

10 Praktische Handhabung von AIO-Mischungen

Arbeitsgruppe

S. Mühlebach (AG-Leiter), C. Franken, Z. Stanga

Schlüsselwörter

- Infusionssysteme
- Compounding
- industrielle PE-Systeme
- Stabilität
- Qualitätssicherung

Key words

- infusion systems
- compounding
- industrial parenteral nutrition systems
- stability
- quality assurance

All-In-One(AIO)-Mischungen

▼ Definition und Stellenwert der AIO-Mischungen

- ▶ Bei PE werden Wasser, Energie (Kohlenhydrate und Fett), Aminosäuren, Vitamine und Spurenelementen gemeinsam infundiert (B).
- ▶ Eine sichere, effektive und risikoreduzierte PE hat sich in Form der All-In-One-Ernährung (AIO-Ernährung) für praktisch alle Indikationen und Anwendungen etabliert (B).

Kommentar

Infusionssysteme

Zur Realisierung einer PE werden folgende Infusionssysteme eingesetzt:

- ▶ Verabreichung von einzelnen Substraten (Kohlenhydrate, Fett und Aminosäuren) in einzelnen Flaschen (Mehrflaschen/Baustein-system).
- ▶ Verwendung von Kombinationslösungen (Kohlenhydrat-/Aminosäure-Gemische) und separater Fettzufuhr.
- ▶ Das AIO-System, wo die Substrate (Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren, Elektrolyte und Mikronährstoffe) in einem Behälter gemischt werden und anschließend als gesamte Portion intravenös appliziert werden. Falls die Kompatibilität und Stabilität dies zulassen, können idealerweise sämtliche Substrate als eine Tageseinheit verabreicht werden. Durch dieses System erfolgt eine Reduktion der Manipulationsmöglichkeiten sowie des Material-, Zeit- und Personalaufwandes. Dazu wird nur eine intravenöse Leitung benötigt und damit die manipulationsbedingten Infektions-Risiken gesenkt (geschlossenes System). Des Weiteren besteht ein reduziertes Risiko für eine metabolische Entgleisung (komplettes und parallel zugeführtes Substratgemisch). Diese Ernährungsform stellt für den Patienten, Kliniker und die Pflegenden ein komfortables

System dar und reduziert bei dokumentierter Stabilität (Inkompatibilitäten) auch mechanische Risiken (Präzipitate etc.).

AIO-Nährmischung

Praktisch gesehen ist der Bezug der AIO-Nährmischungen auf zwei Arten möglich:

- ▶ Industriell gefertigte *Standard-AIO-Zwei- oder Dreikammerbeutel*. Beim Zweikammerbeutel wird kurz vor der Anwendung am Patienten eine Fettemulsion mittels Transferset zugegeben und damit ein AIO-Gemisch erhalten. Dreikammerbeutel enthalten alle Makronährstoffe und Elektrolyte in drei abgeteilten Kompartimenten. Die Substrate werden unmittelbar vor der intravenösen Applikation gemischt, indem man die Trennvorrichtungen/Nähte zwischen den Beutelkammern löst. Vitamine und Spurenelemente werden im Verlaufe der Anwendung in die Beutel zugespritzt oder separat intravenös infundiert. Die Haltbarkeit dieser ungemischten Standardprodukte ist in der Regel länger als 12 Monate.
 - ▶ Andererseits werden individuell gemischte *AIO-Nährmischungen* (Compounding) gebraucht. Sie erlauben die Herstellung von patientenspezifischen, am Bedarf orientierten Mischungen (energie-, volumen- und substratadaptiert). Diese werden meist in Klinikapotheken aus den verschiedenen Komponenten aseptisch hergestellt und sind direkt zur i. v. Anwendung bestimmt; es ist kein Mischen oder Zuspritzen vor der Anwendung nötig. Diese Beutel werden wegen der limitierten Stabilität in der Regel täglich oder wöchentlich hergestellt. Ihre Aufbewahrung erfordert Kühlung bei 2–8 °C.
- Bei beiden Vorgehensweisen ist eine aseptische Arbeitsweise erforderlich, da eine Sterilisation einer AIO-Mischung nach Fertigstellung nicht möglich ist [1].

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-951878
 Aktuell Ernähr Med 2007; 32, Supplement 1: S54–S59
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1862-0736

Stellenwert

Bei der Durchführung einer PE zeigt die Verwendung von AIO-Systemen mikrobiologische, metabolische, kompatibilitäts- und handhabungsmäßige Vorteile gegenüber anderen Systemen, welche auf Einzelkomponenten bzw. Kombinationslösungen basieren [2–8].

Die Verwendung von standardisierten parenteralen Nährmischungen vereinfacht die Verschreibung, deren Herstellung (Compounding) und reduziert Komplikationen; sie verbessert die Patientensicherheit und die Behandlungseffizienz [6,9].

