

Michael G. Parker

Jürgen Gauer

Giuseppe Sciorba

# Bestimmung sicherheitsbezogener Vorteile von Mehrkammerbeuteln

Ein vergleichender Literatur-Review

zum Einfluss von Darreichungssystemen  
und Herstellungsverfahren auf die Entwicklung  
von Blutbahninfektionen bei erwachsenen  
Patienten mit parenteraler Ernährung



---

\* Hauptautor Michael G. Parker, PhD

---

Michael G. Parker\*  
Jürgen Gauer  
Giuseppe Scurba

**Bestimmung sicherheitsbezogener Vorteile  
von Mehrkammerbeuteln:**

Ein vergleichender Literatur-Review  
zum Einfluss von  
Darreichungssystemen und  
Herstellungsverfahren auf die  
Entwicklung von  
Blutbahninfektionen bei  
erwachsenen Patienten mit  
parenteraler Ernährung

1. Auflage 2018

© Edition Faust Academic, Frankfurt am Main 2018

Alle Rechte vorbehalten. Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Kopien, Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

[www.editionfaust.de/academic](http://www.editionfaust.de/academic)

Erstellt von: GMVV & Co. GmbH. Im Auftrag von: Eurozyto GmbH, Limburger Str. 50, 61462 Königstein im Taunus | <http://eurozyto.de>. Weitere Exemplare dieser Publikation sind bei der GMVV & Co. GmbH erhältlich: [www.gmvv.eu](http://www.gmvv.eu)

Ausschlussklärung: Die Inhalte dieses Reviews geben den Wissensstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung korrekt wieder. Diese Arbeit ist urheberrechtlich geschützt. Ihre Vervielfältigung im Ganzen oder in Teilen zu Studien- oder Schulungszwecken ist ausschließlich unter vollständiger Angabe der Quelle erlaubt. Die Vervielfältigung der Arbeit für gewerbliche Zwecke oder für den Verkauf ist untersagt. Jegliche Vervielfältigung zu anderen als den oben genannten Studien- oder Schulungszwecken bedarf der schriftlichen Genehmigung der GMVV & Co. GmbH.

Transparenzerklärung: Der Review wurde von der GMVV & Co. GmbH, einer unabhängigen Unternehmensberatung und Denkfabrik in Frankfurt am Main, Deutschland, mit der finanziellen Unterstützung der Eurozyto GmbH, Königstein im Taunus, erstellt. Der Review wurde von unabhängigen Autoren durchgeführt. Alle Aussagen und Schlussfolgerungen geben die Ansichten der Autoren wieder, welche allein für den Inhalt dieser Arbeit verantwortlich sind. Eurozyto hat zu keiner Zeit Einfluss auf jedwede Aspekte des Reviews oder seiner Ergebnisse genommen.

ISBN 978-3-945400-53-1

---

## Abstract

**Hintergrund:** Die meisten Studien kommen zu dem Ergebnis, dass standardisierte, industriell hergestellte parenterale Nährlösungen (PE-Produkte) gegenüber individuell in Compounding-Apotheken hergestellten Rezepturen (COM-Rezepturen) mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer Blutbahninfektion („bloodstream infection“, BSI) assoziiert sind. Ziel dieses Reviews ist die Auswertung dieser Studien und die Evaluierung ihrer Aussagen in Bezug auf die besonderen Merkmale von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten und Mehrkammerbeuteln (MKB), die in den relevanten Phasen der Herstellung und Anwendung einer PE zur Sicherheit des Patienten beitragen. **Methoden:** Es wurde ein vergleichender Literatur-Review durchgeführt. Fünf Datenbanken für medizinische Literatur wurden durchsucht, um die für diese Analyse infrage kommenden Studien auszuwählen: PubMed, Medline, SAGE, Science Direct und NCBI. Die Suchbegriffe umfassten die drei Bereiche Therapie, Darreichungssysteme und Ergebnisse. Um in diese vergleichende Studie einbezogen zu werden, mussten die Studien die klinischen Ergebnisse von erwachsenen Patienten, die standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte erhielten, und PE-Patienten, die eine COM-Rezeptur erhielten, vergleichen. Insgesamt wurden drei prospektive, randomisierte klinische Studien und vier retrospektive Datenbank-Studien ausgewertet. **Ergebnisse:** Abgesehen von einer Ausnahme kamen alle untersuchten Studien zu dem Schluss, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte mit einer niedrigeren BSI-Inzidenz assoziiert sind als COM-Rezepturen, und zwar unabhängig davon, ob die COM-Rezeptur in einer Krankenhaus-Apotheke oder von einem externen industriellen Dienstleister hergestellt wurde. Der vergleichende Literatur-Review zeigt, dass die untersuchten Studien die besonderen Merkmale von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten, welche höchstwahrscheinlich zu einer Senkung des BSI-Risikos bei erwachsenen PE-Patienten beitragen, weder identifizierten noch quantifizierten. Als zentrales Ergebnis zeigte sich, dass die untersuchten Studien nicht zwischen den durch die unterschiedlichen Herstellungs- und Compounding-Verfahren bedingten Sicherheitsproblemen und solchen, die durch die unterschiedlichen Darreichungssysteme der PE bedingt

sind, differenzierten. **Schlussfolgerung:** Der vorliegende Review deckt Lücken in der aktuellen Forschung zur relativen Sicherheit von MKB-Systemen auf. Weitergehende Studien sind erforderlich, um die besonderen Merkmale von MKB, die zu einer verbesserten Patientensicherheit beitragen, zu identifizieren. Die kürzliche Einführung von 7-, 8- und 9-Kammerbeuteln bietet Wissenschaftlern die Möglichkeit, zu untersuchen, ob PE-Darreichungssysteme mit optimierter Handhabung und Effektivität mit verbesserter Patientensicherheit assoziiert sind.

### Schlüsselwörter

Totale parenterale Ernährung (TPE); Gesamtnährlösung; standardisierte, industriell hergestellte parenterale Nährlösung/industriell hergestelltes PE-Produkt; Darreichungssysteme der parenteralen Ernährung; Mehrkammerbeutel; Compounding-Rezeptur; Blutbahninfektion (bloodstream infection, BSI); katheterassoziierte Blutbahninfektion (Catheter-related bloodstream infection, CRBSI), zentralzugangassoziierte Blutbahninfektion (Central line-associated bloodstream infection, CLABSI); Manipulation an der Infusionseinheit

---

## Inhalt

1. Einleitung	9
2. Methoden	13
3. Entwicklung und aktueller Stand der Forschung	15
3.1 Entwicklungen auf dem Gebiet der parenteralen Ernährung	15
3.2 Der aktuelle Stand der Forschung	17
4. Darreichungssysteme und ihr Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung einer Blutbahninfektion bei erwachsenen Patienten mit parenteraler Ernährung	21
4.1 Mit der Herstellung assoziierte Risiken	22
4.2 Mit der Verabreichung assoziierte Risiken	25
4.3 Risiken für die Entwicklung einer Blutbahninfektion	28
5. Systematischer Literatur-Review	31
5.1 Prospektive, randomisierte klinische Studien	31
5.1.1 Diskussion der prospektiven, randomisierten klinischen Studien	33
5.2 Retrospektive Datenbank-Untersuchungen	38
5.2.1 Diskussion der retrospektiven Datenbank-Untersuchungen	41
5.2.2 Schlussfolgerung	44
6. Ausblick	47
6.1 Innovation	48
6.2 Technische Beschreibung der Mehrkammerbeutel von Eurozyto	49
7. Schlussfolgerung	53
Transparenzerklärung	54
Danksagung	54
Literatur	55
Autoren	63



---

---

# 1. Einleitung

Medizinische Innovationen können Leben verlängern und die Lebensqualität von Patienten verbessern. Die pharmazeutische Industrie arbeitet mit Wissenschaftlern, Klinikern und Technologieexperten daran, den medizinischen Fortschritt kontinuierlich voranzutreiben.<sup>1</sup> Schnelle Innovationszyklen haben zahlreiche neue medizinische Technologien für ein breites Anwendungsspektrum hervorgebracht. Jeder Fortschritt birgt neue Möglichkeiten für Gesundheit und Heilung, aber auch neue sicherheitsbezogene Risiken. Bahnbrechende medizinische Innovationen, Arzneimittel und Technologien können heute vielen Menschen schnell zur Verfügung gestellt werden und damit mehr Menschen helfen als je zuvor; entsprechend können sie aber auch – beim Auftreten von Problemen – die Sicherheit dieser Menschen gefährden. Medizinische Versorgungsfehler sind eine der Ursachen für die Entstehung von nosokomialen Infektionen. Blutbahninfektionen (bloodstream infection, BSI) machen 15 % aller nosokomialen Infektionen aus und sind mit erhöhter Mortalität und höheren Kosten verbunden.<sup>2</sup> In Europa und in den Vereinigten Staaten (USA) liegen die berichteten BSI-Mortalitätsraten bei 11–17 % bzw. 12–25 %.<sup>3,4</sup> Blutbahninfektionen sind nicht allein mit Mortalität, sondern auch mit anderen schweren Erkrankungen wie schwerer Sepsis und septischem Schock assoziiert.<sup>5</sup>

---

1 Chattraji AK, Fabrizio KR, Mitchell W, Schulman KA. Physician–industry cooperation in the medical device industry. *Health Aff.* 2008; 27(6): 1532–1543.

2 Ebd.

3 Pontes-Arruda A, dos Santos MCFC, Martins LF, et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(5): 574–586, 585 (Fußnoten 11–15).

4 Klevens MR, Edwards JR, Richards CL, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122(2): 160–166.

5 Pontes-Arruda A, dos Santos MCFC, Martins LF, et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(5): 574–586, 585 (Fußnote 10).

Wann immer ein Patient eine intravenöse (i.v.) Arzneimittel- oder Flüssigkeitsinfusion erhält, besteht ein BSI-Risiko. Für einen Patienten, dem Mangelernährung droht und dessen Energie- und Nährstoffbedarf durch orale oder enterale Zufuhr (EE) nicht ausreichend gedeckt werden kann oder bei dem eine EE nicht möglich oder kontraindiziert ist, kann die parenterale Ernährung (PE) eine lebensrettende Behandlungsoption sein.<sup>6</sup> PE ist jedoch mit einem erhöhten BSI-Risiko verbunden. Studien haben den Zusammenhang zwischen PE und BSI hinreichend belegt.<sup>7</sup> Tatsächlich gilt die PE als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer katheterassoziierten BSI (Catheter-related bloodstream infection, CRBSI) und einer zentralzugangassoziierten BSI (Central line-associated bloodstream infections, CLABSI).<sup>8</sup> Studien zu den Zusammenhängen zwischen PE und BSI haben sich bisher entweder auf die parenteralen Nährlösungen oder die Verabreichungsverfahren und die damit verbundenen Infektionsrisiken konzentriert. Im Hinblick auf das durch parenterale Nährlösungen bedingte Infektionsrisiko wurden beispielsweise verschiedene Fettemulsionen als potenzieller Nährboden für das Wachstum von Pathogenen untersucht.<sup>9</sup> Die in diesen Review einbezogenen Studien untersuchten die verschiedenen Darreichungssysteme der PE und deren möglichen Einfluss auf eine Senkung des BSI-Risikos.

Technische Innovationen führen zu Effizienzsteigerungen und verbessern häufig auch die Sicherheit von Medizinprodukten. In Vergleichsstudien zur Sicherheit von Mehrkammerbeuteln (MKB) wurde die Frage der Wirksamkeit bisher

---

6 Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am J Clin Nutr.* 2001; 74: 160-163.

7 Dissanaik S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care.* 2007; 11(5): R114; O'Connor A, Hanly AM, Francis E, Keane N, McNamara DA. Catheter associated blood stream infections in patients receiving parenteral nutrition: a prospective study of 850 patients. *J Clin Med Res.* 2013; 5(1): 18-21 and Collins CJ, Fraher MH, Bourke J, Phelan D, Lynch M. Epidemiology of catheter-related bloodstream infections in patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11): 1769-1770.

8 Beghetto MG, Victorino J, Teixeira L, de Azevedo MJ. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. *J Parenter Enteral Nutr.* 2005; 29(5): 367-373.

9 Didier ME, Fischer S, Maki DG, Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22(5): 291-296, 291.

weitgehend vernachlässigt. Dieser Review zeigt auf, wie ein für die Verabreichung von Gesamtnährlösungen optimiertes MKB-Design, das die Häufigkeit und Anzahl der Manipulationen an der Infusionseinheit reduziert, zu einer verbesserten Patientensicherheit beitragen könnte.

Dieser Review beschreibt und analysiert die neuere Forschungsliteratur zu den sicherheitsbezogenen Vorteilen von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten.<sup>10</sup> Er unterscheidet sich von der systematischen Literaturauswertung von Alfonso et al. (2016)<sup>11</sup> darin, dass er die potenziellen Sicherheitsvorteile von PE-Produkten in den relevanten Phasen der PE (Herstellung/ Compounding/ Verabreichung) identifiziert, um einen Rahmen für die Evaluierung der untersuchten Studien zu schaffen. Während sich die Forschung bis dato korrekterweise darauf konzentriert hat, zu untersuchen, wie die Patientensicherheit durch die Vermeidung und Reduktion von medizinischen Fehlern verbessert werden kann, hat sie gleichwohl versäumt, zwischen den durch die PE-Rezeptur bedingten Sicherheitsproblemen und solchen, die durch die verschiedenen MKB-Systeme als Darreichungssystem der PE bedingt sind, adäquat zu differenzieren. Vermutlich haben die Anwendungseinschränkungen der MKB-Designs den Blick darauf verschleiert, dass technische Verbesserungen zu einer verbesserten Patientensicherheit beitragen können. Künftige Forschungen sollten sich mit der Frage beschäftigen, ob die jüngst vorgestellten MKB-Innovationen einen neuen Standard für Sicherheit und Effektivität setzen können.

