

# Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

## Aseptische Herstellung von applikationsfertigen Zytostatika

Katja Stock, 22.03.2024



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Gliederung

- Aseptische Herstellung-Regulatorische Anforderungen
- Strukturelle Anforderungen-QMS
- Räumliche Anforderungen
- Personelle Anforderungen
- Anforderungen Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel
- Hygieneanforderungen
- Anforderungen Arbeitsschutz
- Prozess Aseptische Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika- Von der Verordnung bis zur Abgabe
- Film Aseptische Herstellung

# Definition Aseptische Herstellung

## **Aseptische Herstellung nach Ph.Eur.**

„Das Ziel einer Herstellung unter aseptischen Bedingungen ist, die Sterilität einer aus sterilisierten Bestandteilen zusammengesetzten Zubereitung zu bewahren...Dies wird durch den Einsatz von Bedingungen und Anlagen erreicht, die eine mikrobielle Kontamination verhindern.“

→Zubereitung ohne Sterilisation im Endbehältnis

→keine zerstörende Endkontrolle möglich

→Gewährleistung der Sterilität durch Anwendung eines geeigneten und validierten Herstellungsverfahrens

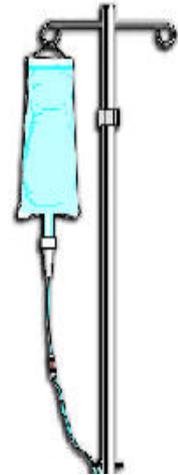
# Aseptische Herstellung-welche Arzneimittel?

- **Parenteralia:**

Sterile Zubereitungen, bei denen die Applikation den Magendarmtrakt umgeht und direkt in die Vene (i.v.), Haut (s.c.) oder ähnliches (i.th., i.m., ...) erfolgt

- Aseptische Zubereitung von:

- ✓ Zytostatika und monoklonale Antikörper
- ✓ Onkologische Begleitmedikation (Supportiva)
- ✓ Parenterale Ernährung (TPN)
- ✓ Enzymersatzpräparate
- ✓ Studienmedikamente (IMPs)
- ✓ ATMPs



# Aseptische Herstellung-Rezeptur oder Defektur

- Aseptische Einzelherstellung von parenteralen Zytostatika in patientenindividueller Dosierung → **Rezeptur nach §8 ApoBetrO**: „[...] ist ein Arzneimittel, das in der Apotheke im Einzelfall auf Grund einer Verschreibung oder auf sonstige Anforderung einer einzelnen Person und nicht im Voraus hergestellt wird.“
- Aseptische Herstellung applikationsfertiger Parenteralia in Standarddosierungen → **Defektur nach §1a Absatz 9 ApoBetrO**: „ [...] Arzneimittel, das im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im Voraus an einem Tag in bis zu hundert abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge hergestellt wird.“

# Regulatorische Anforderungen

- **Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO insb. § 35 )**
- **EU-GMP-Leitfaden (insb. Annex1)**
- **Zytostatika-Richtlinie der Länder (AOLG )**
- **§ 14 Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), TRGS 525** (Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung), Arbeitsstättenverordnung, BGW Schrift „**Zytostatika im Gesundheitsdienst**“
- **BAK-Leitlinie (Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung):** Aseptische Herstellung und Prüfung applikations- fertiger Parenteralia (inkl. Kommentar)
- **ADKA-Leitlinie:** Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia

# Regulatorische Anforderungen

- Umsetzungsempfehlungen zur Apothekenbetriebsordnung zur Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung von der **Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AATB)**
- **Europäisches Arzneibuch:** Monographie 5.1.1 “Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen”
- **QuapoS** (Qualitätsstandards für den pharmazeutisch-onkologischen Service, DGOP)

# Strukturelle Anforderungen-QMS

# Strukturelle Anforderungen-QMS

- **Qualitätsmanagementsystem (§2a ApBetrO):**

Der Apothekenleiter muss ein Qualitätsmanagementsystem entsprechend Art und Umfang der pharmazeutischen Tätigkeiten betreiben.....Das Qualitätsmanagementsystem muss insbesondere gewährleisten, dass die Arzneimittel nach Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt, geprüft und gelagert werden und dass Verwechslungen vermieden werden.

# Strukturelle Anforderungen-QMS

- **Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung (§35 ApBetrO):**
  - das Qualitätsmanagement der Apotheke muss Festlegungen treffen
    - ✓ zu den einzusetzenden Arzneimitteln sowie den primären Verpackungsmaterialien und ihren Qualitätsprüfungen
    - ✓ zu technischen und zu den organisatorischen Maßnahmen, um Kontaminationen, Kreuzkontaminationen und Verwechslungen zu vermeiden, einschließlich der Überprüfung ihrer Wirksamkeit
    - ✓ zur Kalibrierung, Qualifizierung, Wartung und Reinigung der Ausrüstungen und des Herstellungsraums

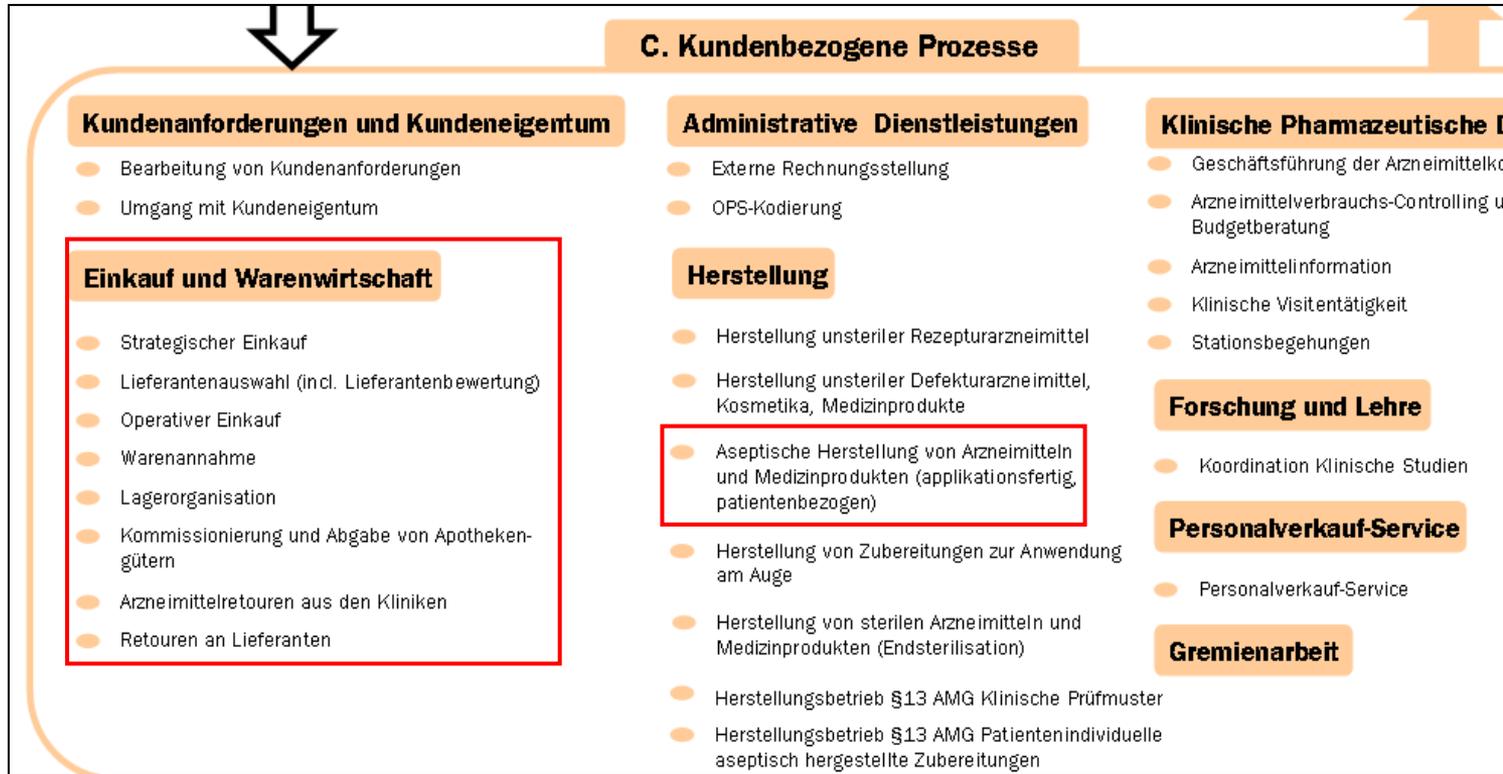
# Strukturelle Anforderungen-QMS

- ✓ zur Validierung der die Produktqualität beeinflussenden Prozesse, Methoden und Systeme und zur Revalidierung; bei aseptischen Herstellungsprozessen am Ende jedes Arbeitstages unter Einbeziehung des betroffenen Herstellungspersonals
- ✓ zu den kritischen Ausrüstungsgegenständen oder Geräten
- ✓ zu den Herstellungsanweisungen und Herstellungsprotokollen gemäß § 7 oder § 8
- ✓ zu einem eventuellen Transport der hergestellten Arzneimittel
- ✓ zu den Hygienemaßnahmen
- ✓ zum hygienischen Verhalten des Personals am Arbeitsplatz und zur Art der Schutzkleidung für die Arzneimittelherstellung, einschließlich der Art und Weise und der Häufigkeit der Umkleidevorgänge

# Qualitäts- und Risikomanagement [3,4]

- Das Qualitätsmanagement stellt die Grundlage zur sicheren Beherrschung der Prozesse in der Zytostatikaherstellung dar!
- Es basiert auf der Risikoanalyse in der Abteilung.
- Die Prozesse müssen fortlaufend analysiert und bewertet werden.
  - Identifikation und Aufarbeitung der vorhandenen Risiken, Fehler, Prozessabweichungen und Beinahe-Unfälle
  - Realisierung von Vorbeuge- und Korrekturmaßnahmen
  - kontinuierliche Verbesserung der Prozesse