Dies reflektiert sich auch in Kosten-Nutzen-Überlegungen. Die Studie von Durand-Zaleski et al. [3] verglich die Kosten und den finanziellen Nutzen des Mehrflaschensystems gegenüber einem AIO-System. Eingeschlossen wurden die Kosten für das Labor, Nährsubstrate und Zubehör. Der finanzielle Nutzen wurde durch die Reduktion der Kosten wegen verhinderten Infektionen (v.a. katheterbedingte) und der Risikoabnahme durch den Einsatz des AIO-Systems abgeschätzt.

In einer Studie von Frei et al. [5] berücksichtigten sie für die vorgenommenen Berechnungen die Kosten für beanspruchte Sachmittel (Flaschen, Beutel, Substrate usw.), Untersuchungen (Labor) und Personalleistungen. Als AIO-System kam ein Zweikammerbeutel zusammen mit Fettemulsion zum Einsatz. Das Einzelflaschensystem wurde zwar bezüglich der Beschaffungskosten als preiswerter eingestuft, nach Berücksichtigung aller Kostenfaktoren war das untersuchte Zweikammerbeutelssystem jedoch günstiger als dieses Vergleichssystem.

Bei der parenteralen Ernährungstherapie ist die Qualitätssicherung wichtig. Eine häufige Manipulation an der Infusionseinheit erhöht die Zahl nosokomialer Infektionen [10–12]. Bei dem Mehrflaschensystem ist dieses Risiko erhöht durch die gesteigerte Manipulationsfrequenz und insbesondere durch die notwendigen Zumischungen in die Flaschen. Durand-Zaleski et al. [3] zeigten, dass die Reduktion von nosokomialen Infektionen eine Kosteneinsparung durch den Wegfall weiterer Aufwendungen für Nachbehandlungen bewirkt.

Eine AIO-Mischung enthält als Tagesportion möglichst alle parenteral zu verabreichenden Ernährungsbestandteile einer PE in einem anwendungsbereiten Gemisch. Sie enthält bis zu 50 oder mehr Komponenten und stellt pharmazeutisch eine äußerst komplexe Formulierung dar. Sie muss Good Manufacturing Practice (GMP) als Qualitätsstandard berücksichtigen (Materialien, Raumbedingungen, Ausrüstung, Mitarbeiter[-schulung], Verfahren, Dokumentation, Vertrieb usw.) [13]. Für PE-Zubereitungen heißt das [14]:

- ▶ therapeutisch und pharmazeutisch für den Patienten geeignet,
- ▶ frei von mikrobiologischen Verunreinigungen und Pyrogenen (Parenteralia),
- ▶ Bestandteile richtig dosiert und korrekt (kompatibel) gemischt,
- ▶ richtig beschriftet, gelagert und zur Anwendung gebracht.

Totale Komplettmischungen als anwendungsbereite PE sind als kommerzielle Produkte bis jetzt nicht erhältlich (physikochemische Instabilitäten, individuelle Komplettierung). Die Anpassung an den individuellen Bedarf (Ready-to-use-Zubereitung) muss in jedem Schritt definierte pharmazeutische Herstellungsvorschriften und strenge aseptische Bedingungen erfüllen [15,16]. Die Beurteilung der kritischen mikrobiologischen (aseptische Zubereitung) und physikochemischen Stabilität (Emulsionsdispersität, Löslichkeit, Zersetzung, Sorptionsphänomene usw.) erfordern ein spezifisches pharmazeutisches Fachwissen

[16,17]; sie beeinflussen die Qualität der PE [18]. In Abhängigkeit von den PE-Bedürfnissen und einer Behandlungsvereinfachung ist eine Standardisierung sinnvoll; individuelle Anpassung bei spezifischen Anforderungen muss aber möglich sein, z.B. bei Kindern, in der Langzeit(Heim-)Ernährung usw. [19]. Industriell vorgefertigte Mehrkammerbeutel mit definierten Standardzusammensetzungen stellen in vielen Fällen eine attraktive Methode zur intravenösen Ernährung dar; im stationären Krankenhausbereich sind sie bei der kurzfristigen PE-Behandlung der Erwachsenen vorherrschend; individuelles Compounding bleibt aber notwendig [20]. Industrielle Mehrkammerbeutel erlauben bei korrekter Handhabung ein Zusammenmischen der stabilen, in Kammern abgetrennten Teilkomponenten im geschlossenen System (Asepsis) unmittelbar vor Anwendung. Die z.T. mehrschichtigen Kunststoffbehältermaterialien garantieren eine längerfristige Lagerung der kompartimentierten Komponenten (Reduktion der Sauerstoffpermeation bei oxidationsempfindlichen Bestandteilen [21]; Umbeutel mit Sauerstoff-Absorbern erhöhen diese Stabilität weiter). Bei 2-Kammer-Beuteln werden Glukose und Aminosäuren getrennt, sodass Maillard-Reaktionen (Braunfärbung) verhindert werden; die für die Gesamtstabilität meist kritische Fettkomponente (Emulsionsdispersität) wird von den restlichen Komponenten getrennt verabreicht. Die erforderliche Komplettierung mit Elektrolyten, Spurenelementen oder Vitaminen muss GMP-konform und unter Berücksichtigung der Kompatibilität erfolgen (kontrollierte Bedingungen, Dokumentation) [13,14].