---

10 Gemäß Definition der *A.S.P.E.N. Definition of Terms, Style, and Conventions* 2015 ist ein standardisiertes, industriell hergestelltes PE-Produkt ein „standardized parenteral nutrition formulation available from a manufacturer and requiring fewer compounding steps before administration. Examples of these products are concentrated amino acids (with or without electrolytes), concentrated dextrose and with or without IV fat emulsions in multi-chamber bags“, also eine parenterale Nährlösung mit standardisierter Nährstoffrezeptur, die industriell hergestellt wird und die vor der Verabreichung weniger Compounding-Schritte erfordert. Beispiele für diese Produkte sind konzentrierte Aminosäuren (eventuell mit Elektrolyten) und Dextroslösungen mit oder ohne i.v. Fettemulsionen im Mehrkammerbeutel. Vgl. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.), *Definition of Terms, Style, and Conventions Used in A.S.P.E.N. Board of Directors – Approved Documents*.

11 Alfonso JE, Berlana D, Ukleja, Boullata J. Clinical, ergonomic and economic outcomes with multichamber bags compared with (hospital) pharmacy compounded bags and multibottle systems: a systematic literature review. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016; XX(X): 1-6.

---

---

## 2. Methoden

Fünf Datenbanken für medizinische Literatur wurden durchsucht, um die für diesen Review infrage kommenden Studien auszuwählen: PubMed, Medline, SAGE, Science Direct und NCBI. Die Suchbegriffe umfassten die drei Bereiche Therapie, Darreichungssysteme und Ergebnisse. In den Review wurden nur Studien einbezogen, auf die in englischsprachigen Fachzeitschriften von 2011 bis 2017 hingewiesen wurde. Mithilfe der Suchbegriffe wurden 1.270 Quellenangaben identifiziert, von denen 48 als potenziell relevant ausgewählt wurden. Nach genauerer Betrachtung wurden zwei weitere Studien hinzugefügt, sodass insgesamt 50 Studien die Einschlusskriterien erfüllten. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Relevanz geprüft. Letztlich wurden 20 infrage kommende Studien formal geprüft und schließlich sieben Studien in diesen Review einbezogen. Das primäre oder sekundäre Ziel der Studien musste ein Vergleich zwischen den sicherheitsbezogenen Vorteilen von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten und COM-Rezepturen sein. Das primäre oder sekundäre Ergebnis der ausgewählten Studien musste sich entweder auf die BSI-Inzidenz oder auf das BSI-Risiko beziehen. Es wurden prospektive klinische Studien und retrospektive Datenbankanalysen in diesen Review einbezogen, die in den Vereinigten Staaten, Deutschland, China, Argentinien, Brasilien und Guatemala durchgeführt wurden. Bei den Datenbankabfragen wurden die nachstehenden Suchbegriffe und/oder ihre Abkürzungen in unterschiedlichen Schreibweisen und Kombinationen verwendet:

**Therapie:** parenterale Ernährung (PE), totale parenterale Ernährung (TPE), Gesamtnährlösung (GNL);

**Darreichungssysteme:** standardisierte, industriell hergestellte parenterale Nährlösungen/PE-Produkte, Darreichungsmethoden, Behälter, Kammerm, Mehrkammerbeutel, 2-Kammerbeutel (2-KB), Doppelkammerbeutel,

3-Kammerbeutel (3-KB), 3-in-1, 2-in-1, All-in-One (AiO), standardisierte PE-Nährlösungen, individuelle/patientenspezifische PE-Nährlösungen, parenterale Nährlösungen/PE-Nährlösungen/PE-Rezepturen/PE-Formulierungen, zentralvenöser Katheter;

**Ergebnisse:** unerwünschte Ereignisse, medizinische Versorgungsfehler, Verunreinigung/Kontamination, infektiöse Komplikationen, Infektion, Blutbahninfektion (BSI), katheterassoziierte Infektion, leitungsassoziierte Infektion, katheterassoziierte Blutbahninfektion (CRBSI), zentralzugang-assoziierte Blutbahninfektion (CLABSI).

Die PRISMA-Leitlinien für Berichte von systematischen Reviews und Metaanalysen von RCTs<sup>12</sup> und das *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* sowie aktualisierte Online-Versionen des Handbuchs wurden konsultiert.<sup>13</sup> Die in diesen Review einbezogenen Studien waren entweder prospektive, randomisierte klinische Studien oder retrospektive Datenbankanalysen oder Reviews von Krankenakten. Mangels Zugriff auf die Rohdaten dieser Studien war eine unabhängige Analyse im Rahmen dieses Reviews nicht möglich. Narrative und systematische Untersuchungen wurden konsultiert, um Hintergrundinformationen für weiterführende Studien zu liefern.

---

12 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*. 2009; 6(7): 1-28.

13 Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, London, UK: Wiley-Blackwell; 2017.

### 3.

## Entwicklung und aktueller Stand der Forschung

Dieser Abschnitt umreißt die Entwicklung, jüngere Geschichte und die Hintergründe des aktuellen Forschungsstands zu den Vor- und Nachteilen von verschiedenen Darreichungssystemen der PE im Hinblick auf eine Senkung des Infektionsrisikos. Nach einem kurzen Überblick über die Entwicklung und das Wachstum der parenteralen Ernährungstherapie umreißt dieser Review die chemisch-physikalischen Verbesserungen, die in den 1960er und 1970er Jahren die Basis für eine wachsende Akzeptanz und breite Anwendung der parenteralen Ernährungstherapie bildeten. Abschließend wird beschrieben, wie Sicherheitsbedenken die Forschungsagenda beeinflusst haben, darunter auch die Untersuchungen zu den Sicherheitsrisiken von MKB versus anderen Darreichungssystemen der PE.

### 3.1 Entwicklungen auf dem Gebiet der parenteralen Ernährung

Die parenterale Ernährung wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts eingeführt. Wichtige Forschungen wurden jedoch erst mit der Einführung von intravenösen Fettemulsionen möglich, die es erlaubten, größere Nährstoffmengen intravenös zu infundieren und das Phlebitis-Risiko zu senken.<sup>14</sup> Verbesserte Lipidrezepturen erhöhten die Stabilität der PE-Lösungen und erlaubten die Kombination aller wichtigen Makronährstoffe in einer Nährlösung.<sup>15</sup> Die verbesserten PE-Rezepturen führten in den 1960er und 1970er Jahren zu einem explosiven Wachstum in der Anwendung der PE-Therapie.<sup>16</sup> Die Gründung von Institutionen und Initiativen wie dem Nutrition Support Service oder der American

---

14 Slattery E, Rumore MM, Douglas JS, Seres DS. 3-in-1 vs 2-in-1 parenteral nutrition in adults: a review. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(5): 631-635.

15 Ebd.

16 Bistrrian BR. Brief history of parenteral and enteral nutrition in the hospital in the USA. In: Elia M, Bistrrian B, eds. *The economic, medical/science and regulatory aspects of clinical nutrition practice: What impacts what?* Nestlé Nutr. Inst. Workshop Ser Clin Perform Program. 2009; 12: 127-136, 127.



Society of Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) spiegelt dieses Wachstums wider. Die ersten erfolgreichen klinischen Ergebnisse, optimierte klinische Ernährungsregimes und die formale Anerkennung des in den späten 1960er und frühen 1970er Jahren verbreiteten Phänomens der Mangelernährung von Patienten in Krankenhäusern trugen zur wachsenden Akzeptanz und breiten Anwendung der parenteralen Ernährung bei.<sup>17</sup> Zwischen Mitte der 1970er und Mitte der 1980er Jahre herrschte ein breiter Konsens über den klinischen Nutzen der parenteralen Ernährungstherapie, die Kosten wurden jedoch mit Skepsis betrachtet.

Verbesserungen in der Stabilität und Kompatibilität von komplexen Lösungen ermöglichten die Einführung von Gesamtnährlösungen (TPE-Lösungen). Damit verschob sich der Fokus der PE-Forschung auf die Darreichung und Verabreichung. Als ein Ergebnis der medizinisch-technischen Entwicklungen wurden MKB eingeführt, die die Zufuhr von Gesamtnährlösungen (3-in-1) via 3-Kammerbeutel (3-KB) oder von Makronährstofflösungen (2-in-1) via 2-Kammerbeutel (2-KB) ermöglichten. Da die PE mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert ist, untersuchten mehrere Studien die möglichen sicherheitsbezogenen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten gegenüber COM-Rezepturen.<sup>18</sup>

Die Entdeckung von kontaminierten Arzneimitteln in Compounding-Apotheken warf ernsthafte Fragen zu den beim Compounding angewendeten Sicherheitsstandards auf.<sup>19</sup> Staatliche Regulierungsbehörden überprüften die geltenden

---

17 Vgl. ebd. Ellis BW, Stanbridge R de L, Fielding LP, Dudley HAF. A rational approach to parenteral nutrition. *Br Med J.* 1976; 1: 1388-1391.

18 Siehe die Studien zitiert in: Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448, insbesondere der Abschnitt „future research“ S. 446-447; Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labelling, and dispensing. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(3): 334-377. Siehe: Frage 4, S. 340-343, vgl. Tabelle 8, 9. Siehe auch: die in dieser Arbeit identifizierten und ausgewerteten Studien.

19 Staes C, Jacobs J, Mayer J, Allen J. Description of outbreaks of health-care-associated infections related to compounding pharmacies, 2000-12. *Am J Health-System Pharm.* 2013; 70(1): 1301-1312.

Sicherheitsstandards und die klinische Praxis und befürworteten die Einhaltung der Richtlinien oder zielführende Modifikationen der Richtlinien. Bedenken hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Patientensicherheit durch medizinische Fehler führten dazu, dass A.S.P.E.N. ihre Empfehlungen zur sicheren Praxis der PE aktualisierte.<sup>20</sup> Darüber hinaus veröffentlichte sie eine umfassende Leitlinie zu den Prozessen der PE-Therapie und formulierte Empfehlungen für die klinische Praxis.<sup>21</sup>

### 3.2 Der aktuelle Stand der Forschung

2011 führten das Alabama Department of Public Health (ADPH) und die US-Bundesbehörde „Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention“ (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) Untersuchungen zum Ausbruch einer *Serratia-marcescens*-Bakteriämie in sechs Krankenhäusern in Alabama durch.<sup>22</sup> Der Ausbruch stand im Zusammenhang mit kontaminierten PE-Produkten. Insgesamt hatten 19 Patienten in sechs Krankenhäusern kontaminierte PE-Lösungen erhalten. Neun dieser 19 Patienten starben. Die Untersuchung ergab, dass die PE-Produkte aus einer kommerziellen Compounding-Apotheke stammten und dort kontaminiert worden waren. Dieser Ausbruch warf Fragen zu Prozessfehlern bei der Herstellung von COM-Rezepturen durch kommerzielle Compounding-Dienstleister auf und stellte deren Compliance mit den geltenden Normen und Qualitätsstandards infrage.

---

20 Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448.

21 Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labelling, and dispensing. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(3): 334-377.

22 Meds IV Pharmacy, IV Compounded Products Recall: Outbreak of *Serratia Marcescens* Bacteremia in Alabama Hospitals. US Food and Drug Administration (FDA) MedWatch. <https://www.biosciencetechnology.com/news/2011/03/meds-iv-pharmacy-iv-compounded-products-recall-outbreak-serratia-marcescens-bacteremia-alabama>. Veröffentlicht 30. März 2011. Stand 4. Oktober 2017. Zitiert in Acute Care ISMP Safety Alert: TPN-related deaths call for FDA guidance and pharmacy board oversight of USP chapter <797>. Institute for Safe Medication Practices. <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20110407.asp>. Veröffentlicht Donnerstag, 7. April 2011. Stand 4. Oktober 2017.

In der wissenschaftlichen Forschung zur parenteralen Ernährung und zur Anwendung der PE-Therapie in der klinischen Praxis ist die Patientensicherheit von jeher ein bestimmender Faktor. Der Schwerpunkt der Bestrebungen zu einer verbesserten Sicherheit liegt auf der Ausschaltung von Fehlerquellen. A.S.P.E.N., der führende Fachverband für parenterale Ernährung, aktualisierte 2007 ihre Empfehlungen zur sicheren Praxis der PE.<sup>23</sup> Darüber hinaus veröffentlichte A.S.P.E.N. 2014 eine umfassende Leitlinie zur Minimierung der Fehlerrisiken in den verschiedenen Prozessphasen des parenteralen Ernährungszyklus und formulierte Empfehlungen für die klinische Praxis.<sup>24</sup>

In der A.S.P.E.N. Klinischen Leitlinie von 2014 wurden die sicherheitsbezogenen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten versus COM-Rezepturen verglichen und eine Empfehlung formuliert: Abhängig von Anzahl und Typus der Patienten, die in einer bestimmten Einrichtung eine PE-Therapie benötigten, könnten sowohl standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte als auch COM-Rezepturen verwendet werden. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass jede Entscheidung zugunsten von standardisierten, industriell hergestellten PE-Lösungen von einem geschulten Ernährungsmediziner zu treffen sei.<sup>25</sup> Die Empfehlung basiert auf dem A.S.P.E.N.-Statement von 2007 zur Standardisierung von PE-Produkten,<sup>26</sup> das die Risiken und Vorteile standardisierter, industriell hergestellter PE-Produkte versus COM-Rezepturen in den verschiedenen Phasen der Herstellung und Verabreichung verglich. Basierend auf den Vorteilen hinsichtlich „Effektivität, Wirtschaftlichkeit und klinischer Angemessenheit“ empfiehlt die Leitlinie standardisierte, industriell

---

23 Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448.

24 Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labelling, and dispensing. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(3): 334-377.