# Qualitäts- und Risikomanagement [3,4]

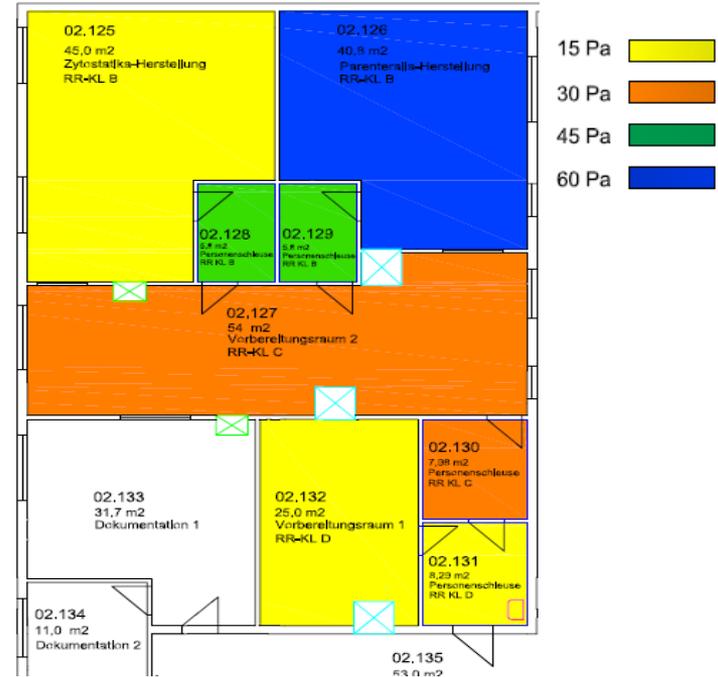


QM-Prozesslandkarte  
der Apotheke des UK  
Erlangen

# Räumliche Anforderungen

# Räumliche Anforderungen [1,2,3,6,7]

- Für die Herstellung von Zytostatika ist ein abgetrennter Herstellungsraum, sowie ein Umkleideraum für das Personal erforderlich.
- Bei Herstellung unterschiedlicher Produktgruppen im gleichen Raum (CMR- und Non-CMR-Arzneimittel) muss die Kreuzkontamination durch organisatorische und Reinigungsmaßnahmen ausgeschlossen sein.
- Die Druckunterschiede sollen dem Zonenkonzept entsprechend eingerichtet (10–15 Pa Differenz) und überwacht werden;  
Orientierungszahlen für Luftwechselzahlen:  
Reinraumklasse D 10-fach; C 30-fach; B 40-fach.



Grundriss Aseptische Herstellung  
Apotheke des UK Erlangen

# Räumliche Anforderungen [1,2,3,6,7]

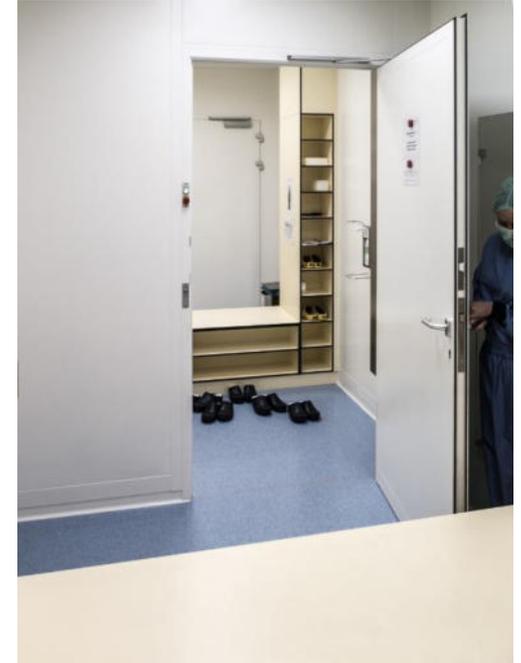
- Die Fläche des Arbeitsraumes, in dem die Sicherheitswerkbank aufgestellt wird, muss mindestens 10 m<sup>2</sup>, die Raumhöhe mindestens 2,50 m betragen.
- Die freie Bewegungsfläche sollte nicht kleiner als 1,5 m<sup>2</sup> und an keiner Stelle weniger als 1 m breit sein. In einem Bereich 1,2 m vor und 0,3 m seitlich der Werkbank dürfen sich keine Möbel, Geräte oder Wände befinden.
- erforderliche Raumgröße korreliert mit den Leistungsdaten der raumluftechnischen Anlage, der Sicherheitswerkbank und der gleichzeitig im Raum tätigen Personen



Reinraum Klasse B  
Zytostatikaherstellung  
Apotheke des UK Erlangen

# Räumliche Anforderungen [1,2,3]

- Für die Reinraumausstattung sind **leicht zu reinigende und zu desinfizierende, glatte, fugenlose** Wand-, Decken- und Bodenmaterialien einzusetzen.
- Es sollten möglichst keine vorstehenden Leisten, Regale, Schränke und Ausrüstungsgegenstände vorhanden sein. Die Ausstattung soll sich auf das **unbedingt notwendige Mobiliar beschränken**.
- Zugang zum Reinraum über Schleusen mit Waschgelegenheit, Anlegen spezieller Bereichskleidung; Sicherstellung, dass die **Türen nicht gleichzeitig zu öffnen** sind



Personalschleuse D/C, Aseptische Herstellung, Apotheke des UK Erlangen

# Räumliche Anforderungen [1,2,3]

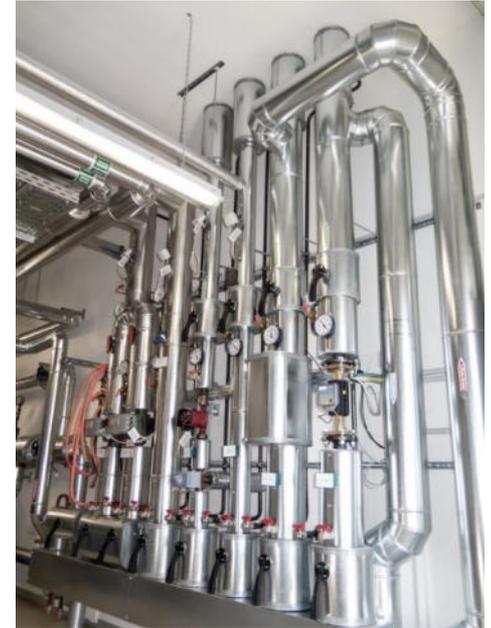
- Wenn möglich, sollte **Material getrennt vom Personal** eingeschleust werden.
- Während der Herstellung ist die **Zahl der anwesenden Mitarbeiter** auf ein Minimum zu reduzieren.



Materialschleusen Aseptische Herstellung Apotheke des UK Erlangen

# Räumliche Anforderungen [1,2,3]

- **Belüftung des Herstellungsraumes** muss der **ArbStättV** und **den GMP-Regeln** entsprechen und ist abhängig vom Volumenstrom der Werkbank, der Raumgröße, sowie der Anzahl der darin tätigen Personen auszulegen  
→ die Luftzufuhr muss über raumlufttechnische Anlagen (RTL) erfolgen, die mit den Strömungsverhältnissen der Werkbank abzustimmen sind.
- Die **Belüftung muss über Filter** angemessener Wirksamkeit erfolgen (z. B. HEPA-Filter Klasse H13, H14).
- Das Eindringen von **Luft aus weniger reinen Bereichen soll vermieden** werden  
→ Nachweis durch Strömungsvisualisierung im Ruhe- und Betriebszustand.



Technikzentrale, Aseptische Herstellung, Apotheke des UK Erlangen

# Reinraumqualität

**Die aseptische Herstellung selbst muss in einem Bereich der Reinraumklasse A stattfinden:**

Unter einer **Sicherheitswerkbank (LAF) oder Isolator** nach DIN 12980

- Diese sind sachgerecht aufzustellen, zu betreiben, zu prüfen und zu warten.
- **Prüfung durch Sachkundige** (DIN EN ISO 14644) bei Erstinbetriebnahme, Filterwechsel oder nach jeder baulichen Veränderung, mindestens aber einmal jährlich
- Sicherheitswerkbänke sollten **vorzugsweise kontinuierlich** in Betrieb sein, ansonsten muss eine ausreichende Vorlaufzeit eingehalten werden
- Bei **Isolatoren ist wöchentlich ein Druckhaltetest** durchzuführen und bei jedem Arbeitsbeginn die Unversehrtheit der Handschuhe visuell zu prüfen.

# Reinraumqualität

## Anforderungen an den umgebender Raum:

EG-GMP-Leitfaden: **A in B**

ApBetrO §35: **A in B „oder abweichend von Klasse B mindestens ...Klasse C**  
...wenn die Arzneimittelqualität durch das angewendete Verfahren nachweislich gewährleistet wird“ .  
Bei Einsatz eines **Isolators (=geschlossenes System) der Klasse D.**

Jährliche Wartung und Klassifizierung der Reinraumbereiche durch Sachkundige (DIN EN ISO 14644)!

