydrochloride and verapamil hydrochloride in 0.9% sodium chloride and 5% dextrose injections, *Am J Hosp Pharm* 1984;41:686-9
- Hagan RL, Jacobs LF, Pimsler M, et al., Stability of midazolam hydrochloride in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection over 30 days, *Am J Hosp Pharm* 1993;50:2379-81

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Hager Handbuch, 5. Auflage, 1993, Verlag Springer Verlag Berlin Heidelberg, Deutschland S. 201-202
- Hallberg T, kaufmännischer Leiter der KIM/UKE, schriftl. Mitteilung, 18.08.2008
- Hansen T, telefonische Auskunft, Firma BAXA, März 2006
- Hartmann M, Knoth H, Kohler W, et al., Stability of fentanyl/ropivacain preparations for epidural application, *Pharmazie* 2003;58:434-35
- Hasegawa GR, Eder JF, Visual compatibility of amiodarone hydrochloride injection with other injectable drugs, *Am J Hosp Pharm* 1984;41:1379-80
- Hayauchi Y, BHC-GDD-DMPK-QCD-Produktlab., Bayer HealthCare AG, Leverkusen, schriftl. Auskunft, 28.10.2008
- Heinzel S, Irren ist menschlich, *Krankenhauspharmazie* 2002;23:317-319
- Hoehne C, Firma Rotexmedica, schriftliche Auskunft zur tatsächlichen Konzentration im Hydrocortison-Vial, Juli 2008, siehe Anhang M
- Ho NFH, Goeman J, Prediction of pharmaceutical stability of parenteral solutions, *Drug intelligence & clinical pharmacy* 1970;4:69-72
- Hoppe-Tichy T, Noe-Schwenn S, Wahling A, Taxis K, Medikationsfehler bei der Applikation parenteraler Arzneimittel, *Krankenhauspharmazie* 2002;23:11-12
- Hynniman, CE, Conrad WF, Urch WA, A comparison of medication errors under the University of Kentucky unit dose system and traditional drug distribution systems in four hospitals, *Am J Hosp Pharm* 1970;27:803
- ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Internet, URL: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>, Stand 05.03.2008
- Impromediform GmbH, Produktbeschreibung Medimix 2001, Lüdenscheid, Deutschland, siehe auch <http://www.impromediform.de/IMF2007-08.pdf>
- Bundesverband der Arzneimittelhersteller, Internet, URL: <http://www.bah-bonn.de/Arzneimittel/RegelungssystemEU.de> (Stand 05.03.08)
- Jakobsen P, Mikkelsen, Laursen J, Determination of nimodipine by gas chromatography using electron-capture detection; external factors influencing nimodipine concentrations during intravenous administration, *J Chromatog* 1986;374:383-87

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Jappinen AL, Kokki H, Rasi AS, Naaranlahti T, pH stability of injectable fentanyl, bupivacaine, or clonidine solution or a ternary mixture in 0.9% sodium chloride in two types of polypropylene syringes, *Int J Pharmaceut Compound* 2002;6:471-74
- Jappinen AL, Kokki H, Rasi AS, Naaranlahti T, Stability of sufentanil in a syringe pump under simulated epidural infusion, *Int J Pharm Compound* 1998;2:466-68
- Kieviet H, Firma AddedPharma, Abschreibungszeit SmartFiller 10 Jahre, Wartungsvertrag 4950 €/Jahr, schriftliche Mitteilung 19.08.2008
- Kirkland WD, Jones RW, Ellis JR, Compatibility studies of parenteral admixtures, *Am J Hosp Pharm* 1961;18:694-99
- Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht Kommentar, Deutscher Apothekerverlag, Lose-Blatt-Werk, 108. Ergänzungslieferung 2007, (Fn.2) §4a Anm.7 und Bl. e
- Kowaluk EA, Roberts MS, Polack AE, Interactions between drugs and intravenous delivery systems, *Am J Hosp Pharm* 1982;39:871-5
- Kozer E, Seto W, Verjee Z, Parshuram C, Khattak S, Koren G, Jarvis AD, Prospective observational study on the incidence of medication errors during simulated resuscitation in a paediatric emergency department, *BJM* 2004;329:1321-26
- Kozlik P, Metabolism of Amiodaron – Biotransformation of mono-N-Desethylamiodaron in-vitro, Diss ETH NR. 15287, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 2003, S. ii
- Kramer W, Tanja JJ, Harrison WL, Precipitates found in admixtures of potassium chloride and dextrose 5% in water, *Am J Hosp Pharm* 1970;27:548-53
- Kretz FJ, Beushausen T, Kapitel 2, in: Kinder Notfall Intensiv, lebensrettendes Know-How, Urban & Fischer Verlag, 2. Aufl., München · Jena, 2002, S. 96-97
- Krogh C, Avoidance of Medication errors: Unit Dose, *Hosp Pharm* 1971;25:224-25
- Krohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, To err is human, Committee on Quality Health Care in America, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington 1999

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA , Pharmacists on Rounding Teams Reduce Preventable Adverse Drug Events in Hospital General Medicine Units, *AIM* 2003;163:2014
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-05
- Lemm W, Infusionsschlauchmaterialien aus PVC oder Polyuretan in der Pädiatrie - ein vermeidbares Risiko - , *Krankenhauspharmazie* 1998;19:560-62
- Lemmer L, pers. Mitteilung, ATC-Host-Anwendertreffen, Düsseldorf, April 2008
- Levadoux E, Sautou V, Bazin JE, Medical plastics: compatibility of alfentanil and propofol alone or mixed. Stability of the alfentanil-propofol mixture, *Int J Pharm* 1996;127:255-59
- Lilly Deutschland GmbH, Xigris®, Fachinformation, Stand Juli 2007
- Lohnhardt B, pers. Mitteilung, ATC-Host-Anwendertreffen, Düsseldorf, April 2008
- Lugo RA, MacKay M, Rusho WJ, Stability of lorazepam 0.2 mg/mL, 0.5 mg/mL, and 1 mg/mL in polypropylene syringes, *J Pediat Pharmacol Ther* 2001;6:122-129
- Lynch CL, Linder GE, Scheller JC, Frequently asked questions about insulin, *Hosp Pharm* 1980;15:213-4
- Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC, Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers, *Am J Hosp Pharm* 1990;47:369-73
- Mattner F, Gastmeier P, Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study, *AJIC* 2004;32:12-15
- Means BJ, Derewicz HJ, Lamy PP, Medication errors in a multidose and a computer based Unit Dose System, *Am J Hosp Pharm* 1975;2:32
- Mehrtens T, Carstens G, Medikationsfehler auf einer Station, *Krankenhauspharmazie* 1997;18:168 mwL
- Messerschmidt W, Partikuläre Verunreinigung in Infusionslösungen, *Krankenhauspharmazie* 1980;1:24-26
- Müller W, Hygiene in Klinik und Praxis, 3. Auflage, mhp-Verlag, Wiesbaden 2004, S. 205ff

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Needle R, Sizer T, The CIVAS Handbook, The centralised intravenous additive services reference, 1. Auflage, The Pharmaceutical Press, Cambridge, Great Britain, 1998
- Neil JM, Fell AF, Smith G, Evaluation of the stability of furosemide in intravenous infusions by reversed-phase high-performance liquid chromatography, *Int J Pharm* 1984;22:105-26
- Newton DW, Narducci WA, Leet WA, Lorazepam solubility in and sorption from intravenous admixture solutions, *Am J Hosp Pharm* 1983;40:424-27
- Nguyen D, Gill MA, Wong F, Stability of milrinone lactate in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection at concentrations of 400, 600, and 800 mcg/mL, *Int J Pharmaceut Compound* 1998;2:246-48
- Olbrich A, Weichmacher als problematische Bestandteile von Mischinfusionen, *Krankenhauspharmazie* 1991;12:192-94
- Osiki O, mündliche Auskunft Personalabteilung UKE, 2008
- Panknin HT, Die Prävention von Infektionsrisiken in der Intensivmedizin im Spannungsfeld von Clinical Outcome und Ökonomie, Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung, Sonderdruck, Pabst Science Publishers, 2006, Lengerich, Deutschland, S. 5
- Parker PF, Unit-Dose-Systems Reduce Error Increase Efficiency, Hospitals, *JAHA*, 1968, Dec 1
- Parkinson R, Wilson JV, Ross M, Stability of low-dosage heparin in pre-filled syringes, *Br J Pharm Pract* 1989;11:34, 36
- Peterson GM, Khoo BHC, Galloway JG, Paterson JA, A preliminary study of the stability of midazolam in polypropylene syringes, *Austral J Hosp Pharm* 1991;21:115-18
- Peterson L, Caldwell J, Hoffman J, Insulin adsorbance to polyvinyl chloride surfaces with implications for constant-infusion therapy, *Diabetes* 1976;25:72-74
- Pierre Fabre Pharma GmbH, Flumucil® Antidot 20% Injektionslösung, Fachinfo Stand März 2007
- Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Nitrolingual® infus, Fachinfo, Stand November , 2007

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Pramar Y, Gupta VD, Gardner SN, Yau B, Stabilities of dobutamine, dopamine, nitroglycerin, and sodium nitroprusside in disposable plastic syringes, *J Clin Pharm Ther* 1991;16:203-7
- Pramar YV, Chemical stability of amiodaron hydrochloride in intravenous fluids, *Int J Pharm Compound* 1997;1:347-48
- Pramar YV, Loucas VA, El-Rachidi A, Stability of midazolam hydrochloride in syringes and i.v. fluids, *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:913-15
- Preissler M, schriftliche Mitteilung der Firma Sanofi-Aventis vom 13.2.2008, Bad Soden am Taunus, Deutschland (siehe Anhang N)
- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter Verlag, 258. Auflage, Berlin, New York, 1998, S. 866
- Ratiopharm GmbH, Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung, Fachinfo, Stand Dezember 2007
- Ray JB, Newton DW, Nye MT, Droperidol stability in intravenous admixtures, *Am J Hosp Pharm* 1983;40:94-7
- Reinecke MF, Striebel JP, Einberger C, Qualitätssicherung bei parenteraler Kombinationstherapie auf Intensivstationen, *Krankenhauspharmazie* 1999;20:13
- Reißmann H, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, CoMeSa-Daten der KIM aus dem Gesamtjahr 2004, schriftliche Mitteilung, Mai 2005
- Reißmann H, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, CoMeSa-Daten der KIM aus dem Gesamtjahr 2007, schriftliche Mitteilung, August 2008
- Richter HJ, Böhm M; Pharmazeutisch-Medizinisches Lexikon; 1. Auflage, Band 2, Berlin 1989, S. 947
- Rigge DC, Jones MF, Shelf lives of aseptically prepared medicines - stability of hydrocortisone sodium succinate in PVC an non-PVC bags and in polypropylene syringes, *J Pharmaceut Biomed Anal* 2005;38:332-36
- Roos PJ, Glerum JH, Meilink JW, Stability of sufentanil citrate in a portable pump reservoir, a glass container and a polyethylene container, *Pharm Weekblad Sci Ed* 1992;14:196-200
- Roos PJ, Glerum JH, Schroeders MJH, Effect of glucose 5% solution and bupivacaine hydrochloride on adsorption of sufentanil citrate in a

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- portable pump reservoir during storage and simulated infusion by an epidural catheter, *Pharm World Sci* 1993;15:269-75
- Rosenthal K, Impacton Adverse Events in 25 Sub-acute Care Units after Change in Central Venous Catheter Irrigation Techniques, *JVAD*, Reprinted, Summer 1999;1:1-7
- Rotexmedica, Hydrocortison® 100mg Trockensubstanz, Fachinfo, Stand September 2004,
- Rotexmedica, schriftliche Auskunft zur Spezifikation von Verunreinigung und Abbauprodukten von Hydrocortison, Juli 2008 (siehe Anhang O)
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Arterenol® 1ml/25ml Injektionslösung, Fachinfo, Stand Juni 2007
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Cordarex® Injektionslösung, Fachinfo, Stand März 2007
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Nimotop® S Injektionslösung, Fachinfo, Stand Mai 2006
- Santou V, Chopineau J, Gremeau I, Compatibility with medical plastics and stability of continuously and simultaneously infused isosorbide dinitrate and heparin, *Int J Pharm* 1994;107:111-19
- Sattler A, Jage J, Kramer I, Physico-chemical stability of infusion solutions for epidural administration containing fentanyl and bupivacaine or lidocaine, *Pharmazie* 1998;53:386-91
- Sautou-Miranda V, Gremeau I, Chamard I, Cassagnes J, Chopineau J, Stability of dopamine hydrochloride and of dobutamine hydrochloride in plastic syringes and administration sets, *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:186, 193
- Schaaf D, Sichere Arzneimittelverteilsysteme für das Krankenhaus, *DAZ* 1987;118:620-22
- Schlüter K, Entwicklung eines neuen Arzneimittelversorgungskonzeptes für die Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Diplomarb., Fachhochschule Nordakademie, Fachbereich Wirtschaftsingenieurwesen, Elmshorn, 2005, Anhang 11
- Schmitz G, pers. Mitteilung, ATC-Host-Anwendertreffen, Düsseldorf, April 2008

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Schnurrer J. U., Frölich J. C., Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, *Internist* 2003;44:889-894 mwL
- Schutz VH, Schroder F, Heparin-natrium Kompatibilität bei gleichzeitiger Applikation anderer pharmaka. [Sodium heparin compatibility by concomitant application of other drugs.], *Krankenhauspharmazie* 1985;6:7-11
- Schwarz Pharma, Nipruss®, Fachinformation, Stand März 2001
- Share MJ, Harrison RD, Folstad J, Fleming RA, Stability of lorazepam 1 and 2 mg/mL in glass bottles and polypropylene syringes, *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:2013-15
- SilverPlattner Medline, 1950 bis Feb Wk 1 2008
- Simborg DW, Derewicz, A highly automated hospital medication system, *Ann Intern Med* 1975;83:842
- Simmons A, Allwood MC, Sorption to plastic syringes of drugs administered by syringe pump, *J Clin Hosp Pharm* 1981;6:71-73
- Stewart JT, Warren FW, King DT, Fox JL, Stability of ondansetron hydrochloride and 12 medications in plastic syringes, *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:2630-34
- Stewart JT, Warren FW, Maddox FC, Viswanathan K, Fox JL, The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22 °C - 24 °C, *Anesth Analg* 2000;90:1450-51
- Stiles ML, Allen LV jr, McLaury HJ, Stability of two concentrations of heparin sodium prefilled in CADD-Micro pump syringes, *Int J Pharmaceut Compound* 1997;1:433-34
- Stiles ML, Allen LV Jr, Prince SJ, Stability of deferoxamine mesylate, floxuridine, fluorouracil, hydromorphone hydrochloride, lorazepam, and midazolam hydrochloride in polypropylene infusion-pump syringes, *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:1583-88
- Taketomo CK, Hodding JH und Kraus DM (Hrsg.): Pediatric Dosage Handbook, ed 7.2000-2001 Lexi-Comp. Inc.; Hudson, Ohio, USA 2000
- Tarr BD, Campbell RK, Workman TM, Stability and sterility of biosynthetic human insulin stored in plastic insulin syringes for 28 days, *Am J Hosp Pharm* 1991;48:2631-34