Bei Bedarf für weitere Zusätze wie spezielle Aminosäuren (z.B. Glutamin), Fette (LCT, LCT/MCT, spezifische Fettsäuremuster) oder auch Elektrolyte (Phosphat, Magnesium oder Kalzium) muss individuell zugemischt werden, analog dem individuellen Compounding. Kosten-Nutzen-Analysen mit Mehrkammerbeuteln gegenüber individuellem Compounding müssen Effektivität und Rationalität der PE mit einbeziehen; solche Studien sind nur in Ansätzen vorhanden oder älteren Datums [6,18,22]. Lokale Vorgaben und Bedarf entscheiden über den Einsatz von individuellem Compounding und kommerziellen Mehrkammerbeuteln.

Logistik, Stabilität



Rolle des Apothekers im Ernährungsteam bei PE

- ▶ Die Kooperation eines Apothekers mit dem interdisziplinären Ernährungsteam ist anzustreben und hängt von den spezifischen pharmazeutischen Kenntnissen, dem Wissensstand in klinischer Ernährung und seiner Erfahrung in der klinisch-pharmazeutischen Praxis ab (C).

Kommentar

Die Tätigkeitsschwerpunkte der pharmazeutischen Betreuung innerhalb des Teams sind [23–25]:

- ▶ Die pharmazeutische Wissensvermittlung über Produkte und Zubehör der parenteralen Ernährungstherapie; über potenzielle Interaktionen bzw. Inkompatibilitäten zwischen den Bestandteilen, und den anderen verabreichten Zusätzen/ Medikamenten und deren Verhinderung.
- ▶ Die Hinweise bezüglich Stabilität der Therapieregime und ihrer richtigen Handhabung (Aufbewahrung, Lichtschutz, Anwendung usw.).

- ▶ Überprüfung der patientenspezifischen Verordnung der Nahrungsmischungen, der Zubereitung und der Begleitmedikation.
- ▶ Beratende Funktion bezüglich Auswahl, Zusammenstellung und Applikation der PE sowie der Zusätze; dies auch bei der Entlassung von Patienten mit Heim-PE.
- ▶ Beratung bei arzneimittelbezogenen Problemen oder Auffälligkeiten: Zumischen, Stabilität, Inkompatibilität, Bioverfügbarkeit, Dokumentation/Abklärung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
- ▶ Vermittlung von Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit (Evidence-based medicine/pharmacy).
- ▶ Mitarbeit bei der Vernetzung und Vereinheitlichung von Therapieschemata sowie Vorschläge für Therapiestrategien.
- ▶ Beratende Funktion bei Allergien auf Arzneimittel- oder Ernährungskomponenten.
- ▶ Einbindung in Fortbildungs- und Unterrichtsveranstaltungen.
- ▶ Mitarbeit in der Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung mittels Erstellung von medizinischen und pflegerischen Standards sowie durch gezielte Untersuchungen.

Zubereitung und Herstellungsvorschriften

An die Zubereitung von All-In-One-Mischungen werden aufgrund der Unmöglichkeit einer Endsterilisation, der hohen Anzahl enthaltener Komponenten, der Problematik physikochemischer Inkompatibilitäten und Instabilitäten (Emulsionsgemische mit möglicher Beimischung von Arzneistoffen) hohe Anforderungen gestellt [15,26–28]. Es müssen die Kompatibilität der Einzelkomponenten, der pH-Wert, die Homogenität der Emulsion geprüft werden und eine Gewichtsprüfung (Soll-Ist-Kontrolle) vorgenommen werden. Ebenso muss die Maximalmenge der ausgewählten und als kompatibel getesteten (oder via Literaturrecherche als kompatibel bekannten) Zusätze definiert werden. Das Arbeiten unter streng aseptischen Bedingungen ist unumgänglich. Dies erfordert neben der notwendigen Infrastruktur (Laminar-Airflow-Werkbänke, Reinräume, Luftwechsel, Compounder), eine Validierung des Herstellungsprozesses mit geeigneten Maßnahmen zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung gemäß GMP und ergänzender Richtlinien. Die Herstellung der All-In-One-Mischungen ist aufgrund der Stabilitätsproblematik möglichst zeitnah vor Applikation mit festgelegter Zumischungsreihenfolge durchzuführen. Definierte In-process- und Endkontrollen müssen durchgeführt und die Einhaltung der Hygienevorschriften gewährleistet werden. Eine standardisierte und reproduzierbare Dokumentation des gesamten Herstellungsprozesses muss erfolgen, damit eine exakte Chargenrückverfolgung möglich ist. Die Haltbarkeitsdaten werden nach geeigneten validierten Laboruntersuchungen festgelegt. Bei einer großen Stückzahl von Zubereitungen ist zudem die Unterstützung durch eine geeignete EDV-Software und geeignete Compounder sinnvoll.

