



Management der parenteralen Arzneimitteltherapie auf neonatologischen Intensivstationen – Positionspapier einer interdisziplinären Arbeitsgruppe

Irene Krämer^{1*}, Rangmar Goelz^{2*}, Christian Gille³, Christoph Härtel⁴, Rachel Müller⁵, Thorsten Orlikowsky⁶, Brar Piening⁷, Sebastian Schubert^{1,8}, Arne Simon⁹, Katharina Wolf¹⁰, Bianka Rösner¹¹, Martin Exner¹²

¹ Apotheke Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

² Abteilung Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Tübingen

³ Klinik für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg, Heidelberg

⁴ Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik

⁵ Apotheke des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg, TeleKasper Projekt

⁶ Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Uniklinik Aachen

⁷ Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

⁸ Für den Ausschuss Pädiatrie des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Apotheke Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

⁹ Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätskinderklinik um Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, TeleKasper Projekt, für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

¹⁰ Universitätsapotheke, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

¹¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Neonatologie, Fachkinderkrankenschwester für pädiatrische Intensivpflege

¹² Präventions- und Ausbruchmanagement/One health am Institut für Hygiene und Öffentliche Gesundheit, WHO CC Universitätsklinikum Bonn für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)

* geteilte Erstautorenschaft

Korrespondierende Autorin:

Prof. Dr. Irene Krämer
Direktorin der Apotheke
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

E-Mail: irene.kraemer@
unimedizin-mainz.de

Zitierweise:

Krämer I., Goelz R., Gille C., Härtel C., Müller R., Orlikowsky T., Piening B., Schubert S., Simon A., Wolf K., Rösner B., Exner M. Management der parenteralen Arzneimitteltherapie auf neonatologischen Intensivstationen – Positionspapier einer interdisziplinären Arbeitsgruppe. HygMed 2022; 47(6): 118-128.

Inhalt

1. Hintergrund
2. Zusammensetzung der Arbeitsgruppe
3. Zielsetzung des Positionspapiers
4. „Gute Praxis der parenteralen Arzneimitteltherapie in der NICU“
5. Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b) AMG
6. Verordnung der Arzneimitteltherapie für NICU-Patienten
7. Zubereitung von Parenteralia für NICU-Patienten
8. Erlaubnisfreie Arzneimittelherstellung unter der Verantwortung des Arztes
9. Arzneimittelherstellung in der Krankenhausapotheke
10. Geeigneter Arbeitsplatz nach KRINKO-Empfehlung („KRINKO Arbeitsplatz“)
11. Laminar-Air-Flow-Bank auf der Station?
12. Reinraum im Stationsbereich
13. Personal
14. Hygienemaßnahmen
15. Einstundenfrist
16. Applikation von Parenteralia bei NICU-Patienten
17. Risikoidentifizierung
18. Risikoanalyse
19. Risikomanagement
20. Literatur

■ 1. Hintergrund

Die parenterale (im Wesentlichen intravenöse) Arzneimitteltherapie ist ein unabdingbares Kernstück der intensivmedizinischen Behandlung von Frühgeborenen und kranken Reifgeborenen. Sie umfasst die Gabe von Arzneimitteln in Einzeldosis, als Injektion, Kurz- (KI) oder Dauerinfusion (DI) inklusive der parenteralen Ernährung. Die sichere parenterale Arzneimitteltherapie dieser vulnerablen Patientengruppe stellt einen komplexen Prozess und eine Herausforderung für alle beteiligten Berufsgruppen dar [1]. Sie liegt im Spannungsfeld von fünf übergeordneten Aspekten:

- der medizinischen Notwendigkeit 24 Stunden und an 7 Tagen in der Woche Prozesssicherheit bei der Verordnung, Zubereitung und Applikation von Parenteralia auf einer neonatologischen Intensivstation (NICU) mit Schichtbetrieb zu garantieren,
- die Rekonstitution von Arzneimitteln nach den Vorgaben der Fachinformationen [§4 (Satz 31) AMG] durchzuführen,
- den Vorgaben der erlaubnisfreien Arzneimittelherstellung nach §13 (2b) und der Definition der Herstellung in §4 (Satz 4) AMG nachzukommen,
- der fehlenden 24/7 Verfügbarkeit der Krankenhausapotheke zur aseptischen Herstellung von applikationsfertigen Parenteralia in nahezu allen NICUs in Deutschland,
- den im föderalen Gesundheitssystem uneinheitlichen Vorgehen der Aufsichtsbehörden bei Begehungen vor Ort.

■ 2. Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe hat sich auf Initiative der Neonatologie am Universitätsklinikum in Tübingen (RG, CG) im Frühjahr 2021 konstituiert. Neben neonatologischen Intensivmedizinern¹ (RG, CG, CH, TO) und pädiatrischen Infektiologen (AS, CH) sind Krankenhausapotheker vertreten, die für die Arzneimittelversorgung von universitären Level 1 NICUs zuständig sind (KW, RM, SSCH, IK). Des Weiteren gehören Experten aus der Krankenhaushygiene (BP, ME)

und der neonatologischen Intensivpflege (BR) der AG an. Dr. Schubert vertritt den Ausschuss Pädiatrie des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e.V.), Prof. Simon (seit 2004 berufenes Mitglied der KRINKO; Koordinator der KRINKO-Empfehlungen zur neonatologischen Intensivmedizin) ist mandatiertes Vertreter der DGPI. Die organisatorische Koordination und fachspezifische Recherchen wurden von Rachel Müller übernommen (Apotheke der Universitätsklinik in Homburg, TELEKASPER Projekt). Prof. Krämer, Prof. Gille und Prof. Simon waren Mitarbeiter der KRINKO BfArM Arbeitsgruppe [2]. Alle Mitglieder der AG waren aktiv an der Entwicklung dieses Dokuments beteiligt, vor Publikation wurde es dem Vorstand der DGKH zur kritischen Beurteilung vorgelegt.

■ 3. Zielsetzung des Positionspapiers

Das hier vorgelegte, in einer interdisziplinären Expertengruppe erarbeitete Positionspapier beschreibt die „Gute Praxis der parenteralen Arzneimitteltherapie“, die gleichermaßen der Sicherheit der Patienten und den besonderen Gegebenheiten einer neonatologischen Intensivstation (NICU) auch unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit und Machbarkeit Rechnung trägt. Das Gesamtkonzept wird als ein „lernendes System“ aufgefasst, in dem die offene Kommunikation im Behandlungsteam zu Fehlern und Critical Incidents hinsichtlich der Patientensicherheit [3] eine stetige Weiterentwicklung und Verbesserung ermöglicht [4–6]. Apotheker, die für die Versorgung von neonatologischen Intensivpatienten mit parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln verantwortlich sind, gelten nach unserem Verständnis (genau wie das vor Ort zuständige Hygienefachpersonal) als integraler Teil des interdisziplinären Behandlungsteams.

Die Risiken der etablierten klinischen Praxis der parenteralen Therapie bei intensivmedizinisch behandelten Früh-/Reifgeborenen werden von der Expertengruppe im Einzelnen dargestellt und es werden Hinweise für sicherheitsrelevante Vorgehensweisen gegeben. Die mit dem klinischen Ein-

satz von Parenteralia assoziierten Risiken und deren Kontrolle sind nicht mit einem maschinell gesteuerten, standardisierten und automatisierten Prozess vergleichbar, weil in den entsprechenden Abläufen an verschiedensten Stellen Menschen verantwortlich eingebunden sind, die mit einer gewissen Restwahrscheinlichkeit Fehler machen [7]. Daher liegt es nahe, bei allen Beteiligten eine besondere Vigilanz zu erzeugen und unter den konkreten Rahmenbedingungen des klinischen Alltags ein möglichst hohes Niveau der Behandlungsqualität und der Patientensicherheit zu gewährleisten. Die vor Ort umgesetzten Maßnahmen können im Detail aus personellen, strukturellen, organisatorischen und baulich-funktionellen Gründen hiervon abweichen. Damit sollte jedoch kein höheres Risiko für die Patienten verbunden sein.

■ 4. „Gute Praxis der parenteralen Arzneimitteltherapie in der NICU“

Wesentliche Prozessschritte und Besonderheiten der parenteralen Arzneimitteltherapie bei Früh- und kranken Reifgeborenen in der NICU sind:

- die Verordnung der Arzneimittel für Frühgeborene mit spezifischen Dosierungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter, Geburtsgewicht, Organfunktion und chronologischem Lebensalter [8]
- die Rekonstitution nach Fachinformation
- die Herstellung komplexer patientenindividueller Infusionslösungen [4, 9–12]
- die sachgerechte Lagerung vor Verabreichung [10]
- die sichere Applikation am Patienten [13]
- die Qualitätssicherung, z.B. Durchführung von Kontrollen der Prozess- (Audits durch Fachpersonal vor Ort) und Ergebnisqualität (z.B. Gefäßkatheterassoziierte Infektionsraten nach NEO KISS [14], interne Meldesysteme für critical incidents oder near misses [3])
- die Schulung (Vermittlung theoretischer Kenntnisse) und Training (Vermittlung konkreter praktischer Fähigkeiten) des Behandlungsteams [10, 15]. Detaillierte Informationen

¹ Aus stilistischen Gründen wird im Artikel bei der Nennung von Personengruppen das generische Maskulinum verwendet. Dieses schließt Frauen sowie Personen, die sich als divers bezeichnen, mit ein.

finden sich auch im entsprechenden Kapitel des Lehrbuchs Krankenhaus- und Praxishygiene: Hygienemanagement und Infektionsprävention in medizinischen und sozialen Einrichtungen [16].