25 Ebd., 340.

26 Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448.

hergestellte PE-Produkte für bestimmte Patientenpopulationen.<sup>27</sup> Sie weist darauf hin, dass belastbare Daten zur Patientensicherheit fehlen, die belegen, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte dazu beitragen können, Fehler, die mit der Verordnung, Herstellung und Verabreichung assoziiert sind, zu reduzieren.<sup>28</sup> Die Leitlinie stellt keineswegs die potenziellen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten infrage, sondern hebt vielmehr die Notwendigkeit hervor, den Einfluss der sicherheitsbezogenen Parameter auf die klinischen Ergebnisse zu dokumentieren. Darüber hinaus weist die Leitlinie darauf hin, dass weiterführende randomisierte klinische Studien erforderlich sind, um die ergebnisbezogenen Unterschiede zwischen standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten und COM-Rezepturen zu analysieren. Das A.S.P.E.N.-Statement von 2007 kommt zu dem Schluss, dass die sicherheitsbezogenen Parameter, die mit standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten assoziiert sind, bis dato nicht ausreichend identifiziert und quantifiziert wurden.<sup>29</sup>

Über die Notwendigkeit von standardisierten Prozessen und Verfahren, die die patientenbezogenen Sicherheitsrisiken senken, ohne die bedarfsgerechte Ernährung des individuellen Patienten zu gefährden, herrscht offenbar Einigkeit.<sup>30</sup> Verbesserungen hinsichtlich der Stabilität, Kompatibilität und Sicherheit von TPE-Lösungen könnten ein breiteres Spektrum an stabilen und kompatiblen

---

27 „The evidence suggests advantages in efficiency, economy, and clinical appropriateness with the use of standardized PN formulations compared to individualized PN formulations in select patient populations.“ Ebd., 441.

28 Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labelling, and dispensing. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(3): 334-377, 340.

29 Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448.

30 Ebd. Dies war eine zentrale Empfehlung des A.S.P.E.N. Statement 2007.

PE-Rezepturen ermöglichen.<sup>31</sup> In der Zukunft wird sich sicherlich eine verstärkte Standardisierung der Prozesse für die Verordnung, Bestellung und Herstellung zeigen.<sup>32</sup> Hierzu sind weitergehende technische Entwicklungen erforderlich, damit verschiedenste Kombinationen von PE-Rezepturen in einem einzigen MKB bereitgestellt werden können. Das letzte Kapitel dieses Reviews geht ausführlicher auf dieses Konzept ein.

---

31 DeLegge MH. Parenteral nutrition therapy over the next 5-10 years: where are we heading? *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(2): 56S-61S.

32 Ebd.

---

#### 4.

## Darreichungssysteme und ihr Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung einer Blutbahninfektion bei erwachsenen Patienten mit parenteraler Ernährung

Eine Senkung der Fehlerrisiken, die mit der Verordnung, Bestellung, Bestellüberprüfung, Etikettierung und Lagerung von PE-Rezepturen assoziiert sind, umfasst komplexe Prozesse einschließlich PE-Management, Schulung, interdisziplinärer Zusammenarbeit, Patientendokumentation sowie standardisierter Bestell- und Kontrollprozesse. Es ist bekannt, dass jeder einzelne dieser Prozesse mit einem potenziellen Fehlerrisiko einhergeht und den klinischen und ernährungsphysiologischen Nutzen der PE-Therapie beeinträchtigen kann. Um die relative Sicherheit von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten gegenüber COM-Rezepturen beurteilen zu können, betrachtet dieser Review diese Prozesse als „neutrale“ Faktoren.

In jeder Phase des parenteralen Ernährungszyklus sind Fehler möglich. Die meisten Fehler treten jedoch in den Phasen der Herstellung und Verabreichung auf.<sup>33</sup> Standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte werden nach hohen Qualitätsstandards hergestellt, die für die Produktion von sterilen Arzneimitteln gelten (Gute Herstellungspraxis, Current Good Manufacturing Practice, CGMP).<sup>34</sup> Dank der hohen Qualität der standardisierten und automatisierten Herstellungsprozesse wurde das Fehlerrisiko auf ein Minimum reduziert. Leider liegen keine Vergleichsstudien zu den Kontaminationsraten bei standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten versus COM-Rezepturen vor. Eine Beobachtungsstudie berichtete über ein hohes Fehlerrisiko bei der Herstellung

---

33 Guenter P, Ayers P, Boullata JI et al. Parenteral nutrition errors and potential errors reported over the past 10 years. *Nutr Clin Pract.* 2017; XX(X): 1-5.

34 U.S. Pharmacopeia (USP). *General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding: Sterile preparations.* 2008: 1-61.

von COM-Lösungen in Krankenhaus-Apotheken.<sup>35</sup> Darüber hinaus bieten standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte als geschlossene i.v. Darreichungssysteme möglicherweise ein höheres Maß an Sicherheit.<sup>36</sup> Letztlich hängt die Sicherheit eines Darreichungssystems (MKB) davon ab, ob es die bedarfsgerechte Ernährung eines Patienten bei minimaler Supplementierung, d. h. mit minimalen Manipulationen an der i.v. Infusionseinheit, gewährleisten kann.<sup>37</sup> Vergleichsstudien zu MKB-Systemen haben diese Erkenntnis jedoch nicht immer berücksichtigt.<sup>38</sup> In Vergleichsstudien zur Patientensicherheit wurde leider häufig versäumt, die sicherheitsbezogenen Merkmale von Darreichungssystemen zu identifizieren.<sup>39</sup>

#### 4.1 Mit der Herstellung assoziierte Risiken

Die mit der Verordnung, Bestellung, Bestellüberprüfung, Etikettierung und Lagerung von PE-Rezepturen verbundene Fehlerquote könnte durch eine Standardisierung der Prozesse reduziert werden. Standardisierte, industriell

---

35 Flynn, EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures in five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997; 54(8): 904-912. Hier ist anzumerken, dass diese Studie die maßgeblichen Fortschritte auf dem Gebiet des Compounding von sterilen Arzneimitteln seit USP <797> nicht berücksichtigt.

36 Mercaldi CJ, Lanes S, Bradt J. Comparative risk of bloodstream infection in hospitalized patients receiving intravenous medication by open, point-of-care, or closed delivery systems. Clinical Report. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70(1): 957-965.

37 „Increased manipulations during PN raise the risk of frequency of nosocomial infection“. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z and Working group for developing guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guideline on parenteral nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009; 7: 1-8.

38 „Although it seems intuitive that use of premixed PN solutions that do not require manual admixture would also help reduce incidence of infection, little research has been conducted to investigate this hypothesis.“ Mercaldi CJ, Reynolds MW, Turpin RS. Methods to identify and compare parenteral nutrition administered from hospital-compounded and premixed multichamber bags in a retrospective hospital claims database. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(3): 330-336, 331. Eine Ausnahme bildet hier Gervasio, „Since IVFE does not need to be infused separately, there is arguably less risk for manipulation of the system and potentially a decrease in catheter contamination.“ Gervasio, J. Total nutrient admixtures (3-in-1): pros and cons for adults. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30(3): 331-335, 332.

39 Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448.

hergestellte PE-Produkte bieten gegenüber COM-Rezepturen mindestens zwei Vorteile.<sup>40</sup> Erstens läuft die Produktion von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten vollautomatisch ab. Der zweite Vorteil liegt in der geprüften Kompatibilität und Stabilität dieser PE-Produkte. Jegliche Probleme hinsichtlich der Kompatibilität und Stabilität können bereits in der Produktentwicklungsphase gelöst werden. Bei der individuellen Herstellung (Compounding) stellt sich diese Herausforderung bei jeder Bestellung neu. Sowohl für standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte als auch für COM-Produkte gilt, dass die Frage der bedarfsgerechten Versorgung des Patienten vor der Bestellung durch einen qualifizierten Kliniker geklärt werden muss.

Das mit der Herstellung von COM-Rezepturen assoziierte Fehlerrisiko hängt primär von den Qualitätsstandards der Herstellungsprozesse ab. Die Herstellung in der Compounding-Apotheke beinhaltet den Transfer verschiedenster steriler Inhaltsstoffe (Dextrose, Aminosäuren, Elektrolyte, Vitamine und Mineralstoffe) in ein einziges Behältnis unter aseptischen Bedingungen in einer klinisch sterilen Umgebung.<sup>41</sup> Im Compounding-Raum muss ein Überdruck herrschen, um eine Luftströmung aus dem Reinraum in Bereiche mit geringerer Reinheit zu generieren, über die luftgetragene Partikel abgesaugt werden. Das Compounding selbst erfolgt unter einer horizontalen Laminar-Flow-Haube mit HEPA-Schwebstofffilter (High Efficiency Particulate Air Filter). Dabei wird die Umgebungsluft über den Filter angesaugt, sodass Staub und sonstige Schwebpartikel entfernt werden, und strömt als (klinisch sterile) Reinluft zurück in den Arbeitsbereich. Die Herstellung der Individualrezepturen erfolgt auf einer Edelstahlarbeitsplatte. Um externe Verunreinigungen zu minimieren, muss entsprechende Reinraumkleidung einschließlich Handschuhe, Kittel und Haarnetz getragen werden. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen geht jeder Herstellungsschritt mit einem Risiko für mikrobielle Verunreinigungen einher; ein geringes

---

40 Vgl. ebd.

41 Mühlebach S, Franken C, Stanga Z and Working group for developing guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guideline on parenteral nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009; 7: 1-8.



Kontaminationsrisiko ist nur gegeben, wenn das Compounding  $\leq 3$  Transfers beinhaltet.<sup>42</sup>

Standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte werden dagegen unter sterilen Bedingungen und in Übereinstimmung mit den Vorgaben der CGMP<sup>43</sup> hergestellt, dem Qualitätsstandard für die Herstellung von PE-Lösungen, der die Anforderungen an Materialien, Raumbedingungen, Ausrüstung, Mitarbeiter (Schulung), Prozesse, Dokumentation, Verteilung, Lagerung etc. festlegt. Zu den spezifischen Anforderungen an PE-Lösungen gehören die therapeutische und pharmazeutische Eignung für den Patienten, die korrekte Dosierung und Mischung der Komponenten basierend auf der pharmazeutisch geprüften Kompatibilität, die Vermeidung von mikrobiologischen Verunreinigungen der PE-Lösungen und Verunreinigungen durch Pyrogene, die ordnungsgemäße Kennzeichnung sowie die sachgemäße Lagerung und fachgerechte Verabreichung.<sup>44</sup> Die industrielle Herstellung ist ein vollautomatischer Prozess, bei dem industriell hergestellte Lösungen in MKB abgefüllt werden. Die MKB werden versiegelt und terminal sterilisiert.<sup>45</sup> Der sicherheitsbezogene Vorteil von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten beruht auf den bei der Herstellung angewendeten Qualitätsstandards.

---

42 U.S. Pharmacopeia (USP). *General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding: Sterile preparations*. 2008:1-61.

43 Ebd.; Niazi SK. *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: sterile products*. New York, NY: Informa Healthcare; 2016.

44 Mühlebach S, Franken C, Stanga Z and Working group for developing guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guideline on parenteral nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci*. 2009; 7: 1-8. Vgl. Niazi SK. *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: sterile products*. New York, NY: Informa Healthcare; 2016.

45 Niazi SK. *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: sterile products*. New York, NY: Informa Healthcare; 2016.

## 4.2 Mit der Verabreichung assoziierte Risiken

Die auf die Herstellung bezogenen Sicherheitsvorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten sind abhängig von der Anwendung klar definierter und genormter Produktionsprozesse. Im Hinblick auf die Verabreichung hängt die Sicherheit eines Darreichungssystems davon ab, ob es die bedarfsgerechte Ernährung eines Patienten bei minimaler Supplementierung, d. h. mit minimalen Manipulationen an der i.v. Infusionseinheit, gewährleisten kann.<sup>46</sup>

Für die intravenöse parenterale Ernährung stehen zwei Systeme zur Wahl: ein geschlossenes, gebrauchsfertiges System, das nicht entlüftet werden muss, damit die PE-Lösung in die i.v. Infusionsleitung fließen kann, und ein offenes System, das entlüftet werden muss und daher mit dem Risiko einhergeht, dass mit der eintretenden Luft Mikroorganismen in die PE-Lösung gelangen.<sup>47</sup> Unter sterilen Bedingungen industriell hergestellte PE-Produkte werden in MKB abgefüllt, die versiegelt und terminal sterilisiert werden. Solche MKB sind geschlossene Systeme, die vor der Infusion nicht entlüftet werden müssen, sodass keine potenziell kontaminierte Luft in das System gelangen kann. Da Studien gezeigt haben, dass geschlossene Systeme das Risiko für CLABSI signifikant reduzieren,<sup>48</sup> würde man annehmen, dass die in diesem Review untersuchten Studien Daten liefern, die dies belegen.

---

46 Mühlebach S, Franken C, Stanga Z and Working group for developing guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guideline on parenteral nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci*. 2009; 7: 1-8.

47 Mercaldi CJ, Lanes S, Bradt J. Comparative risk of bloodstream infection in hospitalized patients receiving intravenous medication by open, point-of-care, or closed delivery systems. Clinical Report. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013; 70(1): 957-965.

48 Maki DG, Rosenthal VD, Salomao R, Franzetti F, Rangel-Frausto MS. Impact of switching from an open to a close infusion system on rates of central-line associated blood stream infection: a meta-analysis of time-sequence cohort studies in 4 countries. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32(1): 50-58; Graves N, Barnett AG, Rosenthal VD. Open versus closed IV infusion systems: A state based model to predict risk of catheter associated bloodstream infections. *BMJ Open*. 2011; 1(2): 1-6. Rosenthal VE, Maki DG. Prospective study of the impact of open and closed infusion systems on rates of central venous catheter-associated bacteremia. *Am J Infect Control*. 2004; 32(3): 135-141.

