

**Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus:
Hygienemanagement Teil 2
Praxis**

18.06.2023

Jürgen Maurer

Apothekenleiter, Fachapotheker für Klinische Pharmazie

Mitglied ADKA-Ausschuss Herstellung/Analytik

Zentralapotheke Krankenhaus Nordwest GmbH

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Einschleusen der Materialien

- Entnahme von Primärverpackungen (Zytostatika) mit 😊
/ohne Handschuhe 😞
- Ohne Desinfektion 😞:
- Entfernen des Umkartons ausserhalb 😊/ innerhalb der
SWB 😞
- Etiketten, Protokolle

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Einschleusen der Materialien

Mit Desinfektion

- *Abstellen von ausgepackten Arzneimitteln ohne ☹️ / mit Unterlage (Saugkompressen, Tablett etc.) 😊*
- *Absprühen (Flaschen/ Einmalartikel) mit Desinfektionslösung ☹️*
- *Tauchbad von Flaschen in Desinfektionslösung ☹️*
- *Wischdesinfektion der Flaschen mit getränktem Tuch/ sterilen Kompressen 😊*
- *Übergießen von Glasflaschen mit Desinfektionslösung mit 😊 / ohne Entfernen der Flip off - Kappe ☹️*
- *Stopfendesinfektion innerhalb der SWB ☹️*
- *Anreichen der eingeschweißten Einmalartikel in den Bereich der laminaren Luftströmung, Öffnen ("peelen") 😊, Ablegen/ Abstellen/ Hineinwerfen auf Arbeitsfläche ☹️*

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Organisation des LF-Arbeitsplatzes:

- **Vollpacken der SWB mit Materialien ☹️ ↔ Sparsames Beschicken 😊**
- **Paralleles Bearbeiten mehrerer Zubereitungen ↔ sukzessives Abarbeiten einzeln**
- **Mit 😊 /ohne ☹️ Unterlagen, Tupfern**
- **Auffüllen**
 - während der laufenden Herstellung ☹️
 - In Herstellungspausen 😊

Reinraumgerechtes Verhalten 😊

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Techniken:

- **Druckentlastungssysteme** 😊
- **Kanülen, manueller Druckausgleich** 😞
- **Einsatz von Tupfern an Konnektionsstellen** 😊
- **Manuelles Aufsetzen des Kanülenschutzes!** 😞
- **Aufsetzen des Kanülenschutzes mit Hilfsmitteln** 😊

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Anbrüche (1):

- **Verschliessen von Kanülen, Spikes mit Klebefolie (sterile, unsteril) ?**
- **Verschliessen von Kanülen mit Kombistopfen**
- **Herausziehen von Kanülen, Spikes vor der Lagerung 😞, bei Wiederverwendung erneutes Anstechen**
- **Verschliessen von Spikes mit beigefügten Stopfen**
- **Verschliessen von Spikes mit unsteriler 😞 /steriler Folie ?**
- **Einschweißen in Folie**

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Anbrüche (2):

- **Spezieller Lagerort 😊 oder zusammen mit ungeöffneten Packungen 😞**
- **Präventivlagerung (spezielle Tablettts, Saugunterlagen) oder normal**
- **Validierung**

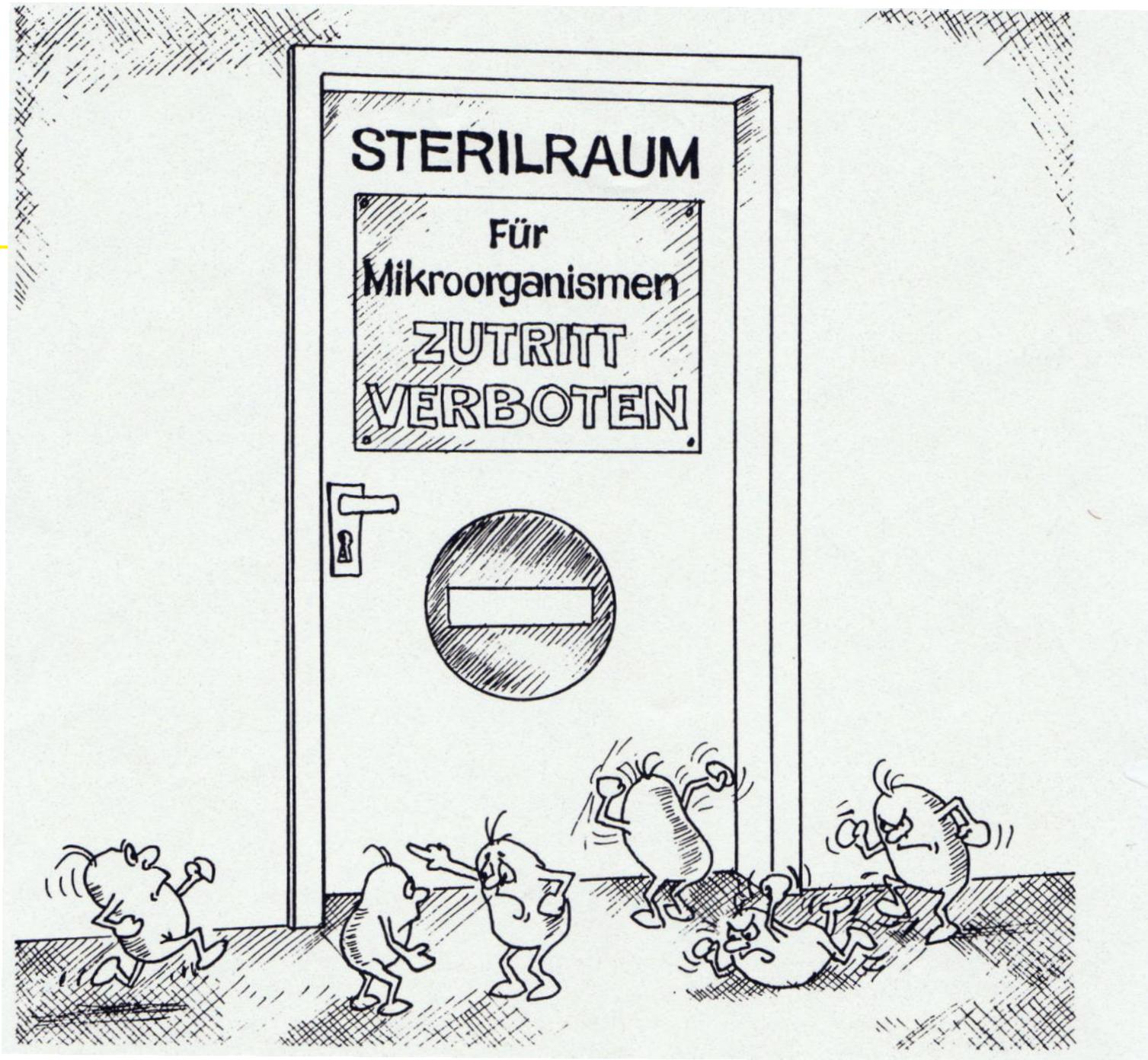
Abfallsammlung:

- während der Herstellung in 😊 / ausserhalb ☹️ der Werkbank
- Spezialesysteme
- Offener Behälter ☹️
- Behälter mit Schwing- oder Klappdeckel
- „Zytotonne“
- Rücknahme von Abfällen aus stationärem Bereich ☹️