Nach Auffassung der Arbeitsgruppe sollen die kritischen Prozesse der Verordnung, Zubereitung und Verabreichung in Form interner Standards (SOP-Format) schriftlich festgelegt werden. Die **abteilungsinterne Arzneimittelliste** und die spezifischen **Dosierungsstandards für NICU-Patienten** sollen Bestandteil der SOPs sein. Die SOPs sind interdisziplinär von Pflege und Ärzteschaft im Benehmen mit der Apotheke und der Krankenhaushygiene der Einrichtung zu konsentieren.

Die SOPs sollen auf Basis einer Risikoanalyse erstellt werden, die die konkreten Gegebenheiten und Abläufe der einzelnen NICU berücksichtigt. Die Risikoanalyse dient dazu, strukturierte Überlegungen zur Implementierung möglichst konkreter Maßnahmen der Risikominimierung in Gang zu setzen [6, 17]. Dazu kann auch gehören, dass für bestimmte Parenteralia eine grundsätzliche Entscheidung gegen die Herstellung auf der Station und für die Herstellung in einem Reinraum in der Apotheke gefällt wird [10].

■ 5. Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b) AMG

Die „Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)“ [18] richtet sich an die Aufsichtsbehörden (pharmazeutische Überwachungskräfte der Länder) und beschreibt, wie die pharmazeutischen Regeln von Ärzten/Heilpraktikern bei der erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln zu beachten seien. Die Auslegungshilfe wurde ursprünglich als Leitlinienentwurf von der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden erarbeitet. Trotz erheblicher Einwände von ärztlichen [19] und pharmazeutischen Fachgesellschaften wurde sie 2018 verabschiedet [18]. Die schriftlich von Seiten der KRINKO an die Koordinatoren

versandte kritische Hinterfragung wesentlicher Aspekte des Dokuments hat dies nicht verhindert.

In der Einleitung wird festgestellt, dass das Dokument als „Handlungshilfestellung“ von Ärzten (damit auch neonatologischen/pädiatrischen Intensivmedizinern) zu beachten ist. In der Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [20] heißt es u.a.:

„Primäres Ziel eines solchen Vorhabens sollte nach Ansicht der BÄK und der AkdÄ die Verbesserung der Qualität der Arzneimittelversorgung sein. Die BÄK und die AkdÄ sehen als unabdingbare Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung solcher Empfehlungen in die ärztliche Tätigkeit, dass es sich dabei um sinnvolle, praktikable und umsetzbare Anforderungen handelt, die die Sicherstellung der Qualität und der Unbedenklichkeit sowie die Sicherheit der verabreichten Arzneimittel unterstützen. Die aufgestellten Anforderungen dürfen nicht die ärztliche Therapiefreiheit einschränken. Des Weiteren darf eine solche Leitlinie nicht in die gesetzliche Regelungskompetenz anderer Gremien eingreifen.“

Für die Arbeitsgruppe und andere Experten ist nicht nachzuvollziehen, warum bei der Rekonstitution und Herstellung von Parenteralia die „Vulnerabilität“ der Patientengruppe (z.B. Erwachsenenmedizin vs. Pädiatrie, Normalstation vs. Intensivstation, Onkologie, Neonatologie usw.) eine Rolle spielen soll. Die Anforderungen müssen für jegliche parenterale Anwendung von Arzneimitteln gelten [„Die Anforderung der Sterilität ist bestimmungsgemäß an jede parenterale Zubereitung zu stellen“ und „Die BÄK und die AkdÄ weisen explizit darauf hin, dass die Einschätzung der Vulnerabilität eines individuellen Patienten grundsätzlich in den Bereich der ärztlichen Verantwortung fällt und nicht der behördlichen Überwachung obliegen kann“ [20]].

■ 6. Verordnung der Arzneimitteltherapie für NICU-Patienten

Es besteht heute kein Zweifel mehr daran, dass **elektronische Verordnungssysteme** in der NICU der manuellen (handschriftlichen) Verordnung überlegen sind. Studien zeigen die Abnahme von Verordnungsfehlern nach Einführung softwaregestützter Verordnungssysteme [17, 21–23]. Der Verordnungsprozess beinhaltet ein besonders hohes

Risiko für Medikationsfehler [24–26]. Eine aktuelle Metanalyse fand zwischen 4 und 35 Medikationsfehler pro 1000 Patiententage, die meisten betrafen Dosierungsfehler und Antiinfektiva waren die am häufigsten fehlerhaft verordneten Arzneimittel [27]. Sofern handschriftliche Verordnungen in der Patientenakte vorgenommen werden, müssen sie gut lesbar und eindeutig (unmissverständlich, z.B. Milligramm, Microgramm anstelle mg, µg) sein. Der elektronischen Verordnung ist demgegenüber eindeutig der Vorzug zu geben.

Das elektronische Verordnungssystem sollte

- in ein klinisches Informationssystem (KIS) integriert sein,
- die Kalkulation der enteralen Ernährung beinhalten und
- Zugang zu verordnungsrelevanten Parametern des Patienten (z.B. Gestationsalter, Lebensstag, Gewicht, Perzentilen, Ausscheidung, aktuelle Laborwerte etc.) haben.

Zudem sollte es mit einer automatisierten Plausibilitätskontrolle durch hinterlegte untere und obere Dosierungsgrenzen (pro kg Körpergewicht) ausgestattet sein und Warnhinweise im Hinblick auf Inkompatibilitäten, Osmolaritätsgrenzen und Arzneimittelinteraktionen generieren. Fachinformationen und neonatologische Dosierungsempfehlungen sollten am gleichen IT-Arbeitsplatz verfügbar sein.

Die elektronische Verordnung soll durch eine eindeutige Zubereitungsanweisung („konkrete Aufziehanleitung“) ergänzt werden. Außer Handzeichen und Uhrzeiten der Herstellung und der Verabreichung soll es darin möglichst keine handschriftlichen Einträge geben. Damit ist eine detaillierte Nachverfolgung gewährleistet. In **Tabelle 1** sind die wichtigsten Prozessschritte der Verordnung einer parenteralen Arzneimitteltherapie zusammengefasst. **Abbildung 1** zeigt beispielhaft die Verordnung und Aufziehanleitung eines aktuell eingesetzten Visitenprogramms.

Idealerweise wird die Verordnung elektronisch unterzeichnet (freigegeben). Wenn die Herstellung (z.B. für Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung) in der Apotheke erfolgt, sollten integrierte Verordnungs- und Herstellungsprogramme genutzt werden. Der Ausdruck oder die Erstellung komplexer Verordnungen auf Papier, deren

analoge Übermittlung (Fax) und erneute Eingabe in eine Herstellungssoftware der Apotheke schaffen zusätzliche vermeidbare Fehlerrisiken und einen erheblichen zusätzlichen Prüfaufwand.

Die Aufziehenanleitung soll alle Informationen, einschließlich Angaben zum Infusionssystem (Leitungstyp, Sprizentyp etc.) enthalten. In der Druckversion soll der Name des verordnenden Arztes, Datum und Uhrzeit der Verordnung und des Drucks aufgeführt sein. Bei Unklarheiten, erforderlichen Abweichungen vom abteilungsinternen Standard oder Besonderheiten der klinischen Situation (z.B. Ausscheidungsstörung, Mangel an geeigneten IV Zugängen) muss eine Rücksprache mit dem verordnenden Arzt bzw. dem verantwortlichen Oberarzt jederzeit möglich sein (interne Vidierung). Die paraphierte Aufziehenanleitung ist als Bestandteil der Patientenakte zu archivieren.

Bei der Verordnung von Parenteralia ist das Vieraugenprinzip eine wichtige qualitätssichernde Maßnahme auch zur Vermeidung von Medikationsfehlern. Wer im Ablauf die primäre Verordnung prüft, sollte intern festgelegt werden [28]. Bei Unklarheiten soll immer eine Rücksprache mit einem Neonatologen in oberärztlicher Funktion möglich sein. Die Herstellung in der Apotheke erfordert eine Plausibilitätsprüfung der Verordnung durch den zuständigen Apotheker gemäß §35 Apothekenbetriebsordnung [29].

Elektronische Verordnungssysteme müssen heutzutage als Medizinprodukte zertifiziert sein. Das Angebot von kommerziell verfügbaren, geeigneten, zertifizierten Softwarelösungen ist aktuell sehr limitiert. Es besteht dringender Handlungsbedarf, in Kooperation mit den Fachgesellschaften geeignete Softwarelösungen und Schnittstellen zu entwickeln.