Physikochemische Stabilität (Erfassung und Dokumentation)

- ▶ Die physikochemische Stabilität von AIO-Mischung ist entscheidend für die Sicherheit und Wirksamkeit einer patientenspezifischen PE und erfordert pharmazeutisches Fachwissen (A).
- ▶ Die Stabilität muss für eine Applikationsdauer von 24 (–48) Stunden dokumentiert werden (C).

- ▶ Eine Selektion/Restriktion der PE-Regime im einzelnen Krankenhaus ist sinnvoll (C).

Kommentar

Die große Zahl gelöster (reaktiver) Komponenten sowie das zugrunde liegende disperse, metastabile Wasser-in-Öl-Emulsionssystem einer AIO-PE-Mischung sind Grund für das hohe Inkompatibilitäts- und Instabilitätspotenzial. Die physikochemischen Instabilitäten umfassen:

- ▶ Lipidemulsion-Destabilisierung (Fetttröpfchenaggregation, -Koaleszenz, Aufrahmen und Brechen der Emulsion) [29].
- ▶ Bildung und Ausfällung unlöslicher Salze (z. B. Kalziummonohydrogenphosphat) oder Komplexbildung und veränderte Verfügbarkeit von Bestandteilen (Spurenelemente).
- ▶ Chemische Veränderung oder Zersetzung von Bestandteilen (Oxidationen, Reduktionen, Hydrolysen (Vitamine, PUFA [Lipidperoxidation], Aminosäuren), Kondensationen (Maillard-Reaktionen bei Aminosäuren und Glukose).
- ▶ Adsorption-, Ab- und Desorptionsvorgänge mit dem Behältermaterial (Insulin, Vitamin A, Weichmacher).

Diese Reaktionen sind abhängig von der Zeit, der Konzentration der Reaktionspartner, dem pH, der Temperatur, der Lichtexposition, Anwesenheit katalytisch wirkender Bestandteile und dem Behältermaterial [15,17,21]. Es bestehen Unterschiede in der Zusammensetzung und Reinheit der Ausgangsprodukte unterschiedlicher Anbieter, die relevant für die Stabilität und allenfalls Toxizität (Aluminium) sind, weshalb die Extrapolation von Daten sehr schwierig ist [30]. Herstellungsprozesse müssen definiert, qualifiziert und validiert sein, um die notwendige Endproduktqualität zu erreichen (GMP). Deshalb ist für eine Ready-to-use-Herstellung einer PE-Mischung eine pharmazeutische Erfassung/Dokumentation nötig:

- ▶ Definierte Ausgangsmaterialien
- ▶ Herstellungsvorschriften (Zumischreihenfolge)
- ▶ Chargenspezifische Dokumentation (Prozesskontrollen, Prozessbedingungen, beteiligtes Personal)
- ▶ Geeignete Endproduktanalysen wie pH, Konzentrationsbestimmung ausgewählter Bestandteile usw.
- ▶ Stabilitätsdokumentierte Aufbewahrungs- und Anwendungsrichtlinien (Untersuchungen).

In pädiatrischen PE-Mischungen können, aus Gründen des relativ hohen wachstumsbedingten Bedarfs an gewissen Bestandteilen, Probleme mit der Stabilität (z. B. Löslichkeit der Phosphat- und Kalziumsalze, oder elektrolytbedingte Destabilisierung der Fettemulsion) auftreten. Die Verwendung von nur binärer, fettfreier PE-Mischungen und organischer Phosphate respektive Kalziumverbindungen sind hilfreich [17]. Zur Bestimmung kompatibler und damit zulässiger Elektrolytdosierungen sind Löslichkeitskurven [16] oder spezifische Daten zur Emulsionsdestabilisierung [30] nützliche Hilfsmittel.

Zur Dokumentation der Stabilität sind einfache Methoden gefragt (Zeit, Kosten, Einrichtungen einer Krankenhausapotheke), so etwa bei der Beurteilung einer Fettemulsion, mit mikroskopischen statt anderer Verfahren [29–31].

Für die chemische Stabilität sind bestimmte Aminosäuren (Glutamin, Zystein usw.), oxidierbare Vitamine und Fette (PUFA) kritisch. Die Anwesenheit von Sauerstoff, Katalysatoren (Spurenelemente, Licht) und Antioxidanzien beeinflusst die oxidativen Zersetzungen wesentlich. Neben der Inaktivierung wichtiger Ernährungsbestandteile, können dabei auch toxische und reaktive Produkte wie Radikale gebildet werden [21,32–35].