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Verhalten im RR/LF





Verhalten im Reinraum

Partikel-Emission eines Menschen bei verschiedenen Tätigkeiten		
Bewegungsart	Emission von Partikel > 0,5µm pro Minute	
	Straßenkleidung	Reinraumoverall mit Kopf-, Mund- und Nasenbedeckung
Sitzen ohne Bewegung	$0,3 * 10^6$	$0,7 * 10^4$
Kopfbewegung	$0,6 * 10^6$	$1 * 10^4$
Bewegung des Körpers	$1 * 10^6$	$3 * 10^4$
Langsames Gehen	$3 * 10^6$	$4 * 10^4$
Schnelles Gehen	$10 * 10^6$	$8 * 10^4$

Möglichst langsam und möglichst kontrolliert bewegen



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Visualisierung Luftströmung

www.berner-safety.de/ sicherheitswerkbänke

Video: Funktion der Luftströmung in einer Sicherheitswerkbank

Visualisierung der 2 Luftströmungen einer Sicherheitswerkbank: Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung. Die Basis für die Schutzfunktion einer Sicherheitswerkbank. [Weiter](#)

Die Schutzfunktionen von Sicherheitswerkbänken (Peronenschutz, Produktschutz und Verschleppungsschutz) werden über das optimale Verhältnis von verschiedenen Luftströmungen realisiert.

In diesem Video erklären wir die unterschiedlichen Luftströmungen (und deren Zusammenspiel), visualisieren diese und zeigen das mögliche Gefährdungspotential bei falscher Einstellung für den Nutzer und das Produkt.

Inhalte des Videos:

- Kombination aus turbulenzarmer Verdrängungsströmung im Arbeitsraum und Lufteintrittsströmung in der Arbeitsöffnung
- Gewährleistet in Verbindung mit der Filtrierung von Partikeln die grundsätzlichen Schutzfunktionen
- Verdrängungsströmung:
 - Turbulenzarm = Frei von Rückströmungen
 - Gleichförmig = max. +/-20% Schwankungen.
- Lufteintrittsströmung ohne Übertritt in den Arbeitsbereich
- Festgelegter SWB-spezifischer Arbeitspunkt! = Betriebspunkt
- Schnelle Beseitigung von Kontaminationen – Luftwechsel alle 2,2s

berner

Weitere Informationen: Berner International GmbH
info@berner-safety.de • www.berner-safety.de
Tel.: +49 4121 4356-0 • Fax: +49 41 21 4356-20


**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Sicheres Arbeiten an Sicherheitswerkbänken



Poster:
Sicheres Arbeiten an
Sicherheitswerkbänken



Ziel

- Sicherstellung des definierten mikrobiologischen und partikulären Status des Reinraumes

Geltungsbereich

- Apotheke

Zuständigkeit

- Pharmazeutisches und nichtpharmazeutisches Personal im Reinraum

Festlegungen / Ablaufbeschreibung

Das Schmutzigste in der Reinraumtechnik ist der Mensch!

Der Mensch ist Träger von vielen Teilchen, die insbesondere durch Bewegung freigesetzt werden. Auf Arbeitsdisziplin streng achten!

- Bekleidungsvorschriften laut *Arbeitsanweisung "Ein- und Ausschleusen im Reinraum"*
- Betreten des Reinen Raums über die Personalschleuse laut Anweisung "*Ein- und Ausschleusen in den Reinraum*"
- Im Reinraum soll sich nur das notwendige Minimum an Personal aufhalten.
- Soweit wie möglich Überwachungs- und Kontrolltätigkeiten von außen.
- Für Kontrollpersonal, Serviceleute, Besucher gelten dieselben Bekleidungsvorschriften und Verhaltensregeln wie für das Stammpersonal.
- Der Personalverkehr zwischen Reinem Arbeitsplatz und Umgebung ist auf ein Minimum zu beschränken.
- **Essen, Trinken, Kauen, Rauchen sind den Produktions- und Lagerbereichen verboten, ebenso die Aufbewahrung von Speisen, Getränken und Tabakerzeugnissen.**
- **Keine Mitnahme von Schmuck und sonstigen persönlichen Gegenständen an den Reinen Arbeitsplatz.**



VA Verhalten am reinen Arbeitsplatz

- Außer den direkt benötigten Betriebsmitteln und den unmittelbar zu bearbeitenden Produktionsgütern dürfen keine Materialien oder Gegenstände im Bereich des Reinen Arbeitsplatzes abgelegt oder gelagert werden. Arbeitspapiere (Herstellungsprotokoll, Etiketten) werden in Klarsichthülle in den Reinraum eingeschleust und dürfen nicht in unmittelbarer Nähe des Produktionsplatzes gelagert werden. Bleistift und Radiergummi sind im Reinraum verboten.
- Das Personal muß sich am Reinen Arbeitsplatz kontrolliert und überlegt bewegen. Da die Partikel- und Keimabgabe sehr stark von der Tätigkeit und der Art der Bewegung abhängt, sind schnelle oder hektische Bewegungen zu vermeiden.
- Zu jeder Zeit auf *korrekte Trageweise der Arbeitskleidung* achten. Besonders kritische Partien der Kleidung (Kopf- und Gesichtsbedeckungen, Ärmelbündchen, Handschuhe), die während der durchgeführten Arbeitstätigkeiten in die Reichweite des Produktes gelangen können, müssen durch richtigen Sitz sorgfältig dicht gehalten werden.
- 1 Std. vor Eintritt in den Reinraum nicht mehr rauchen. In der Atemluft von Rauchern sind sehr hohe Partikelzahlen nachweisbar, die nur langsam abklingen.
- Um die Handschuhe nicht unnötig zu kontaminieren, darf nichts außer den entsprechenden Geräten und Werkzeugen am Arbeitsplatz berührt werden.
- Sofern für bestimmte Tätigkeiten nicht anderweitige Regelungen getroffen sind (*siehe Zytostatika*), während der Arbeit **regelmäßige Desinfektion der Handschuhe** mit einem alkoholischen Händedesinfektionsmittel!



VA Verhalten am reinen Arbeitsplatz

⇒ Nicht zulässig: Verschränken der Arme, Kratzen am Kopf oder anderen Körperpartien, Berührung des Mundschutzes, Anlehnen z.B.

- Kommunikation nach außen mit Telefon/Gegensprechanlage.
- Nase putzen nur im nicht kritischen Arbeitsbereich mit Einwegtüchern. Danach hygienische Händedesinfektion bzw. Desinfektion der Handschuhe.
- **Sprechen, Husten, Niesen nie in Richtung des kritischen Arbeitsplatzes.** Bei Husten- oder Niesreiz ist der Körper, zumindest der Kopf vom Produkt abzuwenden.
- In den reinen Arbeitsbereich nur *saubere, entstaubte und desinfizierte bzw. sterile Gegenstände* einschleusen. Versandverpackungen wie Kartonagen sind vor den Schleusen zu entfernen.
- Jede Beschädigung der Filter, insbesondere innerhalb der Sicherheitswerkbank sorgfältig vermeiden! In keinem Fall Gegenstände durch das Sichtschutzgitter stecken, da unmittelbar dahinter oder darüber die Filter angeordnet sind und auch bei kleinsten Schäden den Luftreinheitsgrad wesentlich beeinträchtigen.
- Der Reine Arbeitsbereich ist kein Abstellplatz! Er ist von allen Gegenständen, die nicht unbedingt für den im Augenblick anlaufenden Prozeß benötigt werden, frei zu halten.
- Bei momentaner Nichtbeschäftigung oder bloßer Überwachung, soweit sie direkt am Reinen Arbeitsplatz erfolgt, möglichst weit vom kritischen Bereich entfernen.