# Personelle Anforderungen

# Personelle Anforderungen

- **Herstellung** durch geschultes und qualifiziertes pharmazeutisches Personal (§3 Abs.1 sowie §35 Abs.2 ApBetrO)
- **Plausibilitätsprüfung und –dokumentation** ist gemäß § 7 Abs. 1b ApBetrO von einem Apotheker durchzuführen
- **unterstützende Tätigkeiten** können auch von nicht-pharmazeutischem Personal (§3 Abs.5a ApBetrO) übernommen werden
- **Einarbeitung neuer Mitarbeiter anhand eines Einarbeitungsplans!**

Einarbeitungsplan		Personaldatenbank Eingabe		
Seite 1 von 8	Version: 03.03.2020	Apotheker		
<b>Mitarbeiter:</b> <b>Abteilung:</b> AZZ Bereich <b>Einarbeitungsverantwortlicher Apotheker:</b> <b>Eintrittsdatum:</b> <i>Einarbeitungsplan bitte nach dem 200-Tage-Gespräch an Leitungssekretariat abgeben!</i>				
<b>Pflichtschulungen</b>				
Thema	Lernziel	Zuständig	Durchgeführt von Einarbeitender (Unterschrift) am	Verstanden von Einarbeitender (Unterschrift)
Hygienemanagement	Hygiene/ Ein- und Ausschleusen etc., Verhalten im Reinarbeitungsraum	TB		
Sicherer Umgang mit Zytostatika	Zytostatika Sicherheitsschulung Verhalten bei Bruch und Unfällen	KaS		
Sicherer Umgang mit Zytostatika	Spillkit-Training	VB		
IT-Schulung	Benutzerkennung und Passwort, Umgang mit den Rechnern, Besonderheiten im GMP-Bereich	UM		

# Personelle Anforderungen

- Ausführliche theoretische und praktische Ersteinweisung der Mitarbeiter vor Tätigkeitsbeginn, z.B <sup>[7]</sup>
  - ✓ QS-System
  - ✓ Verfahren aseptischer Arbeitstechniken
  - ✓ Umkleidevorgang für den Sterilbereich mit mikrobiologischer Erfolgskontrolle
  - ✓ Benutzung, Pflege, Wartung von Geräten und Utensilien
  - ✓ Reinigungs- und Desinfektionsvorgaben, Hygieneplan
  - ✓ Unterweisung in mikrobiologische Verfahren
  - ✓ Umgang mit CMR-Stoffen (inkl. Spillkit Schulung)
  - ✓ Umgang mit dem Dokumentationssystem



# Personelle Anforderungen

- Personalvalidierung:**  
 Nährmedienabfüllung als **Eingangsprüfung und kontinuierliche Revalidierung** nach Monitoringplan
- regelmäßige dokumentierte Schulung aller Mitarbeiter, mind. einmal jährlich (Schulungsplan und -matrix erstellen, Zuständigkeiten!):**  
 Personalhygiene, Raumhygiene, Verhalten im Reinraum, aseptische Arbeitsweisen, Umgebungsmonitoring, Umgang mit CMR-Arzneimittel, Dokumentation
- auch externe Schulungen sind wichtig, da sich der Stand von Wissenschaft und Technik weiterentwickelt!

Titel Schulung	Inhalte	zuzuführendes QM Dokument	Häufigkeit der Schulung	betreffende Personen	Verantwortlichkeit	überführt an:
Zytostatika	Umgang mit CMR Substanzen, Verhalten bei unbeeinträchtigter Freisetzung von Zytostatika, praktische Schulung beim Umgang mit Spillkit, DMS.	QMP Rezeptische Herstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten (spezifikationsartig, patientenbez.) QMP Arbeitssicherheit	jährlich	A, PTA, QMP Arbeiter	A ZFS	
	Rohreinnahme und Transport von CMR Substanzen und Zubereitungen, Umgang mit CMR Substanzen, Verhalten bei Bruch und Außerkontamination von Packungen, Transport von Kühlware und bei RT, Verhalten bei Unfällen	QMP Arbeitssicherheit	jährlich	ETL/ PTA, M/WA	A ZFS oder beauftragte PTA	
Hygiene	Allgemeines, Begriffe, Fachliche Vorgaben, Leitlinien QMP Hygienemanagement Personalhygiene, Raum- und Gerätehygiene, Schutzmaßnahmen Allgemeines, Fachliche Vorgaben, Leitlinien, Grundlagen der Mikrobiologie, Kontaminationsquellen	QMP Hygienemanagement	jährlich	A, PTA, M/WA Herstellung, QMP Arbeiter	Hygienebeauftragter	
	QMP Hygienemanagement Personalhygiene, Raum- und Gerätehygiene, Schutzmaßnahmen Prozeduren und Rechtsgrundlagen (DMS, Pharm. EU, GMP), Grundlagen der Sterilisationstechnik, Technik der	QMP Hygienemanagement	jährlich	PTA, M/WA	Hygienebeauftragter	
GMP-Onlineschulung		nicht zutreffend	kontinuierlich	A, PTA, M/WA Herstellung	Schulungsbeauftragte	

Auszug Schulungsmatrix,  
Apotheke des UK Erlangen

# Anforderungen Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- **Ausgangsstoffe sind (insb. bei der Zytostatikaherstellung):**
  - ✓ Für die parenterale Anwendung bestimmte sterile Fertigarzneimittel (arzneistoffhaltige und Infusionsträgerlösungen)
  - ✓ Auch defekturemäßig eigenhergestellte Parenteralia
  - ✓ Medizinprodukte, wie z.B. Präparate zur Chemoembolisation
  - Sind die Ausgangsmaterialien nicht steril verpackt, sind geeignete Desinfektionsmaßnahmen durchzuführen.
  - Glasampullen sind nur akzeptabel, wenn keine Durchstechflasche zur Verfügung steht!
  - Zu Bevorzugen: bruchresistente Verpackung des Primärpackmittel

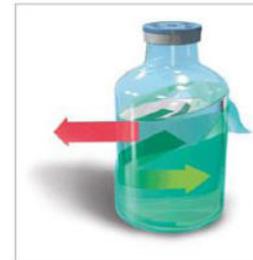
# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- Erhöhte Bruchsicherheit bei Zytostatika Fertigarzneimittel, Bsp. Sicherheitsverpackungen:

- ✓ Verstärkung des Flaschenbodens durch Kunststoffkappe



- ✓ Überzug der Flasche vom Boden bis zur Verschlusskappe mit **durchsichtiger Kunststoffolie**



TevaGuard®

- ✓ **Sekundärbehältnisse, speziell für Infusionsflaschen**  
(z. B. OncoSafe®, NeoSafe®): Bruchsicher, auslaufsicher



# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

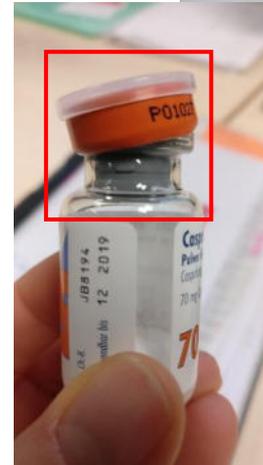
- **Zytostatikaeinkauf nach festgelegten Qualitätskriterien, Bsp.:**
  - ✓ **Prüfung der Ware** auf Kriterien wie z.B. Kennzeichnung (Lesbarkeit, desinfizierbare Etiketten!), Verwechslungsgefahr mit anderen Produkten in der Produktion, Sicherheitsverpackung, Handling (z.B. anwendungsfertige Lösung))
  - ✓ Daten zur **Außenkontamination** der Zytostatikaflaschen, bzw. wie sie verhindert wird
  - ✓ Vorkehrungen des pharmazeutischen Herstellers zur Sicherstellung der **Lieferfähigkeit**
  - ✓ **Warenbegleitende Datenlieferung** der Serialnummern (securPharm)

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- **Fälschungssicherheit:** verwendeten Fertigarzneimittel müssen vor Verwendung durch Scannen des Data Matrix Codes (securPharm Verfahren) verifiziert worden sein und der Originalitätsverschluss unversehrt sein!
- Bereits beim Wareneingang muss z.B. mit Unterstützung des Warenwirtschaftsystems verifiziert werden, dass u.a. das **richtige Ausgangsprodukt geliefert wurde** (Abgleich PZN, auch Charge/Verfalldatum kann durch das Scannen direkt übernommen werden)
- Alle verwendeten Fertigarzneimittel müssen regelmäßig bei der **Prüfung gemäß §12 ApBetrO** berücksichtigt werden (Stichproben), bei zerstörenden Prüfungen sind diese von der aseptischen Herstellung auszuschließen.
  - Prüfkriterien: Kennzeichnung, Gebrauchsinformation, Haltbarkeitsdatum, Packmittel/Unversehrtheit der Behältnisse, Farbe, Klarheit/Partikelfreiheit der Lösung
  - Dokumentation (z.B. Arbeitshilfen der BAK)

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- Vor Verwendung ist eine Sichtprüfung des Fertigarzneimittels vorzunehmen:
  - ✓ Identität
  - ✓ Farbe
  - ✓ Klarheit
  - ✓ Unversehrtheit der Primärbehältnisse
  - ✓ Verfallsdatum
  - ✓ Partikelfreiheit der Lösung
  - ✓ Füllvolumen



# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

## ▪ Primärbehältnisse §13 ApBetrO:

Primäre Verpackungsmaterialien müssen gewährleisten, dass die Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt sind. Sie müssen für den beabsichtigten Zweck geeignet sein.

- ✓ Nur sterile Behältnisse für Parenteralia (leere oder mit Trägerlösung vorgefüllte Behältnisse, z.B. Einmalspritzen, Infusionsbeutel, Einmalpumpen)
- ✓ Insb. bei CMR-Stoffen sind **Primärpackmittel aus Kunststoffen** zu bevorzugen → Problem Adsorption und Leaching



# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- ✓ Auf **Inkompatibilität zwischen Arzneimitteln, Trägerlösung und Primärpackmittel** ist zu prüfen  
Bsp. Oxaliplatin in NaCl 0,9 %: Zerfall des Oxaliplatins und Bildung von Pt-Cl-Komplexen!
- ✓ Pharmazeutische Qualität muss durch ein Prüfzertifikat des Herstellers belegt sein, bei **Medizinprodukten braucht es eine Konformitätserklärung mit der Medizinprodukteverordnung (CE Kennzeichnung)**.