Die mit der Verabreichung assoziierten Risiken eines Darreichungssystems steigen mit der Anzahl und Häufigkeit der Manipulationen am i.v. Infusionsset.<sup>49</sup> Diese hängen wiederum davon ab, inwieweit das System die bedarfsgerechte Ernährung des Patienten bei minimaler zusätzlicher Supplementierung gewährleistet. Die PE-Therapie versorgt den Patienten mit wichtigen Makronährstoffen (Kohlenhydraten (Dextrose) und Proteinen (Aminosäuren), Vitaminen, Spurenelementen, Elektrolyten und sterilem Wasser.<sup>50</sup> Stabile intravenöse Fettemulsionen (IVFE) ermöglichen Kombinationslösungen aus allen drei Makronährstoffen. 3-in-1- oder TPE-Lösungen enthalten alle Makronährstoffe; Lösungen mit zusätzlichen Mikronährstoffen (Vitaminen, Spurenelementen) und Elektrolyten müssen jedoch entweder über den Injektionsport am Beutel zugespritzt oder über die Y-Verbindung am i.v. Infusionsset separat infundiert werden. 2-in-1-Systeme enthalten Lösungen mit zwei wichtigen Makronährstoffen (Dextrose und Aminosäuren) und eventuell Elektrolyten. Lipide oder intravenöse Fettemulsionen sowie zusätzliche Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente müssen separat zugeführt werden (entweder über einen Injektionsport am MKB oder über die Y-Verbindung am Infusionsset).

Da bei 3-in-1-Systemen oder 3-KB keine zusätzlichen Makronährstofflösungen zugeführt werden müssen, haben sie einen Sicherheitsvorteil gegenüber 2-in-1-Systemen oder 2-KB. Die Sicherheitsdebatte im Zusammenhang mit 3-in-1- versus 2-in-1-Systemen befasste sich bisher primär mit der Problematik der Zuführung von IVFE, da diese einen guten Nährboden für das Bakterienwachstum bieten und damit das Risiko für eine mikrobielle Kontamination von 3-in-1-Lösungen erhöhen.<sup>51</sup> Die einzige klinische Studie, die im Zusammenhang mit

---

49 Didier ME, Fischer S, Maki DG, Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22(5): 291-296, 291.

50 Mühlebach S, Franken C, Stanga Z and Working group for developing guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guideline on parenteral nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009; 7: 1-8.

51 Didier ME, Fischer S, Maki DG, Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22(5): 291-296.

3-in-1-Systemen untersuchte, ob Infektionen mit der Zuspritzung oder zusätzlichen Infusion von Fettemulsionen assoziiert sind, stellte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten fest.<sup>52</sup>

Während 3-in-1-Systeme in Europa und vielen Ländern der Welt Standard sind, werden sie in den USA mit Skepsis betrachtet. Dabei spielen die nachstehenden Bedenken eine wesentliche Rolle: Stabilität der Fettemulsionen, pH-Verschiebungen infolge von Koaleszenz der IVFE, Calciumphosphat-Präzipitation und mögliche „Aufspaltung“. Entsprechend verwenden viele Einrichtungen in den USA 2-in-1-Systeme.<sup>53</sup> Dank verbesserter Rezepturen und einer optimierten Filtrierung gehören diese Probleme jedoch weitgehend der Vergangenheit an.<sup>54</sup> Konstante pH-Werte in TPE-Lösungen sind heute selbstverständlich und Calciumphosphat-Präzipitation lässt sich mithilfe eines Filters am 3-KB vermeiden. Eine mögliche „Aufspaltung“ der IVFE kann durch Filtrierung vermieden werden.<sup>55</sup>

Die verabreichungsbezogenen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten gegenüber COM-Rezepturen sind also der Tatsache geschuldet, dass sie geschlossene i.v. Infusionssysteme sind. 3-in-1-Lösungen erfordern nur eine Infusion, während bei 2-in-1-Lösungen zwei separate Infusionen (Makronährstofflösung plus IVFE) erforderlich sind. Damit scheinen 3-in-1-Systeme einen Sicherheitsvorteil zu haben. Tatsächlich kamen Turpin et al. (2014) zu dem Ergebnis, dass die Sicherheitsvorteile von MKB abnahmen, sobald Zuspritzungen vorgenommen wurden.<sup>56</sup>

---

52 D'Angio RG, Riechers KC, Gilsdorf RB, Constanstino JM. Effect of the mode of lipid administration on parenteral nutrition-related infections. *Ann Pharmacother.* 1992; 26(1):14-17.

53 Slattery E, Rumore MM, Douglas JS, Seres DS. 3-in-1 vs 2-in-1 parenteral nutrition in adults: a review. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(5): 631-635.

54 Ebd.

55 Ebd.

56 Turpin RS, Solem C, Pontes-Arruda A, Sanon M, et al. The impact of parenteral nutrition preparation on bloodstream infection risks and costs. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68: 953-958.

### 4.3 Risiken für die Entwicklung einer Blutbahninfektion

Die PE-Therapie ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer BSI assoziiert. Die Identifizierung und Quantifizierung von potenziell kritischen Ereignissen im Zusammenhang mit den sicherheitsbezogenen Parametern ist jedoch eine Herausforderung. Obgleich die meisten der bis zu diesem Punkt diskutierten Risiken (Herstellung, Compounding und Verabreichung) durch Kontamination bedingte Risiken sind, werden die meisten Infektionen im Rahmen einer PE-Therapie durch den intravenösen Katheter verursacht.<sup>57</sup> Wenn ein Patient über einen längeren Zeitraum intravenös ernährt wird, kann die Anzahl der Manipulationen an der Infusionseinheit einen kumulativen Effekt haben und die Wahrscheinlichkeit für eine extrinsische Kontamination und – mit steigender Konzentration – für die Entwicklung einer BSI erhöhen.<sup>58</sup> Grundsätzlich gilt, dass jede klinische Intervention, bei der ein intravenöser Zugang gelegt wird, mit einem Infektionsrisiko einhergeht. Das mit der intravenösen Infusion assoziierte Risiko hängt von der Nutzungsdauer des Infusionssets und der Häufigkeit der Manipulationen an der Infusionseinheit ab,<sup>59</sup> d. h., das Infektionsrisiko steigt mit der Nutzungsdauer und der Anzahl der Manipulationen an der Infusionseinheit.<sup>60</sup> Da i.v. Infusionssets regelmäßig ausgetauscht werden, hängen die sicherheitsbezogenen Vorteile eines bestimmten Darreichungssystems der PE primär von der Anzahl und Häufigkeit der Manipulationen an der Infusionseinheit ab, d. h. von der Anzahl der Zuspritzungen über den Injek-

---

57 Didier ME, Fischer S, Maki DG, Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22(5): 291-296, 291.

58 Slattery E, Rumore MM, Douglas JS, Seres DS. 3-in-1 vs 2-in-1 parental nutrition in adults: a review. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(5): 631-635

59 Didier ME, Fischer S, Maki DG, Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22(5): 291-296, 291.

60 „Increased manipulations during PN raise the risk of frequency of nosocomial infection“ Armstrong CW, Mayhall CG, Miller KB, et al. Prospective study of catheter replacement and other risk factors of infection of hyperalimentation catheters. *J Infect Dis.* 1986; 154(5): 808-816. Sitges-Serra A, Linares J, Perez JL, Jaurrieta E, Lorente L. A randomized trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1985; 9(3): 322-325.

tionsport am PE-Beutel oder der Anzahl der zusätzlichen Infusionen über die Y-Verbindung am Infusionsset.

Die am häufigsten berichteten PE-bedingten Infektionen sind katheterassoziierte Blutbahninfektionen.<sup>61</sup> Während Pflegebündel und eine gute Hygiene bewährte Methoden zur Senkung des BSI-Risikos sind,<sup>62</sup> stellen häufige Manipulationen an der Infusionseinheit nachweislich ein erhebliches BSI-Risiko dar.<sup>63</sup> Da jede Zuspritzung das Infektionsrisiko erhöht, besteht die Herausforderung darin, ein PE-Darreichungssystem zu entwickeln, das eine bedarfsgerechte TPE bei minimaler Supplementierung gewährleistet. Vermutlich würde ein solches System mehr Sicherheit bieten.

---

61 Snyderman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, Maika JA, Ellis CA. Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semi-quantitative methods. *Am J. Med.* 1982; 73: 695-699.

62 Green BA, Baptista RJ. Nursing assessment of 3-in-1 TPN admixture. *NITA.* 1985; 8(6): 530-532.

63 Slattery E, Rumore MM, Douglas JS, Seres DS. 3-in-1 vs 2-in-1 parenteral nutrition in adults: a review. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(5): 631-635.

---

---

## 5. Systematischer Literatur-Review

Nachdem in den vorstehenden Abschnitten die Merkmale von PE-Darreichungssystemen identifiziert wurden, die mit einem sicherheitsbezogenen Vorteil für den Patienten assoziiert sind, befasst sich dieser Teil der Arbeit nun mit den Ergebnissen der Literaturrecherche. Die nachstehend vorgestellten Vergleichsstudien untersuchten das BSI-Risiko bei erwachsenen PE-Patienten, die standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte erhielten, versus PE-Patienten, die COM-Rezepturen erhielten.

### 5.1 Prospektive, randomisierte klinische Studien

Die Literaturrecherche ergab drei prospektive, randomisierte klinische Studien zu diesem Thema. Pontes-Arruda et al. (2012:1) führten eine einzelne prospektive, randomisierte Studie durch, in die 403 erwachsene Patienten in drei Ländern einbezogen wurden.<sup>64</sup> Die Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt und erhielten entweder ein standardisiertes, industriell hergestelltes PE-Produkt (MKB-Gruppe) oder eine in der Krankenhaus-Apotheke oder von einem kommerziellen Compounding-Dienstleister hergestellte COM-Rezeptur (COM-Gruppe). Den Patienten wurden Blutproben entnommen und es wurden Kulturen angelegt, um die Häufigkeit der BSI- und CLABSI-Ereignisse zu dokumentieren. Die Patienten, die das standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkt erhielten, zeigten gegenüber den Patienten der COM-Gruppe eine signifikant niedrigere Inzidenz von BSI- (16,8 % vs. 22,5 %,  $p = 0,03$ ) und CLABSI-Ereignissen (10,3 % vs. 13,2 % pro 1.000 Kathetertage,  $p < 0,0001$ ).

---

64 Pontes-Arruda A, dos Santos MCFC, Martins LF, et. al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(5): 574-586.



Im Hinblick auf die sekundären Ergebnisse einschließlich Verweildauer (LOS) im Krankenhaus oder auf der Intensivstation (ICU) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen festgestellt.

Pounds et al. (2013) führten eine randomisierte klinische Studie an einem großen Lehrkrankenhaus in den USA durch. Ziel der Studie war der Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten mit in Krankenhaus-Apotheken hergestellten COM-Rezepturen.<sup>65</sup> Erwachsene Patienten, die auf einer Intensivstation, medizinischen oder chirurgischen Station behandelt wurden, wurden randomisiert zwei Gruppen (50/50) zugeteilt: die Patienten der Kontrollgruppe erhielten COM-Rezepturen, die Patienten der Behandlungsgruppe erhielten eine standardisierte, industriell hergestellte PE-Lösung mit einem standardisierten Elektrolytprofil via 2-KB. Der Kalorien-, Protein-, Kohlenhydrat- und Elektrolytgehalt der Rezepturen war identisch. Die COM-Rezepturen wurden manuell in der Krankenhaus-Apotheke hergestellt. Vitamine und Spurenelemente wurden nach Bedarf zugesetzt. Die Zufuhr von Lipiden erfolgte nach Bedarf über die Y-Verbindung am Infusionsset. Die Kontrollgruppe erhielt Fettemulsionen als sequentielle Infusion (Piggyback) über die Y-Verbindung. In der MKB-Gruppe (standardisiertes, industriell hergestelltes PE-Produkt) entwickelten 44 % der Patienten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen versus 24 % der Patienten in der COM-Gruppe.<sup>66</sup> In der Gruppe mit standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten waren die Infektionsraten in jeder der fünf wichtigsten berichteten Kategorien (bakterielle Infektion, Blutinfektion, Haut- und Weichgewebeeinfektion, schwere Sepsis und septischer Schock) niedriger als in der COM-Gruppe. Die Studie zeigt, dass in der Gruppe mit standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf-

---

65 Pounds T, Lovett A, Eng S, Iqbal K, Orija I, Chmielewski J. Evaluation of efficacy and safety of premixed parenteral nutrition versus customized parenteral nutrition in a large teaching hospital. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*. 2013; 1(2): 68-73.

66 Unerwünschte Ereignisse wurden unter Verwendung des ADR-Formulars (Adverse Drug Reaction Form) in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Berichterstattung des *Atlanta Medical Center* dokumentiert und gemeldet.

traten, und kommt zu dem Schluss, dass diese Produkte ebenso sicher und wirksam sind wie COM-Rezepturen, dabei aber im Vergleich kostengünstiger waren.

Yu et al. (2017) führten eine prospektive, multizentrische, randomisierte, einfach verblindete klinische Studie an postoperativen Patienten in fünf Krankenhäusern in China durch.<sup>67</sup> Das Ziel dieser Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit des Ernährungssupports und der klinischen Ergebnisse. Die Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt: die Kontrollgruppe erhielt in der Krankenhaus-Apotheke hergestellte COM-Rezepturen, während die Prüfgruppe das standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkt erhielt. Die Kalorienzufuhr und der Gehalt an Aminosäuren waren identisch. Die Tageszufuhrmengen an Makronährstoffen und Elektrolyten waren ebenfalls vergleichbar. Im Hinblick auf die Lipidfraktionen gab es hingegen Unterschiede. Die Prüfgruppe wurde in zwei gleich große Untergruppen eingeteilt: Eine Gruppe erhielt mittel- und langkettige Triglyceride (MCT und LCT) im Mischungsverhältnis 1:1, während die andere Gruppe nur LCT erhielt. Vitamine und Spurenelemente wurden direkt über den Port am Infusionsbeutel zugespritzt. Yu et al. fanden heraus, dass das standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkt mit kürzeren Herstellungszeiten einherging als die im Krankenhaus hergestellten COM-Rezepturen, im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Ernährungssupports jedoch mit COM-Rezepturen vergleichbar war.