VA Verhalten am reinen Arbeitsplatz

- Benötigte Geräte und Materialien so aufstellen, daß das **Strömungsprofil möglichst wenig gestört** wird.
 - ⇒ **Vermeide Strömungswiderstände**, die durch größere Gegenstände oder ungeschickte Anordnung von Gegenständen auftreten und zu Turbulenzen der Luftströmung führen.
 - ⇒ Anordnung der Gerätschaften so, daß die besonders sensiblen Stellen unmittelbar und ungehindert vom laminarem Luftstrom angeströmt werden. Deshalb Arbeiten im Windschatten größerer Gegenstände vermeiden, d.h. in Luftrichtung gesehen keine größeren strömungstechnisch ungünstigen Teile vor anderen Teilen anordnen.
 - ⇒ Größere Teile (z.B. Waagen) in die hintere Hälfte der Reinen Werkbank stellen. Teile, die weit vorn im Arbeitsraum angeordnet sind, können durch ihren Turbulenzgrad Rückströmungen vom unreinen Raum her begünstigen.
 - ⇒ Bei turbulenzarmer Verdrängungsströmung darf sich das Personal nie zwischen dem Filter und dem zu schützenden Objekt befinden.
- Entscheidend für die Reinheit des Produktes: Art des Zugriffes!
 - ⇒ Eingriffe in den kritischen Arbeitsbereich haben so zu erfolgen, daß sich Hände oder Arme des Personals nicht zwischen Filter und dem zu schützenden Objekt befinden (nicht in Luftstromrichtung zu den kritischen Stellen!)
 - ⇒ **Korrekte Arbeitshaltung**: Körper und Kopf außerhalb des LF, ausgestreckte Arme, langsame und überlegte, keine schnellen oder ruckartigen Bewegungen, um die Effektivität der turbulenzarmen Verdrängungsströmung nicht zu beeinträchtigen. .
 - ⇒ **Zugriff auf das Produkt immer von vorn oder von der Seite!** Die turbulenzarme Verdrängungsströmung hält dann das Produkt frei von luftgetragenen Verunreinigungen und spült freigesetzte Partikel sofort nach unten bzw. nach vorne weg.
 - ⇒ Vermeide Bewegungen und Eingriffe direkt über den kritischen Zonen. Nur die Hände und Unterarme in unmittelbare Nähe des zu schützenden Objektes bringen! Nicht in den Reinen Arbeitsplatz hineinbeugen: vom Körper freigesetzte Partikel werden dann von der Reinluftströmung direkt auf das kontaminationsgefährdete Objekt geblasen.



VA Verhalten am reinen Arbeitsplatz

⇒ Nach Möglichkeit direkten Kontakt der Handschuhe mit dem Objekt bzw. mit kritischen Stellen wie Konnektionsstellen bei der patientenindividuellen Herstellung vermeiden. Im Sterilbereich sollte das Eingreifen- wenn immer möglich- nur mit sterilisierten Werkzeugen, Pinzette etc. erfolgen.

- Sollten die Hände aus der Reinen Arbeitszone genommen werden, Handschuhdesinfektion vor Wiedereintritt bzw. Handschuhwechsel!
- Der Wiedereintritt in die Reinraumzone muß langsam, nicht ruckartig erfolgen, da ansonsten Teilchen aus der unreinen Umgebung mitgeschleppt werden können.

Mitgeltende Unterlagen

- EU- GMP Guidelines inkl. Annex 1
- VDI 2083, insbesondere Blatt 15 Personal am Reinen Arbeitsplatz



Verein Deutscher Ingenieure



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Arbeitssicherheit



Expositionsmöglichkeiten

- **Freisetzung von Tröpfchenaerosolen aus Lösungen durch Druckdifferenzen zwischen Ampulle/Inj.flasche und Umgebung → Hilfssysteme mit automatischen Druckausgleich**
- **Potentielle Aussenkontaminationen der Primärverpackung (optimierte Abfüll-, Spül- und Reinigungsverfahren durch pharmazeutische Hersteller) → Tragen von PSA**

Expositionsmöglichkeiten

- **Dezember 2022: Reklamation Irinotecan-Aussenkontamination**
- **Rückmeldung des Herstellers:**

der Hersteller hat die Untersuchung inzwischen abgeschlossen. Die Rückstände auf der Flip-Off-Kappe wurden analysiert und enthalten den Wirkstoff Irinotecan-Hydrochlorid 3 H₂O.

Der Hersteller vermutet, dass diese Rückstände durch Bruch während der Endsterilisation verursacht wurden. Die Rückstände haben keinen Einfluss auf die Qualität des Produkts (es wurden keine Verschlussprobleme festgestellt).

Bei der Reklamationsprobe wurde das Volumen des Fläschchens überprüft, das extrahierbare Volumen betrug 25,5 mL. Das Volumen im Fläschchen war konform. Bei den Reklamationsproben wurden keine sichtbaren Volumenunterschiede festgestellt.

Der Hersteller geht weiterhin davon aus, dass der Rest der Charge einwandfrei ist.