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Taxis K, Dean B, Barber N, Hospital drug distribution systems in the UK and Germany – a study of medication errors, *Pharm World Sci* 1999;21:25-31
- Taxis, K., Barber N.: Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors, *BMJ* 2003;326:684-688
- Teofarma SRL, Nepresol® injekt, Fachinfo, Stand Januar 2001
- Thomas L, Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2005, S. 32
- Tremblay M, Lessard MR, Trépanier CA, Nicole PC, Nadeau L, Turcotte G, Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions, *Can J Anesth* 2008;55:163-7
- Trissel LA, Handbook of injectable drugs, 14. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, 2007
- Trissel LA, Pearson SD, Storage of lorazepam in three injectable solutions in polyvinyl chloride and polyolefin bags, *Am J Hosp Pharm* 1994;51:368-72
- Trissel LA, Xu QA, Baker M, Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers, *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63:2379-82
- Trissel LA, Xu QA, Clonidine hydrochloride 1.5 mg/mL stability in vials and syringes, *Stability data* 2005;2 TriPharma
- Tunbridge LJ, Lloyd JV, Penhall RK, Wise AL, Maloney T, Stability of diluted heparin sodium stored in plastic syringes, *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1001-4
- UKE, QS-H, 6.4.2 Version 04 Ressourcen/Beschaffung/Verkehr mit Arzneimitteln, 3.9 Anwendung von Arzneimitteln, Hamburg Stand 21.08.2007
- Van den Bemt P, Fijn R, Van der Voort PH, Drug related problems in hospitalised patients, *Drug Saf* 2000;22:321-23
- Vermeire A, Remon JP, The solubility of morphine and the stability of concentrated morphine solutions in glass, polypropylene syringes and PVC containers, *Int J Pharm* 1997;146: 213-23
- Vierck A, Faxmitteilung der Firma B.Braun Melsungen AG, 02.03.06 (siehe Anhang P)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- Weir SJ, Suzucs VA, Bengston KD, Ueda CT, Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets, *Am J Hosp Pharm* 1985;42:2679-83
- Wesch, MedR 2001, 191 f mwN; Kloesel/Cyran (Fn.2), § 4 Anm. 58.
- Wilders K, Firma Baxter, tel. Auskunft, März 2008
- Wilson KM, Schneider JJ, Ravenscroft PJ, Stability of midazolam and fentanyl in infusion solutions, *J Pain Symptom Management* 1998;16:52-58
- Wilson TD, Forde MD, Crain AVR, Dombrowski LJ, Joyce MA, Stability of milrinone in 0.45% sodium chloride, 0.9% sodium chloride, or 5% dextrose injections, *Am J Hosp Pharm* 1986;43: 2218
- Wöhe G, Döring U, ABC-Analyse im 3. Abschnitt, in: Einführung in die allgemeine Betriebswirtschaftslehre, Verlag Franz Vahlen GmbH, 20. Aufl., München : Valen, 2000;430-32
- Wöhe G, Döring U, Investitionsrechnung im 5. Abschnitt, in: Einführung in die allgemeine Betriebswirtschaftslehre, Verlag Franz Vahlen GmbH, 20. Aufl., München : Valen, 2000;622-54
- Wöhe G, Döring U, Break-even-Analyse im 6. Abschnitt, in: Einführung in die allgemeine Betriebswirtschaftslehre, Verlag Franz Vahlen GmbH, 20. Aufl., München : Valen, 2000;1092
- Wong F, Gill MA, Stability of milrinone lactate 200 mcg/mL in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection, *Int J Pharmaceut Compound* 1998;2:168-69
- Worthington T, Trebbs S, Moss H, Bevan V, Kilburn J, ElliotTSJ, Are contaminated flush solutions an overlooked source for catheter-related sepsis?, *J Hosp Infect* 2001:49:81-83
- Wyeth Pharma GmbH, Tavor pro injektionen, Fachinfo, Stand November 2006
- Yu Q, Selvadurai APS, Mechanical behaviour of a plasticized PVC subjected to ethanol exposure, *Polymer degradation and stability* 2005;89:109-124
- Zavery B, Gurnell P, Wright D, Risk assessment of ward-based parenteral drug preparation in two hospitals: A controls assurance evaluation, *Pharm Management* 2005;21:15-20

## LITERATURVERZEICHNIS

---

Zeidler C, Dettmering D, Schrammer W, Spittler M, Compatibility of various drugs used in intensive care medicine in polyethylene, PVC, and glass infusion containers, *Europ Hosp Pharm* 1999;5:106-10

Zell M, Paone RP, Stability of insulin in plastic syringes, *Am J Hosp Pharm* 1983;40:637-38

## 11 GEFAHRSTOFFVERZEICHNIS

Folgende während des experimentellen Teils der vorliegenden Arbeit verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel waren mit Gefahrenhinweisen und Sicherheitsratschlägen nach § 6 der Gefahrstoffverordnung versehen:

<b>Substanz</b>	<b>R-Sätze</b>	<b>S-Sätze</b>	<b>Gefahrstoff-symbole</b>
Acetonitril	11-20/21/22-36	(1/2)-16-36/37	F, X <sub>n</sub>
Amiodaron	20/21/22	36	X <sub>n</sub>
Ethanol	11	(2)-7-16	F
Hydrocortison	63	36/37	X <sub>n</sub>
Kaliumhydrogen-phthalat	-	24/25	-
Nimodipin	20/21/22	36	X <sub>n</sub>
Noradrenalin	28	36/37/39-45	T <sup>+</sup>
Phosphorsäure	34	(1/2)-26-45	C

## **12 TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Aufgliederung in Teilbereiche der KIM.....	15
Tabelle 2: Schema zur Definition der Stabilität/Haltbarkeit.....	22
Tabelle 3: PIC-Klassen für Reinräume zur Herstellung steriler Produkte .....	23
Tabelle 4: Literaturquellen .....	36
Tabelle 5: Intraday-Präzision von Amiodaron.....	42
Tabelle 6: Interday-Präzision von Amiodaron.....	42
Tabelle 7: Kalibrierstandards von Amiodaron .....	43
Tabelle 8: Intraday-Präzision von Noradrenalin.....	50
Tabelle 9: Interday-Präzision von Noradrenalin.....	51
Tabelle 10: Kalibrierstandards von Noradrenalin.....	51
Tabelle 11: Kalibrierstandards von Noradrenalin der KIM und der Apotheke .....	54
Tabelle 12: Intraday-Präzision von Hydrocortison .....	56
Tabelle 13: Interday-Präzision von Hydrocortison .....	57
Tabelle 14: Kalibrierstandards von Hydrocortison .....	57
Tabelle 15: Nominelle Noradrenalin-Konzentrationen aus der Apotheke .....	60
Tabelle 16: Wirkstoffe, Konzentration, Lösungsmittel der Standardperfusoren ...	64
Tabelle 17: Ergebnisse der Literaturrecherche zur physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Standardperfusoren.....	66
Tabelle 18: Preis und Anzahl der Standardperfusoren Nimodipin und Amiodaron .....	69
Tabelle 19: Startwerte der Amiodaron-Konzentration direkt nach Herstellung [mg/ml].....	69
Tabelle 20: Entwicklung der Amiodaron-Konzentration über die Lagerdauer von 196 Tagen .....	69

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 21: pH-Werte der Amiodaron Untersuchungslösung direkt nach Herstellung.....	70
Tabelle 22: Entwicklung der pH-Werte der Amiodaron Untersuchungslösung über 196 Tage.....	70
Tabelle 23: Amiodaron Ergebnisse Stresstest (Block E).....	71
Tabelle 24: Schlauchproben von Nimodipin.....	75
Tabelle 25: physikalisch-chemische Haltbarkeitsdaten der Standardperfusoren	77
Tabelle 26: Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der FNI .....	80
Tabelle 27: Amiodaron-Gehalte von Zubereitungen in der KIM .....	83
Tabelle 28: Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der KIM.....	84
Tabelle 29: Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der KIM .....	85
Tabelle 30: Amiodaron-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke .....	86
Tabelle 31: Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke .....	87
Tabelle 32: Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke .....	88
Tabelle 33: Abweichung vom deklarierten Amiodaron-Gehalt .....	89
Tabelle 34: Abweichung vom deklarierten Noradrenalin-Gehalt .....	90
Tabelle 35: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Noradrenalin von FNI, KIM und Apotheke im Vergleich.....	91
Tabelle 36: Abweichung vom deklarierten Hydrocortison-Gehalt .....	92
Tabelle 37: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Hydrocortison der KIM und der Apotheke .....	92
Tabelle 38: Vergleich Dauer und Personalkosten je Zubereitung von Station und Apotheke.....	95
Tabelle 39: Produktionsmengen, Zeitmanagement und Personalplanung.....	96
Tabelle 40: Investitionskostenrechnung (Kostenvergleichsrechnung) .....	96
Tabelle 41: Mögliche verdünnte Standardzubereitungen aus der Apotheke.....	98
Tabelle 42: Mögliche unverdünnte Standardzubereitungen aus der Apotheke...	99

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 43: Wirkstoffe und Konzentrationen von unverdünnten Standardperfusoren.....	128
--	-----

## 13 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: lose Tabletten.....	3
Abbildung 2: Entwicklung der Unit-Dose Versorgung der Jahre 2000-2005 im europäischen Vergleich .....	4
Abbildung 3: patientenindividuelle Zubereitung.....	13
Abbildung 4: Chargenzubereitung.....	14
Abbildung 5: Personalkostenvergleich bei Zubereitung einer Infusionslösung ...	20
Abbildung 6: Laminar Airflow, Kinder-Intensivstation II, UKE.....	23
Abbildung 7: Amiodaron.....	25
Abbildung 8: DEHP.....	25
Abbildung 9: Nimodipin.....	26
Abbildung 10: Noradrenalin.....	26
Abbildung 11: Oxidation von Noradrenalin.....	27
Abbildung 12: Hydrocortison.....	27
Abbildung 13: Rechenbeispiel für Standardkonzentrationen .....	35
Abbildung 14: Einteilung der ABC Gruppen nach dem Pareto-Prinzip.....	38
Abbildung 15: Lagerorte Amiodaron.....	40
Abbildung 16: HPLC-Chromatogramm von Amiodaron .....	41
Abbildung 17: Zubereitungsschema der Nimodipin-Proben.....	45
Abbildung 18: HPLC-Chromatogramm von Nimodipin.....	47
Abbildung 19: HPLC-Chromatogramm von Noradrenalin .....	50
Abbildung 20: HPLC-Chromatogramm von Hydrocortison.....	55
Abbildung 21: Infusionsbeutel.....	59
Abbildung 22: Menge der max. möglichen Standardzubereitungen für die KIM im Jahr 2004.....	67

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 23: Kosten der max. möglichen Standardzubereitungen für die KIM im Jahr 2004 .....	67
Abbildung 24: Einteilung der Anzahl und Kosten pro Zubereitung in A-, B- und C-Güter .....	68
Abbildung 25: Schnittmenge der A- und A-/B-Güter.....	68
Abbildung 26: Amiodaron Gehalt aller Lagerbedingungen über 196 Tage.....	72
Abbildung 27: Amiodaron pH-Werte aller Lagerbedingungen über 196 Tage .....	72
Abbildung 28: Hydrolyse des Amiodaron.....	73
Abbildung 29: Farbveränderung der Untersuchungslösung am Tag 196 .....	73
Abbildung 30: Schlauchversuch Nimodipin .....	76
Abbildung 31: Darstellung der Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der FNI.....	81
Abbildung 32: Darstellung der Amiodaron-Gehalte von Zubereitungen in der KIM .....	83
Abbildung 33: Darstellung der Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der KIM.....	84
Abbildung 34: Darstellung der Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der KIM .....	85
Abbildung 35: Darstellung der Amiodaron Messwerte in der Apotheke.....	87
Abbildung 36: Darstellung der Noradrenalin-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke .....	88
Abbildung 37: Darstellung der Hydrocortison-Gehalte von Zubereitungen in der Apotheke .....	89
Abbildung/Tabelle 38: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Amiodaron von KIM und Apotheke im Vergleich .....	90
Abbildung 39: Noradrenalin Messergebnisse .....	91
Abbildung 40: Hydrocortison Messergebnisse .....	93
Abbildung 41: Vergleich der Dosisabweichung von Station und Apotheke.....	94

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung/Tabelle 42: Zusammenfassung statistischer Daten der Herstellungstechnik Hydrocortison von tatsächlichen und korrigierten Werten der KIM und der Apotheke .....	94
Abbildung 43: Break-even-Analyse.....	97
Abbildung 44: Beschriftung Standardperfusor.....	112



## 14 ANHANG



## ANHANG

### A: Unit-Dose Versorgung in deutschen Krankenhäusern, Stand August 2008

Nr	Krankenhaus	Stadt	Ansprechpartner	Telefonnummer
1	Zentralklinik Bad Berka GmbH	Bad Berka	Frau Grit Berger	036458/531-10/15
2	Städtische Kliniken Bielefeld Mitte	Bielefeld	Herr Dr. Helmut Timm	0521/581-2600/2611
3	Uniklinikum "Carl Gustav Clarus"	Dresden	Herr Schneider/Frau Thiele	0351/458-2330/2540
4	Krankenhaus Mörsenbroich-Rath	Düsseldorf	Herr Dr. G. Schmitz	0211/9405-140
5	Universitätsklinikum Giessen	Giessen	Frau Hannelore Krekel	0641/9940531
6	Kreiskrankenhaus GmbH	Gummersbach	Herr Lars Lemmer	02261/17-1704
7	Uniklinikum Hamburg Eppendorf	Hamburg	Frau Simone Melzer	040/42803-6241
8	Asklepios-Kliniken Hamburg	Hamburg	Frau Dr. Ute Jalaß	040/8822-1890
9	Universitätsklinikum Jena	Jena	Herr PD Dr. M. Hartmann	03641/932-5401
10	St.-Elisabeth-Krankenhaus	Leipzig	Frau Dr. Maria Schiefer	0341/3959-374
11	Klinikum Leverkusen GmbH	Leverkusen	Herr Dr. Peter Kröschel	0214/13-2466
12	Friedrich-Ebert-Krankenhaus	Neumünster	Herr Jürgen Schröder	04321-4053613
13	Südharz-Krankenhaus gGmbH	Northausen	Herr Dr. Runald Stritzel	03631/41-2490
14	Albert-Schweizer-Krankenhäuser	Northeim	Herr J. Stember	05551/97-1203
15	Mathias-Spital	Rheine	Frau Maria Wedi	05971/421400
16	Heidekreis-Klinikum	Soltau	Herr Klaus Meier	05191/602-3610
17	Apotheke des Kreiskrankenhauses	Sonneberg	Herr Stefan Schlosser	03675/821-711
18	SHG Kliniken	Völklingen	Herr Werner Bollinger	06898/12-2432
19	Sophien- und Hufeland-Klinikum	Weimar	Herr Dr. Herbert Bauer	03643/57-2500
20	Evangelisches Krankenhaus	Witten	Herr Hans Jörg Negele	02302/175-2305

## ANHANG

### B: Personalkostenberechnungen für parenterale Zubereitungen

Die Kalkulationen stammen von der Personalabteilung auf Grundlage der Stundenwerte des BAT. Es sind Durchschnittswerte, in denen anteilig das Weihnachtsgeld und Urlaubsgeld enthalten ist.