7. Zubereitung von Parenteralia für NICU-Patienten

Begriffsbestimmungen und regulatorische Aspekte

Rekonstitution

Die Rekonstitution eines zugelassenen Fertigarzneimittels bedeutet die Überführung in die anwendungsfähige Form unmittelbar vor der Anwendung gemäß den Angaben der Gebrauchsinformation bzw. Fachinformation [19]. Das zugelassene Fertigarzneimittel kann in

Herstellungsprotokoll Medikamente III. Klinikum XXX	Herstellung für 21.04.20xx Herstellung am 21.04.20xx gedruckt 21.04.20xx 18:47:32	Neonatalogie XXX
Verordnung für Mittwoch, 21.04.2021		
Testpatient, 400g geb 21.04.2021 00:00:00		Klinikum XXX StationX
Liomethacen (Vd! 0,04mg/ml) 1 x 0,04 mg KI 30' 2ml/h P 1		1. Gabe 8 Uhr 1x
Chargennr. M0001178592/01 Aufzug in: Spritze 5ml		
Herstellung	Menge	Konzentration
für Basislösung	Liomethacen	50,00 mg
lösen in	Aqua ad inj.	2,00 ml
Stammlösung aus	Liomethacen (25mg/ml)	2,00 ml
und	NaCl 0,9%	48,00 ml
Applikationsl.(4-fach)	Stammlösung	0,16 ml
und	NaCl 0,9%	3,84 ml
Applikationslösung	gesamt	4,00 ml
Applikation	Applikationslösung	1,00 ml
		0,04 mg/ml
		0,04 mg
Für die Verordnung verantwort. Arzt		Hersteller:
Hergestellt: Zeit	Prüfung lt. SOP i.O. <input type="checkbox"/>	Hersteller.: Zureichung: <input type="checkbox"/> LAFB

Abbildung 1: Beispielhafte Verordnung und Aufziehenanleitung eines aktuell lokal eingesetzten Visitenprogramms (ohne Zertifizierung nach MPG) für das Medikament Liomethacen mit Totraumreserve.

Tabelle 1: Relevante Inhalte einer Arzneimittelverordnung mit Zubereitungs- und Applikationsanweisung in der NICU

Allgemein	Name der Station und Klinik Name des verordnenden Arztes Ggf. Feld für pharmazeutische Plausibilitätsprüfung
Zeiten	Datum und Uhrzeit der Verordnung, Druckdatum, Zeitraum der Gültigkeit (meist 24 h)
Patientendaten	Patientenname und Geburtsdatum Tagesgewicht
Arzneimittel	Fertigarzneimittelname und Wirkstoffname Bei ED: Dosis in mg und ml (mit Arzneimittelkonzentration) Bei Mischinfusionen: Angabe aller Bestandteile in Art, Menge und Volumen, und die/das zu applizierende Gesamtmenge/-volumen. Wenn das Aufziehvolumen größer als das zu applizierende Volumen ist (wegen Leitungszuschlag* und Laufreserve*), dann gleichermaßen Angaben der Mengen und Volumina. Applikationsgeschwindigkeit bei KI, DI
Rekonstitution/Herstellung	Datum und Uhrzeit der Rekonstitution/Herstellung Haltbarkeit Anleitung zur Herstellung, bei Bedarf ausführliche Darstellung von Verdünnungsschritten Zu verwendende Infusionssysteme (z.B. lichtgeschützt, starr) Nennvolumen der Einmal-Spritze für Injektionspumpen Handzeichen des/der Herstellenden und Zureichenden
Prüfung d. Zubereitung	Prüfung nach SOP
Applikation und Dokumentation	sc, iv, im, etc. Ort und geplanter Zeitpunkt der Infusion bzw. Injektion (PVK, ZVK, NVK, NAK, PAK). Handzeichen des Applizierenden

* Leitungszuschlag: Zusätzliches Volumen, um das Leitungsvolumen (Totraumvolumen) zu kompensieren. Laufreserve: Zusätzliches Volumen, um längere Laufzeit als vorgesehen zu überbrücken

der applikationsfertigen Form (Infusionslösung in einer Flasche/Beutel, Fertigspritze) als Konzentrat oder als Pulver in den Handel kommen. Pulver oder Konzentrate werden unter Berücksichtigung der Packungsbeilage durch Lösen und/oder Verdünnen in applikationsfertige Form überführt.

Diese Handhabungen werden **unmittelbar vor der Anwendung** von hierzu qualifiziertem Personal durchgeführt und als Rekonstitution bezeichnet [30].

Nach dem Verständnis dieser Arbeitsgruppe handelt es sich auch dann um eine Rekonstitution, wenn mehrere Verdünnungsschritte erforderlich sind und die Fachinformation des Herstellers keine speziellen Angaben zu intensivmedizinisch behandelten Früh- und Reifgeborenen enthält.

Bei zahlreichen, in der NICU in der klinischen Routine seit Jahrzehnten eingesetzten Arzneimitteln enthalten die Fachinformationen keine dezidierten Hinweise zur Anwendung bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Reifgeborenen. Auf Grund der sehr geringen benötigten Wirkstoffmengen (und damit sehr kleinen Applikationsvolumina) ist oft eine sequenzielle Verdünnung der Stammlösung des Fertigarzneimittels erforderlich. Nach einheitlicher Auffassung der Arbeitsgruppe handelt es sich bei jeglichem Gebrauchsfertigmachen eines einzelnen Fertigarzneimittels immer um eine Rekonstitution und nicht um eine erlaubnisfreie Arzneimittelherstellung (s. unten). Die Rekonstitution von Arzneimitteln ist gemäß AMG § 13(1a) 4. erlaubnisfrei und nicht anzeigepflichtig. Die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) führt in einem Votum zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln aus, dass in diesem Zusammenhang keine Rolle spielt, ob das Lösungsmittel für die Rekonstitution dem Fertigarzneimittel beige-packt ist oder nicht [31].

■ 8. Erlaubnisfreie Arzneimittelherstellung unter der Verantwortung des Arztes

Die erlaubnisfreie Arzneimittelherstellung nach § 13 Arzneimittelgesetz beinhaltet die Herstellung von Arzneimitteln unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung von Ärzten/Ärztinnen zum Zwecke der persönlichen Anwen-

dung bei einem bestimmten Patienten. Als Arzneimittelherstellung gelten bei der Verwendung von Fertigarzneimitteln Vorgänge, die über das Rekonstituieren hinausgehen. Dazu gehört das Mischen mehrerer Fertigarzneimittel, wie die Zubereitung von komplexen Mischinfusionen für die parenterale Ernährung der NICU-Patienten. Für die erlaubnisfreie Herstellung besteht nach § 67 AMG eine Anzeigepflicht bei den zuständigen Überwachungsbehörden der Länder. Formblätter werden zur Verfügung gestellt.

Der zur Arzneimittelherstellung berechtigte Arzt kann sich von eigenem Personal unterstützen lassen. Der Umfang der zulässigen Unterstützung richtet sich in erster Linie nach der Sachkunde der unterstützenden Person [32]. In der Praxis handelt es sich bei der Herstellung von Parenteralia in der NICU, wie bei vielen anderen Arbeitsabläufen, notwendigerweise um einen arbeitsteiligen Prozess, bei dem die einzelnen Prozessschritte an unterschiedliche Personen delegiert werden (Delegationsprinzip). Die Verordnung ist Ärzten zugeordnet, und es ist nicht notwendigerweise so, dass der verordnende Arzt in der Schicht, in der das Arzneimittel verabreicht wird, noch anwesend ist. Die Herstellung und Dokumentation sowie die Applikation erfolgt in der Regel durch sachkundiges (Pflege-)Personal. Wesentliches Kennzeichen ist gemäß der Kommentierung zum § 13 Abs. 2b AMG, dass die derart unterstützte Person „in der Lage sein muss, die Herstellung und Prüfung und damit die Qualität und Unbedenklichkeit des hergestellten Arzneimittels selbst zu beurteilen, damit sie ihrer fachlichen Verantwortung gerecht werden kann und sie muss die Anwendung persönlich durchführen“ [32].

■ 9. Arzneimittelherstellung in der Krankenhausapotheke

Die Herstellung von Arzneimitteln für NICU-Patienten durch pharmazeutisches Personal im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs ist angezeigt für sehr komplexe Herstellungen und Hochrisikoarzneimittel, wie die Herstellung patientenindividuell zusammengesetzter Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung. Die Herstellung der Hochrisiko-Parenteralia soll **im planbaren Regelfall** von pharmazeutischem Personal in speziellen Räumlichkeiten der zuständigen (Krankenhaus-)

Apotheke durchgeführt werden [10, 33]. Diese Vorgabe darf jedoch nicht die klinische Versorgung einschränken, wenn diese im Einzelfall nicht durch weniger komplex herzustellende Parenteralia zu gewährleisten ist.

In Abhängigkeit von den personellen, baulich-funktionellen und strukturell organisatorischen Gegebenheiten kann die zuständige Apotheke „ready to administer“ auf Vorrat herstellen und liefern [34]. Dazu gehören z.B. Standardinfusionen für die unmittelbar postnatale Infusionstherapie für Neugeborene unterschiedlichen Gestationsalters.

Aseptisches Arbeiten von medizinischem Personal im Stationsbereich meint, dass bei allen Handhabungen im Umgang mit Parenteralia durch geeignete hygienische Bedingungen und Maßnahmen das Einbringen von Erregern in den Patienten vermieden wird. Die aseptische Non-Touch (Nicht-Berühren)-Technik bedeutet, dass kritische Oberflächen des Applikationssystems nicht berührt werden dürfen [35]. Das aseptische Arbeiten soll an einem „KRINKO-Arbeitsplatz“ (siehe unten) erfolgen und bedarf nicht der Einrichtung eines Reinraums mit Zonenkonzept und einer Laminar-Air-Flow-Bank.

■ 10. Geeigneter Arbeitsplatz nach KRINKO-Empfehlung („KRINKO-Arbeitsplatz“)

Die Vorbereitung sämtlicher Parenteralia (24 h an 7 Tagen der Woche) unter Reinraumbedingungen durch pharmazeutisches Fachpersonal in einem elektronisch unterstützten closed loop Verfahren [34] scheitert an der Machbarkeit und Kosten-Nutzen-Relation. Austin et al. haben schon 2015 in einem systematischen Review darauf hingewiesen, dass die Investitions- und Betriebskosten einer solchen „Ideal-lösung“ immens sind und nicht durch Einnahmen aus dem laufenden Betrieb finanziert werden können [12].