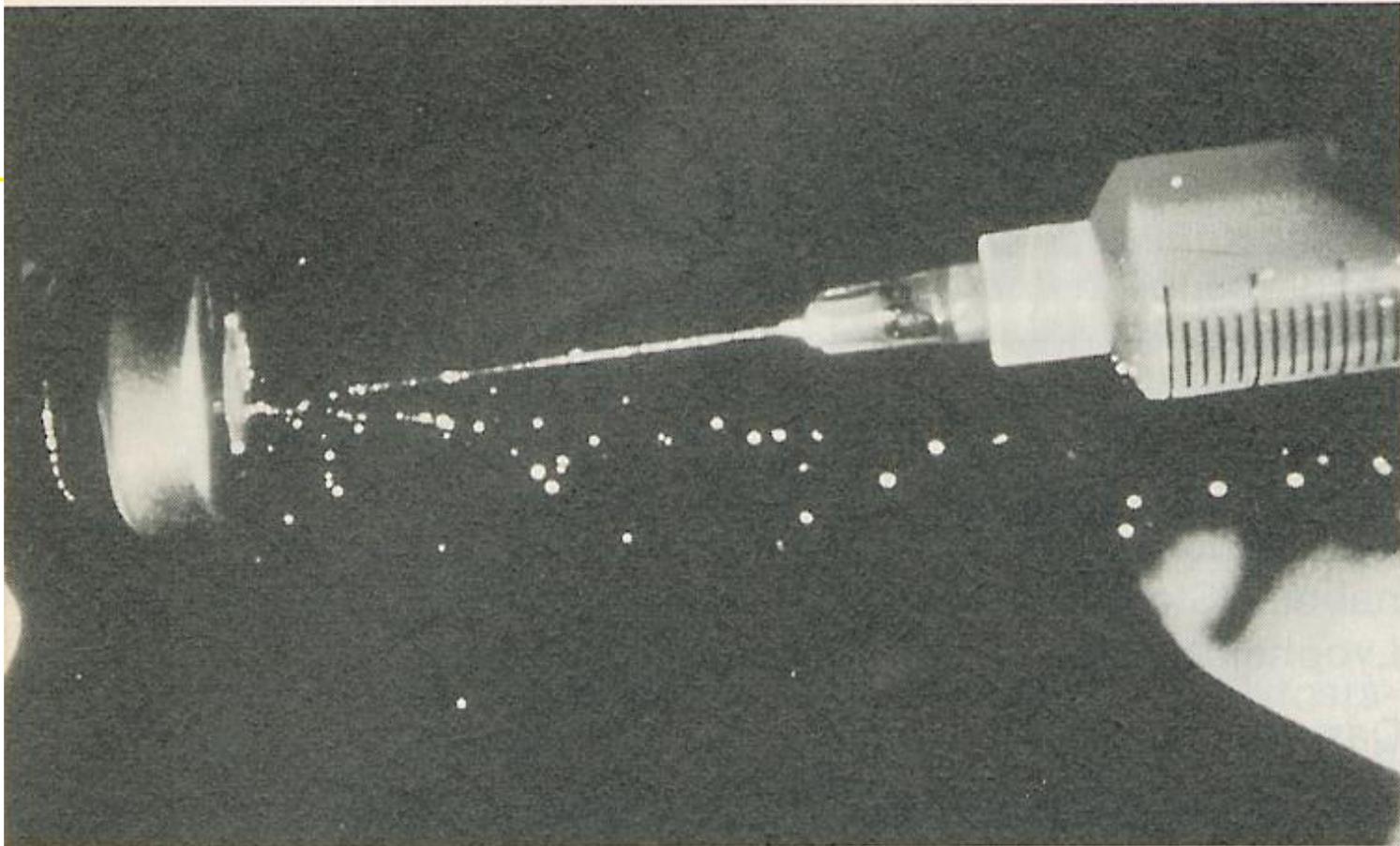


Abb. 12: Verspritzen einer Zytostatikum-Lösung infolge Überdruck in einem Ampullenfläschchen*)

*) Für die Überlassung dieser Abbildung danken wir der Firma Eli Lilly GmbH.

Wischproben als Kontrollmöglichkeit

2. Analysenergebnisse

Tabelle 1: Analysenergebnisse der Wischproben

Probe Nr.:		1	2	3	4	5
Probenbezeichnung		Zytostatika Büro, mittlerer Schreibtisch	Zytostatika-Flur, Schleuse/Lager	Zytostatika Labor, D-Raum, Boden vor Schweißgerät	D-Labor, Vorbereitungs- und Wischplatz	B-Labor, Werkbank 4
Kunde:						
Fläche:	cm ²	900	900	900	900	900
Probenbezeichnung IUTA:		M 190213/ 33	M 190213/ 34	M 190213/ 35	M 190213/ 36	M 190213/ 37
	Einheit					
5-Fluorouracil*	ng/cm ²	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Gemcitabin*	ng/cm ²	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004	0,011
Methotrexat*	ng/cm ²	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004
Ifosfamid*	ng/cm ²	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004
Cyclophosphamid*	ng/cm ²	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004
Etoposid*	ng/cm ²	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004	< 0,004
Docetaxel*	ng/cm ²	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
Paclitaxel*	ng/cm ²	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Die hervorgehobenen Werte liegen über der Bestimmungsgrenze, aber unter dem Orientierungswert von 0,1 ng/cm².

Die mit * gekennzeichneten Parameter sind akkreditiert nach DIN EN ISO/IEC 17025:2005, Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS), Akkreditierungsurkunde Nr. D-PL-19759-01-00.

Titel/Thema:	Risikobewertung der Wischproben		
Datum:	01.04.2019		
Zeit:	von:	-----	bis: -----
Ort:	-----		
Anwesende:	-----		

TOP	Ergebnisse	wer	bis wann
1	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Messwerte liegen unter dem Orientierungswert von 0,1 ng/cm² • Es existiert ein effektives Reinigungsverfahren ohne die Gefahr einer Kumulation von CMR-Stoffe. • Eine zusätzliche Reinigung mit 0,1 m NaOH zur Inaktivierung potentieller Zytostatikarückstände wie von der IUTA vorgeschlagen ist nicht erforderlich. • Es gibt keinen Hinweis auf Kontaminationspfade aus dem Herstellungsbereich in weniger geschützte Außenbereiche wie Büro. • Spezielle Risiken z.B. durch potentielle Außenkontaminationen der Inj. Fla. oder Verschleppung sind nicht identifizierbar. • Es ist kein erkennbares Risiko für spezielle Schutzmaßnahmen in den Außenbereichen erkennbar. • Es besteht somit kein erkennbares Risiko für ein Gefährdungspotential des Personals. 	Info	

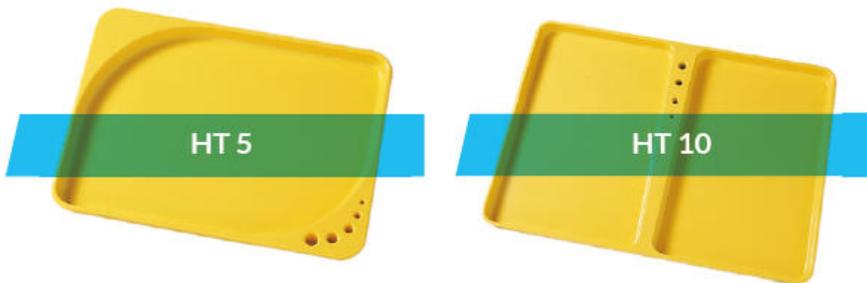
Arbeitssicherheit

- **ausschließlich Luer-Lock-Systeme**
- **grundsätzlich Druckentlastungssysteme mit automatischem Druckausgleich wie Chemo-Spike oder Kanüle/hydrophober Filter**
- **Kein Recapping des Kanülenschutzes per Hand (Kanülentablett)**
- **Abdeckung aller Konnektionsstellen von Spritzen, Beuteln etc. beim Herstellungsvorgang mit sterilen Tupfer (aufsaugende Funktion)**

Arbeitssicherheit

SPRITZENTABLETT halitab®

Personen, die Injektionen verabreichen, sind durch Stichverletzungen mit der kontaminierten Kanüle einem hohen Risiko ausgesetzt. Vor dem Hintergrund von Hepatitis und HIV kann eine solche Verletzung lebensgefährlich sein. **Schluss mit Stichverletzungen durch das Sicherheitstablett halitab®.**



ABMESSUNGEN				
BREITE mm	TIEFE mm	HÖHE mm	VPE* Stück	BESTELLZEICHEN
260	190	21	10	HT 5
400	290	21	10	HT 10

*VPE = Verpackungseinheit

Nach der Injektion wird die kontaminierte Kanüle **einhandig** durch Einstecken in die Schutzkappe gesichert.

Niemand kann sich somit weder während der Injektion noch bei der späteren Entsorgung der Spritzen verletzen.