Kostenberechnung für eine Zubereitung in der Apotheke			
	Pflege	PTA	Apotheker
Bruttokosten/Stunde [€]	22	22	39
benötigte Zeit/Zubereitung [min]	1	8	0,5
einzelne Kosten/Zubereitung [€]	0,36	2,93	0,32
Summe/Zubereitung [€]	3,61		

Kostenberechnung für zehn identische Zubereitungen in der Apotheke										
Tätigkeit	Anzahl der herzustellenden identischen Zubereitungen									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EDV-Eingabe, Dokumentation, Etiketten drucken [min]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Materialsuche [min]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Produktion (zwei Personen) [min]	2	3	5	7	9	10	12	14	16	18
Kontrolle des Herstellungsprotokolls durch den Apotheker	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Applikationsbesteck anhängen (Station) [min]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Summe investierter Zeit PTA [min]	8	9	11	13	15	16	18	20	22	24
Summe investierter Zeit Apotheker [min]	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Summe investierter Zeit Pflegekraft [min]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kosten der PTA-Tätigkeit [€]	2,93	3,29	4	4,77	5,5	5,85	6,6	7,33	8,07	8,8
Kosten der Apotheker-Tätigkeit [€]	0,32	0,32	0,3	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Kosten der Pflegedienst-Tätigkeit [€]	0,36	0,73	1,1	1,47	1,83	2,2	2,57	2,93	3,3	3,66
Gesamtkosten [€]	3,61	4,34	5,4	6,56	7,65	8,37	9,49	10,6	11,7	12,8
<b>Kosten pro Stück [€]</b>	<b>3,61</b>	<b>2,17</b>	<b>1,8</b>	<b>1,64</b>	<b>1,53</b>	<b>1,39</b>	<b>1,36</b>	<b>1,32</b>	<b>1,3</b>	<b>1,28</b>

Kostenberechnung für zehn verschiedene Zubereitungen in der Apotheke										
Tätigkeit	Anzahl der herzustellenden identischen Zubereitungen									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EDV-Eingabe, Dokumentation, Etiketten drucken [min]	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Materialsuche [min]	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5
Produktion (zwei Personen) [min]	2	3	5	7	9	10	12	14	16	18
Kontrolle des Herstellungsprotokolls durch den Apotheker	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Applikationsbesteck anhängen (Station) [min]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Summe investierter Zeit PTA [min]	8	10,5	15	19,5	24	27,5	32	36,5	41	45,5
Summe investierter Zeit Apotheker [min]	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Summe investierter Zeit Pflegekraft [min]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kosten der PTA-Tätigkeit [€]	2,93	3,84	5,5	7,14	8,79	10,1	11,7	13,4	15	16,7
Kosten der Apotheker-Tätigkeit [€]	0,32	0,64	1	1,28	1,6	1,92	2,24	2,56	2,88	3,2
Kosten der Pflegedienst-Tätigkeit [€]	0,36	0,73	1,1	1,47	1,83	2,2	2,57	2,93	3,3	3,66
Gesamtkosten [€]	3,61	5,21	7,5	9,89	12,2	14,2	16,5	18,9	21,2	23,5
<b>Kosten pro Stück [€]</b>	<b>3,61</b>	<b>2,61</b>	<b>2,5</b>	<b>2,47</b>	<b>2,44</b>	<b>2,37</b>	<b>2,36</b>	<b>2,36</b>	<b>2,36</b>	<b>2,35</b>

Die Kostenberechnungen für zehn identische und zehn verschiedene Zubereitungen beziehen sich auf die gleichen Stundenwerte wie die obige Tabelle

**Quelle: Dehmel C, Untersuchung einer Integrationsmöglichkeit von parenteralen Arzneiformen in das Unit-Dose-Arzneimittelverteilungssystem, Diplomarb., Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, 2004**

## ANHANG

### C: ABC-Analyse

#### ABC-Analyse nach Menge der Perfusoren

Güter	Produkt	Wirkstoff	SAP 2004 SumMenge	SAP 2004 SumWert	max. Perf./ 2004	gsmt. Perf./ Gruppe
A	Propofol lipuro 2% 20mg/ml Inf. 50ml	Propofol 2%	26.434	164.824,62	26.434	106.946
	Actrapid 40E/ml Inj.Fl. 10ml	Insulin	2.886	0	23.088	
	Kaliumchlorid 7,46% < > Inj. Fl.	Kaliumchlorid	6.802	5.936,04	13.604	
	Sufena 0,375mg/5ml Amp.Janssen-Cilag	Sufentanil	36.735	74.409,55	12.245	
	Liquemin N 20.000E/1ml	Heparin_20.000	11.174	5.881,05	11.174	
	Liquemin N 20.000E/1ml	Heparin_5.000	7.449	3920,53	7.449	
	Suprerenin 1:1000 1ml Amp.	Adrenalin1	42.700	7948,47	7.117	
	Midazolam Curamed 2mg/ml 25ml Inj.Lsg.	Midazolam	5.835	12.934,82	5.835	
B	Arterenol 1mg/ml Amp.	Noradrenalin1	14.338	5701,06	4.780	32.865
	Clonidin ratio 0,15mg/ml Amp.	Clonidin	19.085	5.424,36	4.771	
	Nimotop S 50ml Inf. Lsg. + Leitg.	Nimodipin	4.464	80696,66	4.464	
	Cordarex 150mg/3ml Amp.	Amiodaron	30.990	64.395,28	4.427	
	Furosemid ratio 250mg/25ml Amp.	Furosemid	3.545	3.223,89	3.545	
	Dobutamin solvay 250 Inf. 250mg/50ml Amp.	Dobutamin	3.015	6.094,37	3.015	
	Arterenol 1:1000 25ml Amp.	NoradrenalinPUR	5.902	17978	2.951	
	Hydrocortison 100mg Tr. Sz.	Hydrocortison	5.079	9.011,55	2.540	
	Suprerenin 1:1000 1ml Amp.	Adrenalin2	s.o.	s.o.	2.372	
C	Ebrantil 50mg/10ml Amp.	Urapidil	9.210	62.635,13	1.842	16.494
	Arterenol 1mg/ml Amp.	Noradrenalin2	10.754	4275,79	1.792	
	Dipeptamin 100ml Inf.	Glutamin	895	23409,31	1.790	
	Orgaran Amp.0,6ml Amp.	Danaparoid-Na	1.560	32.253,91	1.560	
	Lopressor i.v. 5mg/5ml Amp.	Metoprolol	12.840	0	1.284	
	Arterenol 1mg/ml Amp.	Noradrenalin3	10.754	4275,79	1.195	
	Nitrolingual Inf. 50ml	Glyceroltrinitrat	1.151	1.672,25	1.151	
	Ketanest S 25 25mg/ml 10ml	Ketamin	970	4669,93	970	
	Suprerenin 1:1000 1ml Amp.	Adrenalin3	s.o.	s.o.	790	
	Trasylol 0,5 50ml Inf.Fl.	Aprotinin	715	11.953,82	715	
	Pentaglobin 5g/100ml i.v.<OA>	Pentaglobin	1.199	430616,31	600	
	Vasopressin20l.E.25Amp.	Vasopressin	550	4132,38	550	
	Fluimucil Antidot Inf. 5g/25ml	Acetylcystein	474	808,21	474	
	Trapanal i.v. 0,5g Tr.Sz.	Thiopental-Na	2.640	2.273,88	440	
	Nipruss Inf. 60mg/Amp.	Nipruss	300	3.712,87	300	
	Suprerenin 1:1000 Inj. 25 ml	AdrenalinPUR	419	1020,91	210	
	Tavor pro Injektione 2mgAmp.	Lorazepam	2.000	2.689,41	200	
	Bronchoparat 200mg/10ml Amp.	Theophyllin	605	10,25	121	
	Corotrop 10mg/10ml 10Amp. <OA>	Milrinon	110	2.506,60	110	
	Fentanyl Janssen 0,5mg 10ml Amp.	Fentanyl	455	239,17	91	
	Ventavis Inh. Amp. 10µg/ml 30x2ml	Iloprost	90	2.557,80	90	
	Droperidol von Apotheke	DHBP	60	102	60	
	Gilurytmal 50mg/10ml Amp.	Ajmalin	290	519,7	58	
	Xanef i.v. 1,25 1,25mg Amp	Enalapril	170	634,78	43	
	Nepresol Injekt 25mg Tr.Sz.	Dihydralazin	55	148,23	28	
	Somatostatin 3mg Tr.Sz. Amp. Curamed	Somatostatin	14	243,99	14	
	Isoptin Inf.Konz. 50mg/20ml Amp.	Verapamil	10	11,64	10	
	Flolan 0,5mg Tr. Sz.	Epoprostenol-Na	4	583,88	4	
	Xigris 20mg Durchstechfl.	Drotrecogin	12	13.025,64	2	
	Ultiva 5 mg Inj.Fl.	Remifentanyl	0	0	0	
	Prograf 5mg/1ml Amp.	FK506	0	10.480,59	0	
				gesamt:	156.305	

Die Analysedaten stammen aus den CoMeSa-Daten der KIM, UKE 2005  
 Untersuchungszeitraum Zeitraum: Gesamtjahr 2004

## ANHANG

### ABC-Analyse nach Kosten der Perfusoren

Güter	Produkt	Wirkstoff	SAP 2004 SumMenge	SAP 2004 SumWert	Kosten/Perf. (Euro)	gsmt. Kosten/ Gruppe
A	Xigris 20mg Durchstechfl.	Drotrecogin	12	13.025,64	5427,35	5752,89
	Pentaglobin 5g/100ml i.v.<OA>	Pentaglobin	1.199	430.616,31	179,57	
	Flolan 0,5mg Tr. Sz.	Epoprostenol-Na	4	583,88	145,97	
	Ebrantil 50mg/10ml Amp.	Urapidil	9.210	62.635,13	34	198,07
B	Corotrop 10mg/10ml 10Amp. <OA>	Milrinon	110	2.506,60	22,79	
	Orgaran Amp.0,6ml Amp.	Danaparoid-Na	1.560	32.253,91	20,68	
	Nimotop S 50ml Inf. Lsg. + Leitg.	Nimodipin	4.464	80.696,66	18,08	
	Somatostatin 3mg Tr.Sz. Amp. Curamed	Somatostatin	14	243,99	17,43	
	Trasylol 0,5 50ml Inf.Fl.	Aprotinin	715	11.953,82	16,72	
	Xanef i.v. 1,25 1,25mg Amp	Enalapril	170	634,78	14,94	
	Cordarex 150mg/3ml Amp.	Amiodaron	30.990	64.395,28	14,55	
	Tavor pro Injektione 2mgAmp.	Lorazepam	2.000	2.689,41	13,45	
	Dipeptamin 100ml Inf.	Glutamin	895	23.409,31	13,08	
	Nipruss Inf. 60mg/Amp.	Nipruss	300	3.712,87	12,38	
C	Gilurytmal 50mg/10ml Amp.	Ajmalin	290	519,7	8,96	86,85
	Vasopressin20l.E.25Amp.	Vasopressin	550	4.132,38	7,51	
	Propofol lipuro 2% 20mg/ml Inf. 50ml	Propofol 2%	26.434	164.824,62	6,24	
	Arterenol 1:1000 25ml Amp.	Noradrenalin_PUR	5.902	17.978,00	6,09	
	Sufena 0,375mg/5ml Amp.Janssen-Cilag	Sufentanil	36.735	74.409,55	6,08	
	Nepresol Injekt 25mg Tr.Sz.	Dihydralazin	55	148,23	5,39	
	Trapanal i.v. 0,5g Tr.Sz.	Thiopental-Na	2.640	2.273,88	5,17	
	Suprerenin 1:1000 Inj. 25 ml	Adrenalin_PUR	419	1.020,91	4,87	
	Ketanest S 25 25mg/ml 10ml	Ketamin	970	4.669,93	4,81	
	Arterenol 1mg/ml Amp.	Noradrenalin_3	10.754	4.275,79	3,58	
	Hydrocortison 100mg Tr. Sz.	Hydrocortison	5.079	9.011,55	3,55	
	Fentanyl Janssen 0,5mg 10ml Amp.	Fentanyl	455	239,17	2,63	
	Arterenol 1mg/ml Amp.	Noradrenalin_2	10.754	4.275,79	2,39	
	Isoptin Inf.Konz. 50mg/20ml Amp.	Verapamil	10	11,64	2,33	
	Midazolam Curamed 2mg/ml 25ml Inj.Lsg.	Midazolam	5.835	12.934,82	2,22	
	Dobutamin solvay 250 Inf. 250mg/50ml Amp.	Dobutamin	3.015	6.094,37	2,02	
	Fluimucil Antidot Inf. 5g/25ml	Acetylcystein	474	808,21	1,71	
	Droperidol von Apotheke	DHBP	60	102	1,7	
	Suprerenin 1:1000 1ml Amp.	Adrenalin_3	7.110	1.323,50	1,68	
	Nitrolingual Inf. 50ml	Glyceroltrinitrat	1.151	1.672,25	1,45	
	Arterenol 1mg/ml Amp.	Noradrenalin_1	14.338	5.701,06	1,19	
	Clonidin ratio 0,15mg/ml Amp.	Clonidin	19.085	5.424,36	1,14	
	Suprerenin 1:1000 1ml Amp.	Adrenalin_2	14.232	2.649,24	1,12	
	Furosemid ratio 250mg/25ml Amp.	Furosemid	3.545	3.223,89	0,91	
	Suprerenin 1:1000 1ml Amp.	Adrenalin_1	21.351	3.974,42	0,56	
	Liquemin N 20.000E/1ml	Heparin_5.000	7.449	3920,53	0,53	
	Liquemin N 20.000E/1ml	Heparin_20.000	11.174	5.881,05	0,53	
	Kaliumchlorid 7,46% < > Inj. Fl.	Kaliumchlorid	6.802	5.936,04	0,44	
	Bronchoparat 200mg/10ml Amp.	Theophyllin	605	10,25	0,08	
	Actrapid 40E/ml Inj.Fl. 10ml	Insulin	2.886	0	0	
	Lopressor i.v. 5mg/5ml Amp.	Metoprolol	12.840	0	0	
	Ultiva 5 mg Inj.Fl.	Remifentanil	0	0	0	
	Prograf 5mg/1ml Amp.	FK506	0	0	0	
				gesamt	6037,82	