Die KRINKO hat sich zu dieser Frage aus der Perspektive der Infektionsprävention eindeutig positioniert [9, 10]. Dort heißt es:

„Der Raum auf der Station, in dem intravenöse Arzneimittel nach den Vorgaben der Fachinformation rekonstituiert oder Infusionslösungen für Frühgeborene zubereitet werden, soll dem Standard eines separaten reinen Arbeitsraums entsprechen, in

dem alle Oberflächen für eine Wischdesinfektion geeignet sind. Die Arbeitsfläche, auf der in einem separaten Raum die patientenbezogene Rekonstitution und Zubereitung der parenteralen Arzneimittel stattfindet, soll vor jedem Arbeitsgang wischdesinfiziert werden. Während der entsprechenden Tätigkeiten sind Fenster und Türen geschlossen zu halten. Wenn es in diesem Raum einen Handwaschplatz gibt, sollte dieser weit genug von der Arbeitsfläche entfernt sein oder abgeschirmt werden, damit es nicht durch Spritzwasser zu einer Kontamination von Materialien oder Arbeitsflächen kommen kann.“

Aufgrund des Kontaminationsrisikos, das von Waschbecken und Siphons ausgeht, hält die Arbeitsgruppe es für angemessen, alle nicht benötigten Waschbecken in dem für die Zubereitung von Parenteralia genutzten sauberen Raum zurückzubauen [36]. Desinfektionsmittelpender für die Händedesinfektion müssen vorhanden und leicht zugänglich sein.

Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe und Ergebnissen der Fachliteratur ist das Risiko einer luftgetragenen mikrobiellen Kontamination bei der Rekonstitution von Fertigarzneimitteln im geschlossenen System mit wenigen Handhabungen geringer als das Risiko einer direkten Kontamination durch Berührung mit kontaminierten Händen oder Handschuhen [37]. Das Risiko eines aerogenen Erregereintrags ist bei der Rekonstitution praktisch zu vernachlässigen [16]. Während der Rekonstitution sollen sich möglichst wenige Personen im Raum aufhalten, und selbstverständlich darf in einem solchen Raum nicht gegessen oder getrunken werden.

■ 11. Laminar-Air-Flow-Bank auf der Station?

Auf NICUs werden seit vielen Jahren Werkbänke mit laminarer Luftströmung mit dem Ziel eingesetzt, die Rate der mikrobiellen Kontamination während der Parenteraliazubereitung zu reduzieren. Die Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO hatte 2007 einen „Arbeitsraum zur aseptischen Zubereitung von Arzneimitteln auf Station mit Werkbank entsprechend der Werkbank DIN 12980 Typ H“ empfohlen [38]. Heute ist dieses Konzept durch Zubereitung der Hochrisikoarzneimittel in den Apotheken unter den definierten Bedingungen der „Aseptischen Herstel-

lung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“ überholt [33]. Grundsätzlich kommt der Luft bei der Zubereitung von Parenteralia eine viel geringere Bedeutung zu als der Kontakt mit kontaminierten Händen, Gegenständen oder Oberflächen [37].

In der Praxis wird bei Begehungen durch das Hygienefachpersonal immer wieder beobachtet, dass das Arbeiten unter der LAF-Bank auf der Station keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich des mikrobiellen Kontaminationsrisikos haben kann, weil

- die notwendigen Rahmenbedingungen (Aufstellung in einem geeigneten Raum, assistierendes Personal, Überwachung durch Umgebungs-kontrollen) nicht eingehalten werden können,
- die Regeln des aseptischen Arbeitens unter der LAF-Bank nicht bekannt sind und nicht zuverlässig umgesetzt werden,
- die LAF-Bank technisch nicht einwandfrei funktioniert (fehlende Wartung, Prüfung oder gar fehlende Reparatur, z. B. mangels Verfügbarkeit oder Lieferproblemen bei Ersatzteilen).

Im Bericht zur gemeinsamen Sitzung [2] und später auch in der Empfehlung „Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen“ [10] erfolgte daher eine Klärstellung:

„Die planbare Rekonstitution oder Zubereitung von Parenteralia mit hohem Risiko für eine exponentielle Vermehrung von Krankheitserregern nach Kontamination soll zum Schutz der Patienten bevorzugt in der Krankenhausapotheke und nur bei geringem Risiko unter aseptischen Kautelen auf der Station erfolgen. Ein erhöhtes Risiko liegt vor, wenn die Zubereitungsschritte komplex sind (z. B. manuelles Mischen zahlreicher Einzelkomponenten für eine individualisierte parenterale Ernährung), das Arzneimittel ein Hochrisikoarzneimittel darstellt (wie lipidhaltige Infusionslösungen, zytotoxische Arzneistoffe) oder die Zubereitung in speziellen Räumlichkeiten (Reinräume) mit spezieller Ausstattung (Raumlufttechnik, Sicherheitswerkbänke) erfolgen muss und hierzu eine spezifische Ausbildung und ein umfassendes Training des Personals erforderlich sind. Ein wichtiges Beispiel für die präferentielle Zubereitung in der Apotheke sind patientenindivi-

duell rezeptierte komplexe Mischinfusionslösungen für die parenterale Ernährung. Diese soll im planbaren Regelfall von pharmazeutischem Personal in der zuständigen (Krankenhaus-)Apotheke durchgeführt werden.“

Der Bedarf für eine nicht planbare, komplexe individuelle Mischinfusion ist in der Neonatologie gering. Meist können übergangsweise Standardmischinfusionen eingesetzt werden, bis die Apotheke die patientenindividuell verordnete komplexe Mischinfusion herstellen und liefern kann. Nichtsdestotrotz soll in jeder NICU ein Konzept für die nicht planbare Herstellung einer individuellen TPN-Mischinfusion vorliegen, das in einer konkreten SOP beschrieben ist.

Bei Umstellung bestehender Prozesse, die bis dahin eine LAF-Bank auf der Station vorausgesetzt haben, ist darauf zu achten, dass auch die nicht planbare Herstellung von komplexen Mischinfusionen weiterhin in einem gesonderten Prozess, unter geeigneten räumlichen Voraussetzungen und durch qualifizierte Mitarbeiter stattfindet, und dass die Schulungen und Trainings an die veränderten Voraussetzungen angepasst und aufgefrischt werden.

■ 12. Reinraum im Stationsbereich

In einigen Kliniken befindet sich aus betrieblich-organisatorischen Gründen der Reinraum zur aseptischen Herstellung von Parenteralia im Krankenversorgungsbereich (z. B. angrenzend an die NICU). In der KRINKO-Empfehlung 2018 [10] heißt es dazu:

„Ein Reinraum zur Zubereitung von Arzneimitteln oder Infusionslösungen mit hohem Risiko kann auch vor Ort (in der Klinik) eingerichtet und betrieben werden. Allerdings muss er dann baulich-funktionell, organisatorisch und in Bezug auf die Qualifikation des Personals allen Vorgaben für die Zubereitung von Parenteralia in einer Apotheke entsprechen (Kat. IV). Die verantwortliche Person für die Zubereitung von Parenteralia während des bestimmungsgemäßen Betriebs dieses Reinraumes soll bevorzugt der zuständige Apotheker sein (Kat. IV).“

Demnach ist es unerheblich, wo sich ein solcher Reinraum befindet (in der Apotheke oder angrenzend an die NICU): die Anforderungen an den bestimmungsgemäßen Betrieb sind identisch [33].

■ 13. Personal

Alle mit der Vorbereitung und Applikation von Parenteralia befassten Personen müssen in diesen Prozessen geschult (Grundwissen, spezielle Kenntnisse) und trainiert (Übung der entsprechenden Handhabungen unter Aufsicht) sein [39]. Die Schulungen sollen insbesondere Kenntnisse und Fähigkeiten zur Berechnung der erforderlichen Dosis, Hygiene und aseptische Arbeitstechnik vermitteln. Für die Schulungen empfiehlt sich eine Zusammenarbeit mit dem pharmazeutischen Personal der Apotheke sowie dem Hygienefachpersonal. Die mitarbeiterbezogenen Schulungen sind zu dokumentieren und der Lernerfolg zu kontrollieren [4].

■ 14. Hygienemaßnahmen

Die Reinigungs-/Desinfektionsmaßnahmen am Arbeitsplatz zur Herstellung von Parenteralia und die dort befindlichen Einrichtungsgegenstände sollten in einem Hygieneplan nach Art und Häufigkeit festgelegt sein. Beim Betreten des Raums ist saubere Bereichskleidung zu tragen und eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen. Auch das Reinigungspersonal ist dahingehend zu schulen. Bei der (notfallmäßigen) Herstellung von komplexen parenteralen Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung auf der Station sollte zusätzlich ein sauberer Schutzkittel und ggf. ein Mund-Nasen-Schutz getragen werden.

Während der Rekonstitution sollen Fenster und Türen geschlossen sein. In dem Raum darf nicht gegessen oder getrunken werden. Es sollen sich möglichst wenige Personen im Raum aufhalten und es sollen keine anderen Tätigkeiten durch andere Personen gleichzeitig durchgeführt werden. Die Arbeitsflächen sind vor Arbeitsbeginn desinfizierend zu reinigen (Wischdesinfektion gemäß Hygieneplan).