// TECHNISCHE AUSFÜHRUNG

- + **Werkstoff** ABS
- + **Farbe** gelb, RAL 1016
- + **Oberfläche** glatt und fugenlos



**Aufsetzen des Kanülenschutzes →
Kein Recapping per Hand!**



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Hilfsmittel für die Zubereitung

Hilfsmittel für die Herstellung

- **Arbeitsunterlage mit flüssigkeitsundurchlässiger Unterschicht**
- **Sterile Kompressen/Tupfer (Vermeidung Tropfen- und Aerosolbildung)**
- **Sterile Einmalspritzen Luer-Lock:**
 - Hinreichende Messgenauigkeit in Abhängigkeit vom gemessenen Volumen und Nennvolumen mit max. 5% Toleranz nach DIN
 - Spritzengröße in Abhängigkeit vom aufzuziehenden Volumen

Hilfsmittel für die Herstellung

- Sterile Kanülen unterschiedlicher Länge und Dicke, alternativ kanülenfreies Arbeiten
- Sterile Kombistopfen
- Druckentlastungssysteme:
Spike, hydrophober Filter
⇒ kein manueller Druckausgleich
- Sprizentablett
- Abfallsammelgefäß (z.Bsp. Edelstahlgefäß) inkl. Müllbeutel
- Kanülenabwurfbehälter

Mehrfachentnahme

ROBERT KOCH INSTITUT



Epidemiologisches Bulletin

23. Mai 2016 / Nr. 20

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Bericht der Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI

Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik

Mehrfachentnahme von Arzneimitteln bzw. von rekonstituierten/zubereiteten Lösungen, die mit dem Hinweis „Zum einmaligen Gebrauch, Restmenge ist zu verwerfen“ versehen sind

Problembeschreibung

- ▶ Die in Einzeldosisgebinden ausgelieferten Arzneimittel orientieren sich in Bezug auf die in ihnen enthaltene Wirkstoffmenge oft an einer Standarddosis für normalgewichtige Erwachsene. Kleinere Einzeldosisgebinde sind oft nicht erhältlich. Deshalb werden bei bestimmten Behandlungssituationen (Früh- und Neugeborene, Kinder und Jugendliche, untergewichtige Erwachsene) oft aus solchen Einzeldosisgebinden nur Teilmengen entnommen.
- ▶ Vom Hersteller in Mehrdosenbehältnissen vertriebene parenterale Arzneimittel müssen Konservierungsstoffe enthalten.⁷
- ▶ Sicherstellung der Sterilität, Haltbarkeit (nach Anbruch) und richtiger Dosierung (z. B. Verdünnung) von Arzneimitteln in Mehrdosenbehältnissen.
- ▶ Sicherstellung einer fachgerechten Lagerung von angebrochenen Arzneimittelbehältnissen (Kühlung, Beschriftung, Haltbarkeit).

Mehrfachentnahme

Fazit

- ▶ Die Portionierung von Arzneimitteln aus einem Einzeldosisbehältnis (*for single use only*) für unterschiedliche Patienten oder für denselben Patienten soll ausschließlich in der Apotheke unter qualitätskontrollierten Reinraumbedingungen stattfinden. Detaillierte Vorschriften zur Herstellung von Parenteralia unter Reinraumbedingungen finden sich in der ADKA-Leitlinie (ADKA; Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker).¹¹

- ▶ Eine Mehrfachentnahme aus Gebinden, die vom Hersteller für den einmaligen Gebrauch bestimmt sind (*for single use only*), ist grundsätzlich auf der Station nicht erlaubt. Eine Ausnahme stellen „Spülspritzen“ dar: In der klinischen Praxis kommen häufig Spritzen mit steriler physiologischer NaCl-Lösung zum Spülen eines Gefäßkatheters (Spülspritzen) zur Anwendung (meist 10 ml). Handelsübliche NaCl 0,9 % Fertigspritzen zum Spülen von Zugängen sind nicht in allen Kliniken verfügbar. Die Entnahme mehrerer solcher Spülspritzen aus einer Durchstechflasche mit NaCl-Lösung zum Spülen eines Gefäßkatheters kann nach Einschätzung der Arbeitsgruppe auf der Station erfolgen, wenn folgende Bedingungen eingehalten werden:
 - ▷ Entnahme unter aseptischen Kautelen¹² in einem nicht durch andere Tätigkeiten unterbrochenen Arbeitsgang
 - ▷ Verwendung ausschließlich für einen Patienten
 - ▷ Verabreichung innerhalb einer Stunde

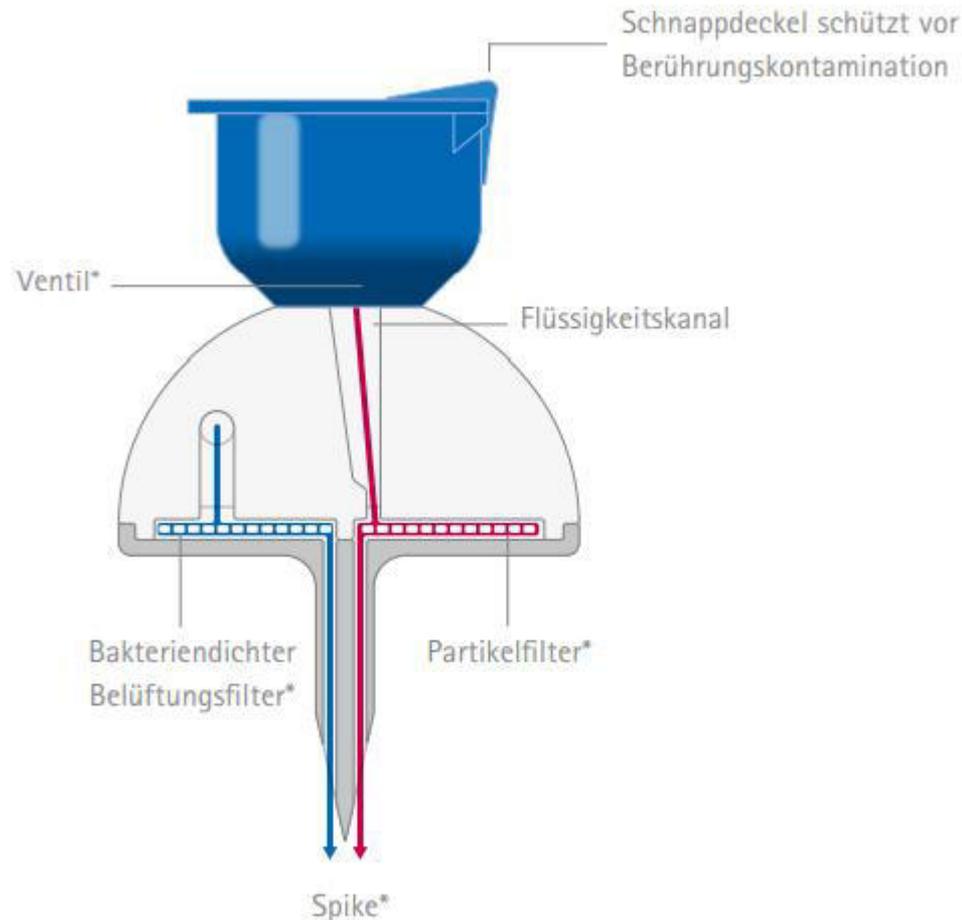
- **Risiken bei Zubereitung und Entnahme bei CMR-Arzneimittel:**
 - Mikrobielle und partikuläre (z.B. Glassplitter, Gummiabrieb) Kontamination des Arzneimittels → Produktschutz
 - Kontamination des Personals durch austretenden Gefahrstoff → Personalschutz