**Die Analysedaten stammen aus den CoMeSa-Daten der KIM, UKE 2005  
Untersuchungszeitraum Zeitraum: Gesamtjahr 2004**

D: Produktinformation Rapid-Fill™ Tube Set , Fa. Baxa

Products

Seite 1 von 1

- About Us
  - Products
  - News & Events
  - Online Help
  - Contact Us
- [Chairman's Message](#) | 
 [Mission & Principles](#) | 
 [History](#) | 
 [Fast Facts](#) | 
 [Milestones](#) | 
 [Careers](#)



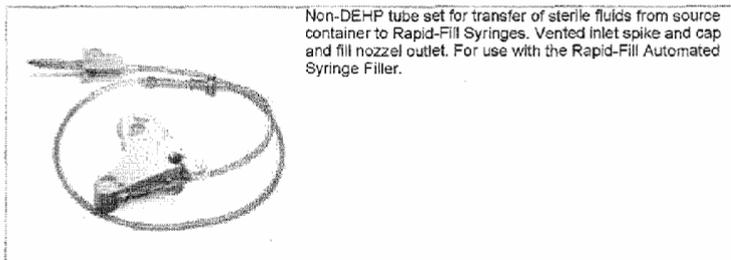
[ Home >> Products >>> Product List >> Rapid-Fill™ Tube Set ]

Product S

**Rapid-F**

**Quick Links**

- Fluid Transfer Tube Sets
- Rapid-Fill™ Automated Syringe Filler
- Repeater™ Pump

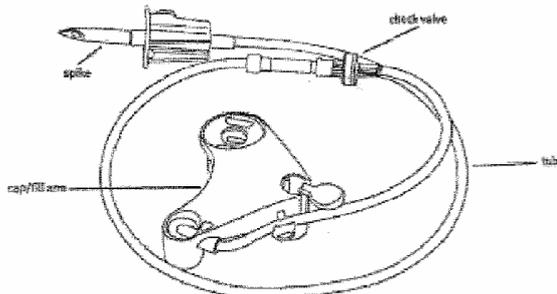


Non-DEHP tube set for transfer of sterile fluids from source container to Rapid-Fill Syringes. Vented inlet spike and cap and fill nozzle outlet. For use with the Rapid-Fill Automated Syringe Filler.

**Featured Products**



ShrinkSafe® Paralytic ID Bands



**Specification(s)**

- Cap/Fill Arm: ABS (acrylonitrile butadiene styrene)
- Tube: PVC (polyvinyl chloride)
- Check Valve: Polycarbonate and silicone
- Spike: ABS (acrylonitrile butadiene styrene)



Oncology Solutions PhaSeal®

Product Ordering Information				
Pack Qty.	Case Qty.	Order Number	Size	Color
1	25	H938 90005 3		Clear

**Related Documentation**

- Data Sheets
- Rapid-Fill Tube Set

## ANHANG

### E: Physikalisch-chemische Haltbarkeitsdaten von Wirkstoffen der Standardperfusoren-Liste, Stand Juni 2006

Nr.	Wirkstoff/ Konzentration	Fachinfo	sonstige Literatur
1	Acetylcystein 100 mg/ml	Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist 24 Stunden haltbar.	Acetylcystein in Lösung bei Lagerung im KS 96 h stabil [ <i>Taketomo et al., 2000</i> ].
2	Adrenalin 60-1000 µg/ml	Aus Suprarenin hergestellte Lösungen sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen.	Adrenalin in Wasser für Inj. Zw. (0,1mg/ml) gelagert in PP Wirkstoffverlust 4% in 7 Tagen und 13% in 14 Tagen, bei höherer Konz. (0,7 mg/ml) 5% Wirkstoffverlust in 56 Tagen [ <i>Donnelli et al., 1996</i> ]. Adrenalin in G5%: 21 Tage bei 2°C-8°C mit Lichtschutz [ <i>Allenwood, 1991</i> ].
3	Ajmalin 5 mg/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	keine Angabe zur Haltbarkeit
4	Amiodaron 21 mg/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	Amiodaron-HCl in G5% oder NaCl 0,9% bei RT und kühler Lagerung – 32 Tage in getöntem Glas [ <i>Pramar, 1997</i> ]. Amiodaron-HCl (0,6mg/ml) bei RT ist 5 Tage stabil [ <i>Weir et al., 1985</i> ]. Amiodaron-HCl (1,8mg/ml) in NaCl 0,9% bei RT ist 24 Stunden stabil [ <i>Campbell et al., 1986</i> ].
5	Aprotinin 10 kE/ml	Flaschen unmittelbar vor Gebrauch öffnen, Reste verwerfen.	keine Angabe zur Haltbarkeit
6	Clonidin 30 µg/ml	Die chem./phys. Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung (NaCl 0,9%) wurde für 24 h bei RT nachgewiesen.	pH-Bestimmung von Clonidin-HCl (9µg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP (Termuno), gelagert kühl, bei RT und bei 35°C ist 30 Tage stabil. Lagerung PP (Braun): pH 30 Tage stabil bei Lagerung kühl, RT 5 Tage, 35°C weniger als 1 Tag [ <i>Jappinen et al., 2002</i> ]. Clonidin-HCl (1,5mg/ml) gelagert in PP (BD) und Glas: beide Gefäße kein Wirkstoffverlust während 3 Monaten, Lagerung RT und 37°C [ <i>Trissel et al., 2005</i> ]. Clonidin-HCL (0,2mg/ml) in NaCl 0,9% bei 37° 10 Wochen [ <i>Godwin et al., 2001</i> ].
7	Danaparoid-Na 60 U/ml	Nach dem Mischen hat die Lösung eine Haltbarkeit von maximal 12 h bei RT und 24 h im KS.	keine Angabe zur Haltbarkeit
8	Droperidol 2,5 mg/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	Droperidol (0,02mg/ml) in G5% und NaCl 0,9% 7 Tage stabil [ <i>Ray et al., 1983</i> ]. Droperidol (2,5mg/ml), gelagert in PP bei RT unter Lichtschutz 4 Wochen stabil [ <i>Casasin et al., 1996</i> ]. Droperidol 1,25mg/ml), gelagert in PP (Sherwood) bei RT 24 Stunden, KS 4 Stunden stabil [ <i>Stewart et al., 1998</i> ].

## ANHANG

9	Dihydralazin 1 mg/ml	Die frisch zubereitete Lösung ist unverzüglich zu verwenden.	keine Angabe zur Haltbarkeit
10	Dobutamin 5000 µg/ml	Die Herstellung der Lösung sollte erst unmittelbar vor Anwendung erfolgen. Die Lösung muss bei Lagerung der RT innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht bzw. darf danach nicht mehr verwendet werden.	Dobutamin-HCl (5mg/ml) in G5% gelagert in PP (60ml B&D) bei RT 24 Stunden stabil [ <i>Pramar et al., 1991</i> ]. Dobutamin-HCl (5mg/ml) in G5% gelagert in PP (50ml B&D) KS und RT, mit und ohne Lichtschutz <10% Wirkstoffverlust während 48 Stunden stabil [ <i>Sautou-Miranda et al., 1996</i> ].
11	Drotrecogin 2 mg/ml	Nach der Verdünnung kann die i.v. Infusionslösung bei RT bis zu 14 h verwendet werden.	keine Angabe zur Haltbarkeit
12	Enalapril 0,1mg/ml	Angebrochene Ampullen oder kompatible Mischungen sind spätestens nach 24 h zu verwerfen.	keine Angabe zur Haltbarkeit
13	Epoprostenol 10 µg/ml	Auslandspräparat: Nach Konstitution in beiliegendem Lösungsmittel (Wasser, Glycerin, NaCl) bei RT 8 Stunden, kühl 48 Stunden	keine Angabe zur Haltbarkeit
14	Fentanyl 0,05 mg/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	Fentanyl-Citrat (16,7mg/ml) in NaCl 0,9% gelagert in PP (Sherwood) unter Lichtschutz bei RT und KS 24 Stunden stabil [ <i>Stewart et al., 1998</i> ]. Fentanyl-Citrat (12,5 und 33,3 mg/ml) in NaCl 0,9% gelagert in PP (Terumo) bei RT, KS und 38°C jeweils 7 Tage stabil. Nur 12,5µg/ml sank um 6% bei Lagerung 38°C in 7 Tagen [ <i>Wilson et al., 1998</i> ]. Fentanyl-Citrat (50 mg/ml) als fertige Lösung gelagert in PP-Spritzen bei RT, KS jeweils 28 Tage stabil [ <i>Donnelli et al., 2005</i> ].
15	Furosemid 5 mg/ml	Die chem./phys. Stabilität der gebrauchsfertigen Mischung mit NaCl 0,9% wurde für 24 h bei RT nachgewiesen.	Furosemid (1, 2, 4 und 8mg/ml) in NaCl 0,9% gelagert in PP unter Lichtschutz bei RT, KS 84 Tage stabil [ <i>Donnelli, 2002</i> ]. Furosemid (10 mg/ml) als fertige Lösung gelagert in PP, unter Fluoreszenzlicht bei RT, KS jeweils 24 Stunden stabil [ <i>Neil et al., 1984</i> ].
16	Glutamin 200 mg/ml	Dipeptamin nach Anbruch sofort verbrauchen.	keine Angabe zur Haltbarkeit

## ANHANG

17	Glyceroltrinitrat 1 mg/ml	Nach Anbruch Rest verwerfen.	keine Angabe zur Haltbarkeit
18	Heparin 400 I.E./ml 100 I.E./ml	Verdünnungen mit NaCl 0,9%, Glucose 5%, Glucose 10% und Ringer-Lösung sind bei RT während 48 h stabil	Heparin-Natrium (1IE/ml) gelagert in PP-Spritze bei 37°C 52 Wochen stabil, ggf. Leaching von Gummistopfen [ <i>Parkinson et al., 1989</i> ]. Heparin-Natrium (300IE/ml) in G5% oder Wasser für Inj.Zw. gelagert in PP- Spritze, RT/KS war 8 Stunden stabil [ <i>Santou et al., 1994</i> ]. Heparin-Natrium (400 und 1000 IE/ml), gelagert in PP-Spritze, bei 30°C 30 Tage stabil [ <i>Stiles et al., 1997</i> ]. Heparin-Natrium (500IE/ml), in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze, RT/KS ca. 8% Wirkstoffverlust in drei Wochen [ <i>Tunbridge et al., 1981</i> ].
20	Hydrocortison 4 mg/ml	Mischungen mit Infusionslösungen: Die Haltbarkeit wurde für 24 h bei RT nachgewiesen.	Hydrocortison-Natriumsuccinat (1 mg/ml und 50 mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze Omnifix (Braun), 6-7 Tage RT und KS 81 Tage stabil [ <i>Rigge et al., 2005</i> ]. Hydrocortison-Natriumsuccinat in NaCl 0,9% gelagert in Spritze bei RT über 7 Tage stabil [ <i>Cheung et al., 1984</i> , <i>Cradock et al., 1978</i> ]. Hydrocortison-Natriumsuccinat (10mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze (B&D), RT 5% Wirkstoffverlust in 3 Tagen, 10% in 7 Tagen, KS 2% Verlust in 21 Tagen [ <i>Gupta et al., 2000</i> ]. Hydrocortison-Natriumsuccinat (4 mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP- Spritze (BBraun), RT 10% Wirkstoffverlust in 24 Stunden [eigene Untersuchung, siehe Kapitel 6.4.5.3]
21	Insulin 1 I.E./ml	Nach dem ersten Öffnen 4 Wochen haltbar, nach Anbruch im Kühlschrank aufbewahren.	Human-Insulin (0,1I.E./ml) in NaCl 0,9% in Polyolefin Beuteln (VISIV, Hospira) bei RT, 35% Wirkstoffverlust in 24 Stunden durch Adsorption [ <i>Trissel et al., 2006</i> ]. Viele weitere Studien zur Haltbarkeit, aber keine mit NaCl 0,9% als Verdünnung [ <i>Adams et al., 1987</i> , <i>Dunbar et al., 1986</i> , <i>Lynch et al., 1980</i> , <i>Tarr et al., 1991</i> , <i>Zell et al., 1983</i> ].
22	Kaliumchlorid 1 mmol/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	KCl ist kompatibel und stabil in den üblichen Infusionslösungen [ <i>Kirkland et al., 1961</i> , <i>Kramer et al., 1970</i> ].
23	Ketamin 5 mg/ml	Die chem./phys. Stabilität der gebrauchsfertigen Lösungen (NaCl 0,9 oder G5%) wurde über 24 h bei RT bewiesen.	Ketamin-HCl (20mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze 4 Tage stabil [ <i>Needle et al., 1998</i> ]. Ketamin HCl (10mg/ml) in Wasser für Inj.Zw, gelagert in PP-Spritzen (B&D) bei RT 30 Tage stabil [ <i>Gupta, 2002</i> ].