Die Empfehlungen der KRINKO zur *Händehygiene* [40] sind im Hygieneplan und in allen SOPs hinsichtlich der Indikationen, der Durchführung der Händedesinfektion, der ausgewählten Händedesinfektionsmittel sowie Auswahl und Umgang mit nicht sterilen und sterilen Einmalhandschuhen zu berücksichtigen. Eine hygienische Händedesinfektion soll unmittelbar vor aseptischen Tätigkeiten (Indikation 2 der 5 Indikationen der Händedesinfektion) durchgeführt werden. Das gilt unab-

hängig davon, ob nachfolgend nicht sterile oder sterile Einmalhandschuhe angelegt werden. Behandschuhte Hände sollten nur in speziellen Fällen desinfiziert werden, z.B. in Situationen, in denen ein häufiger Handschuhwechsel erforderlich, aber erfahrungsgemäß schwierig realisierbar ist bzw. der Wechsel zu einer Unterbrechung des Arbeitsflusses führt [40]. Bei der Überführung von Parenteralia in die anwendungsfähige Form ist primär die Händedesinfektion und nicht die Verwendung sauberer Einmalhandschuhe entscheidend. Die Rekonstitution von Parenteralia soll nach Möglichkeit in einem nicht durch sonstige Tätigkeiten oder Alarme unterbrochenen Arbeitsgang stattfinden. Zudem wird empfohlen vor jeder Manipulation an Devices, falls Handschuhe getragen werden, die behandschuhten Hände zu desinfizieren [40].

Im Rahmen der Rekonstitution sind *Mehrfachentnahmen aus einem Einzeldosisbehältnis* für unterschiedliche Patienten nicht zulässig. Reste sind sofort zu verwerfen. Eine Mehrfachentnahme aus einer „single use only“ Arzneiform darf nur bei Herstellung im Rahmen des Apothekenbetriebs erfolgen [9, 41, 42]. Fertigarzneimittel, die als Mehrdosisbehältnisse zugelassen sind, enthalten Konservierungsmittel und sind als solche deklariert (z.B. Insulin, Heparin). Bei Verwendung von *Mehrdosisbehältnissen* sind Datum und Uhrzeit der Erstentnahme zu vermerken. Hinsichtlich der Art und Dauer der Aufbewahrung sind die Angaben der Fachinformation strikt zu beachten. Jede von der Fachinformation abweichende Handhabung der Arzneimittel kann zu schwerwiegenden Konsequenzen für Patienten führen und liegt in der vollen Verantwortung des behandelnden Arztes. Es ist davon auszugehen, dass ein abweichendes Vorgehen nicht in den erteilten Patienteneinwilligungen enthalten ist und im Schadensfall vor Gericht als vorsätzliche Körperverletzungshandlungen ausgelegt werden kann [43].

■ 15. Einstundenfrist

Die *Einstundenfrist* stellt die maximale zeitliche Latenz zwischen der Rekonstitution von Fertigarzneimitteln zur parenteralen Anwendung und dem Beginn der i.v. Verabreichung dar: „*Sachverständig beraten stellt das Berufungsgericht dazu fest, die Infusionslösung dürfe,*

gerade um eine für den Patienten gefährliche Bildung von Bakterien in ihr zu vermeiden, äußerstenfalls eine knappe Stunde vor der Applikation angesetzt werden.“ [44].

Gemäß der europäischen Empfehlung zur Rekonstitution CM/Res (2016)2 [39] soll die Rekonstitution unmittelbar vor der Anwendung (Aufbewahrung so kurz wie möglich) erfolgen. Von der Einstundenfrist darf abgewichen werden, wenn eine Herstellung unter Reinraumbedingungen in der Apotheke erfolgt. In diesem Fall kann der zuständige Apotheker die Haltbarkeit von Parenteralia festlegen.

Auch wenn die Einstundenfrist aus nachvollziehbaren Erwägungen und nicht auf der Grundlage umfangreicher wissenschaftlicher Evidenz zustande gekommen ist, stellt sie aus Sicht der Arbeitsgruppe ein **wichtiges Warnsignal** [16] für das Behandlungsteam dar. Wenn die Einstundenfrist aufgrund nachvollziehbarer triftiger Gründe betrieblich-organisatorisch nicht eingehalten werden kann (Beispiel: in der passenden Verdünnung aufgezoogene Notfallmedikamente in der Neonatologie, Anästhesie [45]), sollten zur Vermeidung einer zusätzlichen Gefährdung der betroffenen Patienten, wie auch zur Vermeidung von individueller Haftung des handelnden Arztes oder eines Organisationsverschuldens der Prozessverantwortlichen, alle verfügbaren Möglichkeiten zur Bereitstellung steriler applikationsfertiger Parenteralia in Betracht gezogen werden. Auch in dieser Hinsicht kommt der Krankenhausapothek eine wesentliche Rolle zu, da sie neben dem Einkauf geeigneter Fertigspritzen auch die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia (inklusive von Notfallmedikamenten) unter optimalen Bedingungen durchführen kann.

■ 16. Applikation von Parenteralia bei NICU-Patienten

Als intravenöse Zugänge werden periphere und zentrale Venenzugänge genutzt. In die kleinen Gefäße können naturgemäß meist nur einlumige Katheter geringen Durchmessers (z.B. peripher inserierte Einschwemmkatheter (PICS) oder Nabelvenenkatheter (NVK)) gelegt werden, was die sichere Applikation erschwert. Um die Volumenbelastung und die Infusionszeit gering zu halten, sind die Infusionslösungen häufig hochkonzentriert, wodurch das Inkompatibilitätsrisiko bei der Infusi-

onsmischung im Infusionssystem bzw. Katheter steigt. Besonders bei inkompatiblen Infusionslösungen muss die zeitliche Trennung der Applikation und das Zwischenspülen (mit möglichst kleinen Volumina) konsequent beachtet werden, um Wirkungsabnahme und Toxizität zu vermeiden [46, 47].

Die Osmolarität der anwendungsfähigen Infusion bestimmt, ob die Applikation über einen peripheren oder einen zentralvenösen Zugang möglich ist. Allgemein werden wegen des erhöhten Risikos einer Phlebitis oder eines Extravasates parenterale Infusionen mit einer Osmolarität über 800 mOsm/L zentralvenös verabreicht. Des Weiteren ist der pH-Wert der Infusionslösung für die Venenverträglichkeit entscheidend. Vor allem alkalische Lösungen (z.B. Aciclovir, Ganciclovir, Omeprazol) können das Venenendothel schädigen. Wenn die Lösungen nicht venenreizend sind, können Bolusinjektionen von unverdünnten Lösungen patientennah in den Katheter erfolgen.

Die Eigenschaften des Infusionszubehörs sind ebenfalls zu beachten. Wenn das Volumen der Infusionslösung gering ist und die Applikation über längere Infusionsleitungen erfolgt, muss deren Totvolumen berücksichtigt werden. Um eine Unterdosierung zu vermeiden, soll das Infusionsvolumen um den sogenannten „Leitungszuschlag“ erhöht werden (siehe Kapitel Verordnung). Infusionsfilter werden insbesondere zur Abscheidung von Partikeln, Luft, und Endotoxinen eingesetzt. Die Inline-Infusionsfilter sollten ebenfalls ein kleines Totvolumen haben und passend ausgewählt werden, d.h. 0,2 µm Filter mit/ohne positive geladene Filtermembran für wässrige Lösungen und 1,2 µm Filter für lipidhaltige Emulsionen (weitergehende Informationen zu Inline-Filtern siehe KRINKO-Empfehlung [10]).

Die begrenzte Zahl der Zugänge, die hohen Konzentrationen und die geringen Flussraten erhöhen bei den neonatologischen Intensivpatienten das Risiko von Inkompatibilitäten bei Parallelinfusion oder konsekutiver Infusion über die gleiche Endstrecke des Infusionssystems oder des gleichen Katheterlumens. Inkompatibilitätsreaktionen sind physikalisch-chemische Reaktionen, die zur Konzentrationsabnahme des Wirkstoffs und Zunahme von Abbauprodukten führen können. Die Abnahme des

Abbildung 2: Aseptische Zubereitung von Parenteralia für NICU-Patienten durch medizinisches Personal

Zur Infektionsprävention ist bei der Rekonstitution der parenteralen Arzneimittel und dem Konnektieren von Mischinfusionsbeuteln mit Infusionssystemen der folgende Arbeitsablauf geeignet (in Anlehnung an [16, 35, 39, 41, 42]):