Bei Wechselwirkungen mit dem Behältermaterial und dem Infusionsmaterial sind lipophile Verbindungen zu berücksichtigen. Es können Bestandteile aus dem Kunststoff gelöst (Phthalate bei PVC) oder PE-Bestandteile ad- oder absorbiert werden [16]. Die Stabilitätsdokumentation von PE-Mischungen zeigt die Notwendigkeit einer Selektion/Restriktion der angebotenen PE-Regime und Produkte für das einzelne Krankenhaus, um die Sicherheit und Wirksamkeit mit physikochemischen Stabilitätsdaten über die Lager- und Anwendungsdauer zu garantieren. Diese Aufgaben erfordern pharmazeutisches Fachwissen und eine Abstützung auf (eigene) Untersuchungen.

Beschriftung

- ▶ Die korrekte Beschriftung von patientenspezifisch vorbereiteten PE-Mischungen ist notwendig für die Arzneimittelsicherheit (A).

Kommentar

In erster Linie dient die vollständige Beschriftung der Vermeidung von Fehlapplikationen und der Kontrolle vor Applikation. Sie ist Teil der Dokumentation. Die Beschriftung soll daher zum einen die Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Körpergewicht) enthalten, zum anderen müssen die Produktdaten aufgeführt werden. Dies umfasst die folgenden Punkte:

- ▶ Datum der Herstellung
- ▶ Datum der Haltbarkeit (Aufbewahrungsdauer, Applikationsdauer)
- ▶ Komponentenangaben, mit Konzentration und Tagesdosis in SI-Einheiten
- ▶ Energie- und Eiweißgehalt
- ▶ Aufbewahrungshinweise
- ▶ Anwendungshinweise
- ▶ Chargenbezeichnung
- ▶ Hersteller
- ▶ Patientename und Verabreichungsdatum

Standardisierte gedruckte Etiketten stellen eine sinnvolle und praktikable Lösung dar.

Approximative Osmolaritätserhöhung durch Elektrolytzugaben (Tonizität/Venenverträglichkeit)

Tab. 1 adaptiert von Sobotka et al. [36]

Elektrolyt	Standard-PE (mmol/Tag)	Salzform	Tagesdosis mosmol (theor.)
Na ⁺	80 – 100	NaCl	160 – 200
K ⁺	60 – 150	KH ₂ PO ₄	180 – 450
Ca ⁺⁺	2,5 – 5	KCl	120 – 300
		Ca (organ.)	2,5 – 5
Mg ⁺⁺	8 – 12	MgSO ₄	16 – 24

Aufbewahrung und Transport

- ▶ Die Vorgaben der Aufbewahrung müssen auch während des Transportes kontinuierlich garantiert werden; ein allfälliges Monitoring ist notwendig (A).

Kommentar

Aus hygienischen und Stabilitätsgründen soll die Lagerung der Mischungen vor Licht geschützt im Kühlschrank (2 – 8 °C) erfol-

gen. Wenn die Mischung lipidfrei ist, so kann diese auch eingefroren werden. Als Transportmedium eignen sich Kühlboxen [13,15,17,26].

Zugabe von Mikronährstoffen (Spurenelemente und Vitamine)

- ▼
- ▶ Wegen der meist fehlenden spezifischen Dokumentation der Kompatibilität und Stabilität können Mikronährstoffe soweit praktikabel bevorzugt getrennt von AIO-Mischungen verabreicht werden (B), auch wenn bei HPE Mikronährstoffe vor Applikation zur Mischung zugespritzt ohne primär feststellbare nachteilige Effekte waren (C).
- ▶ Bei dokumentierter Kompatibilität und Stabilität dürfen Spurenelemente und/oder Kombinationspräparate wasserlöslicher bzw. wasserlöslicher/fettlöslicher Vitaminpräparate Mischungen zur PE zugespritzt werden (B).
- ▶ Unter Betrachtung der Mikronährstoffstabilität können
 - Spurenelemente bei dokumentierter Kompatibilität mit der AIO-Mischungen zugesetzt werden (B).
 - fettlösliche Vitamine als Fettemulsionspräparate lipidhaltigen AIO-Mischungen oder
- ▶ Lipidinfusionen vor der Applikation zugemischt werden (B).
- ▶ Das Zuspritzen von Mikronährstoffen zu Nährmischungen muss unter strenger Asepsis, optimal und GMP-konform im Laminar-Airflow erfolgen; im Krankenhaus auf Station ist das Zuspritzen aus Hygienegründen sehr restriktiv zu handhaben (A). Falls dies aus außerordentlichen, strukturellen und organisatorischen Gründen nicht möglich sein sollte, kann dies im Einzelfall nach pharmazeutischer Anweisung, unmittelbar vor der Anwendung und patientennah durch speziell geschultes medizinisch-pharmazeutisches Fachpersonal erfolgen. Dies aufgrund einer ärztlichen Verordnung, unter Beachtung der pharmazeutisch abgeklärten Stabilität und im Sinne der behördlich erlaubten Ready-to-use-Zubereitung (zugelassene Fachinformation). Die Arbeitsschritte sollen in SOPS hinterlegt und dokumentiert sein (C).