Spike Definition

- **Zuspritz- und Entnahmekanüle, auch zur Mehrfachentnahme, mit integriertem hydrophobem Filter zur sterilen Be- und Entlüftung, automatischer Druckausgleich, einströmende Luft wird sterilfiltriert → Verhinderung der Kontamination mit Mikroorganismen**
- **Cave: Porengröße des Be-/Entlüftungsfilters (0,45 µm oder 0,2 µm)**
- **Zurückhalten toxischer Aerosole, die bei Zubereitung entstehen können, nur durch hydrophoben Be-/Entlüftungsfiter mit einer Porengröße 0,2 µm → Chemospike zum Schutz des Personals bei der Zubereitung von Zytostatika**
- **Je nach Produkt zusätzlich Partikelfilter im Flüssigkeitskanal zur Verhinderung der Kontamination mit Partikeln (Glassplitter, Gummiabrieb), i.d.R. Partikelgröße 5 µm**
- **Einmaliges Anstechen eines Vials → Gefahr ausgestanzter Gummiteilen gegenüber mehrmaligem Anstechen mit Kanüle ↓**

Spike Aufbau



*Je nach Produktausführung.

Spike mit hydrophobem, bakteriedichtem Partikelfilter zum automatischen Druckausgleich, je nach Modell **ohne/mit zusätzlichem Partikelfilter im Flüssigkeitskanal!**

Führung von Luft und Flüssigkeit in zwei getrennten Kanälen

Mini-Spike®



GRÜN

- 0,45 µm Belüftungsfilter



BLAU

- 0,45 µm Belüftungsfilter
- 5 µm Partikelfilter*



ROT

- 0,2 µm Belüftungsfilter
 - 5 µm Partikelfilter*
- (Mini-Spike® Chemo mit Mikrospritze verfügt über keinen Partikelfilter)*

Mini-Spike® 2



GRÜN

- 0,45 µm Belüftungsfilter



BLAU

- 0,45 µm Belüftungsfilter
- 5 µm Partikelfilter*



ROT

- 0,2 µm Belüftungsfilter
 - 5 µm Partikelfilter*
- (Mini-Spike® 2 Chemo mit Mikrospritze verfügt über keinen Partikelfilter)*

Mini-Spike®/Mini-Spike® 2

Der 0,45 µm bakteriedichte Belüftungsfilter schützt das Medikament während der Zubereitung vor Raumluftkontamination.

Mini-Spike® Filter/Mini-Spike® 2 Filter

Enthält wie Mini-Spike®/Mini-Spike® 2 einen 0,45 µm bakteriedichten Belüftungsfilter. Ein integrierter, gering proteinbindender Partikelfilter aus einem Acryl-Copolymer auf Polyamid-Träger hält Partikel der Größe $\geq 5 \mu\text{m}$ zurück und bietet zusätzlichen Schutz vor Partikelkontamination bei der Entnahme und Präparation des Arzneimittels.

Mini-Spike® Chemo/Mini-Spike® 2 Chemo

Der 0,2 µm bakteriedichte Belüftungsfilter des Mini Spike® Chemo schützt den Anwender vor toxischen Aerosolen bei der Zubereitung von Zytostatik-Lösungen und reduziert das bakterielle Kontaminationsrisiko beim Flüssigkeitstransfer.

* Acryl-Copolymer auf Polyamid-Träger, geringe Proteinbindungseigenschaften



KRANKENHAUS
NORDWEST

Spikes Fa. Braun

Spikes Fa. Codan

Filtergröße 0,2µm

Produkt	Sterile Be- und Entlüftung mit Aerosolfilter	5 µm Flüssig- keitsfilter	MicroSpike für Miniampullen	Auf- / Zu- Mechanismus (SWAN)	Füllvolumen
CODAN Spike REF 16.5260	■				0,27 ml
5x CODAN Spike REF 16.5274	■				0,27 ml
CODAN Spike ^{SWAN} REF 16.5290	■			■	0,35 ml
Chemoprotect® Spike REF 16.5264	■	■			0,21 ml
Chemoprotect® Spike ^{SWAN} REF 16.5288	■	■		■	0,29 ml
Chemoprotect® MicroSpike REF 16.0040	■	■	■		0,20 ml
Chemoprotect® MicroSpike ^{SWAN} REF 16.5292	■	■	■	■	0,28 ml



Spike Probleme

- **Materialinkompatibilitäten mit Arzneimitteln z.B. Etoposid mit Acryl-Butadien-Styrol (ABS) – Plastik, Adsorption an bestimmte Filtermaterialien → Materialliste Hersteller**
- **Vom Hersteller vorgeschriebener Filtrationsschritt von Onkologika mit definierten Filtern bei der Zubereitung (Filter mit niedriger Proteinbindekapazität zum Abfangen von Proteinagglomeraten in der verdünnten Lösung)**
- **Totvolumen (hohe Verluste bei teuren Substanzen)**
- **Standzeit des Spike! Ziehen von Spikes??**
- **Arzneimittel mit partikulären Eigenschaften wie liposomale Zubereitungen oder Suspensionen**
- **Spikes bei monoklonalen Antikörpern???**

RKI- Empfehlung Spikes

Bundesgesundheitsbl 2011 · 54:1135–1144
DOI 10.1007/s00103-011-1352-8
© Springer-Verlag 2011

Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen

Empfehlung der Kommission für
Krankenhaushygiene und Infektions-
prävention beim Robert Koch-Institut (RKI)

Unter Pkt. 6 Vorbereitung von Punktionen
und Injektionen

Das Risiko der Verwendung von Mehrfachentnahmekanülen (Spikes), die nach der Punktion im Gummiseptum von Mehrdosenbehältnissen verbleiben, kann derzeit aus Literaturdaten nicht beurteilt werden. Bei der Verwendung von Mehrfachentnahmekanülen ist zu beachten, dass für jede erneute Entnahme eine frische Spritze verwendet wird. In der Literatur sind schwere Infektionszwischenfälle berichtet worden, wenn gegen diesen Grundsatz verstoßen wurde [23, 37].

Caelyx pegulated liposomal

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Caelyx pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicin-Hydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung.

