

PHARMAHELP®- COMPOUNDER - APOTHEKE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS HEIDELBERG

Fazit und Ausblick

In dem von uns produzierten Volumenbereich zwischen 10 und 100 ml kam es unter den produzierten Zubereitungen nur selten zu Abweichungen > 3%, sehr selten zu Abweichungen > 5%. Insbesondere ist hervorzuheben, dass es mit dem Gerät bisher zu keinen Havarien gekommen ist und die Reinigung sich nicht wesentlich von der einer herkömmlichen Werkbank unterscheidet. Allerdings müssen für abschließende Bewertungen vor Ort zur weitergehenden Evaluation noch Daten zur Kontamination mittels Wischprobenmonitoring erhoben werden und weitere Praxiserfahrung gesammelt werden.

Die Integration des Gerätes und die Definition der Abläufe ging mit Organisations- und Schulungsaufwand einher, das Handling ist jedoch nicht zuletzt aufgrund der Unterbringung des Gerätes in einer Werkbank für das Personal gut erlernbar. Wir erhoffen uns von der Strategie der Verlagerung von Zubereitungen mit hohen Zuspritzvolumina auf den PharmaHelp®-Compounder und einer Anpassung der organisatorischen Abläufe zukünftig eine höhere Flexibilität für komplexere Herstellungsanforderungen, z.B. im Rahmen von klinischen Studien, und eine dauerhafte physische und ergonomische Entlastung des herstellenden Personals.

PharmaHelp
AUTOMATISIERTE ONKOLOGIEZUBEREITUNG



**FRESENIUS
KABI**
caring for life
www.fresenius-kabi.com

Kopersteden 24-5
7547 TK Enschede
The Netherlands
www.medicaldispensing.nl
info@medicaldispensing.nl
T +31 53 45 00 949

Universitätsklinikum Heidelberg
Apotheke
Dr. Tilman Schöning
Pharmazeutisch-Onkologischer Service
Im Neuenheimer Feld 670
D-69120 Heidelberg
Internet www.klinikum.uni-heidelberg.de

PharmaHelp
AUTOMATISIERTE ONKOLOGIEZUBEREITUNG



Qualifizierungsschritte vor Ort

Vom Hersteller wurden bereits umfangreiche, im praktischen Einsatz erhobene Daten zur Performance des Gerätes zur Verfügung gestellt. Dies waren Daten zur Außenkontamination, Cross-Kontamination und Gewichtskonformität bei unterschiedlichen Zuspritzvolumina, sowie mikrobiologische Validierungsdaten.

In einer 7-monatigen Test- und Trainingsphase wurden mit dem Gerät vor Ort zunächst erneut Daten zur Gewichtskonformität durchgeführt, sowie ein mikrobiologisches Basismonitoring der Umgebungsbedingungen und eine mikrobiologische Herstellungsvalidierung mittels Media-Fills durchgeführt. Zur Projektgruppe gehörten der projektverantwortliche Apotheker, eine Pharmazeutisch-Technische Assistentin, sowie eine Pharmaziepraktikantin.

Test auf Gewichtskonformität

Im Zeitraum von einem Monat wurden in 24 Läufen insgesamt 246 Dummy-Zubereitungen unterschiedlicher Zuspritzvolumina hergestellt. Als Dummy wurde NaCl 0,9% verwendet. Die verwendeten Volumina lagen in einer Spanne von 5-42 ml. Die Verteilung der Abweichungen ist in der Übersicht dargestellt (Abb. 3). Insgesamt wiesen 18 (etwa 8%) aller 246 Zubereitungen eine Abweichung zwischen 3% und 5,37% auf, unter diesen hatten alle ein Zuspritzvolumen von < 10 ml (siehe Abb. 3). Zwei Zubereitungen (0,81%) wiesen eine Abweichung von > 5,37% auf, beide im Bereich von etwa 20%. Diesen zwei Abweichungen kann möglicherweise ein Handlingfehler zugrunde liegen, dies konnte aber nicht abschließend geklärt werden.

Mikrobiologisches Basismonitoring

Im Zeitraum von April bis Mai 2013 wurden an 14 aufeinanderfolgenden Tagen im Arbeitsbereich der Werkbank täglich vier Sedimentationsplatten (CASO-Agar ohne Enthammer, Fa. Oxoid) an unterschiedlichen Stellen über einen Zeitraum von vier Stunden aufgestellt. Ebenso wurden täglich 4 Abklatschproben (CASO-Agar mit Enthammer, Fa. Oxoid) von unterschiedlichen Stellen im Arbeitsbereich und an Teilen des Roboters genommen (Arbeitsfläche, Halterung, Karussell, Roboterkopf, Wand, Scheibe). Gereinigt wurden Werkbank und Teile des Gerätes täglich mit Ethanol 70% vor Arbeitsaufnahme, sowie Septolit® 1% (VAH-geprüftes alkalisches, desinfizierendes Reinigungsmittel) nach Arbeitsende. In zwei Fällen (Tag 2 und 8) wurde jeweils eine Kolonie auf den Sedimentationsplatten gefunden, nach einer Anpassung der Arbeitsorganisation (weniger Materialien im Arbeitsbereich) kam es zu keinen weiteren Befunden. Alle Abklatschproben, auch die von Teilen des Gerätes waren frei von Wachstum.