## ANHANG

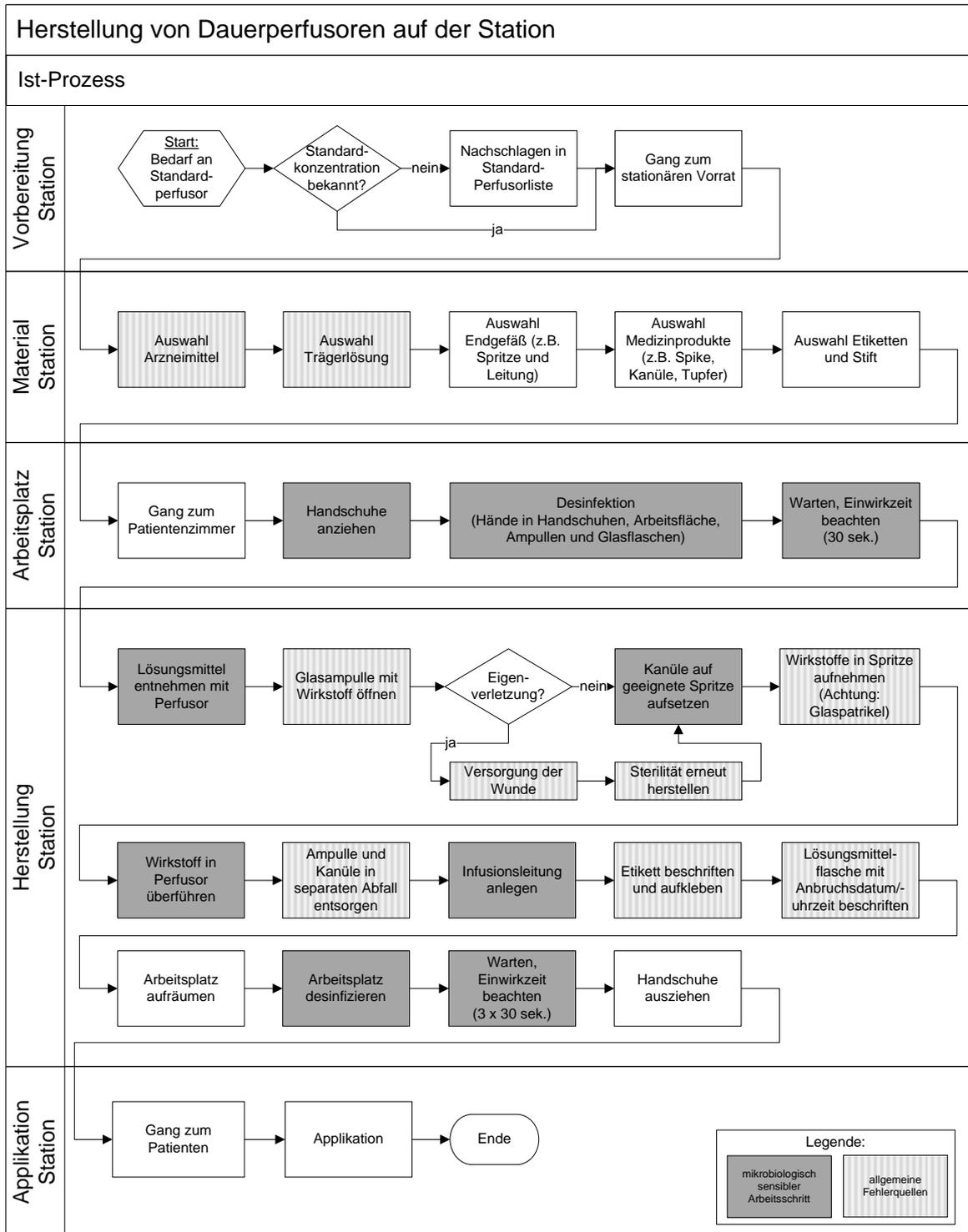
24	Lorazepam 0,4 mg/ml	Injektionslösung nach dem Öffnen der Ampullen sofort verwenden; nicht verwendete Reste sind sofort zu verwerfen.	Haltbarkeitsstudien von Lorazepam, in Spritzen sind sehr unterschiedlich: Lorazepam (2mg/ml), ohne LM, in PP-Spritzen, RT/KS, 12-14% Wirkstoffverlust in 3 Tagen, 25% in 10 Tagen [ <i>Stiles et al., 1996</i> ]. Lorazepam (1mg/ml) in G5% oder NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze (B&D), <3% Wirkstoffverlust in 28 Stunden [ <i>Share et al., 1998</i> ]. Lorazepam (0,2; 0,5 und 1mg/ml) in G5% oder NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze (B&D), bei RT 48 Stunden stabil [ <i>Lugo et al., 2001</i> ]. Lorazepam (0,1mg/ml) in NaCl 0,9% oder G5% gelagert im Infusionsbeutel (nicht PVC) bei RT/KS über 7 Tage stabil [ <i>Trissel et al., 1994</i> ].
25	Metoprolol 1 mg/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	Metoprolol-Tartrat (0,3mg/ml) in NaCl 0,9% oder G5%, bei RT/Fluoreszenzlicht 36 Stunden stabil [ <i>Belliveau et al., 1993</i> ].
26	Midazolam 1 mg/ml	Mischungen mit G5%, NaCl 0,9%, Ringer- und Ringerlactatlösung sind bis zu 24 h bei RT und 72 Stunden im KS phys./chem. stabil.	Midazolam-HCl (0,5 mg/ml) in NaCl 0,9 und G5% bei RT/KS 30 Tage stabil [ <i>Hagan et al., 1993</i> ]. Midazolam-HCl (3 mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritzen bei RT 6,5% WS-Verlust in 13 Tagen und 8,7% in 13 Tagen bei 32°C [ <i>Peterson et al., 1991</i> ]. Midazolam-HCl (2 mg/ml) in NaCl 0,9% und G5%, gelagert in PP-Spritzen bei RT und 30°C 10 Tage stabil [ <i>Stiles et al., 1996</i> ]. Midazolam-HCl (5mg/ml), gelagert in PP-Spritzen bei RT 36 Tage stabil [ <i>Casasin et al., 1996</i> ]. Midazolam-HCl (1mg/ml), gelagert in PP-Spritzen bei RT 4 Wochen stabil [ <i>Pramar et al., 1997</i> ].
27	Milrinon 200 µg/ml	Die verdünnte Lösung darf nur 24 h angewendet werden.	Milrinon-Lactat: mehrere Studien weisen eine Haltbarkeit des WS in NaCl 0,9% und G5% von 14 Tagen auf [ <i>Akkermann et al., 1999, Nguyen et al., 1998, Wilson et al., 1998, Wong et al., 1998</i> ].
28	Morphin 1,2 mg/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	Morphin-HCl (2mg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PP-Spritze bei RT 6 Wochen stabil [ <i>Needle et al., 1998</i> ]. Morphin-HCl (10-50mg/ml) in NaCl 0,9% und G5%, gelagert in PP bei RT 3 Monate stabil, KS und 40°C Verfärbung und Ausfällungen [ <i>Vermeire et al., 1997</i> ].
29	Nimodipin 0,2 mg/ml	verdünnte Nimotop S Lösung soll sofort nach Zubereitung verwendet werden. Nicht verwendete Restmengen sind zu verwerfen.	Nimodipin (10µg/ml) in NaCl 0,9 und G5%, in Glas und PE 3-5% Wirkstoffverlust in 24 h [ <i>Jakobsen et al., 1986, Zeidler et al., 1999</i> ].

## ANHANG

30	Nitroprussid 1,2 mg/ml	Die vor Licht geschützte gebrauchsfertige Zubereitung ist mindestens 12 h haltbar.	keine Angabe zur Haltbarkeit
31	Noradrenalin 60-1000 µg/ml	Aus Arterenol hergestellte Lösungen sind innerhalb von 24 h zu verbrauchen.	Noradrenalin-Bitartrat (1µg/ml) in NaCl 0,9% in Plastik: 2 Tage bei RT, 14 Tage KS und 35 Tage bei -20°C stabil [Gairard et al., 1996]. Noradrenalin (1-2µg/ml) in NaCl 0,9% in Plastik: 7 Tage bei RT und Licht [Tremblay et al., 2008].
36	Pentaglobin 50 mg/ml	Nach dem Öffnen des Behältnisses soll die Lösung sofort verabreicht werden.	keine Angabe zur Haltbarkeit
37	Propofol 2% 20 mg/ml	Die Dauer der Infusion darf 12 h nicht überschreiten. Nach dieser Zeit müssen eventuell verbleibende Reste und das Infusionssystem verworfen werden.	Propofol 2-teilige Spritze: 2% Wirkstoffverlust in 28 Tagen bei 4°C; 3-teilige Spritze: 7% Wirkstoffverlust in 28 Tagen bei 4°C [Needle et al., 1998].
38	Remifentanil 100 µg/ml	Die chem./phys. Stabilität des Konzentrates wurde für 24 h bei RT gezeigt.	keine Angabe zur Haltbarkeit
39	Somatostatin 60 µg/ml	Gebrauchsfertige Lösungen sollen aus mikrobiologischen Gründen maximal 24 h verwendet werden.	keine Angabe zur Haltbarkeit
40	Sufentanil 15 µg/ml 5 µg/ml	Verdünnte Lösungen (NaCl 0,9% oder G5%) sollten innerhalb von 24 h nach Zubereitung appliziert werden. Restmengen der unverdünnten oder verdünnten Lösungen sind zu verwerfen.	Sufentanylcitrat (2µg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PE (Omnifix) bei RT 10% Wirkstoffverlust innerhalb 24 h [Jappinen et al., 1998]. Sufentanylcitrat (5µg/ml) in NaCl 0,9%, gelagert in PE bei RT und KS Wirkstoffverlust <5% in 21 Tagen [Roos et al., 1992].
42	Theophyllin 10 mg/ml	Die chem./phys. Stabilität der Zubereitung (NaCl 0,9%) wurde für 72 h bei RT nachgewiesen.	keine Angabe zur Haltbarkeit
43	Thiopental-Na 60 mg/ml	Eine einmal zubereitete Lösung muss bei 2-8°C aufbewahrt und innerhalb von 24h nach Zubereitung verbraucht werden.	Thiopental-Na (25mg/ml) in Wasser für Injektionszwecke (!), gelagert in PP-Spritzen (B&D) 5 Tage bei RT und 45 Tage KS [Gupta et al., 1987].
45	Urapidil 5 mg/ml 2 mg/ml	Die chem./phys. Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 50 h bei RT nachgewiesen.	keine Angabe zur Haltbarkeit Daten von Firma Fresenius Kabi: 3 Monate Haltbarkeit nachdem Spritzen autoklaviert wurden.
46	Vasopressin 0,4 U/ml	keine Angabe zur Haltbarkeit	keine Angabe zur Haltbarkeit
47	Verapamil 1 mg/ml	Gebrauchsfertige Zubereitungen sind nach Herstellung bei RT 48h haltbar.	Verapamil-HCl in NaCl 0,9% bei RT 7 Tage stabil [Gupta et al., 1984].