Kommentar

Aus physikochemischen Gründen ist die gleichzeitige Verabreichung von Spurenelementen und Multivitaminen in AIO-Mischungen kritisch; sie zeigt einen verstärkten Abbau oxidationsempfindlicher Vitamine; die (Lipid-)Peroxidation wird negativ beeinflusst. Spurenelemente und Vitamine haben in Lösung meist eine hohe Reaktivität; einzelne Spurenelemente zeigen Katalysatorfunktionen für chemische Zersetzungsreaktionen. Oxidations-/Reduktions-Reaktionen können durch Licht (insbesondere UV-Strahlung) weiter verstärkt werden, vgl. Peroxidbildung [32, 33, 35, 37].

Die kombinierte Verabreichung von Multivitaminen und Spurenelementen, auch getrennt von AIO-Mischungen, ist daher nicht uneingeschränkt zu empfehlen.

Mikronährstoffe können sich gegenseitig inaktivieren (Vitamin C und ionisiertes Eisen), können durch Licht inaktiviert (Vitamin K, A, B₂) oder ins Kunststoffmaterial absorbiert werden (Vitamin A). Abbauprodukte bilden unlösliche Salze (Ca und Oxalat als Zersetzungsprodukt von Vitamin C) [38,39].

Die Zumischung von Spurenelementen zu AIO-Mischungen darf nur bei entsprechender Dokumentation der Stabilität erfolgen (Heim-PE). Spurenelementlösungen weisen einen stark sauren pH auf und enthalten z. T. mehrwertige Kationen, die konzentra-

tionsabhängig (Eisen, Zink!) die Emulsionsstabilität stark reduzieren können [16,29,37].

Antioxidativ wirksame Vitaminzusätze (Vitamin C und Tocopherole) in einer AIO-Mischung sind in geeigneter Konzentration günstig zur Reduktion der Fettoxidation [34,40]. Sie wirken synergistisch als chemische Stabilisatoren der ungesättigten Fette in vitro.

Fettlösliche Vitamine (Vit. A, D, E, K) lassen sich einer fetthaltigen PE-Mischung zuspritzen; die Fettemulsion vermittelt Lichtschutz. Mizellar gelöste lipophile Vitamine können gemäß den Herstellerangaben auch in rein wässrigen Mischungen unter Berücksichtigung der Stabilität und Kompatibilität verabreicht werden. So ist die einmal monatliche Applikation von Vitamin K, zugemischt zum Fett der AIO-Mischung, bei Erwachsenen und Schulkindern adäquat, falls die täglich verwendeten Kombinationspräparate fett- und wasserlöslicher Vitamine kein Vitamin K enthalten [32]. Praktisches Beispiel zur Applikation von Vitamin- und Spurenelementdosierung bei Erwachsenen-TPE aus einer Krankenhausrichtlinie (s. auch Kapitel „Wasser, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente“):

Falls kein Mangel vorhanden: ab TPE-Anteil > 50%:

- ▶ Vitamine:
 - Cernevit 1 Vial (5 ml) pro Tag, z. B. auch als Kurzinfusion über 15–30 Minuten oder langsamer 5-Minuten-Bolus am Ende oder zu Beginn der Tages-PE-Verabreichung. Falls kompatibel, kann Cernevit auch der TPE bei der Herstellung zugemischt werden (Lichtschutz)
 - Konaktion MM Amp à 10 mg: 0,5 ml (5 mg) pro Monat (in All-In-One-TPE)
- ▶ alternativ:
 - Vitalipid N Adult (A, D, E, K!) 1 Ampulle (10 ml) pro Tag
 - Soluvit N Adult 1 Ampulle (10 ml) pro Tag
- ▶ Spurenelemente:
 - 1 Vial (Spur-el KSA 10 ml) pro Tag

Die beschränkte Stabilität in Lösung und das hohe Inkompatibilitätsrisiko der Mikronährstoffe ist Grund für deren Abwesenheit in kommerziellen Mehrkammerbeuteln. Sie müssen für ein parenterales Ernährungsregime separat und in geeigneter Dosierung verordnet werden [15]. Somit erfordert die gegenseitige Inkompatibilität meist eine getrennte Verabreichung/Zumischung von Spurenelementen und (Multi-)Vitaminen, dies bedeutet zwei separate i.v. Applikationen – eine für Vitamine und eine für Spurenelemente.

Die Stabilität der Vitamine ist in Anwesenheit von Spurenelementen z.T. sehr eingeschränkt (Vitamin C wird mit katalytisch wirkenden Spurenelementen wie Eisen oder auch Kupfer in Anwesenheit von Sauerstoff innert Stunden zersetzt). Deshalb sind Produkte mit dem Gesamtgehalt an Spurenelementen respektive Vitaminen nicht geeignet zur gemeinsamen Verabreichung in Nährmischungen (beschleunigte [katalysierte] Zersetzung einzelner Vitamine). Auch wenn ausgewählte Vitamine mit Spurenelementen gemeinsam verabreicht werden können – vor allem fettlösliche und wasserlösliche Vitamine mit ausreichender Zersetzungsstabilität wie Pantothenensäure oder Nikotinamid, muss die Kompatibilität im Sinne der Verträglichkeit auch mit anderen Bestandteilen der AIO-Mischung, z. B. physikalische Fettstabilität oder chemische Fettsäurestabilität (Peroxidation) mit der parenteralen Nährmischung, abgeklärt werden. Als Beispiel ist die erhöhte Konzentration mehrwertiger Kationen (Eisen, Zink) für die Fettemulsionsstabilität oder der Einfluss der Multivitamine auf die Lipidperoxidation zu nennen.