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- vor der Verwendung ist eine Sichtprüfung des Primärpackmittels vorzunehmen:
  - ✓ **Feststellung der Identität** (z. B. über den Internetauftritt oder den Katalog des Anbieters)
  - ✓ **die visuelle Prüfung auf Fertigungsqualität und sichtbare Verunreinigungen** (Unversehrtheit der sterilen Umverpackung und des Primärbehältnis, Partikelfreiheit, Dichtigkeit der Behältnisse)
  - ✓ anschließend die **Kontrolle des Prüfzertifikats** mit einer Beurteilung der Angaben auf dem Prüfzertifikat
  - ✓ **Haltbarkeitsdatum**



# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- **Hilfsmittel zur Herstellung und Anwendung (Einwegartikel)**
  - ✓ **Zur aseptischen Herstellung ausschließlich sterile Einwegartikel**
  - ✓ Es muss für die aseptische Herstellung von Parenteralia geeignet sein: **mikrobiologischer Qualitätsaspekte, hinsichtlich des erforderlichen Arbeitsschutzes und der Dosiergenauigkeit** geeignet sein, z.B.
    - **Mehrfachverpackte** Einmalartikel oder **desinfizierbare Umverpackung** (nötigenfalls Eigenherstellung, Bsp. Sterile Tüten zum Verpacken der intrathekalen/Intravitrealen Zubereitungen)
    - **Großpackungen** (z.B. Spikes, Infusionssysteme) → geringere Partikelbelastung in den Reinräumen

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- Arbeitsschutz: Spritzen sollten bei CMR-Stoffe mit **Luer Lock** sein, Kolbenstopfen möglichst mit **doppeltem Dichtungsring**, um ein Austreten von Lösung zu verhindern
- Dosiergenauigkeit: Spritzengröße muss dem **abzumessenden Volumen am nächsten** kommen!
- ✓ **Konformität** mit dem Medizinprodukteverordnung (=MDR, Medical Device Regulation)



# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- Vor Verwendung von Hilfsmittel muss eine Sichtprüfung erfolgen:
- ✓ **Unversehrtheit der sterilen Umverpackung und des Hilfsmittels**
- ✓ **Haltbarkeitsdatum**



# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

## ▪ Betriebsmittel:

→ Es sind Festlegungen zur **Qualifizierung, Kalibrierung, Wartung und Reinigung** der Betriebsmittel zu treffen.<sup>[3]</sup>

- ✓ LAF oder Isolator
- ✓ Waagen
- ✓ Kühlschränke
- ✓ Compounder (TPN-Pumpen, Halb- und Vollautomaten)
- ✓ Folienschweißgerät

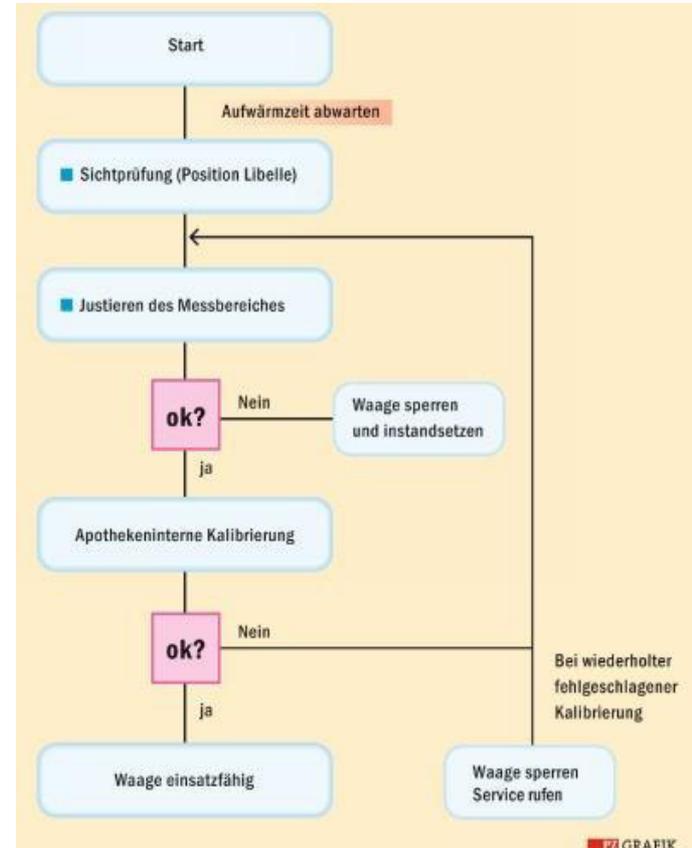
→ **Vermeidung von gerätebezogenen Fehler**, die unter anderem zur Herstellung qualitativ minderwertiger Arzneimittel führen können!

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel- Bsp. Waage<sup>[8]</sup>

**Qualifizierung:** Überprüfung, ob ein Gerät mit der eingesetzten Technik für die vorgesehene Aufgabe geeignet ist und einwandfrei arbeitet → vor Inbetriebnahme bzw. bei relevanten Änderungen eines Geräts

**Kalibrierung:** Sicherstellung der korrekten Arbeitsweise der Waage durch Überprüfung mit Hilfe eines Referenzgewichts. Weicht der Wert auf der Anzeige der Waage vom tatsächlichen Gewicht der Referenz ab, muss die Waage neu justiert werden (1 x täglich empfohlen, Dokumentation im Log-Buch).

**Justieren:** Unter Justierung versteht man das möglichst exakte Einstellen der Messgröße eines Messgerätes auf die Umgebungsbedingungen → Beseitigung der Abweichung des angezeigten zu dem wahren Messwert.



# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel- Bsp. Waage

**Wartung:** Festlegung in einem Wartungsplan, in welchen Abständen die Waage von einer externen Firma gewartet (inkl. externer Rekalibrierung, mind. 1 x jährlich) werden muss.

**Eichung:** Dabei wird von einem amtlich bestellten Prüfer alle 2 Jahre getestet, ob die Waage innerhalb der Messgrenzen wirklich genau misst. Besteht das Gerät die Eichung, wird ein Eichsiegel angebracht, welches die Funktionstüchtigkeit dokumentiert.

**Reinigung:** in dem Reinigungsplan der Apotheke muss festgelegt sein wer, wann und in welchen Zeitabständen mit welchem Reinigungsmittel die Waage reinigt → Dokumentation und Kennzeichnung von gereinigten Geräten

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- Für die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia empfiehlt sich die Verwendung einer **geeigneten qualitätsgesicherten Software** [3,5]

→Elektronische Herstellungsprogramme:

- ✓ zur **Plausibilitätsprüfung** der ärztlichen Verordnung
- ✓ **Unterstützung bei der Herstellung** des Arzneimittels
- ✓ **Dokumentation** des Herstellungsablaufs

Weitere Forderung der BAK-Leitlinie: Nach einer flächendeckender Anbindung der Apotheken an die Telematikinfrastruktur sollte die Software die **elektronische Signatur mit dem elektronischen Heilberufesausweis** ermöglichen.

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

→ **Plausibilitätsprüfung** der ärztlichen patientenbezogenen Einzelverordnung anhand **standardisierter Therapieprotokolle**

Aktion Eingabeformular Stammdaten Apwertungen Taxierung Zusatztabelle Funktionen Fenster ?

Nachname: MUSTERMANN Vorname: MAX Zensy-ID: P2348  
 Aufnahme-Nr.: Geburtsdatum: 01.01.1950 61 Jahre Geschlecht (M.W.): männlich  
 Gewicht: 70,0 kg Größe: 180 cm KOF: 1,90 m<sup>2</sup> (nach DuBois) Theoret. KOF: 1,89 m<sup>2</sup> (Abw. 0,5 %)  
 Serumkreatinin: Kreatininclearance: Jodlaste  
 Station/Ambulanz: MS-43 Diagnose:

Camustin Melphalan Rituximab  
 Applikation lichtgeschützt, exclusive Infusionssysteme  
 PVC-freies Infusionsdeckel verwendet  
 Adsorption an Plastikmaterialien außer PE  
 Handschuhwechsel nach Zubereitung!  
 Ampullen mit Verfüßsystem Inhalt nicht verwenden!  
 Haltbarkeit: Kühlstrecke 60h, bei RT nur 24h  
 VORGEWÄSHTE Trägerslösung! Lichtschutzbeutel!

gesonderte Freigabe vor Herstellung erforderlich.  
 Therapieprotokoll: Camustin 300,Cytarabin 2x200,Etoposid 2x150,Melphalan 140, Rituximab 375/R-68 Zyklus - Nr.: 1 Beginn letzter Zyklus: 16.03.2011 (vor 7 Tagen)

Reduktion auf [%] 100 Theoret. Dosis (1,90 m<sup>2</sup>): 712,50 mg (Abw.: -0,4 %)

Tag	Datum	Zeit	Appo	Medikamentation	Dos.-Art	Dosierung	Reduk...	Dosis	Trägerlösung	ad Vol.	Volumen	Applikationsart	Bemerkung	Aufnahmenummer
0	22.03.2011	00:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Camustin	KOF	300 mg/m <sup>2</sup>	100	570,00 mg	Glucose 5%	<input type="checkbox"/>	1000 ml	Infusion über 1 Stunde		
0	22.03.2011	00:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Rituximab	KOF	375 mg/m <sup>2</sup>	100	710,00 mg	NaCl 0,9%	<input checked="" type="checkbox"/>		Infusion	Konzentration 1 mg/ml	
1	23.03.2011	08:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
1	23.03.2011	10:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
1	23.03.2011	20:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
1	23.03.2011	22:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
2	24.03.2011	08:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
2	24.03.2011	10:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
2	24.03.2011	20:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
2	24.03.2011	22:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
3	25.03.2011	08:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
3	25.03.2011	10:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
3	25.03.2011	20:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
3	25.03.2011	22:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
4	26.03.2011	08:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
4	26.03.2011	10:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
4	26.03.2011	20:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Etoposid I	KOF	150 mg/m <sup>2</sup>	100	225,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Infusion über 1 Stunde		
4	26.03.2011	22:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Cytarabin	KOF	200 mg/m <sup>2</sup>	100	360,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	250 ml	Kurzinfusion über 30 min		
5	27.03.2011	00:00	<input checked="" type="checkbox"/>	Melphalan	KOF	140 mg/m <sup>2</sup>	100	266,00 mg	NaCl 0,9%	<input type="checkbox"/>	1000 ml	Infusion über 1 Stunde		