# ANHANG

## F: Prozessablauf zur Herstellung von Dauerperfusoren auf der Station



G: Standardperfusoren-Liste der Klinik für Intensivmedizin, UKE

Wirkstoff	Handelsname	Kategorie	Träger	Volumen	Menge	Konzentration	Anfangsdosis	Initialrate für 70 kg (ml/h)	Bemerkung
Acetylcystein	ACC	ANTIDOT	NaCl 0,9	50 ml	5000 mg	100 mg/ml	1000 mg/h	10	
Adrenalin	Suprarenin_1	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	3000 mcg	60 mcg/ml	3 mcg/min	3	1 Aufkleber
Adrenalin	Suprarenin_2	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	6000 mcg	120 mcg/ml	6 mcg/min	3	2 Aufkleber
Adrenalin	Suprarenin_3	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	9000 mcg	180 mcg/ml	9 mcg/min	3	3 Aufkleber
Adrenalin	Suprarenin_4	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	18000 mcg	360 mcg/ml	18 mcg/min	3	18m/50ml schreiben
Adrenalin	Suprarenin_Pur	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	50000 mcg	1000 mcg/ml	50 mcg/min	3	Aufkleber PUR
Ajmalin	Gilyurymal	ANTIARRHYTHMICUM	NaCl 0,9	50 ml	250 mg	5 mg/ml	0,5 mg/kg/h	7	
Amiodaron	Cordarex	ANTIARRHYTHMICUM	G 5%	50 ml	1050 mg	21 mg/ml	42 mg/h	2	muss separat laufen
Aprotinin	Trasyjol	ENZYMINHIBITOR	NaCl 0,9	50 ml	500 KE	10 KE/ml	200 KE/h	20	
Clonidin	Paracefan	ALPHA2-REZ-AGONIST	NaCl 0,9	50 ml	1500 mcg	30 mcg/ml	60 mcg/h	2	
Danaparoid	Ogaran	ANTIKAOGULANS	NaCl 0,9	50 ml	3000 U	60 U/ml	180 U/h	3	
DHPB	DHPB	NEUROLEPTIKUM	NaCl 0,9	50 ml	125 mg	2,5 mg/ml	5 mg/h	2	
Dihydralazin	Nepresol	ANTIHYPERTENSIVUM	NaCl 0,9	50 ml	50 mg	1 mg/ml	5 mg/h	5	
Dobutamin	Dobutrex	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	250 mg	5000 mcg/ml	2,5 mcg/kg/min	2	
Drotrecogin	Xigris	ANTIKAOGULANS	NaCl 0,9	50 ml	100 mg	2 mg/ml	0,024 mg/kg/h	4	OA-Sonderanforderung
Enalapril	Xanef	ACE-HEMMER	NaCl 0,9	50 ml	5 mg	0,1 mg/ml	0,2 mg/h	2	
Epoprostenol	Flofan	PROSTAGLANDIN	NaCl 0,9	50 ml	500 mcg	10 mcg/ml	10 mcg/h	1	
Fentanyl	Fentanyl	OPIAT	NaCl 0,9	50 ml	2,5 mg	0,05 mg/ml	0,1 mg/h	2	
Furosemid	Furosemid	SCHLEIFENDIURETIKUM	NaCl 0,9	50 ml	250 mg	5 mg/ml	5 mg/h	1	sollte separat laufen
Glutamin	Dipeptamin	AMINOSÄURE	PUR	50 ml	1000 mg	200 mg/ml	15 mg/kg/h		
Glyceroltrinitrat	Nitro	ANTIHYPERTENSIVUM	PUR	50 ml	50 mg	1 mg/ml	2 mg/h	2	
Heparin	Heparin_20000	ANTIKAOGULANS	NaCl 0,9	50 ml	20000 E	400 E/ml	800 E/h	2	
Heparin	Heparin_5000	ANTIKAOGULANS	NaCl 0,9	50 ml	5000 E	100 E/ml	200 E/h	2	
Hydrocortison	Hydrocortison	IMMUNSUPPRESSION	NaCl 0,9	50 ml	200 mg	4 mg/ml	200 mg/d	2	Bolus vorweg 100 mg
Ilprost	Ilprost	PROSTAGLANDIN	NaCl 0,9	50 ml	100 mcg	2 mcg/ml	0,5 ng/kg/min	1	
Insulin	Insulin H		NaCl 0,9	50 ml	50 IE	1 IE/ml	2 IE/h	2	
Kaliumchlorid		ELEKTROLYT	PUR	50 ml	50 mmol	1 mmol/ml			
Ketamin	Ketarest S	ANASTHETIKUM	NaCl 0,9	50 ml	250 mg	5 mg/ml	35 mg/h	7	
Lorazepam	Tavor	SEDATIVUM	NaCl 0,9	50 ml	20 mg	0,4 mg/ml	1,6 mg/h	4	
Metoprolol	Lopresor	BETABLOCKER	NaCl 0,9	50 ml	50 mg	1 mg/ml	5 mg/h	5	
Midazolam	Dormicum	SEDATIVUM	NaCl 0,9	50 ml	50 mg	1 mg/ml	2 mg/h	2	
Milrinon	Corotrop	PDE-INHIBITOR	NaCl 0,9	50 ml	10 mg	200 mcg/ml	0,33 mcg/kg/min	5	Inkompatibel m Furosemid
Morphin		OPIAT	NaCl 0,9	50 ml	60 mg	1,2 mg/ml	5 mg/h	4	
Nipruss	Na.nitroprussid	ANTIHYPERTENSIVUM	NaCl 0,9	50 ml	60 mg	1,2 mg/ml	0,1 mg/min		lichtempfindlich
Nimodipin	Nimotop	ANTIHYPERTENSIVUM	NaCl 0,9	50 ml	10 mg	0,2 mg/ml		5-10	muss separat laufen
Noradrenalin	Arterenol_1	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	3000 mcg	60 mcg/ml	3 mcg/min	3	1 Aufkleber
Noradrenalin	Arterenol_2	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	6000 mcg	120 mcg/ml	6 mcg/min	3	2 Aufkleber
Noradrenalin	Arterenol_3	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	9000 mcg	180 mcg/ml	9 mcg/min	3	3 Aufkleber
Noradrenalin	Arterenol_6	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	18000 mcg	360 mcg/ml	18 mcg/min	3	18m/50ml schreiben
Noradrenalin	Arterenol_Pur	KATECHOLAMIN	NaCl 0,9	50 ml	50000 mcg	1000 mcg/ml	50 mcg/min	3	Aufkleber PUR
Pentaglobin	Pentaglobin	IMMUNGLOBULINE	PUR	50 ml	2500 mg	50 mg/ml	2500 mg/h	50	50ml/h f 6 h, dann 15ml/h über 3 d
Propofol 2%	Disoprivan 2%	SEDATIVUM	PUR	50 ml	1000 mg	20 mg/ml	2 mg/kg/h	5	Cavel Dosis <4 mg/kg/h
Remifentanyl	Ultiva	OPIAT	NaCl 0,9	50 ml	5000 mcg	100 mcg/ml	0,15 mcg/kg/min	6	
Somatostatin	Sandostatin	HORMON	NaCl 0,9	50 ml	3000 mcg	60 mcg/ml	125 mcg/h	2	
Sufentanil	Sufenta	OPIAT	NaCl 0,9	50 ml	750 mcg	15 mcg/ml	30 mcg/h	2	3 Amp. a 250 mcg!
Sufentanil_Light	Sufenta	OPIAT	NaCl 0,9	50 ml	250 mcg	5 mcg/ml	10 mcg/h	2	1 Amp. a 250 mcg
Theophyllin	Bronchoparat	ANTIOBSTRUKTIVUM	NaCl 0,9	50 ml	1000 mg	10 mg/ml	20 mg/h	2	
Theophyllin	Traapanal	HYPNOTIKUM	Aqua	50 ml	3000 mg	60 mg/ml	120 mg/h	2	nur mit Aqua dest.!
Urapidil_PUR	Ebrantil	ANTIHYPERTENSIVUM	NaCl 0,9	50 ml	250 mg	5 mg/ml	20 mg/h	4	
Urapidil	Ebrantil	ANTIHYPERTENSIVUM	NaCl 0,9	50 ml	100 mg	2 mg/ml	20 mg/h	10	
Vasopressin	Vasopressin	VASOPRESSOR	NaCl 0,9	50 ml	20 U	0,4 U/ml	0,04 U/min	3	Cavel Rate <6 ml/h
Verapamil	Isopтин	ANTIARRHYTHMICUM	NaCl 0,9	50 ml	50 mg	1 mg/ml	5 mg/h	5	

Quelle: Klinik für Intensivmedizin, UKE, Stand Juni 2006

## ANHANG

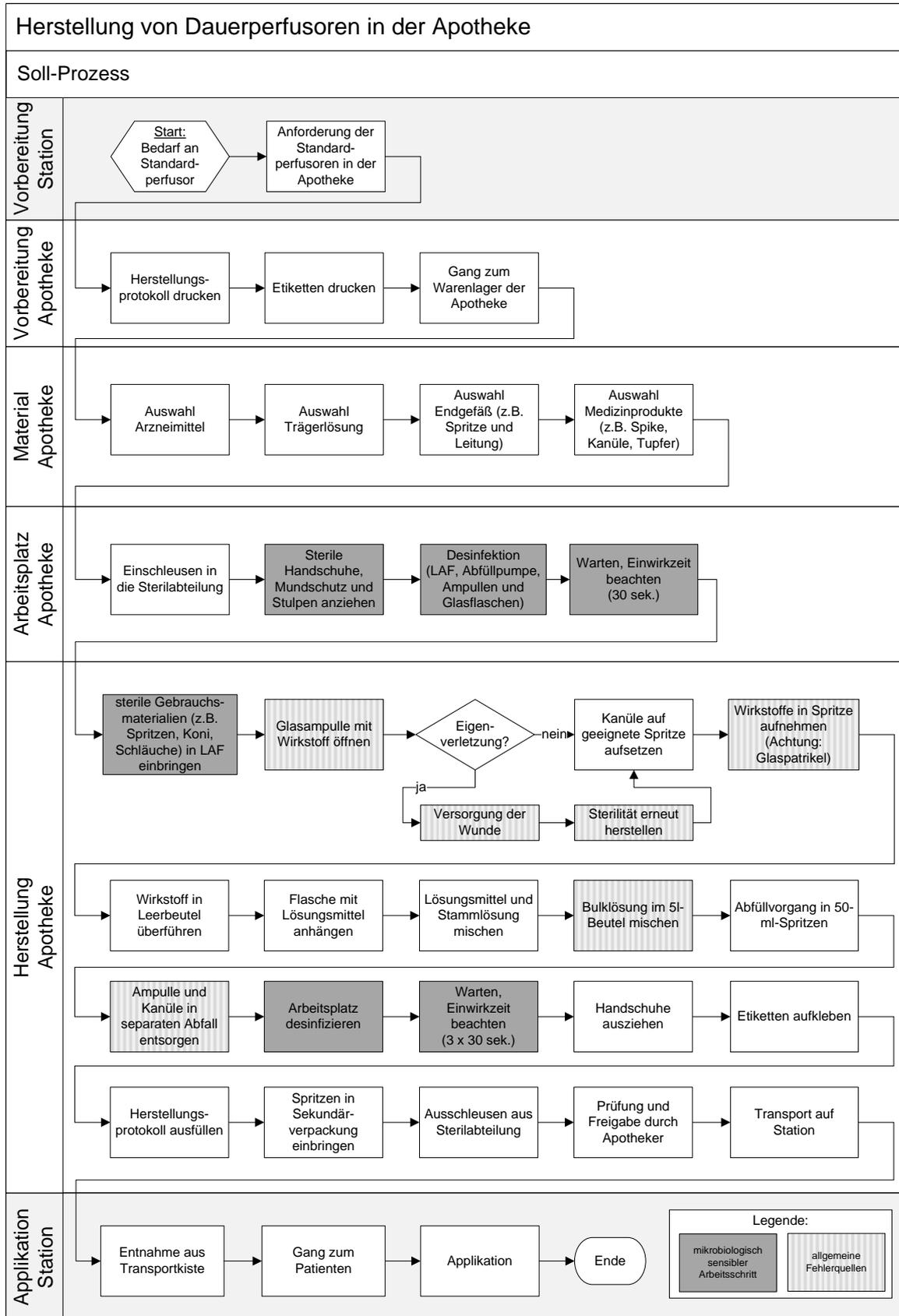
### H: Argumente für und gegen Herstellung von Standardperfusoren in der Apotheke

Wirkstoff	Haltbarkeit	Menge FAM/ Perfusor	Anzahl/ Jahr 2007	Dokupflichtig
Acetylcystein	96 Stunden			
Adrenalin				
Ajmalin		5 Ampullen		
Amiodaron	2 Monate	7 Ampullen	1.619	
Aprotinin				
Clonidin		4 Ampullen		
Danaparoid-Na				
Dihydralazin		2x Tr.Sz.		
Dobutamin				
Droperidol				Import
Drotrecogin	14 Stunden	5x DFL		UKE intern
Enalapril		4 Ampullen		
Epoprostenol-Na		1x Tr.Sz.		
Fentanyl	7 Tage	5 Ampullen		BTM
Furosemid	84 Tage		2.912	
Glutamin	28 Tage			
Glyceroltrinitrat				
Heparin	14 Tage		2.915	
Hydrocortison	21 Tage	2x Tr.Sz.		
Insulin			10.000	
Kaliumchlorid	4 Wochen		39.066	
Ketamin				
Lorazepam		10 Ampullen		
Metoprolol		10 Ampullen		
Midazolam	28 Tage		7.090	
Milrinon				
Morphin	6 Wochen			BTM
Nimodipin	4 Wochen		3.554	
Nipruss				
Noradrenalin			8.059	
Pentaglobin				Blutprodukt
Propofol 2%	12 Stunden		21.550	
Remifentanyl				BTM
Somatostatin		1x Tr.Sz.		
Sufentanyl	21 Tage		10.962	BTM
Theophyllin	72 Stunden			
Thiopental-Na		2x Tr.Sz.		
Urapidil		5 Ampullen		
Vasopressin				
Verapamil	7 Tage			

**weiße Flächen: Produktion von Standardperfusoren in der Apotheke theoretisch möglich**  
**graue Flächen: Produktion in der Apotheke wirft entsprechende Probleme auf**

# ANHANG

## I: Soll-Prozess zur Versorgung der KIM mit Standardperfusoren aus der Apotheke



## ANHANG

### J: Beispielanforderung von Standardperfusoren für die KIM



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Zentrale Dienste

Apotheke  
Sterilabteilung

Martinstraße 52  
20246 Hamburg

Telefon: -2087  
Telefax: -5362

## - Muster -

### Anforderung von Standardperfusoren für KIM

Station: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

OE: \_\_\_\_\_

Kostenstelle: \_\_\_\_\_

Hiermit bestellen wir zum \_\_\_\_\_ (Datum) folgende Zubereitungen:

Menge	Wirkstoff	Konzentration	Lösungsmittel	Haltbarkeit
	Kaliumchlorid	1 mmol/ml	PUR	28 Tage
	Furosemid	5 mg/ml	NaCl 0,9%	84 Tage
	Heparin	5.000 I.E./ml	NaCl 0,9%	14 Tage
	Heparin	20.000 I.E./ml	NaCl 0,9%	14 Tage
	Midazolam	1 mg/ml	NaCl 0,9%	10 Tage
	Sufentanil	15 µg/ml	NaCl 0,9%	21 Tage
	Sufentanil	5 µg/ml	NaCl 0,9%	21 Tage

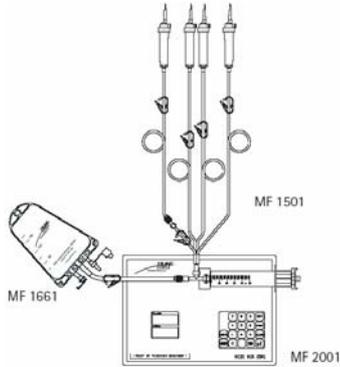
Für eine Lieferung zu heute, Anforderung bitte bis 10:00 Uhr in die Apotheke faxen (-5362).

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift des Arztes: \_\_\_\_\_

**K: Beispiele für automatische Mischpumpen**

**Medi Mix 2001™  
(Fa. Impromediform)**



**SmartFiller™  
(Fa. AddedPharma)**



**RapidFiller™  
(Fa. Baxa)**



**IntelliFill™  
(Fa. ForHealth)**



**Riva™  
(Fa. IHS)**



Quelle: Bilder aus jeweiligen aktuellen Produktkatalogen (Stand 2008),  
mit freundlicher Genehmigung der genannten Firmen

L: Projektplan KIM

- Arzneimittelsicherheit im UKE -

Standardperfusoren für die Intensivmedizin

Ziel: Vergleich Wirkstoffgehalt einer manuellen Standardzubereitung (KIM) mit manueller, individueller Herstellung (FNI) und maschineller Fertigung (Apotheke)

Projektstart: 04.01.08

Projektdauer: ca. 8 Wochen

Projektleiter: Frau Dehmel (Tel: -7898)  
Herr Dr. Baehr

Teilnehmer: KIM  
FNI  
Apotheke

Aufgabe KIM: jeder Standardperfusor der Wirkstoffe:

- **Hydrocortison- (200mg/50ml),**
- **Amiodarone/Cordarex® (21mg/ml),**
- **Noradrenalin/Arterenol® (1-/2-/3-/6-fach)**

wird nach dem Wechseln mit einem Konus versehen und in den **Kühlschrank** in das dafür vorgesehene Probenbehältnis gelegt.

Auf dem Perfusor sollte enthalten sein:

- **Datum und Uhrzeit der Herstellung**
- **Namen des Wirkstoffes**
- **Konzentration des Wirkstoffes**

Aufgabe Apo: jeden Tag (12:00 Uhr) werden die Probenbehältnisse im KS geleert.

Individuelle Herstellung der Pflege (Ki.Int.)