Bei Applikation der Mikronährstoffe in wässrigen Lösungen als (Kurz-)Infusion ist Lichtschutz vorzusehen. Lichtschutzbeutel müssen eine dokumentierte Wirksamkeit haben [40–42]. Fettlösliche Vitamine, die als Fettemulsion formuliert sind, sollten einer Lipidemulsion oder einer lipidhaltigen AIO-Mischung beigemischt werden.

Medikamente



AIO-Mischungen als Trägerlösung für Medikamente

- ▶ AIO-Mischungen sind aufgrund der komplexen Interaktionsmöglichkeiten in der Regel nicht als Träger für Medikamente zu verwenden. Wenn in Ausnahmefällen Medikamentenzusätze notwendig sind, müssen Stabilität und Wirksamkeit dokumentiert werden (B).

Kommentar

Aufgrund der zahlreichen Inhaltsstoffe von AIO-Mischungen (Lipid-Emulsion, Aminosäuren, Glukose, Spurenelemente, Vitamine) sind Instabilitäten und physikochemische Inkompatibilitäten häufig [43–45]. Beispielsweise können bei lipophilen Arzneistoffen in Emulsionssystemen neue Arzneiformen entstehen, deren Pharmakokinetik sich von der Ausgangssubstanz klinisch relevant unterscheidet oder Veränderungen der Verfügbarkeit auch der Substrate bewirken [46]. Zur Inaktivierung beitragen können darüber hinaus pH-Inkompatibilitäten, Redox-Reaktionen, Komplexbildungen, Assoziatbildungen und Solvolysen. Selbst wenn einige Inkompatibilitäten durch Niederschläge, Verfärbungen oder Gasbildung zu erkennen sind, so lassen sich jedoch auch auf diese makroskopische Weise nicht sämtliche Interaktionen analysieren. Vor jeder Zumischung ist daher eine detaillierte Recherche oder analytische Abklärung unumgänglich. Unterschiede in den Zusammensetzungen der verschiedenen Produkte können relevant sein (Salz, pH, Zusätze).

Literatur

- 1 Schmutz C. Microbiological safety and stability of TPN mixtures. Geneva: XVIII ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism, 1996
- 2 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. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1998; 22: 291–296
- 3 Durand-Zaleski I, Delaunay L, Langeron O, Belda E, Astier A, Brun-Buisson C. Infection risk and cost-effectiveness of commercial bags or glass bottles for total parenteral nutrition. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18: 183–188
- 4 Flechsenhar K, Müller I, Zutt A. Handhabung eines parenteralen Ernährungsregimes. Schwester Pfl 1996; 6: 555–557
- 5 Frei A, Dinkel R, Kemen M, Senkal M, Zumtobel V. A new model for economic studies of therapies exemplified by postoperative parenteral nutrition. Zentralbl Chir 1997; 122: 358–365
- 6 Pichard C, Schwarz G, Frei A et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study. Clin Nutr 2000; 19: 245–251
- 7 Schwarz G, Sierro C, Griffiths W. Convenience and Cost-efficiency by the Use of Multicompartment Bags for Total Parenteral Nutrition. Geneva: XVIII ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism, 1996
- 8 von Eiff W. [Hospital management: quality and economy as management challenges for the physicians]. Article in German. Zentralbl Chir 1996; 121: 817–827
- 9 Petros WP, Shank WA Jr. A standardized parenteral nutrition solution: prescribing, use, processing, and material cost implications. Hosp Pharm 1986; 21: 648–646