Kumulative Dosen | Warnungen

Zensy Eingabeformular

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

→ Produktionsplanung und  
-dokumentation,  
Dokumentenerstellung

Status	Herst.-ID	Datum	Zeit	Wirkstoff	Dosis	Trägerlösung / Volumen	Applikationsart	Patient	Station	Aufnahme...	geplanter Herst.-Ze
■	20110311077	14.03.2011	00:00	Irinotecan	120,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314003	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	2700,00 mg	NaCl 0.9% ad 96 ml	Surefuser 100 2D/ 46h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311070	14.03.2011	00:00	Calciumfolinat	800,00 mg	Glucose 5% 250 ml	Infusion über 2 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314004	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	2600,00 mg	NaCl 0.9% ad 100 ml	Surefuser 100 1D/ 24h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311087	14.03.2011	00:00	Oxalplatin	75,00 mg	Glucose 5% 250 ml	Infusion über 2 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314005	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	4400,00 mg	NaCl 0.9% ad 250 ml	Surefuser 250 1D/ 24h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110314006	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	4100,00 mg	NaCl 0.9% ad 250 ml	Surefuser 250 1D/ 24h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311079	14.03.2011	00:00	Irinotecan	160,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314007	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	2400,00 mg	NaCl 0.9% ad 100 ml	Surefuser 100 1D/ 24h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311080	14.03.2011	00:00	Irinotecan	95,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314016	14.03.2011	00:00	Bevacizumab	250,00 mg	NaCl 0.9% 100 ml	Infusion		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311081	14.03.2011	00:00	Irinotecan	110,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314008	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	2700,00 mg	NaCl 0.9% ad 96 ml	Surefuser 100 2D/ 46h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311071	14.03.2011	00:00	Calciumfolinat	600,00 mg	Glucose 5% 250 ml	Infusion über 2 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314017	14.03.2011	00:00	Bevacizumab	450,00 mg	NaCl 0.9% 100 ml	Infusion		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311082	14.03.2011	00:00	Irinotecan	150,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314009	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	4875,00 mg	NaCl 0.9% ad 240 ml	Surefuser 250 2D/ 46h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311072	14.03.2011	00:00	Calciumfolinat	810,00 mg	Glucose 5% 250 ml	Infusion über 2 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110311083	14.03.2011	00:00	Irinotecan	120,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110311074	14.03.2011	00:00	Cetuximab	490,00 mg	unverdünn	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314010	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	3925,00 mg	NaCl 0.9% ad 100 ml	Surefuser 100 1D/ 24h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110314014	14.03.2011	00:00	Bevacizumab	350,00 mg	NaCl 0.9% 100 ml	Infusion		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110314011	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	3625,00 mg	NaCl 0.9% ad 100 ml	Surefuser 100 1D/ 24h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311084	14.03.2011	00:00	Irinotecan	145,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314012	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	4450,00 mg	NaCl 0.9% ad 96 ml	Surefuser 100 2D/ 46h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311085	14.03.2011	00:00	Irinotecan	325,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110311068	14.03.2011	00:00	Calciumfolinat	730,00 mg	Glucose 5% 250 ml	Infusion über 2 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314015	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	725,00 mg	unverdünn	Bolus i.v.		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311075	14.03.2011	00:00	Cetuximab	455,00 mg	unverdünn	Infusion über 1 -2 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314019	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	4600,00 mg	NaCl 0.9% ad 96 ml	Surefuser 100 2D/ 46h		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311142	14.03.2011	00:00	Irinotecan	260,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1,5 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110311144	14.03.2011	00:00	Calciumfolinat	770,00 mg	Glucose 5% 250 ml	Infusion über 2 Stunden		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00
■	20110314020	14.03.2011	00:00	Bevacizumab	400,00 mg	NaCl 0.9% 100 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110314021	14.03.2011	00:00	Fluorouracil	770,00 mg	unverdünn	Bolus i.v.		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110314155	14.03.2011	00:00	Genesclatin	1900,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Kurzinfusion		M1-Poli/GKV		14.03.2011, 08:00
■	20110311078	14.03.2011	00:00	Irinotecan	170,00 mg	NaCl 0.9% 250 ml	Infusion über 1 Stunde		M1-Poli/GKV		11.03.2011, 16:00

Zeny Produktionsplan

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- Zyto Software auf dem deutschen Markt:
    - ✓ **Cato**
    - ✓ **Cypro**
    - ✓ **Steribase**
    - ✓ **Zenzy**
- **Unterschiede in Funktionalität und Handling**

# Ausgangsmaterialien und Betriebsmittel

- Wichtige Kriterien bei der Auswahl (Bsp.):
  - **Volumetrische oder gravimetrische** Herstellung?
  - Geführte Schritte für den Herstellenden gewünscht?
  - Scanner gestützte Herstellung (z.B. Barcode Identifizierung der Ausgangsmaterialien) möglich?
  - Kamera gestützte Herstellung möglich?
  - Ansteuerung von Compoundern (TPN-Pumpen, Roboter), Kommunikation mit welchen Waagentypen?
  - Unterstützung auch der TPN-Herstellung?
  - Integriertes „Arztmodul“ oder über Schnittstelle?
  - Studienmodul?
  - Schnittstelle zu MaWi-Systeme, Unterstützung Taxation/ZE/NUB-Abrechnung

# Hygieneanforderungen

# Hygienemaßnahmen<sup>[5]</sup>

- Gemäß **§ 4a Ap-BetrO** müssen geeignete **Hygienemaßnahmen für Räume und Personal** getroffen werden, die das **Risiko einer Kontamination** der Produkte mit Keimen und Partikeln minimieren und die **mikrobiologische Qualität des Arzneimittels** nach den Anforderungen des Arzneibuchs im Sinne von Sterilität gewährleisten.
- Die erforderlichen **Hygienemaßnahmen für Personal und Betriebsräume** müssen schriftlich in **Hygieneplänen festgelegt** und die **Durchführung dokumentiert** werden.
- Die erforderlichen Hygienemaßnahmen bei der **aseptischen Herstellung** sind festzulegen.

# Hygienemaßnahmen<sup>[3]</sup>

## Der Hygieneplan sollte enthalten:

- ✓ Geltungsbereich und Festlegung der Verantwortlichkeit (u. a. Benennung eines Hygienebeauftragten)
- ✓ Einteilung der Arbeitsbereiche für unterschiedliche Herstellungsschritte in unterschiedliche Reinraumzonen, zum Beispiel Zubereitung, Kennzeichnung, Dokumentation
- ✓ Zutrittsregelungen
- ✓ Personalhygiene mit Einstufung der Schutz- und Reinraumkleidung unter Beachtung der entsprechenden Tätigkeiten und Aufenthalt in den verschiedenen Reinraumzonen
- ✓ Raumhygiene (inkl. Reinigungsplan)
- ✓ Ein- und Ausschleusen von Materialien und Personal
- ✓ Liste der verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmittel und Arbeitsgeräte
- ✓ Dokumentation der Reinigungsmaßnahmen

# Hygienemaßnahmen<sup>[5]</sup>

- **Festlegungen zu Personalhygiene:**
  - ✓ **Keine dekorative Kosmetik** im Reinraum (keine künstlichen Fingernägel, Nagellack, Schminke), kein Schmuck/Uhren, Raucher
  - ✓ **Meldung von Erkrankungen** → Ausschluss von der Herstellung z.B. bei ansteckenden Krankheiten (z.B. Fließschnupfen, Husten, Durchfallerkrankung) oder offenen unbedeckten Verletzungen der Haut keine Arbeiten im Reinraum
  - ✓ **Kein Essen und Trinken** (z.B. kein Kaugummikauen, Bonbons lutschen)
  - ✓ **Händewaschen und Hygienische Händedesinfektion** vor Betreten des Reinraums

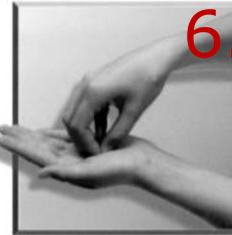
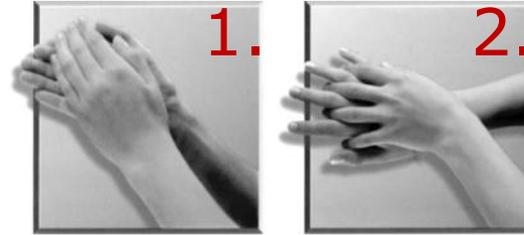
# Hygienemaßnahmen-Händehygiene

## ✓ **Händewaschen:**

- grundsätzlich bei sichtbarer Verschmutzung
- beim Einschleusen in Reiräume
- vor/nach jeder Mahlzeit
- nach jedem Toilettenbesuch

## ✓ **Hygienische Händedesinfektion (6 Schritte):**

- vor Betreten des Reinraums
- bei Handschuhwechsel (mind. alle 30 Minuten)
- nach jedem Toilettenbesuch



Hygienische Händedesinfektion

# Hygienemaßnahmen<sup>[5]</sup>

- **Reinraumkleidung:**
- ✓ **Tägliches Wechseln** gemäß §35 Abs. 3 ApBetrO → Art der Kleidung richtet sich nach der Reinraumklasse
- ✓ Kleidung ist **steril oder keimarm verpackt**
- ✓ Ein- und Auskleiden muss **trainiert** werden → **Abklatschproben zur Kontrolle**
- ✓ Beim Umgang mit **CMR-Arzneimitteln** ist eine **persönliche Schutzausrüstung (PSA)** zu tragen.