- Katecholamine



Standardherstellung der Pflege (KIM)

- Katecholamine
- Hydrocortison
- Amiodaron



Standardherstellung (Apotheke)

- Katecholamine
- Hydrocortison
- Amiodaron



## ANHANG

---

### M: Schriftliche Auskunft der Fa. Rotexmedica zur Befüllung der Hydrocortison Vials

UKE-FOKUS Webmail Service

<http://www.uke.uni-hamburg.de/scripts/webmail/mailman.cgi?SHO...>



**Message 50 of 50**

**From:** Cornelia Hoehne <CHoehne@rotexmedica.com>  
**To:** C.Dehmel@uke.uni-hamburg.de  
**Date:** Mon, 21 Jul 2008 12:40:02 +0200  
**Subject:** Hydrocortison 100-Rotexmedica

Hallo Frau Dehmel,

wie eben telefonisch besprochen, hier nochmal die schriftliche Bestätigung:  
In den Vials ist die deklarierte Menge von 100 mg Hydrocortison  
enthalten, d.h. eventl. Verluste bei der Entnahme durch  
Totvolumina ect. werden nicht durch eine Zudosierung berücksichtigt.  
Der zulässige Gehalt ist spezifiziert auf 95,0 - 105,0% (95,0 - 105,0  
mg/Vial) Hydrocortison.

Viele Grüße.

Cornelia Höhne

Rotexmedica GmbH  
Qualitätskontrolle  
Bunsenstr. 4, 22496 Trittau  
Tel. 04154/ 862-215

## ANHANG

---

### **N: Schriftliche Auskunft der Fa. Sanofi-Aventis zur Spezifikation des pH-Wertes von Cordarex®-Infusionslösung bei Freigabe**

#### **Email Sanofi-Aventis**

WG: pH Cordarex Injektionslösung  
Von: [margret.preissler@sanofi-aventis.com](mailto:margret.preissler@sanofi-aventis.com),  
Mittwoch, 13.02.2008; 15:38 Uhr  
An: [c.dehmel@uke.uni-hamburg.de](mailto:c.dehmel@uke.uni-hamburg.de)

Sehr geehrte Frau Dehmel,

Die Spezifikation des pH-Wertes des Fertigproduktes Cordarex Injektionslösung bei Freigabe bis zum Ende der Haltbarkeitsdauer liegt zwischen 3,5 und 4,5. Der pH-Wert der applikationsfähigen Gebrauchslösung ist nicht im Dossier aufgeführt. Hier wurden nur "appearance, color, degradation products and the concentration of amiodarone hydrochlorid" geprüft.

Ich hoffe, dass ich Ihnen mit dieser Aussage nun weiter helfen konnte und bitte nochmals um Entschuldigung für die Ihnen entstandenen Unannehmlichkeiten.

Mit freundlichen Grüßen / Best regards / Cordialement

Dr. Margret Preissler

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Regulatory Affairs / Medical Country  
Koenigsteiner Strasse 10  
D-65812 Bad Soden am Taunus  
t: +49 69 305 84148  
f: +49 69 305 84126  
w: [www.sanofi-aventis.de](http://www.sanofi-aventis.de)

\*\*\*\*\*  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH · Sitz der Gesellschaft: Frankfurt am Main · Handelsregister: Frankfurt am Main, Abt. B Nr. 40661 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hanspeter Spek - Geschäftsführer: Dr. Heinz-Werner Meier (Vorsitzender), Dr. Matthias Braun, Hervé Gisserot, Prof. Dr. Dr. Werner Kramer, Dr. Klaus Menken, Dr. Martin Siewert  
\*\*\*\*\*

## ANHANG

---

### O: Schriftliche Auskunft der Fa. Rotexmedica zu Verunreinigungen und Abbauprodukten von Hydrocortison 100 - Rotexmedica

<b>Email</b>	
<b>From:</b>	Cornelia Hoehne <CHoehne@rotexmedica.com>
<b>To:</b>	cdehmel@uke.uni-hamburg.de
<b>Date:</b>	Wed, 23 Jul 2008 17:10:27 +0200
<b>Subject:</b>	Re: Hydrocortison 100-Rotexmedica

Sehr geehrte Frau Dehmel,

bekannte/unbekannte Verunreinigungen/Abbauprodukte sind in den Freigabepfahrungen des Fertigproduktes folgendermaßen spezifiziert:

bekannte Verunreinigungen/ Abbauprodukte  
freies Hydrocortison  $\leq 3,0\%$   
Reichsteins Substanz S- Hemisuccinat  $\leq 0,3\%$   
alpha-Hydrocortisonhemisuccinat  $\leq 0,6\%$   
Hydrocortison-17-Hemisuccinat  $\leq 3,5\%$

unbekannte Verunreinigungen/ Abbauprodukte:  
einzelne  $\leq 0,2\%$   
Gesamtverunreinigungen und Abbauprodukte  $\leq 8,0\%$

Viele Grüße,

Cornelia Höhne

Rotexmedica GmbH  
Qualitätskontrolle  
Bunsenstr. 4, 22496 Tritttau  
Tel. 04154/ 862-215

**P: Schriftliche Auskunft der Fa. B. Braun zur Arzneimittelbeständigkeit der Original-Perfusor®-Spritzen und deren Materialien**

02-MHK-2006(UU) 14:33

S. 001/002



B. Braun Melsungen AG  
Sparte Hospital Care  
34209 Melsungen  
Deutschland  
e-mail: andrea.viereck@bbraun.com  
http://www.bbraun.de

Apotheke des Universitäts-  
klinikums Hamburg-Eppendorf  
Frau Demel  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

Fax: 040-428034593

Ihre Zeichen	Unsere Zeichen	Tel. (0 56 61) 71-	Fax (0 56 61) 76-	Datum
	HC-SM-DE08D	4718	4718	2006-03-02

**Arzneimittelbeständigkeit der Original-Perfusor®-Spritzen**

Sehr geehrte Frau Demel,

vielen Dank für Ihr Interesse an den Produkten unseres Hauses.

Aufgrund der Vielzahl der am Markt befindlichen Medikamente ist es uns nicht möglich, alle Medikamente auf Kompatibilität mit unseren Original-Perfusor®-Spritzen zu testen.

Statt dessen haben wir die Kompatibilität der Perfusor®-Spritzen mit Lösungen getestet, die einen extrem hohen und niedrigen pH-Wert besitzen. So können wir Rückschlüsse darauf ziehen, dass Medikamente mit einem pH-Wert innerhalb des getesteten Bereichs ebenso kompatibel mit den Perfusor®-Spritzen sind. In dem Test wurden Lösungen mit pH-Werten von 0 bis 14 sowie eine organische Lösung geprüft. Ebenso wurden die Spritzen einem Hämolyse-Test unterzogen.

Die Tests haben gezeigt, dass weder bei den getesteten Lösungen noch bei dem Hämolyse-Test Inkompatibilitätsreaktionen aufgetreten sind. Lediglich bei dem Medikament Amsacrine sind Kompatibilitätsprobleme bekannt geworden.

Vors. d. Aufsichtsrats:  
Justus Mische

Vorstand:  
Dr. h.c. Ludwig Georg Braun  
(Vorsitzender)  
Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Ungethüm  
(stellv. Vorsitzender)

Dr. rer. nat. Wolfgang Feller  
Dr. rer. pol. Heinz-Walter Gralle  
Klaus Hüfer  
Dr. rer. nat. Meinrad Lugin  
Gerolf H. Neuberger

Sitz der Gesellschaft: Melsungen  
Reg. Urzient: Amtsgericht Fritzlar  
-Registerabteilung Melsungen-  
HRH 11 000

Neuanschrift:  
B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strabe 1  
34212 Melsungen  
Deutschland

**B | BRAUN**

Seite 2 zum Schreiben vom 2006-03-02 an  
Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Frau Demel

Zur Thematik von Kompatibilitätsreaktionen zwischen Medikamenten und Kunststoffen gibt es einige Literaturstellen, die wir Ihnen mit separater Post zusenden. Unsere Perfusor®-Spritzen bestehen aus folgenden Materialien:

- Polypropylen
- Synthetischer Polyisoprenkautschuk (Kolbenstopfen)
- Polyethylen (Schutzkappe)

Bei Fragen stehen wir gern zur Verfügung.

Freundliche Grüße

B. Braun Melsungen AG  
Marketing Deutschland

i. V.

  
Dr. Johann Schiller

i. A.

  
Andrea Viereck

## ANHANG

### Q: Aktuelle Zusammenstellung der maximal möglichen Standardzubereitungen der KIM aus dem Gesamtjahr 2007

Wirkstoff	Konzentration	Fertigarzneimittel	Einheit	SAP Menge 2007	max Perf 2007
Acetylcystein	100 mg/ml	FLUIMUCIL ANTIDOT(ACETYLCYST.)INF5G/25ML	Stück	20,0	20
Adrenalin	60 mcg/ml	SUPRARENIN (EPINEPHRIN) 1:1000 INJ. 25ML/1ML	Milliliter	22.865,0	2.058
Adrenalin	120 mcg/ml	SUPRARENIN (EPINEPHRIN) 1:1000 INJ. 25ML/1ML	Milliliter		643
Adrenalin	180 mcg/ml	SUPRARENIN (EPINEPHRIN) 1:1000 INJ. 25ML/1ML	Milliliter		508
Adrenalin	360 mcg/ml	SUPRARENIN (EPINEPHRIN) 1:1000 INJ. 25ML/1ML	Milliliter		127
Adrenalin	1000 mcg/ml	SUPRARENIN (EPINEPHRIN) 1:1000 INJ. 25ML/1ML	Milliliter		91
Ajmalin	5 mg/ml	GILURYMAL (AJMALIN) 50MG/10ML I.V. AMP.	Stück	35,0	7
Amiodaron	21 mg/ml	CORDAREX (AMIODARON) 150 MG/3 ML AMP.	Stück	11.334,0	1.619
Aprotinin	10 kE/ml	TRASYLOL 0.5 (APROTININ) 50 ML INF.FL.	Stück	42,0	42
Clonidin	30 mcg/ml	CLONIDIN-RATIOPHARM 0,15 MG / 1 ML AMP.	Stück	2.510,0	626
Danaparoid	60 U/ml	ORGARAN AMP(DANAPAROID) 750E ANTI-F.10A	Stück	1.340,0	1.340
DHBP	2,5 mg/ml	Dehydrobenzperidol 2,5mg/1ml iv.10Amp<-\$>	Stück	1.440,0	30
Dihydralazin	1 mg/ml	NEPRESOL INJEKT(DIHYDRALAZIN)25MG TR.SZ	Stück	180,0	90
Dobutamin	5000 mcg/ml	DOBUTAMIN CARINO 250 INF. 250MG/50ML AMP	Stück	1.874,0	1.874
Drotrecogin	2 mg/ml	XIGRIS 20 MG (DROTRECOCIN) DURCHSTECHFL.	Stück	7,0	1
Enalapril	0,1 mg/ml	ENAHXAL I.V. (ENALAPRILAT) 1,25MG AMP	Stück	195,0	49
Epoprostenol	10 mcg/ml	FLOLAN (EPOPROSTENOL) 0,5 MG TR.SZ. <-\$>	Pack	1,0	1
Fentanyl	0,05 mg/ml	FENTANYL-JANSSSEN 0,5MG 10ML AMP	Stück	65,0	13
Furosemid	5 mg/ml	FUROSEMID RATIO 250 MG/25 ML AMP.	Stück	2.912,0	2.912
Glutamin	200 mcg/ml	DIPEPTAMIN (ALANYLGLUTAMIN)100ML und 50ML	Stück	1.196,0	2.479
Glyceroltrinitrat	1 mg/ml	NITROLINGUAL INF. 50ML(GLYCEROLTRINITAT)	Stück	1.061,0	1.061
Heparin	400 E/ml	HEPARIN-NATRIUM < > 25.000E/5ML INJ.FL.	Stück	3.315,0	2.315
Heparin	100 E/ml	HEPARIN-NATRIUM < > 25.000E/5ML INJ.FL.	Stück		600
Hydrocortison	4 mg/ml	HYDROCORTISON-100MG TR.SZ. 1 ST	Stück	4.160,0	2.080
Iloprost	2 mcg/ml	Ilomedin (ILOPROST) 20µg/1ml 20Amp.	Stück	40,0	8
Insulin	1 IE/ml	ACTRAPID (INSULIN) 40E/ML INJ.FL.10ML	Stück	2.212,0	10.000
Kaliumchlorid	1 mmol/ml	KALIUMCHLORID-1M 7,46% INFLSG.GLAS 50ML	Stück	39.066,0	39.066
Ketamin	5 mg/ml	KETANEST S 25MG/ML (S-KETAMIN) 10ML DFL.	Stück	2.030,0	2.030
Lorazepam	0,4 mg/ml	TAVOR PRO INJECTIONE 2MG AMP.(LORAZEPAM)	Stück	4.270,0	427
Metoprolol	1 mg/ml	LOPRESOR I.V. (METOPROLOL) 5MG/5ML AMP.	Stück	2.205,0	100
Midazolam	1 mg/ml	MIDAZOLAM RATIO 50MG 50ML INJ.LSG.	Stück	7.090,0	7.090
Milrinon	200 mcg/ml	COROTROP (MILRINON) 10MG 10ML 10Amp.<OA>	Stück	1.220,0	1.220
Morphin	1,2 mg/ml	MORPHIN MERCK 20MG/1ML AMP (MORPHIN-HCL)	Stück	2.490,0	830
Nipruss	1,2 mg/ml	NIPRUSS (NITROPRUSSID-NA) INF. 60MG AMP.	Stück	45,0	45
Nimodipin	0,2 mg/ml	NIMOTOP S 50ML INF.LSG.+LEITG(NIMODIPIIN)	Stück	3.554,0	3.554
Noradrenalin	60 mcg/ml	ARTERENOL (LEVARTERENOL) 1 MG/1 ML AMP.	Stück	32.235,0	7.400
Noradrenalin	120 mcg/ml	ARTERENOL 1:1000 25ML INJ.(LEVARTERENOL)	Stück	7.686,0	4.100
Noradrenalin	180 mcg/ml	ARTERENOL 1:1000 25ML INJ.(LEVARTERENOL)	Stück		2.000
Noradrenalin	360 mcg/ml	ARTERENOL 1:1000 25ML INJ.(LEVARTERENOL)	Stück		650
Noradrenalin	1000 mcg/ml	ARTERENOL 1:1000 25ML INJ.(LEVARTERENOL)	Stück		686
Pentaglobin	50 mg/ml	PENTAGLOBIN (IG.HUMAN)5G /100ML I.V.<OA>	Stück	310,0	632
Propofol 2%	20 mg/ml	PROPOFOL 2%MCT FRESENIUS INF. 50 ML	Stück	21.550,0	21.550
Remifentanyl	100 mcg/ml			0	0
Somatostatin	60 mcg/ml	SANDOSTATIN 100 µg/1ML AMP. (OCTREOTID)	Stück	110,0	110
Sufentanyl	15 mcg/ml	SUFENTA (SUFENTANIL-D.) 0,375MG/5ML AMP.	Stück	29.895,0	9.467
Sufentanyl_light	5 mcg/ml	SUFENTA (SUFENTANIL-D.) 0,375MG/5ML AMP.	Stück		1.495
Theophyllin	10 mg/ml	BRONCHOPARAT (THEOPHYLLIN)200MG/10ML AMP	Stück	60,0	12
Thiopental	60 mg/ml	TRAPANAL I.V.(THIOPENTAL-NA) 0,5G TR.SZ.	Stück	2.190,0	365
Urapidil_PUR	5 mg/ml	EBRANTIL-50 (URAPIDIL) 50 MG/10 ML AMP.	Stück	8.190,0	1.556
Urapidil	2 mg/ml	EBRANTIL-50 (URAPIDIL) 50 MG/10 ML AMP.	Stück		205
Vasopressin	0,4 U/ml	Vasopressin (Argipressin)20 IE 25 Amp<-\$>	Stück	850,0	850
Verapamil	1 mg/ml	ISOPTIN INF.KONZ.50MG/20ML(VERAPAMIL)AMP	Stück	35,0	35