- 10 *Armstrong CW, Mayhall CG, Miller KB et al.* Prospective study of catheter replacement and other risk factors for infection of hyperalimentation catheters. *J Infect Dis* 1986; 154: 808–816
- 11 *Sitges-Serra A, Linares J, Perez J.* A randomised trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 322–325
- 12 *Snydman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, Majka JA, Ellis CA.* Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med* 1982; 73: 695–699
- 13 *No authors listed.* Vorschriften geltender Arzneibücher: Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), Arzneibuch der Vereinigten Staaten (USP), Britisches Arzneibuch (British Pharmacopeia). 2005
- 14 *Delanghe M.* Good manufacturing in All in One compounding. *Nutrition* 1989; 5: 352–354
- 15 *ASPEN Board of Directors.* Safety practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 49–66
- 16 *Driscoll DF.* Compounding TPN admixtures: then and now. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 433–438
- 17 *Hardy G, Ball P, McElroy B.* Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrition admixtures. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 291–296
- 18 *Hartmann B, Berchtold W, Aeberhard P, Mühlebach S.* Umfang, Rationalität und Qualität der parenteralen Ernährung. *Akt Ern Med* 1998; 23: 43–49
- 19 *Mühlebach S.* Heimparenterale Ernährung: Internationale Entwicklungen und Langzeiterfahrungen aus der Schweiz. *Akt Ern Med* 2002; 27: 425–430
- 20 *Pichard C, Mühlebach S, Maisonneuve N, Sierro C.* Prospective survey of parenteral nutrition in Switzerland: a three-year nation-wide survey. *Clin Nutr* 2001; 20: 345–350
- 21 *Steger PJ, Mühlebach SF.* In vitro oxidation of i. v. lipid emulsions in different all-in-one admixture bags assessed by an iodometric assay and gas-liquid chromatography. *Nutrition* 1997; 13: 133–140
- 22 *Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, Helms RA.* Standardized versus pharmacist-monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1487–1489
- 23 *Allwood MC, Hardy G, Sizer T.* Roles and functions of the pharmacist in the nutrition support team. *Nutrition* 1996; 12: 63–64
- 24 *ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force.* Standards for Nutrition Support Pharmacists. *Nutr Clin Pract* 1993; 8: 124–127
- 25 *Driscoll DF.* Roles and functions of the hospital pharmacist on the nutrition support team. *Nutrition* 1996; 12: 138–139
- 26 *ASHP Board of Directors.* ASHP Guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *AJHP* 2000; 57: 1150–1169
- 27 *Driscoll DF, Bhargava HN, Li L, Zaim RH, Babayan VK, Bistran BR.* Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 623–634
- 28 *FDA Safety Alert.* Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Department of Health and Human Services. FDA, 1994
- 29 *Washington C.* The stability of intravenous fat emulsions in TPN mixtures. *Int J Pharmaceutics* 1999; 66: 1–21
- 30 *Schmutz C, Werner R, Keller U, Mühlebach S.* Emulsion stability of all-in-one TPN admixtures assessed by microscopy. Comparison of different lipid emulsions and amino acid solutions. *Clin Nutr* 1993; 12: 59–60
- 31 *Driscoll DF, Bacon MN, Bistran BR.* Physicochemical stability of two types of intravenous lipid emulsion as total nutrient admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 15–22
- 32 *Gräflin C.* Parenterale Ernährung mit stabilitätsgeprüften, modularen Standardlösungen in der Neonatologie (Dissertation). Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Basel: http://pages.unibas.ch/diss/2004/DissB_6720.pdf 2004
- 33 *Laborie S, Lavoie JC, Pineault M, Chessex P.* Contribution of multivitamins, air, and light in the generation of peroxides in adult and neonatal parenteral nutrition solutions. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 440–445
- 34 *Steger J, Mühlebach SF.* Lipid peroxidation of iv lipid emulsions in TPN bags: the influence of tocopherols. *Nutrition* 1998; 14: 179–185
- 35 *Steger PJ, Mühlebach SF.* Lipid peroxidation of intravenous lipid emulsions and all-in-one admixtures in total parenteral nutrition bags: the influence of trace elements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 37–41
- 36 *Sobotka L, Allison SP, Stanga Z.* Water and electrolytes. In: Sobotka L, Allison SP, Fürst P et al. (eds): Basics in clinical nutrition: Edited for ESPEN Courses. Prague, Czech Republic: Publishing House Galén, 2000
- 37 *Allwood MC, Kearney MC.* Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998; 14: 697–706
- 38 *Dupertuis YM, Morch A, Fathi M et al.* Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 310–316
- 39 *Sobotka L, Allison SP, Fürst P et al (Hrsg).* Basics in clinical nutrition: Edited for ESPEN Courses. Prague, Czech Republic: Publishing House Galén, 2000
- 40 *Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC.* Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intra-lipid. *Acta Paediatr* 2001; 90: 242–249
- 41 *Martinelli E, Mühlebach S.* Kunststoffbeutel als Lichtschutz für Infusionen. Ergebnisse einer praxisnahen Untersuchung mit Vitamin K₁ als Testsubstanz. *Krankenhauspharmazie* 1995; 16: 286–289
- 42 *Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC.* Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 14–17
- 43 *Barnett MI, Cosslett AG, Duffield JR, Evans DA, Hall SB, Williams DR.* Parenteral nutrition. Pharmaceutical problems of compatibility and stability. *Drug Saf* 1990; 5 Suppl 1: 101–106
- 44 *Gikic M, Paolo ER di, Pannatier A, Cotting J.* Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000; 22: 88–91
- 45 *Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM.* Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 67–74
- 46 *Schmid U, Mühlebach S.* Interactions of drugs and i. v. lipids: influence of cyclosporin on fat clearance in vitro. *Clin Nutr* 2001; 20: 27