Klasse	A,B	C	D	Anmerkung
<b>Kleidung</b>	Overall, Ärmel und Hosenbeine in Handschuhe bzw. Stiefel gesteckt	hoher Kragen, geschlossene Bündchen an Handgelenken und Knöcheln	geschlossene Bündchen empfehlenswert	kurze Ärmel sind nicht zulässig
<b>Material</b>	sterilisierbare Kunstfaser oder sterile 1xOveralls	Baumwolle oder Mischgewebe, keine Partikel- und Faserabgabe	Baumwolle oder Mischgewebe, fusselarm	
<b>Außentaschen</b>	nicht zulässig	nicht empfehlenswert	nicht empfehlenswert	
<b>Wechsel der Kleidung</b>	mind. täglich	mind. täglich, wenn A in C, sonst mind. 1 – 2 x wöchentlich	mind. 1 – 2 x wöchentlich	bei Verschmutzung sofort
<b>Kopfhauben</b>	integrierte Kapuze	Vliesgewebe, Wechsel bei jedem neuen Einschleusen	Vliesgewebe, täglicher Wechsel	alle Haare müssen umschlossen sein
<b>Mundschutz/ Bartbinde</b>	permanentes Tragen, mehrfacher Wechsel je Arbeitsperiode	permanentes Tragen, Bartbinde bei Barträgern	permanentes Tragen, Bartbinde bei Barträgern	Wechsel bei Durchfeuchtung
<b>Handschuhe</b>	steril, permanentes Tragen, Wechsel alle 30 min	desinfizierbar, permanentes Tragen, Wechsel je Arbeitsperiode	permanentes Tragen empfehlenswert	bei Produktwechsel und Beschädigung obligat
<b>Schuhwerk</b>	sterile Überziehstiefel	desinfizierbare Produktionsschuhe	Produktionsschuhe	Rutschsicher, aber ohne Profil wegen möglicher Produktverschleppung

# Hygienemaßnahmen

Reinraumklasse D



Reinraumklasse C



Reinraumklasse B



# Hygienemaßnahmen

## Reinraumklasse A



Zusätzlich empfiehlt es sich bei der Herstellung unter dem LAF (Reinraumklasse A) **sterile (flüssigkeitsdichte!) Armstulpen** zu tragen. Sterile Handschuhe sind über dem Bündchen zu tragen!

# Hygienemaßnahmen [3,5]

- ✓ Im Herstellungsraum sind immer **Haube, Mundschutz, ggf. Bartbinde und Handschuhe** zu tragen. Haar und ggf. Bart bzw. Schnurrbart sind vollständig abzudecken.
- ✓ **Masken und Handschuhe** sind mindestens zu jeder Arbeitssitzung zu wechseln, Handschuhe **mind. alle 30 min!**
- ✓ Schleusen zu Reinraumbereichen C müssen mindestens mit **apothekenüblicher Bereichskleidung (keine Straßenkleidung)** betreten werden
- ✓ **Festlegung eines Personalein- und –ausschleusprozedere**

Revision: 09 Gültig ab: 06.07.21	Arbeitsanweisung <b>Ein- und Ausschleusen von Personal in die GMP-Reinräume Ebene 02</b>	Universitätsklinikum Erlangen Apotheke
Seite: 4 von 7	AA 04.01.22	

## Ein- und Ausschleusen Reinraumklasse D (Personalschleuse schwarz/D):

Durch Betätigen der Diskretionsschalter können die Schleulentüren ver- bzw. entriegelt werden.

### Ausschleusen:

1. D-Raum Kittel ablegen
2. Sit-Over mit Schuhwechsel
3. Handschuhe ausziehen
4. Zwischenbekleidung ausziehen
5. Haarhaube, (Bartschutz) abwerfen
6. Berufskleidung anziehen
7. Hände waschen



Hemd in Hosenbund stecken!



### Einschleusen

1. Berufskleidung (Weißkleidung) ablegen
  2. Schmuck/Uhr ablegen
  3. Zwischenbekleidung bereitlegen
  4. Haarhaube, (Bartschutz) + ggf. Mundschutz anlegen
  5. Hände waschen und desinfizieren
  6. Zwischenbekleidung anziehen
  7. Sit-Over mit Schuhwechsel
- Einschleusen in den Vorbereitungsraum 1 (D-Raum)
8. D-Raum Kittel anziehen
  9. Sitz der Kleidung im Spiegel kontrollieren
  10. sterile Handschuhe im D-Raum anziehen



# Hygienemaßnahmen<sup>[5]</sup>

- **Festlegung zum Umgang mit Ausgangsmaterialien:**
- ✓ **Ein- und Ausschleusprozedere** muss festgelegt sein, **über Materialschleusen:**
  - Versandkartons/grobe Umkartons außerhalb der Reinräume entfernen
  - mehrfachverpackte Produkte: bei jedem Schleusenvorgang von der niedrigeren zur höheren Reinraumklasse Entfernen der Umverpackung
  - nicht steril verpackte Materialien (z.B. Arzneimittelvials) vor dem Einbringen in den Herstellungsraum bzw. in die LAF-Werkbank (Wisch-)Desinfektion
  - bei steril verpackten Materialien (Spritzen, Spikes etc.) direktes Einpeelen in die LAF-Werkbank (z.B. in eine sterile Schale)
  - unter der LAF-Werkbank/dem Isolator sind mindestens die Konnexionstellen zu desinfizieren (auf ausreichende Einwirkzeit achten)

# Hygienemaßnahmen

- ✓ Produktberührende Desinfektionsmittel müssen rückstandsfrei verdunsten, es muss sichergestellt werden, dass das **Desinfektionsmittel nicht in das Füllgut migriert!**
- ✓ **Festlegung von Einwirkzeiten** für Desinfektionsmittel im Hygieneplan

Produkt	Firma	Minimale Einwirkzeit
<b>Steriles Klercide Low Residue Quat UDC</b>	<b>Ecolab/Dastex</b>	<b>5 min</b>
<b>Klercide Sporicidal Enhanced Peroxid</b>	<b>Ecolab/Dastex</b>	<b>5 min</b>
<b>Klerwipe Sporicidal Low Residue Peroxide (Sterile vorgetränkte Tücher)</b>	<b>Ecolab/Dastex</b>	<b>5 min</b>
<b>Bacillof AF</b>	<b>Bode Chemie</b>	<b>30 sec</b>
<b>Klercide 70/30 steriler IPA Spray</b>	<b>Ecolab/Dastex</b>	<b>30 sec</b>

# Hygienemaßnahmen<sup>[5]</sup>

Für den Herstellungsbereich müssen insbesondere Festlegungen getroffen werden zu:

- Häufigkeit und Art der Reinigung, Festlegung zum Personal (hauseigenes Personal, Fremdpersonal) → Erstellen eines Reinigungs- und Desinfektionsplans:

Reinigungs- und Desinfektionsplan der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen				
Abteilung	<b>GMP-Herstellung Ebene 02</b>		Gültig ab:	Erstellt: FR 11.05.2020
Raumnr.:	<b>02.132</b>		05.12.20	<b>Freigegeben: Stoye, 17.11.20</b>
Funktion	<b>Vorbereitungsraum 1</b>			
GMP-Klasse/Dresscode	<b>Klasse D/weiß</b>			
Was	Wann	Wer	Womit	Wie
<b>Fußboden</b>	täglich	ED	Klercide Low Residue Quat	desinfizierende Reinigung
	monatlich	ED	Klercide Sporocidal Enhanced Peroxid	desinfizierende/sporozide Reinigung
	quartalsweise	ED	neutr. Detergent	Abreinigung Rückstände
<b>Wände/Decken</b>	monatlich	ED	Klercide Sporocidal Enhanced Peroxid	desinfizierende/sporozide Reinigung
	quartalsweise	ED	neutr. Detergent	Abreinigung Rückstände
<b>Abfalleimer innen und außen</b>	täglich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Fenster</b>	monatlich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Handgriffe</b>	täglich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Kühlschrank oben</b>	jährlich im Rahmen der Grundreinigung	ED	Bacillol AF	Absaugen + desinfizierende Reinigung
<b>Laborabzug oben</b>	jährlich im Rahmen der Grundreinigung	ED	Bacillol AF	Absaugen + desinfizierende Reinigung
<b>Rollen an fahrbaren Geräten/Stühle</b>	wöchentlich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Transportwagen</b>	wöchentlich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Schalter</b>	täglich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Schränke außen</b>	täglich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
	monatlich	ED	Klerwipe Sporocidal Low Residue Peroxid, Bacillol AF	desinfizierende/sporozide Reinigung
<b>Stühle gesamt (außer Rollen)</b>	täglich	ED	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Zu-Abluft-Schlitze</b>	monatlich	ED	Klerwipe Sporocidal Low Residue Peroxid, Bacillol AF	desinfizierende/sporozide Reinigung
<b>Körbe/Schütten</b>	wöchentlich	A	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Laborabzug innen</b>	täglich	A	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung
<b>Schränke innen</b>	vierteljährlich	A	Bacillol AF	desinfizierende Reinigung

ED=Externer Dienstleister

A=Apothekenpersonal

# Hygienemaßnahmen<sup>[3,5]</sup>

- ✓ Regelmäßige **Reinigung der Reinträume** nach einem **überprüften, dokumentierten und freigegebenen Verfahren**.
- ✓ Die Reinigungsmethode muss eine **Verschleppung von Verunreinigungen ausschließen** (z.B. getrenntes Equipment für Zytostatikaherstellungsbereich und TPN-Herstellungsbereich)
- ✓ Die **kritischen Bereiche (LAF)** sollten von Personal gereinigt werden, das im Herstellungsbereich tätig ist oder speziell dafür eingearbeitet wurde.
- ✓ **Reinigung der Reinraumklassen A/B:** Reinigungswagen (Edelstahl), Textilien und Gerätschaften **müssen steril sein oder vor Verwendung desinfiziert** werden.  
**Textilien, Tücher etc. sollten möglichst keine Fasern abgeben!**
- ✓ Wirksamkeit der Reinigung routinemäßig überprüfen → **Hygienemonitoring**
- ✓ **Jährliche Schulung des Reinigungspersonals** und vor Tätigkeitsbeginn