- Händedesinfektion bei Betreten des Raumes, in dem sich der „KRINKO-Arbeitsplatz“ [10] befindet
- Die zur Rekonstitution erforderlichen Fertigarzneimittel, sterile Einwegprodukte (Spritzen, Minispike, Kanülen) und sonstiges Zubehör (u.a. Desinfektionsmittel, sterile Kompressen) zusammentragen
- Sichtprüfung der Ausgangsprodukte auf Verfärbung, Trübung, defekte Verpackung
- Arbeitsfläche wischdesinfizieren, das Material auf der Arbeitsfläche anordnen
- Erneute hygienische Händedesinfektion und - falls keimarme Handschuhe getragen werden - Desinfektion der behandschuhten Hände. Jede Unterbrechung des Arbeitsgangs erfordert eine erneute hygienische Händedesinfektion.
- Glasampullen mit einem Alkoholtuch wischdesinfizieren. Beim Öffnen eine Komresse um den Ampullenhals legen, um das mikrobielle Kontaminationsrisiko und das Verletzungsrisiko zu minimieren.
- Flip off Kappen der Fertigarzneimittelflaschen entfernen, Gummistopfen mit alkoholischem Desinfektionsmittel wisch- oder sprühdesinfizieren, Desinfektionsmittel trocknen lassen (Einwirkzeit mind. 15 Sekunden)
- Entnahme des sterilen Zubehörs aus der Verpackung mit peel-off Technik
- Zubehör nicht ohne Schutzkappen auf der Arbeitsfläche ablegen
- Kolben von Spritzen nur an Stempelplattform anfassen
- Ohne Konnektionsstellen zu berühren (non-touch Technik) rekonstituieren (z.B. Lösungsmittel zuspritzen, Lösung aufziehen)
- Bei Entnahmевolumina <50 ml ist das Zuspritzen von Raumluft erlaubt.
- Bei Entnahmевolumina ≥50 ml sollte die Entnahme mittels Mehrfachentnahmekanüle (Spike) erfolgen. Hierbei sollen Spikes mit bakterien-dichten Belüftungsfiltern (<0,5 µm) verwendet werden. Nach der Flüssigkeitsentnahme sind das Einzeldosisgebinde und der Spike zu entsorgen.
- Die Entnahme aus Mehrdosisbehältnissen kann mit frischer Spritze und frischer Kanüle oder mit Mehrfachentnahmekanülen erfolgen. Die eingesetzten Spikes sollen über einen bakterien-dichten Belüftungsfilter (<0,5 µm) und eine Schutzkappe für den Luer-Konus verfügen. Nach aseptischer Entnahme mittels non-touch-Technik wird die Schutzkappe der Spikes wieder geschlossen. Die Standzeit der Spikes richtet sich primär nach der Standzeit des angebrochenen Mehrdosisbehältnisses. Werden Teilmengen aus Mehrdosisbehältnissen entnommen, so ist für jede Entnahme eine neue sterile Spritze zu verwenden. Eine Desinfektion des Luerkonus der Mehrfachentnahmekanüle ist mit einem hierfür geeigneten Alkoholtuch möglich, wobei die innere Oberfläche des Spikes dabei nicht erreicht wird. Kommt es, z.B. durch einen Fehler bei der aseptischen Entnahme, zur akzidentiellen Kontamination des Spike-Luer-Ansatzes, so sind das Mehrdosisbehältnis und der Spike zu entsorgen.
- Die applikationsfertige Infusionslösung auf Partikel prüfen (Sichtkontrolle)
- Die rekonstituierten Arzneimittel müssen eindeutig gekennzeichnet werden und sauber, entsprechend den Angaben in der Gebrauchsinformation aufbewahrt werden.
- Parenteralia dürfen nicht in Kitteltaschen transportiert oder im Inkubator abgelegt werden.

Wirkstoffs bzw. Zunahme von toxischen Reaktionsprodukten geht mit reduzierter/fehlender Wirkung bzw. mit Schädigung des Patienten einher. Vielfach führt die Inkompatibilitätsreaktion zu Niederschlägen/Ausfällungen, die durch Filter- und Katheterokklusion zum Alarm an der Infusionspumpe führen und ggf. im Infusionszubehör sichtbar sind. Bei Frühgeborenen besteht das Risiko von Granulomen in der terminalen Lungenstrombahn, wenn Infusionslösungen unlösliche Partikel enthalten. Das gesamte Infusionszubehör sollte daher immer sorgfältig inspiziert werden.

Zur Vermeidung von Inkompatibilitäten sollten Informationen z.B. in Form von Tabellen vorhanden sein (im stationsspezifischen Manual zur Parenteraltherapie) und beachtet werden. In zweidimensionalen Tabellen werden in der Regel Zweierkombinationen von Arzneimittelfusionen charakterisiert als kompatibel, nicht kompatibel, widersprüchliche Informationen, keine Informationen. Die experimentell ermittelten Daten beziehen sich häufig auf Erwachsenendosierungen und -konzentrationen und sind nicht ohne weiteres übertragbar auf die hohen Konzentrationen und längeren Kontaktzeiten bei neonatologischen Patienten [46, 47]. Bei konsekutiver Applikation potentiell inkompatibler Infusionen (z.B. durch stark voneinander abweichende pH-Werte) muss auf jeden Fall mit Trägerlösung (NaCl 0,9% oder G5) vor- und nachgespült werden [48]. Das Volumen der Spüllösung ist dem Totvolumen des Infusionszubehörs anzupassen und möglichst gering zu halten. Als Trägerlösung/Verdünnungslösung für Infusionslösungen sollten nur 0,9% NaCl- oder G5-Lösung eingesetzt werden, auch wenn in der Gebrauchsinformation weitere Lösungen (z.B. Ringerlösung) als kompatibel angegeben sind. Infusionslösungen mit höherem pH-Wert oder mehrwertigen Kationen (z.B. Calcium, Magnesium) haben ein hohes Risiko für Inkompatibilitäten.

Bei der Zubereitung von TPN-Mischinfusionslösungen müssen ebenfalls Inkompatibilitätsreaktionen (z.B. durch Calciumionen, Spurenelemente, unterschiedliche pH-Werte, unterschiedliche Dichten) beachtet werden, die sich durch die korrekte Reihenfolge der Mischung vermeiden lassen. Fettemulsionen soll-

ten (mit Vitaminen gemischt) vor Licht geschützt werden. Den TPN-Mischinfusionen sollen möglichst keine weiteren Arzneimittel (z.B. Heparin) zugemischt werden. Auch bei der Applikation zusammen mit Arzneimitteln ist immer das erhöhte Risiko der Inkompatibilität zu beachten. Wenn keine Informationen vorliegen, ist eine Rechercheanfrage an die Apotheke zu stellen.

Um die mikrobielle Kontamination im Rahmen der Applikation zu vermeiden, ist vor jeder Manipulation am Infusionszubehör und dem venösen Zugang eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen [40]. Konnektionsstellen sind vor jeder Manipulation mit einem hierfür zugelassenen Alkoholtuch zu desinfizieren und ggf. mit sterilen Luer-Lock-Kombiverschlüssen zu verschließen. Konnektionsstellen dürfen nicht berührt werden.

Die richtige Einstellung der Lauftrate der Infusion bzw. Infusionsdauer ist ein wichtiger Aspekt, um Dosierungsfehler und Schwankungen der applizierten Volumina und Dosierungen zu vermeiden. Dosierungsfehler sind u.a. abhängig von den Eigenschaften der verwendeten Infusionshardware, insbesondere der Spritzen und des Katheters. Mit kleinvolumigen Spritzen können Dosierungsfehler während eines Spritzenwechsels eher vermieden werden, weil damit der Vorschub der Spritze gleichmäßiger ist. Durch das Abklemmen aller Infusionsleitungen während eines Spritzenwechsels können die meisten unerwünschten Ereignisse verhindert oder reduziert werden [13].

■ 17. Risikoidentifizierung

Um das Risiko im Umgang mit der Infusionstherapie bei Früh-/Reifgeborenen zu minimieren, ist eine Risikoidentifizierung durchzuführen [39].

Produkt- und Prozessbezogene Risiken sind

- Mikrobiologische Kontamination (Komplexitätsgrad der Rekonstitution, nutritive Eigenschaften des Arzneimittels, Aufbewahrungsdauer, Infusionsdauer)
- Falsche Zusammensetzung (komplexe Berechnung, Umrechnungsfehler, Verdünnen von Konzentraten, weitere Verdünnungsschritte, unvollständiges Auflösen von Pulvern, fehlerhafte Volumenmessungen, Entnahme von Teilmengen aus Fertigarzneimitteln, Inkompatibilität mit Trägerlösung, Infusionszubehör)

- Pharmakologische Aktivität des Wirkstoffes (geringe therapeutische Breite, steile Dosis/Wirkungskurve, Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite (z.B. Kaliumchlorid, Opiate, Insulin, Katecholamine)

Die mikrobielle Kontamination (nicht beabsichtigte oder versehentliche Einbringung infektiöser Materials) von parenteral applizierten Arzneimitteln stellt einen wesentlichen Risikofaktor für eine nosokomiale Blutstrominfektion (BSI) dar. Gefäßkatheter-assoziierte BSI gehören bei VLBW (Very Low Birth Weight)-Frühgeborenen zu den am häufigsten dokumentierten nosokomialen Infektionen [14, 49]. Bei guter Basishygiene und einem angemessenen Management wird nur ein sehr kleiner Teil dieser BSI durch kontaminierte Parenteralia verursacht [50, 51]. Die prospektive Erfassung von nosokomialen BSI mit Hilfe des NEO-KISS Moduls ist nach dem IfSG und dem entsprechenden GbA Beschluss obligat [52, 53].

Das Risiko einer nachfolgenden BSI nach bakterieller Kontamination von Parenteralia wird u.a. auch durch die Frage beeinflusst, wie schnell sich die klassischen nosokomialen Erreger in einer kontaminierten Infusionslösung vermehren können [54–57]. Das Risiko wird im Allgemeinen als niedrig eingestuft, wenn die Rekonstitution aus sterilen Fertigarzneimitteln mit wenigen Handhabungen unmittelbar vor der Applikation (weniger als 1 Stunde) und die Applikation intramuskulär, subkutan oder intravasal als Injektion oder Kurzzeitinfusion erfolgt. Das Risiko der mikrobiellen Kontamination steigt, wenn mehr als fünf Non-Touch-Handhabungen durchgeführt werden, das Produkt in offenen Behältnissen (z.B. Nierenschalen²) bereitgestellt wird und das Produkt wachstumsfördernde Eigenschaften (z.B. Fettemulsionen) hat [57]. Die Rekonstitution eines parenteralen Arzneimittels für den individuellen Patienten ist in der Neonatologie

² Hierzu eignen sich nur Schalen, die durch eine desinfizierende Reinigung aufbereitet werden können (Kunststoff oder Edelstahl, keineswegs solche aus Pappe).

und Pädiatrie komplexer, weil die Dosis patientenindividuell in mg/kg bzw. mg/m² Körperoberfläche kalkuliert werden muss. Die verordnete Dosis entspricht in der Regel einer Teilmenge eines Fertigarzneimittels.