**Gesamt: 136.069**

Die Analysedaten stammen aus den CoMeSa-Daten der KIM, UKE 2008  
 Untersuchungszeitraum Zeitraum: Gesamtjahr 2007

## ANHANG

### R: Prozesskostenrechnung für verdünnte Zubereitungen

Station	Teilprozess (TP)	Ausführung	Dauer 1 TP [min]	Anzahl TP [/Jahr]	Kostensatz [€/min]	Kosten [€/TP]	Prozesskosten gesamt [€]	Dauer 100TP [min]
1	Auswahl Arzneimittel	Pflege	0,3	16789	0,37	0,111	1.863,58 €	30,0
2	Auswahl Tragerlösung	Pflege	0,3	16789	0,37	0,111	1.863,58 €	30,0
3	Auswahl Spritze/Leitung	Pflege	0,2	16789	0,37	0,074	1.242,39 €	20,0
4	Auswahl Etiketten/Stift	Pflege	0,2	16789	0,37	0,074	1.242,39 €	20,0
5	Handschuhe anziehen	Pflege	0,2	16789	0,37	0,074	1.242,39 €	20,0
6	Hände, Arbeitsfläche, Ampulle, Glasflasche desinfizieren	Pflege	0,5	16789	0,37	0,185	3.105,97 €	50,0
7	Einwirkzeit	Pflege	0,5	16789	0,37	0,185	3.105,97 €	50,0
8	eigentliche Herstellung	Pflege	2,0	16789	0,37	0,740	12.423,86 €	200,0
9	Etikett beschriften	Pflege	0,2	16789	0,37	0,074	1.242,39 €	20,0
10	Lösungsmittelflasche mit Datum/Uhrzeit beschriften	Pflege	0,1	16789	0,37	0,037	621,19 €	10,0
11	Arbeitsplatz aufräumen und desinfizieren	Pflege	0,5	16789	0,37	0,185	3.105,97 €	50,0
			5,0			1,850	31.059,65 €	500,0

#### Apotheke

Station	Teilprozess (TP)	Ausführung	Dauer 1 TP [min]	Anzahl TP [/Jahr]	Kostensatz [€/min]	Kosten [€/TP]	Prozesskosten gesamt [€]	Dauer 100TP [min]
1	Herstellungsprotokoll drucken	PTA	0,01	16789	0,37	0,004	62,12 €	1,0
2	Etiketten drucken	PTA	0,05	16789	0,37	0,019	310,60 €	5,0
3	Auswahl Arzneimittel	PTA	0,05	16789	0,37	0,019	310,60 €	5,0
4	Auswahl Trägerlösung	PTA	0,05	16789	0,37	0,019	310,60 €	5,0
5	Auswahl Spritze	PTA	0,01	16789	0,37	0,004	62,12 €	1,0
6	Einschleusen Sterilabteilung	PTA (2x)	0,03	16789	0,74	0,019	310,60 €	2,5
7	LAF/Pumpe in Betrieb nehmen (desinfizieren)	PTA	0,05	16789	0,37	0,019	310,60 €	5,0
8	Mundschutz, Armstulpen, sterile Handschuhe	PTA (2x)	0,02	16789	0,74	0,015	248,48 €	2,0
9	Produktion der Bulklösung	PTA (2x)	0,90	16789	0,74	0,666	11.181,47 €	90,0
10	Abfüllvorgang SmartFiller	PTA	0,17	16789	0,37	0,063	1.056,03 €	17,0
11	Reinigen Maschine	PTA	0,05	16789	0,37	0,019	310,60 €	5,0
12	Etiketten aufkleben	PTA	0,20	16789	0,37	0,074	1.242,39 €	20,0
13	Herstellungsprotokoll ausfüllen	PTA	0,01	16789	0,37	0,004	62,12 €	1,0
14	Packen in Sekundärverpackung	PTA	0,30	16789	0,37	0,111	1.863,58 €	30,0
15	LAF säubern	PTA	0,02	16789	0,37	0,007	124,24 €	2,0
16	Ausschleusen Sterilabteilung	PTA (2x)	0,02	16789	0,74	0,011	186,36 €	1,5
17	Arbeitsplatz aufräumen und desinfizieren	PTA	0,05	16789	0,37	0,019	310,60 €	5,0
18	Prüfung und Freigabe durch Apotheker	Apotheker	0,10	16789	0,65	0,065	1.091,29 €	10,0
			2,08			1,153	19.354,36 €	208,0

# ANHANG

## Prozesskostenrechnung für unverdünnte Zubereitungen

Station	Teilprozess (TP)	Ausführung	Dauer 1 TP [min]	Anzahl TP [/Jahr]	Kostensatz [€/min]	Kosten [€/TP]	Prozesskosten gesamt [€]	Dauer 100TP [min]
1	Auswahl Arzneimittel	Pflege	0,20	73739	0,37	0,074	5.456,69	20,0
2	Auswahl Tragerlösung	Pflege	0,00	73739	0,37	0,000	0,00	0,0
3	Auswahl Spritze/Leitung	Pflege	0,20	73739	0,37	0,074	5.456,69	20,0
4	Auswahl Etiketten/Stift	Pflege	0,20	73739	0,37	0,074	5.456,69	20,0
5	Handschuhe anziehen	Pflege	0,20	73739	0,37	0,074	5.456,69	20,0
6	Glasflasche desinfizieren	Pflege	0,20	73739	0,37	0,074	5.456,69	20,0
7	Einwirkzeit	Pflege	0,50	73739	0,37	0,185	13.641,72	50,0
8	eigentliche Herstellung	Pflege	0,50	73739	0,37	0,185	13.641,72	50,0
9	Etikett beschriften	Pflege	0,20	73739	0,37	0,074	5.456,69	20,0
10	Lösungsmittelflasche mit Datum/Uhrzeit beschriften	Pflege	0,00	73739	0,37	0,000	0,00	0,0
11	Arbeitsplatz aufräumen	Pflege	0,50	73739	0,37	0,185	13.641,72	50,0
			2,70			0,999	73.665,26	270,0

### Apotheke

Station	Teilprozess (TP)	Ausführung	Dauer 1 TP [min]	Anzahl TP [/Jahr]	Kostensatz [€/min]	Kosten [€/TP]	Prozesskosten gesamt [€]	Dauer 100TP [min]
1	Herstellungsprotokoll drucken	PTA	0,01	73739	0,37	0,004	272,83	1,0
2	Etiketten drucken	PTA	0,05	73739	0,37	0,019	1.364,17	5,0
3	Auswahl Arzneimittel	PTA	0,05	73739	0,37	0,019	1.364,17	5,0
4	Auswahl Trägerlösung	PTA	0,00	73739	0,37	0,000	0,00	0,0
5	Auswahl Spritze	PTA	0,01	73739	0,37	0,004	272,83	1,0
6	Einschleusen Sterilabteilung	PTA (2x)	0,03	73739	0,74	0,019	1.364,17	2,5
7	LAF/Pumpe in Betrieb nehmen (desinfizieren)	PTA	0,05	73739	0,37	0,019	1.364,17	5,0
8	Mundschutz, Armstulpen, sterile Handschuhe	PTA (2x)	0,02	73739	0,74	0,015	1.091,34	2,0
9	Produktion der Bulklösung	PTA (2x)	0,45	73739	0,74	0,333	24.555,09	45,0
10	Abfüllvorgang SmartFiller	PTA	0,17	73739	0,37	0,063	4.638,18	17,0
11	Reinigen Maschine	PTA	0,05	73739	0,37	0,019	1.364,17	5,0
12	Etiketten aufkleben	PTA	0,20	73739	0,37	0,074	5.456,69	20,0
13	Herstellungsprotokoll ausfüllen	PTA	0,01	73739	0,37	0,004	272,83	1,0
14	Packen in Sekundärverpackung	PTA	0,30	73739	0,37	0,111	8.185,03	30,0
15	LAF säubern	PTA	0,02	73739	0,37	0,007	545,67	2,0
16	Ausschleusen Sterilabteilung	PTA (2x)	0,02	73739	0,74	0,011	818,50	1,5
17	Arbeitsplatz aufräumen und desinfizieren	PTA	0,05	73739	0,37	0,019	1.364,17	5,0
18	Prüfung und Freigabe durch Apotheker	Apotheker	0,10	73739	0,65	0,065	4.793,04	10,0
			1,58			0,801	59.087,06	158,0

### 15 DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. Dorothee C. Dartsch, die mir das Erstellen dieser Arbeit ermöglichte. Ich bedanke mich für die Betreuung der Dissertation, ihre Anregungen und ihre stete Diskussionsbereitschaft.

Frau Professor Dr. Ingrid Mühlhauser danke ich für ihr Interesse und die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Einen weiteren herzlichen Dank möchte ich Herrn Dr. Michael Baehr, dem Leiter der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf für die Überlassung des Themas aussprechen. In zahlreichen Diskussionen stand er mir mit Ideen und Anregungen zur Seite, weiterhin ermöglichte er mir durch sein Engagement Veröffentlichungen und Vorträge zum Thema der Arbeit.

Herrn Professor Dr. Karl-Georg Kreymann, stellvertretender Leiter des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin und allen Mitarbeiter der Klinik für Intensivmedizin des UKE möchte ich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und für die Bereitstellung der Noradrenalin-, Amiodaron- und Hydrocortisonproben danken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Staude, Frau Kristina Jebe, Frau Andrea Weiss, Frau Homa Omidwar und Frau Imke Rexin, die mir mit Rat und Tat in der Sterilabteilung und im Untersuchungslabor der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf bei der Erstellung der parenteralen Zubereitungen und deren Messungen zur Seite gestanden haben.

Frau Dr. Claudia Langebrake danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung von Veröffentlichungen und das Korrekturlesen der Arbeit.

Bei allen Mitarbeitern der Apotheke des UKE, insbesondere bei Frau Heike Hilgarth, Herrn Michael Löbering, Frau Cornelia Tönnemann, Herrn Kaufhold, Herrn PD Dr. Reißmann, Frau Simone Melzer bedanke ich mich recht herzlich für ihre dauerhafte Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Bei meinem Großvater, Herrn Hans Becker, bedanke ich mich für das Korrekturlesen der Doktorarbeit.

Bei Herrn Tobias Vieth bedanke ich mich für die betriebswirtschaftlichen Diskussionen und für die Hilfestellung bei der Formatierung der Arbeit.

## **DANKSAGUNGEN**

---

Abschließend danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Arbeitskreis für das fortwährende Verständnis und den Rückhalt, den sie mir entgegengebracht haben.

## 16 LEBENS LAUF

### Persönliche Angaben

Name Carola Dehmel  
Geburtsdatum/Ort 5.3.1977 in Würzburg

### Berufserfahrungen

seit Okt. 2008 **B. Braun Melsungen AG, Hospital Care Division,**  
Product-Manager for Injectable Drugs

Okt. 2004 – Nov. 2008 **Universität Hamburg, Institut für Pharmazie/  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Apotheke**  
Promotion zu dem Thema „Standardisierte parenterale Zubereitungen –  
Innovation für die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Intensivmedizin“  
Arbeitskreis: Frau Prof. Dr. D. C. Dartsch

Jun. 2006 – Jun. 2008 **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Apotheke**  
stellvertretende Leitung der zentralen Zytostatika-Zubereitung

Okt. 2005 – Jun. 2008 **Universitäre Bildungsakademie und Krankenpflegeschule**  
Freie Mitarbeiterin

Jun. 2004 – Mai 2006 **Neue Apotheke Hoheluftchaussee/Paracelsus-Apotheke**  
stellvertretende Apothekenleitung

Jun. 2003 – Mai 2004 **Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**  
Diplomarbeit zum Thema „Integrationsmöglichkeiten von Parenteralia  
in das Unit-Dose Arzneimittelverteilungssystem“

### Hochschulbildung/ Praktika

Sept. 2003 **Approbation als Apothekerin**  
Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Pharmazie

Dez. 2002 – Apr. 2003 **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Apotheke**  
Praktisches Jahr

Jun. 2002 – Nov. 2002 **Schillerapotheke, Hamburg-Altona**  
Praktisches Jahr

Sept. 2001 – Nov. 2001 **Universidad Guadalajara Jalisco (Mexiko)**  
Instituto Mexicano Del Seguro Social, Centro de Investigation  
biomedica de occidente,

Mai. 1997 – Mai. 2002 **Philipps-Universität Marburg**  
Studium der Pharmazie

### Praktisches Jahr

Jul. 1996 – Apr. 1997 **Deutsches Rotes Kreuz, Gießen**  
Internationaler Bund Freier Träger der Jugend-, Sozial- und  
Bildungsarbeit e.V., Marburg, Bereich: Ambulante Altenpflege

### Schulbildung

Jun. 1996 **Abschluss: Hochschulreife**

1987 – 1996 Clemens-Brentano-Schule, Lollar (Europaschule)

1983 – 1987 Grundschule

## LEBENS LAUF

---

### Poster

- |           |   |
|-----------|---|
| Mai 2008  | Stabilität von Amiodaron in Glukose 5% bei Lagerung in Polypropylen-Spritzen, 33. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Lübeck |
| Apr. 2007 | Automatisierte Produktion von Standardperfusoren für die Intensivmedizin, 32. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Weimar     |

### Vorträge

- |           |   |
|-----------|---|
| Feb. 2008 | Prozessoptimierung durch Standardisierung, 13th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists, Maastricht  |
| Okt. 2007 | Pharmazeutische und qualitätsoptimierende Aspekte von Standardperfusoren, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Erlangen                                |
| Apr. 2007 | Automatisierte Produktion von Standardperfusoren für die Intensivmedizin, 32. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Weimar |