# Hygienemaßnahmen

## ▪ Reinigungs und Desinfektionsmittel

- ✓ Festlegung geeigneter **Reinigungs- und Desinfektionsmittel gemäß der aktuellen VAH-Liste** (VAH=Verbund für Angewandte Hygiene) für Räume, Werkbänke und Materialien im Reinigungs- und Hygieneplan
- ✓ Desinfektionsmittel zum Einsatz in **Reinraumklasse A und B müssen steril sein** (Fertigprodukt oder Eigenherstellung sterilfiltriert, Bsp. 0,1 N NaOH für Zytostatikadekontamination)
- ✓ Die meisten herkömmlichen Desinfektionsmittel sind gegen Bakteriensporen unwirksam → regelmäßiger **Einsatz eines sporoziden Desinfektionsmittels** ist unerlässlich (Problem: korrosiv → nicht täglich, Nachreinigung)
- ✓ für **verdünnte Desinfektionsmittellösungen** → Arbeitsanweisung erstellen!

# Hygienemaßnahmen

- ✓ **Aufbrauch- bzw. Standfristen** für Reinigungs- und Desinfektionsmittel müssen im Hygieneplan festgelegt sein  
→ Kennzeichnung des Anbruchs!
- ✓ Die Reinigungs- und Desinfektionsmittel auf den Arbeitsflächen sollten **möglichst keine Rückstände** hinterlassen. Dafür ist es erforderlich, dass alle Bestandteile des Reinigungsmittels leicht flüchtig sind, d. h. von der Oberfläche rückstandsfrei verdampfen können.



# Hygienemaßnahmen

- **Reinigung der Reinraumkleidung:**
  - ✓ Für die Reinigung und Dekontamination der Reinraumkleidung ist eine **zertifizierte Wäscherei** auszuwählen
    - Reinigung von Partikeln, Keimen und Produktresten (insb. Zytostatika)
    - Aufbereitung der Reinraumkleidung in einem Reinraum

# Validierung

- **Validierung des aseptischen Herstellungsprozesses (§1 a Nr.16 ApBetrO):**

Die Sterilität einer aseptischen patientenindividuellen Zubereitung kann nicht durch eine Prüfung sichergestellt werden

→ sie muss durch die Anwendung eines geeignete Herstellungsverfahren gewährleistet werden → **die Eignung des Herstellverfahrens muss durch Validierung nachgewiesen werden**

→ **Revalidierung** bei erheblichen Änderungen z.B. Wechsel der eingesetzten Materialien und Ausrüstungen, Auffälligkeiten im Monitoring, sonstige Abweichungen, aber mindestens einmal jährlich <sup>[5]</sup>

# Validierung

## Validierung des Personals

→ bei Arbeitsantritt Erstvalidierung, Revalidierung mindestens einmal jährlich, alternativ in einem kontinuierlichen Verfahren.

→ der Umfang der Nährmedienabfüllung richtet sich nach dem Produktionsumfang

→ Die Simulation des Herstellungsprozesses mit sterilem Nährmedium muss gemäß § 35 Abs. 1 Nr. 4 ApBetrO **am Ende eines Arbeitstages durch jeden Hersteller** durchgeführt werden.

→ Festlegung muss getroffen werden, wann ein **Mitarbeiter gesperrt** wird und eine erneute Erstvalidierung durchlaufen muss.

Revisions: 02 Gültig ab: 10.03.21	Formblatt <b>Media Fill Erstvalidierung/ Revalidierung</b> Nährmedienabfüllung zur Validierung des aseptischen Herstellungsprozesses	Universitätsklinikum Erlangen
Seite: 1 von 1	FB: AT 09.47	Apotheke
Name: _____	Datum: <input type="checkbox"/> Erstvalidierung <input type="checkbox"/> Tag 1 <input type="checkbox"/> Tag 2 <input type="checkbox"/> Tag 3	
Sicherheitswerkbank/LF:	<input type="checkbox"/> Revalidierung <input type="checkbox"/> SWB 1 <input type="checkbox"/> SWB 2 <input type="checkbox"/> SWB 3 <input type="checkbox"/> SWB 4 <input type="checkbox"/> LF 5 <input type="checkbox"/> DLF rechts <input type="checkbox"/> DLF links	
<b>Verwendete Materialien:</b>	<b>Hersteller/Charge</b>	<b>Verfall</b>
CASO-Bouillon 100 ml		
Trägerlösung <input type="checkbox"/> NaClO 0,9% <input type="checkbox"/> Aqua ad inject.		
Sedimentationsplatten		
Abkalterschalen		
<b>Ablauf gemäß AA Media Fill Nährmedienabfüllung zur Validierung des asept. Herstellungsproz.</b> Die abgefüllten Einheiten werden 14 Tage lang, die Abkalterschalen 7 Tage lang bei 32 °C ± 2 °C im Brutschrein der QK inkubiert. Die Auswertung erfolgt jeweils nach 7 und 14 Tagen, wobei keine Trübungen vorhanden sein dürfen. Auf den Abkalterschalen, die nach 2-4 Tagen und am 7. Tag ausgewertet werden, müssen die Abkalterschalen eingetrennt werden.		
<b>Auswertung:</b>	Datum:	Unterschrift:
Tag 2-4	durchgeführt:	
Tag 7	durchgeführt:	
Tag 14	durchgeführt:	
Revised	Erstellt	Freigegeben

# Mikrobiologisches Monitoring

- **Mikrobiologisches Monitoring:**
  - ✓ Umfang der mikrobiologischen Qualitätskontrollprüfungen ist **abhängig von der Risikobewertung** (s. BAK Leitlinie, bei Arbeiten mit Anbrüchen → Risikogruppe 3, hohes Risiko) → Festlegung eines Monitoringplans, dieser sollte enthalten:
    - ✓ **Nährmedienabfüllung** zur Prozessvalidierung und Überwachung der Herstellungsmethoden
    - ✓ **Oberflächen- und Personaluntersuchungen mit Abklatschtests**
    - ✓ **Luftuntersuchung passiv mit Sedimentationsplatten und aktiv mit Luftkeimsammelgeräten**
  - Ergebnisse dokumentieren und regelmäßig auf Abweichungen prüfen
  - **Trendanalysen durchführen** und bei **Abweichungen geeignete Maßnahmen** einleiten



# Partikelmonitoring und Monitoring der Druckdifferenzen

## ▪ Partikelmonitoring:

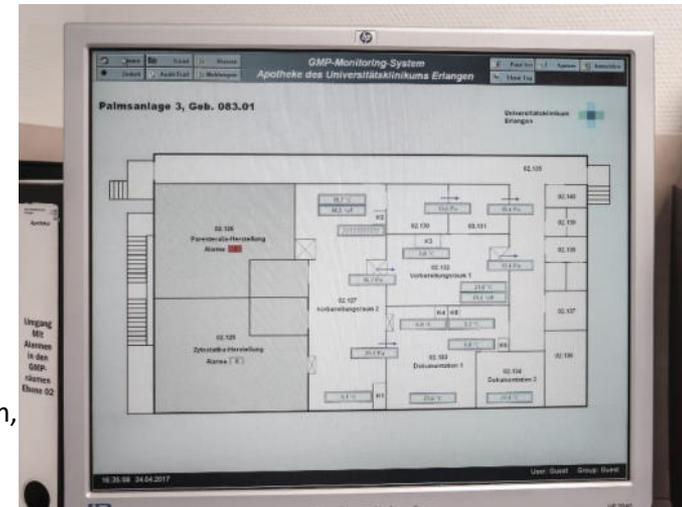
- für die **Reinraumzonen A und B** ist ein **kontinuierliches Monitoring sinnvoll** (gemäß ISO 14644-2)
- ansonsten sind Frequenzen von quartalsweise Messung in Reinraumklasse A und halbjährlich für Reinraumklasse B einzuhalten

## ▪ Monitoring von Druckdifferenzen:

- zwischen den Räumen sollen **Druckdifferenzen von 10-15 Pa** etabliert und bestenfalls kontinuierlich überprüft werden



Partikelmonitoring in A-Bereich



Umgebungsmonitoringsystem,  
Aseptische Herstellung,  
Apothekes des UK Erlangen

# Anforderungen Arbeitsschutz

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- **Gesetze, Richtlinien und Empfehlungen zum Arbeitsschutz bei Zytostatikaherstellung:**
  - ✓ Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG)
  - ✓ Chemikaliengesetz (ChemG)
  - ✓ Gefahrstoffverordnung (GefStoffV)
  - ✓ Technische Regeln für Gefahrstoffe (z.B. TRGS 905, 555, 440, 525)
  - ✓ Mutterschutzgesetz
  - ✓ Jugendarbeitsschutzgesetz
  - ✓ Zytostatika im Gesundheitsdienst (BGW 09-19-042 / M620)
  - ✓ UVV
  - ✓ LAGA

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

## ■ Gefahrstoffverzeichnis (§6 Abs. 10 GefStoffV/TRGS 525):

Der Arbeitgeber hat ein Gefahrstoffverzeichnis zu führen, in dem auf die entsprechenden Sicherheitsdatenblätter verwiesen wird.