### **5.1.1 Diskussion der prospektiven, randomisierten klinischen Studien**

Sowohl Pontes-Arruda et al. (2012:1) als auch Pounds et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Infektionsraten bei erwachsenen PE-Patienten, die standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte (MKB-Gruppe) erhielten, niedriger

---

67 Yu J, Guohao W, Tang Y, Ye Y, Zhang Z. Efficacy, safety, and preparation of standardized parenteral nutrition regimes: three-chamber bags vs compounded monobags – a prospective, multicentre, randomized, single-blind clinical trial. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(4): 545-551.

waren als bei Patienten, die COM-Rezepturen (COM-Gruppe) erhielten. Obgleich die Anzahl der Kathetertage und die In-situ-Verweildauer der zentralvenösen Katheter in der COM- und der MKB-Gruppe vergleichbar waren, stellten Pontes-Arruda et al. in der COM-Gruppe höhere Inzidenzraten für BSI und CLABSI fest. Die MKB-Gruppe, die in der Studie von Pounds et al. das standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkt erhielt, zeigte in den fünf wichtigsten berichteten Infektionskategorien gegenüber der COM-Gruppe niedrigere Infektionsraten. Yu et al. berichteten keine BSI-Ereignisse, weder in der Gruppe mit standardisiertem, industriell hergestelltem PE-Produkt noch in der COM-Gruppe.

Als mögliche Erklärungen für die höheren Infektionsraten in der COM-Gruppe verglichen mit der MKB-Gruppe führten Pontes-Arruda et al. (2012:1) Unterschiede in der Herstellung und in der Stabilität der PE-Nährlösungen sowie in der Anzahl der Manipulationen an der Infusionseinheit an. Die Autoren wiesen darauf hin, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte weniger Herstellungsschritte benötigen als COM-Rezepturen.<sup>68</sup> Diese Aussage ist korrekt, allerdings nur bei einem Vergleich von manuell hergestellten PE-Formulierungen relevant, da hier jede Rezeptur separat nach Verordnung hergestellt und abgefüllt wird, womit auch das Fehlerrisiko ansteigt. Da standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte zudem als sterile Lösungen in einem „geschlossenen“ System geliefert werden und ohne vorherige Entlüftung sofort verabreicht werden können, reduzieren sie das auf die Verabreichungsphase bezogene Kontaminationsrisiko. Wie die Autoren der Studie anmerken, sind offene intravenöse Infusionssysteme mit höheren Infektionsraten assoziiert als

---

68 Siehe Pontes-Arruda A, dos Santos MCFC, Martins LF, et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(5): 574–586, 575, vgl. Menne R, Adolph M, Brock E, Schneider H, Senkal M. Cost analysis of parenteral nutrition regimes in the intensive care unit: three-compartment bag systems vs multibottle systems. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32(6): 606–612.

69 Ebd., 581, vgl. Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW, Lajeunesse JD. Using medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk- level compounding. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62: 285–288. Siehe auch: Mühlebach S, Franken C, Stanga Z and Working group for developing guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guideline on parenteral nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009; 7: 1–8.

geschlossene i.v. Infusionssysteme.<sup>69</sup> Die Vermutung, dass die höheren BSI-Raten in der Gruppe mit individuell hergestellten COM-Rezepturen der unzureichenden Stabilität der PE-Rezepturen geschuldet sind, kann zutreffen, allerdings ließ sich nicht feststellen, inwieweit das Compounding zu den höheren BSI-Raten beigetragen hat. Die Studie umfasst drei Krankenhäuser in drei lateinamerikanischen Ländern, die sowohl Krankenhaus-Apotheken als auch kommerzielle Compounding-Dienstleister mit der Herstellung der PE-Lösungen beauftragt hatten. Die Autoren konnten nicht durchgängig feststellen, welche COM-Rezepturen von einer Krankenhaus-Apotheke und welche von einem kommerziellen Compounding-Dienstleister geliefert wurden, ebenso wenig konnten Patienten einer bestimmten Krankenhaus-Apotheke oder einem bestimmten Dienstleister zugeordnet werden. Vor dem Hintergrund der höheren BSI-Rate in der COM-Gruppe bei einer vergleichbaren Rate für katheter-assoziierte Infektionen in der MKB- und COM-Gruppe ist anzunehmen, dass ein gewisser prozentualer Anteil der Infektionen der Studienkohorte geschuldet ist. Kritisch kranke Patienten haben aufgrund ihres bereits geschwächten Immunsystems ein erhöhtes Infektionsrisiko. Darüber hinaus weisen kritisch kranke PE-Patienten in der Regel einen höheren Krankheitsschweregrad auf als kritisch kranke Patienten, die keine PE benötigen.<sup>70</sup> Die Autoren räumten ein, dass es ihnen nicht möglich war, die spezifischen Ursachen für die erhöhten BSI/CLABSI-Raten in den MKB- und COM-Gruppen zu identifizieren, und empfahlen weiterführende Studien. Wir stimmen dem zu und stellen fest: Die Dokumentation der Parameter, welche möglicherweise zu erhöhten Infektionsraten führen (Manipulationen an der Infusionseinheit, Anzahl und Häufigkeit der Zuspitzungen und i.v. Infusionen etc.), eine verbesserte Protokollierung und Rückverfolgbarkeit (welche Patienten erhielten ihre COM-Rezepturen von einer Krankenhaus-Apotheke, welche von einem externen Dienstleister?) sowie die Dokumentation der in den verschiedenen Compounding-Einrichtungen geltenden Qualitätsstandards hätten sich positiv auf das Design der Studie aus-

---

70 Vgl. Pontes-Arruda A, dos Santos MCFC, Martins LF, et. al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(5): 574-586, 580.

gewirkt. Dennoch unterstützen die Ergebnisse der Studie die Aussage, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte gegenüber COM-Rezepturen mit einer niedrigeren BSI-Inzidenzrate assoziiert sind.

Pounds et al. stellten fest, dass Patienten, die standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte erhielten, seltener unerwünschte Arzneimittelreaktionen und Stoffwechselstörungen erlitten als Patienten, die COM-Rezepturen erhielten.<sup>71</sup> Im Hinblick auf eine Analyse der Compounding-Risiken ist jedoch nicht klar, ob die COM-Rezepturen im Krankenhaus oder von einem externen kommerziellen Dienstleister hergestellt wurden. Diese Information wäre nützlich gewesen, da es in den USA etwa 7.500 Compounding-Dienstleister gibt, von denen jedoch nur 3.000 auch sterile Arzneimittel herstellen.<sup>72</sup> Inwieweit die Infusionslösungen an den relativen Infektionsraten in den zwei Gruppen beteiligt waren, ist ebenfalls unklar,<sup>73</sup> wie auch die Ätiologie der auf die fünf berichteten Infektionskategorien bezogenen unerwünschten Ereignisse. Die Beurteilung der Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten im Vergleich zu COM-Rezepturen kam zu signifikanten Ergebnissen im Hinblick auf die Infektionsraten in den unterschiedlichen Infektionskategorien. Die Studie hätte jedoch mehr Aussagekraft, wenn die Autoren die besonderen Merkmale der zwei Darreichungssysteme identifiziert hätten, die wahrscheinlich mit diesen Ergebnissen korrelieren. Eine weitere Einschränkung besteht in der begrenzten Stichprobengröße der Studie (n = 100, 1:1), die es nicht zulässt, die Ergebnisse auf alle kritisch kranken Patienten, die eine PE erhalten, hochzurechnen.

Yu et al. stellten fest, dass die Herstellungs- und Vorbereitungszeit für standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte (Prüfgruppe) signifikant kürzer

---

71 Pounds T, Lovett A, Eng S, Iqbal K, Orija I, Chmielewski J. Evaluation of efficacy and safety of premixed parenteral nutrition versus customized parenteral nutrition in a large teaching hospital. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*. 2013; 1(2): 68-73, 72.

72 Staes C, Jacobs J, Mayer J, Allen J. Description of outbreaks of health-care-associated infections related to compounding pharmacies, 2000-12. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013; 70(1): 1301-1312.

73 Hierzu merkt Pearson an: „...piggypack systems... may pose a risk of contamination of the intravascular fluid if the needle entering the rubber membrane of the injection port partially is exposed to air or comes into direct contact with the tape used to fix the needle to the port.“ Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control*. 1996; 24: 462-293, 269.

war als in der Gruppe mit COM-Rezepturen (Kontrollgruppe). Bezüglich der Effektivität des Ernährungssupports wurden zwischen den zwei Gruppen jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei der Analyse der unerwünschten klinischen Ereignisse kamen Yu et al. bezogen auf die LOS und die Mortalität nach 30 Tagen in beiden Gruppen zu vergleichbaren Ergebnissen. Auffällig ist, dass in keiner der Gruppen BSI-Fälle als unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet wurden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die potenziellen sicherheitsbezogenen Vorteile für eine Verwendung von standardisierten PE-Produkten sprechen.<sup>74</sup> Diese Schlussfolgerung war jedoch nicht das Ergebnis der eigenen Studie, sondern beruht vielmehr auf den Ergebnissen vorangegangener Studien.<sup>75</sup> Es ist anzunehmen, dass dies der von Yu et al. untersuchten Patientenpopulation geschuldet ist: postoperative Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Tagen parenteral ernährt wurden. Die Dauer der PE-Therapie ist ein Risikofaktor für Infektionen. In dieser Studie betrug die mittlere LOS in der Kontroll- und der Prüfgruppe neun Tage und entsprach damit der typischen PE-Dauer für diese Patientenpopulation (7–10 Tage). Bezüglich der Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten im Hinblick auf eine Verringerung des BSI-Risikos bei erwachsenen PE-Patienten decken sich die Ergebnisse der Studie von Yu et al. nicht mit denen der anderen Studien in diesem Review. Yu et al. nehmen diese Diskrepanz zwar zur Kenntnis, liefern jedoch keine Erklärung.<sup>76</sup> Ein Grund für ihre Ergebnisse könnte sein, dass in diese Studie nur normalgewichtige Patienten und keine infolge von Mangelernährung untergewichtigen Patienten einbezogen waren.<sup>77</sup>

---

74 Yu J, Guohao W, Tang Y, Ye Y, Zhang Z. Efficacy, safety, and preparation of standardized parenteral nutrition regimes: three-chamber bags vs compounded monobags – a prospective, multicentre, randomized, single-blind clinical trial. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(4): 545-551, 551.

75 Ebd. zit. Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, Turpin R, Liu FX, Mercaldi, C. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? *Clin Nutr*. 2012; 31(5): 728-734; und Turpin RS, Canada T, Rosenthal VD et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States, a retrospective, large database analysis. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(2): 169-176.

76 Kirby D. Improving Outcomes with parenteral nutrition. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 8(1): 39-41.

77 Für die asiatische Bevölkerungsgruppe, 57,7 kg. Yu J, Guohao W, Tang Y, Ye Y, Zhang Z. Efficacy, safety, and preparation of standardized parenteral nutrition regimes: three-chamber bags vs compounded monobags – a prospective, multicentre, randomized, single-blind clinical trial. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(4): 545-551, 550.

Die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten klinischen Studien zusammengefasst: Sowohl Pontes-Arruda et al. (2012:1) als auch Pounds et al. kamen zu dem Ergebnis, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte mit geringeren Infektionsraten assoziiert sind als individuelle COM-Rezepturen. Keine der Studien konnte jedoch nachweisen, welche Sicherheitsmerkmale hierfür verantwortlich waren, oder identifizieren, in welcher Phase der PE (Herstellung/Compounding/Verabreichung) das Risiko für Infektionen bei Patienten, die parenterale COM-Rezepturen erhielten, am höchsten/niedrigsten war. Yu et al. berichteten für standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte eine signifikant kürzere Herstellungszeit versus COM-Rezepturen, stellten im Hinblick auf die sekundären (klinischen) Ergebnisse jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fest.

## 5.2 Retrospektive Datenbank-Untersuchungen

Die zweite Gruppe der in diesen Review einbezogenen Studien sind retrospektive Datenbank-Studien. Zwei Studien zeigen erhebliche Überlappungen bezüglich der Parameter Datenquelle, Daten, Zeitrahmen, Forschungsgruppe und Land (USA). Die übrigen drei Studien unterscheiden sich von den ersten beiden entweder im Hinblick auf Datenquelle, Daten, Zeitrahmen oder Land. Die in den USA durchgeführten Studien zeigen wiederum erhebliche Überlappungen in Bezug auf die Mitglieder der Forschungsgruppe.

Pontes-Arruda et al. (2012:2) verwendeten die klinischen Daten von ambulanten Patienten aus der „Premier Perspective“-Datenbank (2005–2007), um die mit BSI assoziierten Risiken bei kritisch kranken erwachsenen Patienten zu analysieren.<sup>78</sup> Die Patienten hatten entweder ein standardisiertes, industriell hergestelltes PE-Produkt oder COM-Rezepturen erhalten, die in der Krankenhaus-Apotheke oder von einem externen kommerziellen Dienstleister herge-

---

78 Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, Turpin, R, Liu FX, Mercaldi, C. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? *Clin Nutr.* 2012; 31(5): 728-734.

stellt worden waren. Blutbahninfektionen wurden anhand von positiven Blutkulturen nachgewiesen. In der Gruppe, die das standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkt erhalten hatte, lag die berichtete BSI-Inzidenzrate bei 21,9 % versus 29,2 % in der Gruppe mit COM-Rezeptur ( $p < 0,0001$ ). Im Vergleich mit den Patienten, die eine COM-Rezeptur erhalten hatten, war die Wahrscheinlichkeit, eine BSI zu entwickeln, bei den Patienten mit einem standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkt signifikant niedrigerer (bereinigte Inzidenzrate 29,2 % vs. 24,9 %; Odds Ratio 1,29; Konfidenzintervall 95 % = 1,06–1,59). Auch im Hinblick auf die sekundären Ergebnisse zeigten sich zwischen den zwei Gruppen Unterschiede: Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war in der Gruppe mit dem standardisierten, industriell hergestellten Produkt mit 19,4 Tagen kürzer als in der COM-Gruppe (22,6 Tage,  $p < 0,001$ ), ebenso die mediane LOS auf der Intensivstation (9,1 Tage vs. 11,3 Tage,  $p < 0,001$ ).