Risiko der Entnahme aus Einzeldosisbehältnissen

Mehrfachentnahmen aus einem Einzeldosisbehältnis für unterschiedliche Patienten sind nicht zulässig, Reste sind sofort zu verwerfen. Ein Portionieren von Arzneimitteln aus einer Ampulle oder Infusionsflasche für mehrere Einzelgaben oder für mehrere Patienten ist nur einem Apotheker unter validierten Bedingungen gestattet [9, 29].

Risiko der Entnahme aus Mehrdosisbehältnissen

Die Entnahme aus Mehrdosisbehältnissen kann mit Spritze und konnektierter Kanüle oder Spikes (Entnahme- und Zuspritz-Spike) erfolgen (siehe hierzu Ausführungen in Abbildung 2). Bei Mehrfachdosisbehältnissen sind die Angaben der Packungsbeilage hinsichtlich der Art und Dauer der Aufbewahrung strikt zu beachten.

18. Risikoanalyse

Risikoanalysen sollten auf der Basis der Wahrnehmungen aller Prozessbeteiligten stattfinden. Besonders bewährt hat sich die Methode nach FMEA (**failure mode and effect analysis**) [5, 6, 58]. Die FMEA bietet den Vorteil, dass sie angewandt werden kann, bevor ein Fehler auftritt und Einzelkomponenten nacheinander analysiert, was für die Anwender, auch in stark arbeitsteiligen Prozessen, sehr übersichtlich ist. Wesentlich ist jedoch, dass sich die Bewertung des Risikos auf die Auswirkung auf das Gesamtsystem bezieht, hier also auf die parenterale Arzneimitteltherapie und nicht auf die Einzelkomponenten oder Einzelprozesse [59].

Das Kernstück der FMEA ist die quantitative Fehlerbewertung für folgende drei Merkmale:

- A = Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines bestimmten Fehlers
- B = Bedeutung, Konsequenz für das System, bzw. den Prozess bei Auftreten des Fehlers
- E = Wahrscheinlichkeit der Entdeckung des auftretenden Fehlers

Jeder Fehler kann so für jedes der drei festgelegten Fehlermerkmale (A, B und E) je nach der einzuschätzenden Schwere eine Punktzahl von 1 bis 3 zugeordnet werden. Die Zuordnung zur Fehlerschwere muss dabei dem Bedarf und den Prozesseigenschaften entsprechend festgelegt werden. Daraus kann eine zusammenfassende Bewertung z.B. in Form einer Risikoprioritätszahl (RPZ) oder heute üblicher der Aufgabenpriorität (AP) abgeleitet werden.

Die Zuordnung zur Fehlerschwere muss dabei dem Bedarf und den Prozesseigenschaften entsprechend festgelegt werden (siehe Tabelle 2).

Schließlich ergibt sich durch Multiplikation der drei Einzelbewertungen die sogenannte Risikoprioritätszahl (RPZ): $RPZ = A \times B \times E$. Es sind also RPZ-Werte zwischen 1 und 27 zu erwarten. Für die betrachteten Risiken ergibt sich damit eine relative Risiko-Rangreihe, wobei eine große Risikoprioritätszahl als Hinweis auf das größere Risiko zu verstehen ist.

Ergebnisse mit hoher RPZ erfordern ein besonderes Augenmerk und gehen in der Regel mit einem vermehrten Qualifizierungsaufwand und über-

durchschnittlichem Ressourceneinsatz einher (Tabelle 3).

Eine sehr anschauliche Methode der FMEA ist es, die Risikoanalyse vor und nach einer Intervention zur Risikominimierung nebeneinander darzustellen. Eine beispielhafte FMEA für die Händehygiene zeigt Tabelle 4.

19. Risikomanagement

Zur Minimierung des Fehlerrisikos sollte die Anzahl der verwendeten Arzneimittel sowie der verwendeten Konzentrationen reduziert werden. Es sollen möglichst passende Dosierungen bevorzugt werden. Durchstechflaschen sollen bevorzugt anstelle von Ampullen eingesetzt werden, um das mikrobielle Kontaminationsrisiko zu vermindern.

Es sollte immer eine Kontrolle der verwendeten Ausgangsmaterialien durch eine zweite Person erfolgen. Das Risiko von Berechnungsfehlern kann mittels elektronischer Verordnung und Erstellung einer Zubereitungsanleitung reduziert werden. Ausdruckbare (oder auch vorgedruckte) Etiketten fördern eine sichere und vollständige Kennzeichnung.

Tabelle 2: Einteilung der Fehlerschwere (Faktor 1-3) für die Merkmale A, B und E

Auftretenswahrscheinlichkeit (A)	Bedeutung für das System(B)	Entdeckungswahrscheinlichkeit (E)	Faktor
Selten (0 - 19%)	Geringe - leichte bis keine Einschränkungen	Hoch (ab 51%)	1
Häufig (20 - 49%)	Mittel bis massive Einschränkungen	Mittel (31 - 50%)	2
Sehr häufig (50 - 100%)	Hoch: Verstoß gegen gesetzliche Regeln, Totalausfall, Produktschädigung, hohes Patientenrisiko	Gering (0 - 30%)	3

Tabelle 3: Darstellung der Maßnahmen in Abhängigkeit von der Risikoprioritätszahl (RPZ) oder Aufgabenpriorität

RPZ	Risiko	Maßnahmen	Faktor
1 - 6	Gering	Nicht erforderlich	1
7 - 12	Mittel	Entscheidung im Team, ob und welche Maßnahmen einzuleiten sind.	2
13 - 27	Hoch	Erforderlich	3

Tabelle 4: Beispiel für eine Risikoanalyse vor und nach Intervention

Mögliches Risiko - Risikoidentifizierung	Risikobeurteilung				Risikosteuerung	Risikobeurteilung nach Routinemaßnahmen			
	A	B	E	RPZ	Durch Routinemaßnahmen kontrollierbar ja/nein	A	B	E	RPZ
Händehygiene wird unzureichend durchgeführt, was zu einer Produktkontamination führen kann	2	3	2	12	SOP Hygieneanweisung und SOP Mikrobiologisches Monitoring; Schulung und Training	1	3	1	3

RPZ: Risikoprioritätszahl

Checklisten und Monitoringformulare können die Überwachung und Dokumentation der Applikation unterstützen. Es empfiehlt sich die Dokumentation von Rechnungen und Prüfungen nach dem 4-Augenprinzip auf der Aufzuehanleitung vorzunehmen. Beide beteiligten Personen (Arzt + Pflegekraft, Pflegekraft + Pflegekraft) können die visuelle Prüfung der Identität und Menge der eingesetzten Ausgangslösungen dort dokumentieren und paraphieren. Weitergehende Qualitätskontrollen mit chemischen/physikalischen Analysemethoden sind für die im Stationsbereich zubereiteten Arzneimittel nicht vorgesehen. Die hygienischen Bedingungen am Arbeitsplatz können durch die Krankenhaushygiene mit mikrobiologischen Methoden (Fingerabklatschtest, Oberflächenabklatschtest, Sedimentationsplatten) überwacht werden. Zwischen allen Beteiligten soll ein respekt- und vertrauensvolles Verhältnis herrschen, so dass Risiken offen kommuniziert werden. Gleichzeitig muss immer Wachsamkeit und gegenseitige Kontrolle gegeben sein.

20. Literatur

- Christoph J, Dame C, Eckmanns T, Gärtner B, Geffers C, Gille C, et al. Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013 – Fachliche Erläuterungen zu folgender Empfehlung: Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012 (Epidemiologisches Bulletin 42/2013). *Epid. Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin*. 2013;Supplement zu Ausgabe 42 (21. Oktober 2013).
- Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI. Bericht der Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI: Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik. *Epid. Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin*. 2016; Nr. 20(23. Mai 2016):173–178.
- Snijders C, van Lingen RA, Klip H, Fetter WP, van der Schaaf TW, Molendijk HA. Specialty-based, voluntary incident reporting in neonatal intensive care: description of 4846 incident reports. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(3):F210-5.
- Austin P, Elia M. Improved aseptic technique can reduce variable contamination rates of ward-prepared parenteral doses. *J Hosp Infect*. 2013;83(2):160–163.
- Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(2):93–98.
- Royer M, Libessart M, Dubaele J, Tourneux P, Marçon F. Controlling Risks in the Compounding Process of Individually Formulated Parenteral Nutrition: Use of the FMECA Method (Failure modes, effects, and Criticality Analysis). *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2019;4 (3–4):105–112.
- Resar RK. Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk before running in creating high-reliability organizations. *Health Serv Res*. 2006;41(4 Pt 2):1677–89.
- Stark A, Childers J, England M, Clark RH, Laughon M, Cohen-Wolkowicz M, et al. Dosing of Antimicrobials in the Neonatal Intensive Care Unit: Does Clinical Practice Reflect Pharmacokinetics-based Recommendations? *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):713–717.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen: Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2017;60(2):171–206.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut Berlin. Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2018;61(5):608–626.
- Austin PD, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(2):233–42.
- Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical

- environments: an update. *J Hosp Infect.* 2015;91(4):306–318.
13. Snijder RA, Egberts TC, Lucas P, Lemmers PM, van Bel F, Timmerman AM. Dosing errors in preterm neonates due to flow rate variability in multi-infusion syringe pump setups: An in vitro spectrophotometry study. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences.* 2016;93:56–63.
 14. Geffers C. Infektionsprävention bei Frühgeborenen mit NEO-KISS. *Krankenhaushygiene up2date.* 2018;13(1):83–97.
 15. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen: Hinweise zur Implementierung Informativer Anhang 2 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.* 2017; 60(2): 231–244.
 16. Krämer I, Simon A. Hygienischer Umgang mit Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch medizinisches Personal in Einrichtungen des Gesundheitswesens. in Kramer A, Assadian O, Exner M, Hübner NO, Scheithauer S, Simon A (Hrsg) *Krankenhaus- und Praxishygiene: Hygienemanagement und Infektionsprävention in medizinischen und sozialen Einrichtungen 2022;* Elsevier Verlag (4., vollständig überarbeitete Auflage): 528–533.
 17. Sommer I, Palmero D, Fischer Fumeaux CJ, Bonnabry P, Bouchoud L, Sadeghipour F. Parenteral Nutrition Process Management for Newborn and Preterm Infants – A Preliminary Risk Analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:497–506.
 18. Arbeitsgruppe Arzneimittel- Apotheken-Transfusions- und Betäubungsmittelwesen AG AATB. Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) (beschlossen durch die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen AG AATB) nebst Anlage 1 zur Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln: Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen am Beispiel einer Rekonstitution eines klinischen Prüfpräparates oder Mischinfusion. <https://www.zlg.de/arzneimittel/service/dokumente>. 2018;Stand 03.07.2018.
 19. Dicheva-Radev S, Hörsken R, Harjung H, Arzneimittelkommission. Kommentare: Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis: Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b) AMG. *Arzneiverordnung in der Praxis.* 2018;46(1–2):65–72.
 20. Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Leitlinie der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen „Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)“ (Stand 01.11.2017). https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/Leitlinie-AG-AATB.pdf 2017(26.01.2018).
 21. MacKay M, Anderson C, Boehme S, Cash J, Zobell J. Frequency and Severity of Parenteral Nutrition Medication Errors at a Large Children’s Hospital After Implementation of Electronic Ordering and Compounding. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(2):195–206.
 22. Nuckols TK, Smith-Spangler C, Morton SC, Asch SM, Patel VM, Anderson LJ, et al. The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews.* 2014;3:56.
 23. van Rosse F, Maat B, Rademaker CM, van Vught AJ, Egberts AC, Bollen CW. The effect of computerized physician order entry on medication prescription errors and clinical outcome in pediatric and intensive care: a systematic review. *Pediatrics.* 2009;123(4):1184–90.
 24. Pawluk S, Jaam M, Hazi F, Al Hail MS, El Kassem W, Khalifa H, et al. A description of medication errors reported by pharmacists in a neonatal intensive care unit. *International journal of clinical pharmacy.* 2017;39(1):88–94.
 25. Rishoej RM, Almarsdottir AB, Christesen HT, Hallas J, Kjeldsen LJ. Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr.* 2017;176(12):1697–1705.
 26. Hermanspahn T, Schoberer M, Robel-Tillig E, Hartel C, Goelz R, Orlikowsky T, et al. Incidence and Severity of Prescribing Errors in Parenteral Nutrition for Pediatric Inpatients at a Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit. *Frontiers in pediatrics.* 2017;5(Jun 30):149.
 27. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2019;42(12):1423–36.
 28. Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). S2k – Leitlinie Medikamentensicherheit bei Kinder- notfällen AWMF-Register Nr 027/071 2021; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-071.html> (Stand: 23.03.2021, gültig bis 22.03.2026).
 29. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). § 35 (6) Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung. https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html zuletzt geändert 3.6.2021.
 30. Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Drucksache 16/12256. 2009;2009, S.42 (https://dejure.org/Drucksachen/Bundestag/BT-Drs._16/12256).
 31. Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz (ZLG). Votum V0200403: Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln. <https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=5335&token=35c29da897cd8029157f47cedc-87d6e9205a4cd6>. 2018(21.06.2018).
 32. Prütting D SV, Stollmann F, Wesser S. (Hrsg.), Kloesel/Cyran. *Arzneimittelrecht-Kommentar.* 3. Aufl Elsevier Apotheker Verlag, 2019. 978-3-7692-7412-7 (ISBN).
 33. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, Thiesen J, Krämer I. ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. *Krankenhauspharmazie.* 2013;34(2):93–106.
 34. Zheng WY, Lichtner V, Van Dort BA, Baysari MT. The impact of introducing automated dispensing cabinets, barcode medication administration, and closed-loop electronic medication management systems on work processes and safety of controlled medications in hospitals: A systematic review. *Research in social & administrative pharmacy: RSAP.* 2021;17(5):832–841.
 35. Dolan SA, Arias KM, Felizardo G, Barnes S, Kraska S, Patrick M, et al.

- APIC position paper: Safe injection, infusion, and medication vial practices in health care. *Am J Infect Control*. 2016;44(7):750–757.
36. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderungen der Hygiene an abwasserführende Systeme in medizinischen Einrichtungen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2020;63(4):484–501.
 37. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(22):2032–6.
 38. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2007;50(10):1265–1303.
 39. Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. https://www.edqm.eu/en/d/162941?p_l_back_url=%2Fen%2Fsearch-edqm%3Fq%3D-CM%2B2016%25282%2529%-26voc256733%3D256783
 40. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2016;59(9):1189–1220.
 41. Suvikas-Peltonen E, Granfors E, Celikkayalar E, Laaksonen R, Palmgren J, Airaksinen M. Development and content validation of an assessment tool for medicine compounding on hospital wards. *International journal of clinical pharmacy*. 2016;38(6):1457–63.
 42. Suvikas-Peltonen E, Palmgren J, Haggman V, Celikkayalar E, Manninen R, Airaksinen M. Auditing Safety of Compounding and Reconstituting of Intravenous Medicines on Hospital Wards in Finland. *International journal of pharmaceutical compounding*. 2017;21(6):518–529.
 43. Bundesgerichtshof (BGH). Beschluss wegen Körperverletzung mit Todesfolge u. a. BGH, 20122007 - 1 StR 576/07. 2007.
 44. Bundesgerichtshof (BGH). Haftung für das Verschulden eines Verrichtungsgehilfen; Erheblicher und leichtfertiger Verstoß gegen die ärztlichen Sorgfaltspflichten; Verabreichung einer unsterilen Infusionsflüssigkeit; Eigenes Organisationsverschulden. BGH, 03111981 - VI ZR 119/80. 1981; <https://research.wolterskluwer-online.de/document/1421b762-d792-4d9c-b027-4766911d758d>.
 45. Stedman JL, Yarmush JM, Joshi MC, Kamath S, Schianodicola J. How Long Is Too Long? The Prespiked Intravenous Debate. *Anesth Analg*. 2017;124(5):1564–8.
 46. Fernández-Peña A, Katsumiti A, De Basagoiti A, Castaño M, Ros G, Sautua S, et al. Drug compatibility in neonatal intensive care units: gaps in knowledge and discordances. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2305–13.
 47. D'Huart E, Vigneron J, Demoré B, 29-40. Physical compatibility of intravenous drugs commonly used in intensive care units: an observational study and physical compatibility laboratory tests on anti-infective drugs. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2019;4,(1):29–40.
 48. Dozias G, Thiec J, Le Den G, Cogulet V. Risks associated with the evolution in the compounding process of parenteral nutrition solutions: use of the “FMECA” method. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2021;6(1):online first 20200017.
 49. Schmid S, Geffers C, Wagenpfeil G, Simon A. Preventive bundles to reduce catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *GMS hygiene and infection control*. 2018;13:Doc10.
 50. Bhakdi S, Kramer I, Siegel E, Jansen B, Exner M. Use of quantitative microbiological analyses to trace origin of contamination of parenteral nutrition solutions. *Med Microbiol Immunol*. 2012;201(2):231–237.
 51. Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect*. 2007;65(1):15–23.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (Gba). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL: (§7 Nachweisverfahren und Anlage 2 Anforderung zum Pflegepersonal) 2016;15. Dezember 2016 (<http://www.englis-h.ba.de/>).
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß §91 Abs.7 SGB V. Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen Deutsches Ärzteblatt. 2005;102(41 (14.Oktober 2005)):B2381–B3.
 54. Austin PD, Hand KS, Elia M. Factors that influence *Staphylococcus epidermidis* growth in parenteral nutrition with and without lipid emulsion: a study framework to inform maximum duration of infusion policy decisions. *Clin Nutr*. 2012;31(6):974–980.
 55. Austin PD, Hand KS, Elia M. Factors influencing *Candida albicans* growth in parenteral nutrition with and without lipid emulsion: using an established framework to inform maximum duration of infusion policy decisions. *Clin Nutr*. 2014;33(3):489–494.
 56. Austin PD, Hand KS, Elia M. Factors Influencing *Escherichia coli* and *Enterococcus durans* Growth in Parenteral Nutrition With and Without Lipid Emulsion to Inform Maximum Duration of Infusion Policy Decisions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(8):953–965.
 57. Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analyses of the effect of lipid emulsion on microbial growth in parenteral nutrition. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):307–319.
 58. Chandonnet CJ, Kahlon PS, Rachh P, Degrazia M, Dewitt EC, Flaherty KA, et al. Health care failure mode and effect analysis to reduce NICU line-associated bloodstream infections. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1961–9.
 59. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, Ferner RE. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(4):341–345.