Media Fills

Im April 2013 wurden zusätzlich mit dem PharmaHelp®-Gerät an acht Arbeitstagen aus jeweils fünf NaCl 0,9% 50 ml-Freeflex®-Beuteln (mit zuvor konnektiertem Cyto AdZ®) 40 ml NaCl 0,9% entnommen und 90 ml Sojapepton-Caseinpepton zugespritzt. Die Beutel wurden anschließend 7 Tage bei Raumtemperatur und weitere 7 Tage bei 32°C gelagert. Bei keinem der Beutel konnte eine Trübung festgestellt werden.

Einsatz in der Patientenversorgung der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg

Die halbautomatische Herstellung von Zytostatika-Zubereitungen im Rahmen des Apothekenbetriebes wurde im Juni 2013 aufgenommen. Für die Startphase wurden im Vorfeld Kriterien definiert, nach denen Zubereitungen für das PharmaHelp®-Gerät ausgewählt werden:

- Generische Wirkstoffe
- Zubereitung am Vortag möglich
- Arzneistoff handelsüblich in flüssiger Form vorliegend (keine Rekonstitution notwendig)
- Hohe Zuspritzvolumina
- Keine Entnahme von Trägerlösung notwendig

Dies waren zu Beginn Oxaliplatin, Irinotecan, Paclitaxel, Gemcitabin und 5-Fluorouracil. In der Folge konnten nach erfolgreichem Start weitere, auch teurere und zuvor rekonstituierte Arzneistoffe hinzugenommen werden. Um die Läufe so zeiteffektiv wie

möglich durchführen zu können, wurde bis auf wenige Ausnahmen von der Entnahme von Trägerlösung abgesehen und die Infusionsbeutel entsprechend der Zuspritzvolumina ausgewählt, soweit hier keine Probleme bei der Applikation zu erwarten waren.

Tab. 1: verwendete Wirkstoffe und Zuspritz-/Infusionsvolumina

Wirkstoff	Zuspritzvolumen (ml)	Infusionsbeutel (ml)
Cetuximab	70-100	500 halbbefüllt (max. 600 ml)
Cisplatin	30-200	500 halbbefüllt (max. 600 ml)
Cyclophosphamid	10-200	250 oder 500 halbbefüllt
Cytarabin	10-60	250 oder 500
Doxorubicin	35-60	100 halbbefüllt (max. 120 ml)
Epirubicin	70-100	500 halbbefüllt
Etoposidphosphat	12-100	250 oder 500
5-Fluorouracil	10-19,5	100
Gemcitabin	10-60	250 oder 500 halbbefüllt
Ifosfamid	10-40	250 oder 500
Irinotecan	10-20	250
Oxaliplatin	20-50	250
Paclitaxel	12-60	500 (max. 600 ml)
Rituximab	60-100	500

Am Gerät konnte aufgrund der umfangreichen Kontrollfunktionen (Freigaben, Wägung, visueller Check) grundsätzlich ein(e) Mitarbeiter(in) alleine arbeiten. Dies wurde zunächst so bei uns praktiziert, stellt aber eine Limitation der Anzahl möglicher Läufe pro Tag dar, da während der Nachbereitung und Finalisierung zum Versand prinzipiell bereits weitere Läufe vorbereitet und gestartet werden können. Dennoch konnten am Gerät durch eine PTA zwischen 48-72 Zubereitungen an einem Tag hergestellt werden.

Statistische Eckdaten

Im Zeitraum Juni 2013 bis Januar 2014 wurden in 273 Läufen 3667 Zubereitungen mittels des PharmaHelp®-Systems produziert. Durchschnittlich wurde pro Lauf eine Anzahl von ca. 13 Zubereitungen hergestellt. Fünf Läufe wurden aufgrund von Laufabbrüchen wegen mechanischer Probleme nicht in die folgende Auswertung genommen.

Die Verteilung der Zubereitungen auf die verwendeten Arzneimittel, sowie das durchschnittlich hergestellte Volumen ist aus Abb. 4 ersichtlich. Insgesamt zeigten knapp 86% aller Zubereitungen eine Abweichung von < 1% zur vorgegebenen Dosis. Eine Abweichung >3% zeigten 26 Zubereitungen (0,71%), während 13 Zubereitungen (0,35%) eine Abweichung > 5% zeigten. Diese wurden nicht verwendet und erneut hergestellt.

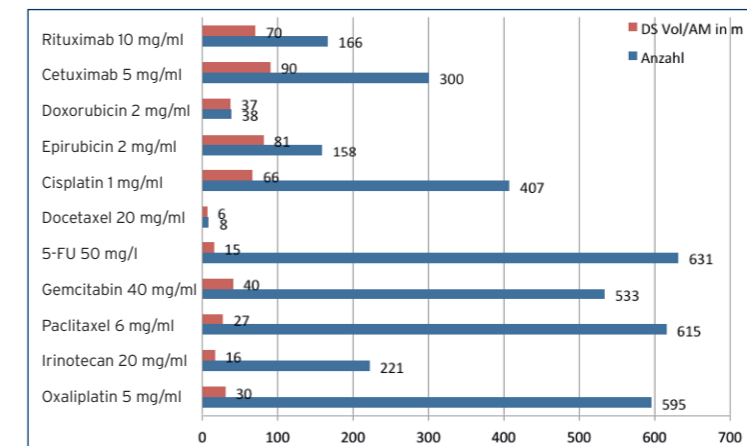


Abb. 4 Anzahl der Zubereitungen (blauer Balken) und deren durchschnittliches Volumen pro Zubereitung (roter Balken)