Turpin et al. (2012) untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die klinischen Ergebnisse anhand von Krankendaten aus der „Premier Perspective“-Datenbank (2005–2007) und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen.<sup>79</sup> Die Studie verglich die BSI-Raten von allen erwachsenen Patienten in der Datenbank, die eine PE-Therapie erhalten hatten. Ein BSI-Ereignis war definiert als das Auftreten einer Sepsis, schweren Sepsis oder Bakteriämie gemäß ICD-9. Verglichen wurden Patienten, die ein standardisiertes, industriell hergestelltes PE-Produkt erhalten hatten, versus Patienten, die COM-Rezepturen erhalten hatten. Die Patienten in der COM-Gruppe hatten ihre COM-Rezepturen entweder von einer Krankenhaus-Apotheke oder von einem kommerziellen Dienstleister erhalten. In der COM-Untergruppe Hospital Compounded Parental Nutrition (HCPN) kamen die COM-Rezepturen ausschließlich aus einer Krankenhaus-Apotheke. Die beobachteten und bereinigten BSI-Raten deuteten darauf hin, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte mit weniger Infektionen assoziiert

---

79 Turpin RS, Canada T, Rosenthal VD et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States, a retrospective, large database analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(2): 169-176.



waren als COM-Rezepturen aus einer Krankenhaus-Apotheke (beobachtete Raten 17,5 % vs. 26,0 %, bereinigte Raten 19,6 % vs. 26,6 %, jeweils  $p < 0,001$ ). Entsprechend war das Risiko, eine BSI zu entwickeln, in der Gruppe mit Patienten, die standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte erhalten hatten, signifikant niedriger als in der COM-Gruppe, insbesondere bezogen auf die COM-Untergruppe HCPN aus Krankenhaus-Apotheken (beobachtete Raten 17,5 % vs. 38,0 %, bereinigte Raten 17,5 % vs. 30,9 %,  $p < 0,001$ ).

Turpin et al. (2014) führten eine retrospektive Studie von Krankenakten zur Beurteilung des BSI-Risikos und der damit assoziierten Kosten der parenteralen Ernährung in Deutschland durch.<sup>80</sup> Der Schwerpunkt der Studie lag auf dem Einfluss von Darreichungssystemen der PE auf das BSI-Risiko. Die Prüfärzte wurden randomisiert aus einer deutschen Krankenhaus-Datenbank ausgewählt und repräsentierten verschiedenste Fachgebiete. Sie berichteten über erwachsene Patienten, die eine TPE-Lösung (3-in-1-System) via 3-KB erhalten hatten versus Patienten, die eine COM-Rezeptur via Monobeutel- oder Flaschensystem (Single Bottle, SB) erhalten hatten. Die Patienten mit TPE-Lösung (MKB-Gruppe) wurden in zwei Untergruppen eingeteilt: Eine Gruppe mit Supplementierung auf Station unter nicht keimfreien Bedingungen (MKB plus Supplementierung auf Station) und eine Gruppe ohne Supplementierung bzw. mit zusätzlicher Zufuhr einer Lösung, die in der Krankenhaus-Apotheke hergestellt worden war (MKB ohne Supplementierung). Die primäre Prüfkohorte war die Patientengruppe mit 3-in-1-Makronährstofflösung (TPE) via MKB ohne Supplementierung. Nach Bereinigung um die bedingte Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die TPE-Lösung ohne Supplementierung erhält, war die SB-Gruppe gegenüber der MKB-Gruppe ohne Supplementierung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine BSI assoziiert: Hazard Ratio (HR) 2,53 (1,66 – 3,86; 95 % Konfidenzintervall (KI)). Die Supplementierung der TPE-Lösung im MKB auf Station erhöhte das BSI-Risiko für die Gesamtkohorte und für die Untergruppen. Entsprechend zeigte sich bei den Gruppen, die eine

---

80 Turpin RS, Solem C, Pontes-Arruda A, Sanon M, et al. The impact of parenteral nutrition preparation on bloodstream infection risks and costs. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68: 953-958.

COM-Rezeptur via Monobeutel- oder Mehrflaschensystem erhalten hatten, gegenüber der MKB-Untergruppe ohne Supplementierung auf Station ein erhöhtes BSI-Risiko. Die TPE im MKB mit Supplementierung durch Zuspritzung auf Station war jedoch mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine BSI assoziiert (HR = 1,87; 95 % KI = 1,18 - 2,97).

Die retrospektive Beobachtungsstudie von Magee et al. (2014)<sup>81</sup> untersuchte die klinischen Ergebnisse von kritisch kranken erwachsenen Patienten anhand von Daten aus der Datenbank „Premier Perspective“, Zeitraum 1. Januar 2010 bis 30. Juni 2011. Die Studie analysierte die Kosten und die LOS im Krankenhaus sowie die Infektionsraten. Patienten, die ein standardisiertes, industriell hergestelltes Produkt (MKB-Gruppe) oder eine COM-Rezeptur (COM-Gruppe) erhalten hatten, wurden anhand der Produktcodes identifiziert. Primäre Ergebnisse der Studie waren die LOS und die Gesamtkosten. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Infektionen einschließlich BSI. In der MKB-Gruppe waren die nicht bereinigten BSI-Raten niedriger als in der COM-Gruppe, statistisch aber vergleichbar (Infektion: BSI: 1,7 % vs. 2,1 %  $p < 0,255$ ).

### 5.2.1 Diskussion der retrospektiven Datenbank-Untersuchungen

Abgesehen von einer Ausnahme stimmten die untersuchten Datenbank-Studien darin überein, dass die BSI-Raten bei Patienten mit einem standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkt niedriger waren als bei Patienten mit einer COM-Rezeptur. Die meisten Studien konnten jedoch nicht identifizieren, welche Patienten ihre COM-Rezepturen aus einer Krankenhaus-Apotheke oder von einem kommerziellen Compounding-Dienstleister erhalten hatten (Pontes-Arruda et al. 2012:2; Magee et al. 2014; Turpin et al. 2012), oder konnten nur einige wenige Fälle identifizieren (Turpin et al. 2014). Während alle USA-basierten Studien sich auf die „Premier Perspective“-Datenbank stützten und

---

81 Magee G, Zaloga GP, Turpin RS, Sanon M. A retrospective, observational study of patient outcomes for critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Value Health*. 2014; 328-333.

die BSI-Ereignisse anhand der angegebenen Codes gemäß ICD-9-Klassifikation identifizierten, identifizierten Pontes-Arruda et al. BSI-Ereignisse anhand der ICD-9-Codes und der Verordnung eines Antibiotikums, während Turpin et al. ausschließlich die ICD-9-Codes heranzogen und Magee et al. (2014) eine aktualisierte Klassifikation verwendeten, die sich von der von Turpin et al. (2012) und Pontes-Arruda et al. (2012:2) verwendeten unterschied. Selbst in den Fällen, in denen ein BSI-Ereignis anhand der angegebenen ICD-9-Codes und der Verordnung eines i.v. Antibiotikums identifiziert wurde, wurde das Ereignis nicht mithilfe der Krankenakten verifiziert. Letztlich wird die Verwendung der ICD-9-Codes zur Feststellung der Infektionsraten kontrovers diskutiert, da sie für die Identifizierung von durch zentralvenöse Katheter bedingte Infektionen (CVC-Infektionen) als nicht geeignet gelten.<sup>82</sup>

Die wichtigste Erkenntnis von Turpin et al. (2014) bestand darin, dass die zusätzliche Zufuhr von manuell hergestellten COM-Rezepturen das BSI-Risiko signifikant erhöhte, selbst bei Patienten, die eine Gesamtnährlösung erhielten. Das heißt, dass die sicherheitsbezogenen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten mit jeder Supplementierung auf Station signifikant abnehmen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Zufuhr von unter unsterilen Bedingungen manuell hergestellten und verabreichten supplementierenden Lösungen die sicherheitsbezogenen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten signifikant beeinträchtigt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in diesen Review einbezogenen Studien.

---

82 Tukey MH, Borzecki AM, Wiener RS. Validity of ICD-9 codes for the identification of complications related to central venous catheterization. *Am J Med Qual.* 2015; 30(1): 52-57. Vgl. Mercaldi CJ, Reynolds MW, Turpin RS. Methods to identify and compare parenteral nutrition administered from hospital-compounded and premixed multichamber bags in a retrospective hospital claims database. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(3): 330-336, die versuchen, die Verwendung der „Premier Perspective“-Datenbank zum Vergleich von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten im MKB versus COM-Lösungen zu rechtfertigen, um die Ergebnisse von Turpin RS, Canada T, Rosenthal VD et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States, a retrospective, large database analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(2): 169-176, zu unterstützen.

Hauptautor, Jahr	Pontes-Arruda, 2012:01:00	Pounds, 2013	Yu, 2017	Turpin, 2012	Pontes-Arruda, 2012:02:00	Magee, 2014	Turpin, 2014
Studiendesign	Prospektive, randomisierte klinische Studie (n = 406)	Prospektive, randomisierte klinische Studie (n = 100)	Prospektive, einfach verblindete klinische Studie (n = 240)	Retrospektive Datenbankstudie mit Propensity-Score-Matching, (n = 68.984)	Retrospektive Datenbankstudie mit Propensity-Score-Matching (n=15.328)	Retrospektive Datenbankstudie mit Propensity-Score-Matching (n = 7.118)	Retrospektive Datenbankstudie mit Propensity-Score-Matching (n = 1.995)
Literatur	J Parenteral and Enteral Nutrition 36(5): 574-586	European Journal of Clinical Nutrition 68: 953-958	Nutrition in Clinical Practice XX(X): 1-7	J Parenteral and Enteral Nutrition 36(2), 169-176	Clinical Nutrition 31: 728-734	Value in health 17: 328-393	Advances in Pharmacology and Pharmacy 1(2): 68-73
Ziel	BSI, Energie- und Nährstoffaufnahme	Sicherheit, Effektivität des Ernährungssupports	Effektivität und Sicherheit	BSI	BSI ICU LOS	Kosten und LOS	BSI und Kosten
Studienkohorte	Kritisch krank, Intensivstation, Ausschluss verzerrender Diagnosen bei Aufnahme	ICU/chirurg. Behandlung	Postoperative PE nach offener Abdominalchirurgie	Alle erwachsenen, stationär behandelten Patienten der "Premier Perspective"-Datenbank, die zwischen 2005 und 2007 eine PE erhielten	Alle erwachsenen, kritisch kranken Patienten der "Premier Perspective"-Datenbank, die zwischen 2005 und 2007 eine PE erhielten	Kritisch kranke Patienten der "Premier Perspective"-Datenbank, die zwischen dem 1. Januar 2010 und dem 30. Juni 2011 eine PE erhielten	Alle Patienten, die zwischen Oktober 2009 und April 2011 stationär behandelt wurden und eine PE erhielten
Länder	Brasilien, Guatemala, Argentinien	USA	China	USA	USA	USA	Deutschland
Prüfzentren	3	1	5	181	181	145	39
Ergebnisse	Signifikant niedrigere BSI- und CLABSI-Raten mit MKB versus COM, vergleichbare Effektivität des Ernährungssupports, i.v. Fettemulsion insignifikant	Mit MKB niedrigere Infektionsraten in den fünf wichtigsten berichteten Infektionskategorien; Effektivität des Ernährungssupports und Kosten vergleichbar	Mit MKB reduzierte Herstellungszeit, Effektivität des Ernährungssupports und Sicherheit vergleichbar	Mit MKB signifikant niedrigere beobachtete und bereinigte Wahrscheinlichkeit für eine BSI vs. COM	Mit MKB signifikant niedrigere beobachtete und bereinigte Wahrscheinlichkeit für eine BSI vs. COM	Mit MKB kürzere LOS, reduzierte Kosten, niedrigere BSI- und andere Infektionsraten	Signifikant reduzierte BSI mit MKB (versus Flaschen oder COM); höchste BSI-Raten bei 3-KB mit Suppl.
Prüf- und Kontrollgruppen	3-KB (n = 202) Kontrollgruppen: COM (n = 204)	2-KB (n = 50) Kontrollgruppen: COM (n = 50)	3-KB (n = 121) Kontrollgruppen: COM (n = 119)	MKB (n = 4.669) Kontrollgruppen: COM (n = 64.315)	MKB (n = 818) Kontrollgruppen: COM (n = 14510)	2-KB (n = 3.559) Kontrollgruppen: COM (n = 3.559)	3-KB ohne Supplement (n = 550) Kontrollgruppen: 3-KB mit Suppl. (n = 266) SB (n = 595) COM (n = 584)
Subgruppen				HCOM (n = 978)	HCOM (n = 286)		
Compounding	Comp.-Dienstleister (n = 3)	Khs.-Apotheke (n = 1)	Khs.-Apotheke (n = 5)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Compounding Qualitätsstandards	Steril	Manuell	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
MKB enthält Fett	Ja	Nein	Ja	Nicht bekannt	Nicht angegeben	Nein	Ja
Fettemulsion	MKB: Olivenöl COM: 50 % Olivenöl, 50 % MCT + LCT	----	LCT + MCT	Nicht bekannt	Nicht bekannt	----	Nicht bekannt
MKB enthält Elektrolyte	Nein	Ja	Ja	Nicht bekannt	Nicht angegeben	Nicht bekannt	Nicht angegeben
Anzahl zusätzlicher Infusionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Katheter	Zentralvenös	Zentralvenös	Zentral- oder periphervenös	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Zentralvenös 83 %; periphervenös 17 %
BSI-Marker	Blutkultur	Blutkultur	Nicht angegeben	ICD-9-Codes	ICD-9-Codes + Antibiotikum	ICD-9-Codes + Antibiotikum	Diagnose, vermutlich Blutkultur

Tabelle 1: Studien zu standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten (MKB-Gruppen) versus COM-Rezepturen (COM-Gruppen)

## 5.2.2 Schlussfolgerung

Mit einer Ausnahme von Yu et al. kamen alle untersuchten Studien zu dem Schluss, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte mit einer niedrigeren BSI-Inzidenz oder einem niedrigeren BSI-Risiko assoziiert sind als COM-Rezepturen, und zwar unabhängig davon, ob die COM-Rezeptur in einer Krankenhaus-Apotheke oder von einem externen industriellen Dienstleister hergestellt wurde.