Caelyx pegylated liposomal enthält Doxorubicin-Hydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol (MPEG) gebunden ist. Durch den Prozess der Polyethylenglykolisierung werden die Liposomen vor der Erkennung durch das Monozyten- Makrophagen-System geschützt, was ihre Kreislaufzirkulation verlängert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Caelyx pegylated liposomal ist eine polyethylenglykolisierte **Liposomen**-Formulierung von Doxorubicin-HCl mit einer langen Zirkulationszeit. Die polyethylenglykolisierten **Liposomen** enthalten an der Oberfläche gebundene hydrophile Methoxypolyethylenglykol (MPEG)-Ketten. Diese linearen MPEG-Ketten ragen aus der **Liposomen**oberfläche heraus und schaffen so eine Schutzschicht, die die Wechselwirkungen zwischen der Lipid-Doppelmembran und Plasmabestandteilen vermindert. Hierdurch können die Caelyx pegylated liposomal-**Liposomen** länger im Blutkreislauf zirkulieren. Die polyethylenglykolisierten **Liposomen** sind so klein

(durchschnittlicher Durchmesser von ungefähr 100 nm), dass sie intakt durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren hindurchtreten (extravasieren) können. Der

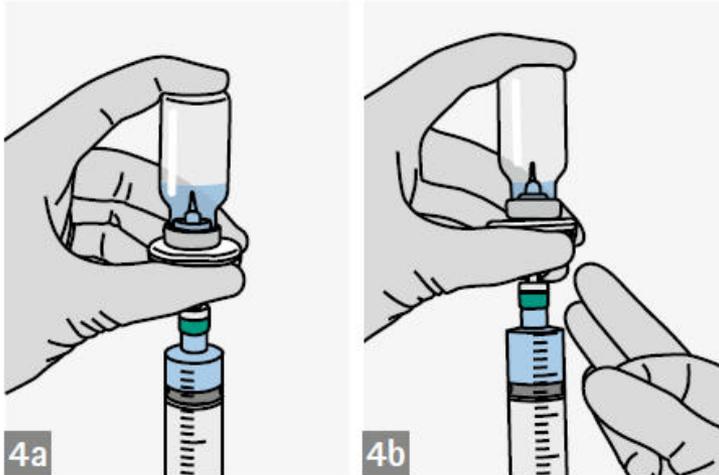


Azacitidin

Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension

Azacitidin (100 mg/4 ml). Das rekonstituierte Produkt ist eine homogene, trübe Suspension, frei von Agglomeraten. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie größere Partikel oder Agglomerate aufweist. Die Suspension darf nach der Rekonstitution **nicht gefiltert** werden, da es sonst zur Entfernung des Wirkstoffs kommen kann. Es ist zu berücksichtigen, dass sich Filter in manchen Adaptern, Chemo-Spikes und geschlossenen Systemen befinden; daher dürfen solche Systeme nicht zur Verabreichung des Arzneimittels nach Rekonstitution verwendet werden.

Spike Handling



- a) Drehen Sie das Vial über Kopf und entnehmen Sie die Lösung.
- b) Um die Luft aus der Spritze zu entfernen, ziehen Sie die Hälfte des gewünschten Gesamtvolumens auf und schnippen Sie gegen die gefüllte Spritze. Drücken Sie den Kolben der Spritze, um die Luft aus der Spritze zu entfernen und ziehen Sie dann das gewünschte Gesamtvolumen auf.

- **Aufziehen des gewünschten Volumens über Kopf**
- **Zurückspritzen zu viel aufgezogener Lösung nur unter Wenden des Systems → Druckausgleich über eingebauten, hydrophoben Filter**
- **Bei oben stehendem Vial steht Flüssigkeit am Luftkanal → Lösung gelangt in Luftkanal, Benetzung des Filters, Filter wird unbrauchbar, Druck ↑**

Spike Handling

- **Cave: Verwechslungsgefahr bei Verwendung von Spikes mit und ohne Filter im Flüssigkeitsgang**
- **⇒ Empfehlung wegen Zubereitungssicherheit: möglichst nur 1 Spiketyp verwenden**
-

Dreiwegehahn z.B. Fa. Braun

Discofix® C Dreiwegehähne

Arzneimittelbeständige Mehrwegehahnsysteme für Infusionstherapie und Monitoring

- Zur Applikation von Medikamenten und Arzneimitteln wie Anästhetika, Zytostatika, Antibiotika, Narkoleptika, Immunsuppressiva und Lipiden
- Undichtigkeiten durch Spannungsrisse, Kontamination und Luftembolie werden verhindert
- Kontrolle der 45°-Position durch "Klick"
- Latex-frei



Zur Trennung nicht stabiler oder stabil mischbarer hydrophiler und lipophiler Zubereitungsbestandteile wie z.B. bei der Chemoembolisation → in-situ-Zubereitung



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Transferprozesse

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Materialien mit

- **steriler** Oberfläche z.B. sterile Einmalartikel, doppelt verpackte Infusionsbeutel
- mit **nichtsteriler** Oberfläche z.B. Glas- und Plastikampullen, Inj.Fla., Inf.Fla.

Kritischer Prozess: **Einschleusen** der verschiedenen Materialien in die Arbeitsumgebung der reinen Arbeitszone, verpacktes Material potentieller Keim- und Partikelträger, Tertiär-, Sekundär-, Primärverpackung!
Mit Versandverpackung nicht in den Herstellbereich

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Transfer in 3 Schritten in die Arbeitsumgebung:

1. Transfer **vom unreinen Bereich in Reinraum**
 - Lagerungsmöglichkeiten der Vorräte
2. Transfer via Materialschleuse in die **Hintergrundumgebung der SWB** (in Deutschland mindestens Reinraumklasse C, in Holland z.B. D)
 - Materialschleuse aktiv belüftet = Dekontaminationschleuse, Abreicherung von Partikeln
 - Lagerung Produktionsbedarf bzw. sofortiger Gebrauch
3. Transfer von der Hintergrundumgebung der SWB **in die reine Arbeitszone**

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Transferrisiko:

Ohne Präventivmaßnahmen **Mitschleppen** von Mikroorganismen mit dem Material in die SWB → **Kontamination** des reinen Arbeitsbereiches, der Hände des Herstellers, der Produkte während des aseptischen Arbeitsprozesses

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Sterile Einmalartikel:

- Sterilisiert und verpackt in Papier, Plastik oder Kombination von beidem
- **Kontaminationsrisiko** ↑ insbesondere durch **ungünstige Lagerungsbedingungen oder Manipulation** durch **Personal** (z.B. Kontakt mit nichtbehandschuhter Hand)
- **Belastung der äußeren Verpackungsschicht** → **Notwendigkeit der Desinfektion?? Zweifelhaft, umstritten**
- **Monitoringpunkt beim Umgebungsmonitoring**
- **Vorschlag Vorgehensweise: im RR mindestens C**
Zureicher: Öffnen der äußeren Verpackung in der Luftbarriere der SWB
Hersteller in der SWB: Abnahme/Entnahme des sterilen Inhaltes für Produktion
bei Papier keine Desinfektion der Aussenverpackung (Durchweichen)

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Doppelt verpackte Infusionsbeutel:

- **Kontamination der Außenverpackung (Folienverpackung)**
- **Wischdesinfektion der Folie außerhalb der SWB → Einschleusen in die SWB wie sterile Einmalartikel**

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Materialien mit nichtsteriler Oberfläche:

- **Kontamination der Außenflächen → Außendesinfektion**
- **Vorschlag Vorgehensweise:**
Wischdesinfektion mit einem wäßrigen Desinfektionsmittel
z.B. im Bereich RR Klasse D → Transfer in die
Umgebungszone SWB → Einschleusen in die SWB
Wischdesinfektion mit alkoholischem Desinfektionsmittel
(Iso 70% sporenfrei)

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

In der SWB **Herstellung des direkten Kontaktes** mit der sterilen Lösung bei der Entnahme z.B. durch Anstechen der Inj.Fla. mit Spike, Kanüle etc

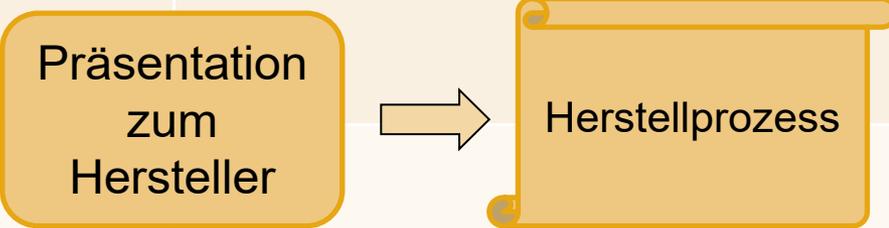
- Entfernen der Flipp-Off-Kappen innerhalb oder außerhalb der SWB?
- Notwendigkeit der Stopfendesinfektion! innerhalb oder außerhalb der SWB, Zureicher oder Hersteller?
- Kontaminationsrisiko via Luftpartikel eher niedrig (empfohlene Hintergrundumgebung von D bis B je nach Land)

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Vorschlag Vorgehensweise:

- **Philosophie: Hersteller stellt her und wird nicht mit zusätzlichen Desinfektionsmaßnahmen in der SWB belastet**
- **Unmittelbar vor Transfer in SWB**
- **Zureicher: Entfernen der Flipp-Off-Kappe außerhalb der SWB (RR Klasse B, mind. C), Wischdesinfektion mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel, Einschleusen über die Strömungsbarriere SWB, Abnahme durch Hersteller**
- **Kontaminationsrisiko bei Material mit steriler Oberfläche**

„Aseptische“ Transferprozesse/ Prozessabläufe

Reinraum Hintergrundumgebung SWB	SWB	
Sterile Einmalartikel, doppelt verpackte Infusionsbeutel → Entfernen der äußeren Verpackung durch Zureicher, Anreichen Einschleussbereich SWB im Barriereluftstrom	 <pre>graph LR; A[Präsentation zum Hersteller] --> B[Herstellprozess]</pre>	
Ampulle, Inf.Fla. → Wischdesinfektion mit sporenfreien Alkohol, Anreichen wie oben		Inj.Fla. → Entfernen der Flipp-off-Kappe durch Zureicher, Wischdesinfektion inkl. Gummistopfen mit sporenfreien Alkohol, Anreichen wie oben



Arbeitsschritt Zureichen

Ziel: Einbringen der Materialien, die direkt für die Herstellung benötigt werden, direkt aus ihren Umverpackungen („Peel-Packung“) in die SWB, ohne dass sie mit unsterilen Händen oder unsterilen Gegenständen in Berührung kommen

Kritisch: Verpackungen in RR-Klasse A → Partikeleintrag ↑, Kontaminationswahrscheinlichkeit ↑



Arbeitsschritt Zureichen

- Anreichen durch Zureicher im Bereich der laminaren Luftströmung, Öffnen ("peelen") → Präsentation für den Zureicher, Abnahme durch Hersteller 😊, Ablegen/Abstellen in SWB
- „**Einwerfen**“ in die SWB: Aufreißen – Aufpeelen der Verpackung kurz vor dem Luftvorhang der SWB, Inhalt ohne Berührung in die SWB auf Arbeitsfläche werfen ☹️
- **Cave: Störung des laminaren Luftstromes durch Einbringen von Gegenständen**

Desinfektionsmethoden (Tauch-, Sprüh-, Wischverfahren)

Einschleusen der Materialien in RR

- **Abstellen von ausgepackten Arzneimitteln ohne/mit Unterlage (Saugkompresse, Tablett etc.) (Umgebungscontamination!)**
- **Absprühen (Flaschen/ Einmalartikel) mit Desinfektionslösung**
- **Tauchbad von Flaschen in Desinfektionslösung**
- **Wischdesinfektion der Flaschen mit getränktem Tuch/sterilen Kompressen**
- **Übergießen von Glasflaschen mit Desinfektionslösung mit/ohne Entfernen der Flip off - Kappe**
- **Stopfendesinfektion innerhalb der SWB**

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Einschleusen der Materialien in die SWB

Wann?

Vor jeder einzelnen Zubereitung

Mit Wischdesinfektion

- *Abstellen von ausgepackten Arzneimitteln mit Unterlage (Saugkompressen, Tablett, Müllbeutel)*
- *Übergießen von Glasflaschen (Arzneimittel, Lösungsmittel, Trägerlösung) mit Desinfektionslösung mit Entfernen der Flip off – Kappe, Stopfdesinfektion ausserhalb der SWB, nach Einwirkzeit 30 s Abwischen mit steriler Kompressen*

Anreichen der eingeschweißten Einmalartikel in den Bereich der laminaren Luftströmung, Öffnen ("peelen"), Entnehmen innerhalb der SWB (kein Kontakt mit unsterilen Händen oder Gegenständen)

Auffüllen in Herstellungspausen

Aseptischer Herstellungs- prozess

Workflow



„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Organisation des LF-Arbeitsplatzes:

- Sparsames Beschicken der SWB mit Materialien
- sukzessives Abarbeiten der einzelnen Anforderungen, nicht paralleles Bearbeiten mehrerer Zubereitungen
- Keine Etiketten, Protokolle in der SWB
- Einteilung der reinen Arbeitszone in Einschleuss-, Arbeits-, Ausschleuss-, Abfallbereich
- Festlegung des Workflows
- Ggf. Armauflagen

Typische zur Herstellung gehörende Arbeitsschritte:

- Auflösen der Substanz
- Aufziehen des geforderten Volumens an Stammlösung
- Einbringen in Trägerlösung
- Verschliessen des Zuspritzports

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Cave:

- **bei allen Arbeitsgängen jede unnötige Konnektion vermeiden**
- **Spritzenansatz immer direkt mit einem anderen Ansatz verbinden**
- **Berührungen der Konnektionsstellen mit Händen oder anderen Gegenständen vermeiden**

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Anbrüche (1):

- Verschliessen von Kanülen, Spikes mit Klebefolie (sterile, unsteril)
- Verschliessen von Kanülen mit Kombistopfen
- Herausziehen von Kanülen, Spikes vor der Lagerung 😞, bei Wiederverwendung erneutes Anstechen
- Verschliessen von Spikes mit beigefügten Stopfen
- Verschliessen von Spikes mit unsteriler 😞 /steriler Folie ?
- Zusätzliches Verpacken z.B. Einschweißen in Folie, Behälter

„Aseptische“ Herstellungsverfahren/ Arbeitstechniken

Anbrüche (2):

- Spezieller Lagerort 😊 oder zusammen mit ungeöffneten Packungen 😞
- Präventivlagerung (spezielle Tablettts, Saugunterlagen, Behälter) oder normal
- Validierung

Vorschlag Anbrüche

- Herausziehen von Kanülen (Tupfer!!!)
- Verschliessen von Spikes mit beigefügten Stopfen, keine Entfernung
- Event. Verpacken, keine Manipulationen durch Folie
- Spezieller Lagerort getrennt von ungeöffneten Packungen
- Präventivlagerung (Anbruchs-Tabletts)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !!!



Jürgen Maurer
Fachapotheker für Klinische Pharmazie
Zentralapotheke
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2-26
Frankfurt
Tel.: 069-7601-4603
E-mail: Maurer.Juergen@khnw.de