Unabhängig von ihren Ergebnissen lag eine wesentliche Einschränkung der untersuchten Studien darin, dass sie diejenigen Merkmale von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten nicht identifizierten und quantifizierten, die mit einer niedrigeren BSI-Inzidenz oder einem reduzierten BSI-Risiko assoziiert sind. Hätten diese Studien den Einfluss dieser Merkmale auf die Sicherheitsvorteile von MKB-Systemen in den verschiedenen Phasen der PE identifiziert, wäre eine realitätsgerechtere Analyse und Beurteilung der BSI-Risiken möglich gewesen.

Retrospektive Datenbank-Studien sind nicht in der Lage, Kausalzusammenhänge zwischen PE-Darreichungsmethoden und Infektionsraten herzustellen.<sup>83</sup> Leider trifft dies auch auf die hier untersuchten randomisierten klinischen Studien zu, da sie es versäumten, die relevanten Parameter zu identifizieren, um ihre Ergebnisse zu unterstützen. Das Design künftiger Studien, ob prospektive klinische Studien oder retrospektive Datenbank-Studien, sollte darauf ausgelegt sein, die potenziellen Ätiologien zu erforschen.<sup>84</sup> In diesem Sinne stimmt der Review mit den Empfehlungen der A.S.P.E.N Klinischen Leitlinie von 2014 überein.

---

83 Vgl. Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, Turpin, R, Liu FX, Mercaldi, C. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? *Clin Nutr.* 2012; 31(5): 728-734, 732.

84 Ebd.

---

In einem Literatur-Review zu diesem Thema schreiben Alfonso et al. (2016),<sup>85</sup> dass weder die Unterschiede in der Sicherheit von 3-KB und 2-KB noch die Implikationen der Schlussfolgerung von Turpin et al. (2014), dass jede zusätzliche Zufuhr von Nährlösungen die sicherheitsbezogenen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten beeinträchtigt, bis dato in der Literatur adäquat untersucht wurden. Dieser Review kommt aufgrund seiner Analyse zu dem Schluss, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte im Hinblick auf die Senkung der BSI-Inzidenz oder des BSI-Risikos gegenüber COM-Rezepturen einen Sicherheitsvorteil bieten. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sie, insoweit Zuspritzungen oder zusätzliche Infusionen erforderlich sind, weniger sicher sind, als sie sein könnten. Im Idealfall kann ein standardisiertes PE-Produkt die bedarfsgerechte Ernährung eines Patienten ohne weitere Supplementierung durch Zuspritzung oder zusätzliche Infusion sichern.

---

85 Alfonso JE, Berlana D, Ukleja, Boullata J. Clinical, ergonomic and economic outcomes with multichamber bags compared with (hospital) pharmacy compounded bags and multibottle systems: a systematic literature review. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016; XX(X): 1-6.

---

---

## 6. Ausblick

Wie dieser Review gezeigt hat, lassen sich die unterschiedlichen MKB-Systeme nicht ohne Weiteres vergleichen. Das mit einem Darreichungssystem assoziierte Sicherheitsrisiko hängt weitestgehend von der Nutzungsdauer des Infusionssets und der Häufigkeit der Manipulationen an der Infusionseinheit ab. Da Nährstoffe, die nicht im Infusionsbeutel enthalten sind, entweder über einen Injektionsport am Beutel zugespritzt oder über die Y-Verbindung am i.v. Infusionsset infundiert werden müssen, kann mit einem 3-in-1-System gegenüber einem 2-in-1-System bei Zufuhr der gleichen Makronährstoffe eine Zuspritzung bzw. eine zusätzliche Infusion eingespart werden. Da Manipulationen an der Infusionseinheit mit BSI assoziiert sind, könnte man davon ausgehen, dass 3-KB ein höheres Maß an Sicherheit bieten als 2-KB.<sup>86</sup> Allerdings können standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte den Energie- und Nährstoffbedarf zwar von vielen, jedoch nicht von allen PE-Patienten decken.<sup>87</sup> Individuell hergestellte COM-Rezepturen können einigen PE-Patienten möglicherweise einen besseren Ernährungssupport bieten, gelten jedoch als weniger sicher. Hier scheint ein Kompromiss zwischen Sicherheit und Effektivität unumgänglich.

Um diese Annahme zu testen, könnte man eine Vergleichsuntersuchung durchführen, um die Sicherheit von 2-KB-Systemen, die eine zusätzliche i.v. Infusion für die Zufuhr der nötigen Makronährstoffe erfordern, versus 3-KB-Systemen mit TPE-Lösung zu prüfen. Bis dato wurden jedoch nur wenige Vergleichsstudien zu diesem Thema durchgeführt und die A.S.P.E.N. Klinische Leitlinie von 2014 empfiehlt die Durchführung weiterer Studien zu diesem Thema.<sup>88</sup>

---

86 Gervasio, J. Total nutrient admixtures (3-in-1): pros and cons for adults. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30(3): 331-335, 332.

87 Daher die Unterscheidung zwischen „standardisierten“ und „individuell hergestellten“ PE-Lösungen. Vgl. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448.

88 Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labelling, and dispensing. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(3): 334-377.



## 6.1 Innovation

Technische und medizinische Innovationen haben gezeigt, dass Verbesserungen der Wirksamkeit und Effektivität zu einer verbesserten Sicherheit führen können. Sicherheits- und Wirtschaftlichkeitsbedenken werden in der Zukunft radikale Veränderungen im Bereich der Darreichungssysteme und Verabreichungsverfahren herbeiführen. Da Verordnungen und Bestellungen in zunehmendem Maße elektronisch an die Compounding-Dienstleister versendet werden, wird die Prozessautomatisierung bei der Verordnung, Bestellung, Bestellüberprüfung etc. weiter voranschreiten und das Risiko für menschliche Fehler<sup>89</sup> weiter reduzieren.

Es ist zu erwarten, dass Verbesserungen bezüglich der Stabilität und Kompatibilität von PE-Lösungen, insbesondere von Lipidemulsionen, zu einer Senkung der BSI-Raten führen werden. Dekontaminierungs- und Desinfektionsverfahren werden die Sicherheit von intravenösen Kathetern und die Sicherheit für Langzeit-CVC-Patienten weiter verbessern. Implantierbare Katheter werden die mit dem Austauschen von i.v. Kathetern assoziierten Risiken erheblich reduzieren. Der Schlüssel zur Senkung des Infektionsrisikos unter einer PE-Therapie liegt darin, die erforderlichen Manipulationen an der Infusionseinheit zu reduzieren.

Bisher wurden MKB von Wissenschaftlern hauptsächlich als Behälter für PE-Lösungen angesehen, deren Hauptfunktion darin besteht, die Stabilität der PE-Lösung aufrechtzuerhalten. Dies wird dadurch erreicht, dass die einzelnen Lösungen in die separaten Kammern des Beutels gefüllt und erst unmittelbar vor der Verabreichung vermischt werden. Die Frage, wie die Designmerkmale eines Darreichungssystems der PE zur Sicherheit des Patienten beitragen könnten, wurde daher bisher weitgehend ignoriert. Einschränkungen der industriell hergestellten Alternativen sind möglicherweise der Grund hierfür. Standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte werden aktuell entweder im 3-KB oder im 2-KB bereitgestellt. Kürzlich hat jedoch das deutsche Unternehmen

---

89 Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(5): 441-448.

Eurozyto GmbH eine neue Produktlinie mit 7-, 8- und 9-Kammerbeuteln für TPE-Lösungen entwickelt.<sup>90</sup> Es lohnt sich, die Merkmale dieses neuen PE-Produkts mit den existierenden MKB-Systemen zu vergleichen. Wenn ein 3-KB gegenüber einem 2-KB dank der zusätzlichen Kammer dazu beiträgt, die Manipulationen an der Infusionseinheit um eine Zuspritzung oder Infusion zu reduzieren, dann könnte ein 9-KB solche Manipulationen um mindestens sechs Zuspritzungen oder Infusionen reduzieren. Wenn ein Patient neun separate Nährstofflösungen benötigt, errechnet sich das Risiko, das mit der Verabreichung dieser Lösungen via 3-KB assoziiert ist, aus dem mit der Infusion einer 3-in-1-Makronährstofflösung assoziierten Risiko plus dem Risiko, das mit der Infusion der sechs weiteren Lösungen assoziiert ist.<sup>91</sup> Der 9-KB von Eurozyto wurde als ein Darreichungssystem für TPE-Lösungen entwickelt, das die Notwendigkeit von zusätzlichen Nährstoffinfusionen oder Injektionen vollständig eliminiert. Ein Vergleichstest der 7- oder 9-Kammerbeutel von Eurozyto versus andere kommerzielle 3- und 2-KB könnte zeigen, ob weniger Infusionen und damit weniger Manipulationen an der Infusionseinheit tatsächlich dazu beitragen, die BSI-Inzidenz oder das BSI-Risiko bei PE-Patienten zu reduzieren.

## 6.2 Technische Beschreibung der Mehrkammerbeutel von Eurozyto

Bei industriell hergestellten Mehrkammerbeuteln wird eine sterile parenterale Nährlösung in einem automatisierten Verfahren in den Beutel gefüllt, der anschließend in Übereinstimmung mit der CGMP versiegelt und terminal sterilisiert wird. Standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte sind hinsichtlich ihrer Stabilität und Kompatibilität geprüft. Um die Stabilität der PE-Komponenten sicherzustellen, werden diese in getrennte Kammern des MKB

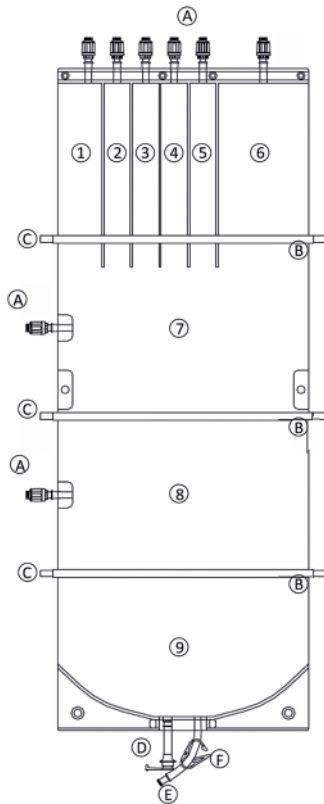
---

<sup>90</sup> Technische Beschreibungen und Produktbeschreibungen aus US Patent US 2016/0000652 A1, Stand 7. Januar 2016.

<sup>91</sup> Zum leichteren Verständnis wurde dieses Beispiel vereinfacht dargestellt. Da es möglich ist, die Lösungen in den separaten Kompartimenten miteinander zu kombinieren (siehe Abbildung), ergibt sich ein Vielfaches der Kammerzahl an Kombinationsmöglichkeiten.

gefüllt und erst unmittelbar vor der Verabreichung vermischt. Anders als standardisierte, industriell hergestellte 2- oder 3-KB-Systeme ermöglichen die MKB von Eurozyto die Bereitstellung von PE-Lösungen, die auf den individuellen Bedarf des Patienten abgestimmt sind. Das Design der 7-, 8- und 9-KB von Eurozyto wurde entwickelt, um alle benötigten PE-Lösungen, einschließlich Makro- und Mikronährstofflösungen (z. B. Vitamine und Spurenelemente) sowie Elektrolyte in einem Beutel bereitzustellen und die Zufuhr von zusätzlichen Lösungen zur Supplementierung zu eliminieren. Die Trennung der Kammern erfolgt mithilfe von Trennklemmen C-B oder Clips (keine Versiegelung!), die sich kontrolliert öffnen und schließen lassen. Die Kammern verfügen über nadelfreie Ventilanschlüsse; eine der Kammern (Abb.1, Kammer 9) ist stattdessen mit einem Injektionsport versehen. Der Mehrkammerbeutel ist aus Polymer gefertigt und mit einer Elastikfolie überzogen, die mit einer Schweißnaht versiegelt ist (Abbildung 1).

Abbildung 1: Eurozyto 9-KB: Design, Füllbeispiel und Füllvolumen



## Füllbeispiel

	1 – 5	6	7	8	9
hepta tube	Vitamine, Spurenelemente, Arzneimittel	Elektrolyte, Proteine, Glucose	Glucose, Proteine, Fette		
okja tube			Proteine	Fette	
nona tube		Elektrolyte	Glucose	Proteine	Fette

## Maximales Füllvolumen pro Kammer

Füllvolumen [ml]	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	50	20	20	20	20	200	800		
	50	20	20	20	20	200	600	500	
	50	20	20	20	20	200	800	600	500

Für ein größeres Füllvolumen können 7/8 oder 8/9 zusammengelegt werden.

---

---

## 7. Schlussfolgerung

Die meisten der untersuchten Studien kamen zu dem Schluss, dass standardisierte, industriell hergestellte PE-Produkte gegenüber COM-Rezepturen mit einem niedrigeren BSI-Risiko assoziiert sind. Der Review identifiziert die mit den sicherheitsbezogenen Vorteilen in den verschiedenen Phasen der PE assoziierten Merkmale von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten. Anschließend wurden die in den Review einbezogenen Studien vorgestellt und ausgewertet, die sich mit dem Vergleich der sicherheitsbezogenen Vorteile von standardisierten, industriell hergestellten PE-Produkten versus COM-Rezepturen befassen. Während alle Studien mögliche Erklärungen für ihre Schlussfolgerungen anboten, war keine Studie in der Lage, ihre Aussagen mit belastbaren Daten zu belegen. Insgesamt versäumten die Studien, zwischen den durch die PE-Rezeptur bedingten Sicherheitsproblemen und solchen, die durch die verschiedenen MKB-Systeme als ein Darreichungssystem der PE bedingt sind, adäquat zu differenzieren. Entsprechend konnte keine der Studien die behauptete überlegene Sicherheit von MKB belegen.

Weitergehende Studien sind erforderlich, um die Merkmale von MKB zu identifizieren, die für die Senkung des BSI-Risikos oder der BSI-Inzidenz in den kritischen Phasen der PE-Prozesse verantwortlich sind. Die A.S.P.E.N Klinische Leitlinie von 2014 empfiehlt die Durchführung von weiterführenden Vergleichsstudien zur Sicherheit von 2-KB- und 3-KB-Systemen im Hinblick auf das Infektionsrisiko. Mit der Einführung von 7-, 8- oder 9-KB besteht nun die Möglichkeit, zu prüfen, welchen Einfluss eine erhöhte Wirksamkeit und Effektivität auf die Sicherheit von Darreichungssystemen der PE hat. Eine gut geplante randomisierte klinische Studie, die diese neuen PE-Produkte mit herkömmlichen MKB-Systemen vergleicht, könnte Daten liefern, die die Überlegenheit von MKB gegenüber anderen Darreichungssystemen belegen. Wie unser aktueller Literatur-Review zeigt, steht eine solche Untersuchung noch aus.

## **Transparenzerklärung**

Dieser Review wurde von der GMV & Co. GmbH, einer unabhängigen Unternehmensberatung und Denkfabrik in Frankfurt am Main, Deutschland, mit der finanziellen Unterstützung der Eurozyto GmbH, Königstein im Taunus, erstellt. Die Studie wurde von unabhängigen Autoren durchgeführt. Alle Aussagen und Schlussfolgerungen geben die Ansichten der Autoren wieder, welche allein für den Inhalt dieser Arbeit verantwortlich sind. Eurozyto hat zu keiner Zeit Einfluss auf Aspekte des Reviews oder seine Ergebnisse genommen.

## **Danksagung**

Wir bedanken uns bei Herrn Prof. Dr. med. Salah-Eddin Al-Batran, der uns wissenschaftlich beraten hat. Besonderer Dank gebührt auch Herrn Phillip Wright RPh für die Einblicke, die er uns in die aktuellen Produktionsstandards und die praktischen Herausforderungen erlaubte, denen sich Apotheken und Krankenhäuser bei der Herstellung von PE-Lösungen gegenübersehen. Wir bedanken uns beim Apotheker Herrn Uwe-Bernd Rose, dem Erfinder der 7-in-1-, 8-in-1- und 9-in-1-Mehrkommerbeutel, für die technischen Informationen zu Darreichungssystemen der PE. Danke auch an Dr. Michele Scurba, der mit seinen konstruktiven Kommentaren, Vorschlägen und Ideen einen wesentlichen Beitrag zu dieser Studie leistete. Abschließend bedanken wir uns bei Frau Lilian Monteiro MA, Frau Sarah Schuster MA und Frau Nicole Thamm MA für ihre Hilfe bei der Recherche, beim Redigieren und Korrekturlesen.

---

## Literatur

Acute Care ISMP Safety Alert: TPN-related deaths call for FDA guidance and pharmacy board oversight of USP chapter <797>. Institute for Safe Medication Practices. <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20110407.asp>. Veröffentlicht Donnerstag, 7. April 2011. Stand 4. Oktober 2017.

Alfonso JE, Berlana D, Ukleja, Boullata J. Clinical, ergonomic and economic outcomes with multichamber bags compared with (hospital) pharmacy compounded bags and multibottle systems: a systematic literature review. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016; XX(X): 1-6.

Armstrong CW, Mayhall CG, Miller KB, et al. Prospective study of catheter replacement and other risk factors of infection of hyperalimentation catheters. *J Infect Dis.* 1986; 154(5): 808-816.

Beghetto MG, Victorino J, Teixeira L, de Azevedo MJ. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. *J Parenter Enteral Nutr.* 2005; 29(5): 367-373.

Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labelling, and dispensing. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(3): 334-377.

Bistran BR. Brief history of parenteral and enteral nutrition in the hospital in the USA. In: Elia M, Bistran B, eds. *The economic, medical/science and regulatory aspects of clinical Nutrition practice: What impacts what?* Nestlé Nutr. Inst. Workshop Ser Clin Perform Program. 2009; 12: 127-136.

Chattreji AK, Fabrizio KR, Mitchell W, Schulman KA. Physician-industry cooperation in the medical device industry. *Health Aff.* 2008; 27(6): 1532-1543.



Collins CJ, Fraher MH, Bourke J, Phelan D, Lynch M. Epidemiology of catheter-related bloodstream infections in patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(11): 1769-1770.

D'Angio RG, Riechers KC, Gilsdorf RB, Constanstino JM. Effect of the mode of lipid administration on parenteral nutrition-related infections. *Ann Pharmacother*. 1992; 26(1): 14-17.

DeLegge MH. Parenteral nutrition therapy over the next 5-10 years: where are we heading? *J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(2): 56S-61S.

Didier ME, Fischer S, Maki DG. Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *J Parenter Enteral Nutr*. 1998; 22(5): 291-296.

Dissanaike S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care*. 2007; 11(5): R114.

Ellis BW, Stanbridge R de L, Fielding LP, Dudley HAF. A rational approach to parenteral nutrition. *Br Med J*. 1976; 1: 1388-1391.

Flynn, EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures in five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997; 54(8): 904-912.

Gervasio, J. Total nutrient admixtures (3-in-1): pros and cons for adults. *Nutr Clin Pract*. 2015; 30(3): 331-335.

Graves N, Barnett AG, Rosenthal VD. Open versus closed IV infusion systems: A state based model to predict risk of catheter associated bloodstream infections. *BMJ Open*. 2011; 1(2): 1-6.

---

Green BA, Baptista RJ. Nursing assessment of 3-in-1 TPN admixture. *NITA*. 1985; 8(6): 530-532.

Guenter, P, Ayers, P, Boullata, JI et al. Parenteral nutrition errors and potential errors reported over the past 10 years. *Nutr Clin Pract*. 2017; XX(X): 1-5.

Herlick SJ, Vogt C, Pangman V, Fallis W. Comparison of open versus closed systems of intermittent enteral feeding in two long-term care facilities. *Nutr Clin Pract*. 2016; 15(6): 287-298.

Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, London, UK: Wiley-Blackwell; 2017.

Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am J Clin Nutr*. 2001; 74: 160-163.

Kirby D. Improving Outcomes with parenteral nutrition. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 8(1): 39-41.

Klevens MR, Edwards JR, Richards CL, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007; 122(2): 160-166.

Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr*. 2007; 31(5): 441-448.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*. 2009; 6(7): 1-28.

Magee G, Zaloga GP, Turpin RS, Sanon M. A retrospective, observational study of patient outcomes for critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Value Health*. 2014: 328-333.

Maki DG, Rosenthal VD, Salomao R, Franzetti F, Rangel-Frausto MS. Impact of switching from an open to a close infusion system on rates of central-line associated blood stream infection: a meta-analysis of time-sequence cohort studies in 4 countries. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32(1): 50-58.

Meds IV Pharmacy, IV Compounded Products Recall: Outbreak of *Serratia Marcescens* Bacteremia in Alabama Hospitals. US Food and Drug Administration (FDA) MedWatch. <https://www.biosciencetechnology.com/news/2011/03/meds-iv-pharmacy-iv-compounded-products-recall-outbreak-serratia-marcescens-bacteremia-alabama>. Veröffentlicht 30. März 2011. Stand 4. Oktober 2017.

Menne R, Adolph M, Brock E, Schneider H, Senkal M. Cost analysis of parenteral nutrition regimes in the intensive care unit: three-compartment bag systems vs multibottle systems. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32(6): 606-612.

Mercaldi CJ, Lanes S, Bradt J. Comparative risk of bloodstream infection in hospitalized patients receiving intravenous medication by open, point-of-care, or closed delivery systems. Clinical Report. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70(1): 957-965.

Mercaldi CJ, Reynolds MW, Turpin RS. Methods to identify and compare parenteral nutrition administered from hospital-compounded and premixed multi-chamber bags in a retrospective hospital claims database. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(3): 330-336.

Mühlebach S, Franken C, Stanga Z and Working group for developing guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guideline on parenteral nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009; 7: 1-8.

Niazi SK. *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: sterile products.* New York, NY: Informa Healthcare; 2016.

---

O'Connor A, Hanly AM, Francis E, Keane N, McNamara DA. Catheter associated blood stream infections in patients receiving parenteral nutrition: a prospective study of 850 patients. *J Clin Med Res.* 2013; 5(1): 18–21.

Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control.* 1996; 24: 462–293.

Pontes-Arruda A, dos Santos MCFC, Martins LF, et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(5): 574–586.

Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, Turpin, R, Liu FX, Mercaldi, C. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? *Clin Nutr.* 2012; 31(5): 728–734.

Pounds T, Lovett A, Eng S, Iqbal K, Orija I, Chmielewski J. Evaluation of efficacy and safety of premixed parenteral nutrition versus customized parenteral nutrition in a large teaching hospital. *Advances in Pharmacology and Pharmacy.* 2013; 1(2): 68–73.

Rosenthal VE, Maki DG. Prospective study of the impact of open and closed infusion systems on rates of central venous catheter-associated bacteremia. *Am J Infect Control.* 2004; 32(3): 135–141.

Sitges-Serra A, Linares J, Perez JL, Jaurrieta E, Lorente L. A randomized trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1985; 9(3): 322–325.

Slattery E, Rumore MM, Douglas JS, Seres DS. 3-in-1 vs 2-in-1 parenteral nutrition in adults: A Review. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(5): 631–635.

Snydman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, Maika JA, Ellis CA. Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semi-quantitative methods. *Am J Med.* 1982; 73: 695-699.

Staes C, Jacobs J, Mayer J, Allen J. Description of outbreaks of health-care-associated infections related to compounding pharmacies, 2000-12. *Am J Health-System Pharm.* 2013; 70(1): 1301-1312.

Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW, Lajeunesse JD. Using medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk-level compounding. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62: 285-288.

Tukey MH, Borzecki AM, Wiener RS. Validity of ICD-9 codes for the identification of complications related to central venous catheterization. *Am J Med Qual.* 2015; 30(1): 52-57.

Turpin RS, Canada T, Rosenthal VD et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States, a retrospective, large database analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(2): 169-176.

Turpin RS, Solem C, Pontes-Arruda A, Sanon M, et al. The impact of parenteral nutrition preparation on bloodstream infection risks and costs. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68: 953-958.

U.S. Pharmacopeia (USP). *General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding: Sterile preparations.* 2008: 1-61.

Yu J, Guohao W, Tang Y, Ye Y, Zhang Z. Efficacy, safety, and preparation of standardized parenteral nutrition regimes: three-chamber bags vs compounded monobags – a prospective, multicentre, randomized, single-blind clinical trial. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(4): 545-551.

---

---

---

## Autoren

### Michael G. Parker

promovierte an der Yale University, USA, und lehrte an zahlreichen Universitäten in den Vereinigten Staaten und Europa, darunter die Foramen University, die University of Connecticut und die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Daneben arbeitete er für Wissenschaftsverlage in Deutschland, den USA und den Niederlanden, wo er bei Brill Academic Publishers als leitender Redakteur tätig war.

### Dr. Jürgen Gauer

**BERUFLICHE ERFAHRUNG:** Universität Essen: Wissenschaftler, Oberflächenphysiker; Universität Bielefeld: Wissenschaftler, Multiphotonen-Ionisation; SMP GmbH (Validierung von Medizinprodukten – Reinigung, Desinfektion, Sterilisation): Leiter Forschung und Qualitätsmanager (2004–2012), Chief Technology Officer (2012–2015); Forschungsprojekte: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Zentrales Innovationsprogramm für den Mittelstand (ZIM).

**AUSZEICHNUNGEN UND BERATUNGS AUSSCHÜSSE:** Innovationspreis des Landes Baden-Württemberg (2004); Mitglied der Deutschen Physikalischen Gesellschaft: Mitglied des Vorstandsrats (2009–2013); Mitglied der Projektgruppe der IHK Reutlingen: Oberflächentechnik (2007–2015); Mitglied des Ad-hoc-Ausschusses für H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Sterilisation der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (2007–2015); Zukunftsstandards für H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Sterilisations- und Validierungsprozesse.

### Dr. Giuseppe Sciorba

Giuseppe Sciorba studierte Physik und Mathematik an der Universität Bielefeld. Wissenschaftlicher Mitarbeiter von 1988 bis 1994. 1994 Promotion im Bereich Atom- und Molekülphysik (Chemische Reaktionsdynamik). Forschungsaufenthalte u. a. in Orsay (Paris Süd). Seit 1994 Tätigkeit als selbständiger Projektmanager im Bereich wissenschaftlich-technische Beratung und Dokumentation.



Der vorliegende Literatur-Review vergleicht standardisierte, industriell hergestellte parenterale Nährlösungen mit in Compounding-Apotheken individuell hergestellten Rezepturen im Hinblick auf das Risiko der Entwicklung von Blutbahninfektionen.

Ziel dieses Reviews ist die Auswertung von Studien, die sich mit diesem Thema befassen, und die Evaluierung ihrer Aussagen in Bezug auf die besonderen Merkmale von standardisierten, industriell hergestellten parenteralen Nährlösungen und Mehrkammerbeuteln, die in den relevanten Phasen der Herstellung und Anwendung einer parenteralen Ernährung zur Sicherheit des Patienten beitragen.

Darüber hinaus wird die Neuentwicklung von 7-, 8- und 9-Kammerbeuteln als Innovation in der parenteralen Ernährung vorgestellt.