Sicherheitsdatenblatt	
Gemäß ISO 11014-1 - EG-Richtlinie 93/112/EG Stand: Juni 2007	
<b>Cisplatin-GRY®</b>	
<b>1. Stoff- / Zubereitungs- und Firmenbezeichnung</b>	
Wirkstoff:	Cisplatin
Handelsname:	Cisplatin-GRY®, Infusionslösung
Pharmazeutischer Unternehmer:	GRY-Pharma GmbH, Kandelstrasse 10, D-79199 Kirchzarten Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung Telefon: 06105 97789-701, Telefax: 06105 97789-729
Notrufnummer:	Informationszentrale für Vergiftungen bei der Universitätskinderklinik Freiburg, Telefon: 0761/1 92 40, Telefax: 0761/270-4457
<b>2. Zusammensetzung / Angaben zu Bestandteilen</b>	
Die Infusionslösung enthält Cisplatin in einer Konzentration von 0,5 mg/ml.	
INN-Name:	Cisplatin
Synonyme:	CDDP, DDP, Peyron's Salt
Chemischer Name:	cis-Diammindichloroplatin(II)
CAS-Nr.:	15663-27-1
MG:	300,0
Summenformel:	$\text{Cl}_2\text{H}_2\text{N}_2\text{Pt}$
Symbol:	T
R-Sätze:	23/24/25 - 36/37/38 - 42/43 - 45 - 46 - 60 - 61
<b>3. Mögliche Gefahren</b>	
Kann Krebs erzeugen Kann vererbare Schäden verursachen Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen Kann das Kind im Mutterleib schädigen Gifftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut Reizt die Augen, die Atmungsorgane und die Haut Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich	

## 8. Warnhinweise

Es handelt sich bei Cisplatin um eine mutagene und potentiell karzinogene Substanz. Bei der Zubereitung und Applikation sind Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

...pres- In ein  
...hang schrit  
...inad- platin  
...nastie Ein  
...ng der wenn  
...änlich cin od  
...t. Die K  
...tische xel ni  
...es Neuro  
...be- war a  
...sieur Komb  
...70 %  
...beoba  
...Eine  
...mit Schlei  
...fendiureti  
...ka b  
...iv-Infusion bei niedriger Dosierung (bis  
...ät bei (Gefahr der Tubuluss  
...20 mg/m<sup>2</sup> KOF) über 30 Minuten (die zu ver  
...rbina- gerter Ototoxizität)  
...Cisplatin wirkt j  
...suppressiv. Daher soll  
...ten Lebensmittelfeststoffe (z. B. Virusvakzine) in  
...20%iger D-Mannitollösung gegeben);

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- **Gefährdungsbeurteilung (§7 GefStoffV):**

Der Arbeitgeber ist verpflichtet eine Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen vorzunehmen.

→ Schutzmaßnahmen festlegen, um die Mitarbeiter bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen zu schützen.

→ folgende **Arbeitsbereiche sollen berücksichtigt** werden:

**Wareneingang, Lagerung, Herstellung, Transport, Entsorgung**

→ **Aktualisierung** z.B. bei neuen Stoffen, maßgeblichen Veränderungen der Arbeitsbedingungen

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

## ▪ Expositionsermittlung

- „Ausmaß der Exposition gegenüber Zytostatika hängt von der Art und Häufigkeit des Umgangs sowie der Menge der zu verarbeitenden Arzneimittel ab“[11]
- Aufnahmeart: oral, inhalativ, **dermal** → **Problem Verschleppung**
- **Umgebungsmonitoring zur Identifizierung von Oberflächenverunreinigung mit Zytostatika**
- **Regelmäßige Wischproben** von definierten Oberflächen im Arbeitsbereich als qualitätssichernde Maßnahme
- Momentan etwa 25 verschiedene Zytostatika analytisch erfassbar
- Vorteil gegenüber **Biomonitoring: Freisetzungsweg- und Verteilungsweg identifizierbar**



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

## ▪ Betriebsanweisung (§14 GefStoffV, TRGS 555):

Auf Grundlage der Gefährdungsbeurteilung hat der Arbeitgeber schriftlich arbeitsplatz-, arbeitsbereichs- oder tätigkeitsbezogene Betriebsanweisungen zu erstellen.

Universitätsklinikum Erlangen	<b>Betriebsanweisung gem. § 14 GefStoffV</b>	FAU-Einrichtung: <b>Apotheke</b>
Stand: 15.11.2005	Druckdatum 22.02.2010	
Labor/Arbeitsbereich: Apotheke	Tätigkeit: Umgang mit CMR-Substanzen	
<b>Umgang mit CMR-Substanzen</b>		
<b>Gefahren für Mensch und Umwelt</b>		
	Carcinogene, mutagene sowie reproduktionstoxische Wirkungen sind für Zytostatika nicht auszuschließen. Bei Haut- und Schleimhautkontakt sind zusätzlich Sensibilisierung und Reizung möglich. Weitere Nebenwirkungen auf Knochenmark, Magen-Darm-Trakt, Keimzellen und die körpereigene Abwehr sind möglich. Zytostatika können wasser- und umweltgefährdend sein. Das Gefahrstoffverzeichnis (mit Sicherheitsdatenblättern) der vorrätigen CMR-Substanzen hängt im Vorbereitungsraum des ZSS aus.	
<b>Schutzmaßnahmen und Verhaltensregeln</b>		
 	Bei der Warenannahme, Lagerung, Entsorgung sowie bei jeglichem Transport von CMR-Substanzen sind <b>immer</b> Einmalhandschuhe zu tragen. Es ist äußerst vorsichtiger Umgang erforderlich, um Verschüttungen und Bruch zu vermeiden. Die Substanzen sind grundsätzlich in den roten, mit Zytostatikawarnhinweisen gekennzeichneten Kästen zu lagern und zu transportieren. Der Herstellungsraum der ZSS darf nur mit Schutzhelm, Bereichsschuhen und Schutzhandschuhen über die Personalschleuse betreten werden. Der Zutritt zum Herstellungsraum ist für Unbefugte verboten! Die aseptische Herstellung mit CMR-Substanzen muss immer an einer SWB erfolgen. Als zusätzliche Schutzmaßnahmen sind beim Arbeiten an der Werkbank eine flüssigkeitsdichte Arbeitsunterlage, Armstulpen sowie doppelte Handschuhe zu verwenden. Der QMP „Arbeitssicherheit“ ist generell zu beachten!	
<b>Verhalten im Notfall</b>		
	Feuerwehr 09 / 112	 Rettungsdienst 09 / 19222
Im Falle einer unbeabsichtigten Freisetzung von CMR-Substanzen ist die Betriebsanweisung „Verhalten bei unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika“ zu beachten! <b>Verschüttungen dürfen nur durch eingewiesenes Personal entfernt werden!</b> Jeder Zytostatikunfall ist dem diensthabenden Apotheker der ZSS (Tel. 39042) und dem Sicherheitsbeauftragten (Der Lager) mitzuteilen, jeder Unfall dokumentieren!		

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- **Beschäftigungsbeschränkung (§11 Abs.1, §12 Abs.1 MuSchG, §22 Abs.1 JuSchG):**
  - Beschäftigungsverbot für den Umgang mit Zytostatika für
    - ✓ Schwangere
    - ✓ Stillende Mütter
    - ✓ Jugendliche (Ausnahme unter fachkundiger Aufsicht, für Ausbildungsziel)
- **Expositionsverzeichnis (§14 Abs. 3 GefStoffV):**
  - BAK-Leitlinie: muss bei laborüblichen Tätigkeit nicht geführt werden, vorausgesetzt die notwendigen Schutzmaßnahmen werden eingehalten

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- **Sicherheitsunterweisung (§14 Abs. 2, §20 Abs.2 GefStoffV):**
  - alle Mitarbeiter in der Apotheke, die mit Zytostatika umgehen!
  - ✓ **Apotheker und PTAs in der Herstellung**
  - ✓ **PKA in der Warenannahme**
  - ✓ **Reinigungspersonal**
  - ✓ **Transportpersonal**
  - vor Aufnahme der Tätigkeit, danach mindestens 1x mal jährlich und bei Änderungen
  - mündlich und arbeitsplatzbezogen, Dokumentation!
  - wichtige Inhalte: Gefahren, Schutzmaßnahmen/Schutzausrüstung, Entsorgung, arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, Verhalten bei Unfällen inkl. Erste Hilfe Maßnahmen (+praktisches Spillkit-Training für pharmazeutische Mitarbeiter)

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

## ▪ Wareneingang:

- ✓ Zytostatika-Pakete müssen besonders **gekennzeichnet** sein, z.B. mit der dem Handsymbol und „Vorsicht! Zytostatika“
- ✓ Tragen von **Schutzhandschuhen beim Auspacken** (DIN EN ISO 374), Problem der Außenkontamination von Zytostatika Fertigarzneimittel:

## ▪ Lagerung und Transport:

- ✓ Fertigarzneimittel in der Apotheke: nur in gekennzeichneten Schütten (getrennt von anderen Arzneimitteln), Transport auf einem Wagen
- ✓ Auslieferung von Zubereitungen auf die Station: nur in **bruchsicheren, flüssigkeitsdichten, gekennzeichneten Behältnissen** → Zubereitung thermoversiegelt oder im Druckverschlussbeutel (Auslaufschutz und Originalitätsverschluss)

## ZYTOSTATIKA



## VERHALTENSGESETZ BEI BRUCH UND AUSTRITT VON PRODUKTINHALT

1. Direkten Kontakt mit Haut, Schleimhaut oder Augen vermeiden.
2. Mit Produktinhalt kontaminierte Haut sofort unter reichlich fließendem, kaltem Wasser abspülen. Arzt aufsuchen.
3. Bei Beseitigung von Bruch Schutzhandschuhe sowie persönliche Schutzausrüstung anlegen.
4. Ausgetretenen Produktinhalt mit saugfähigem Gewebe (z.B. Zellstoff) aufnehmen, zusammen mit Bruchgut in Kunststoffbeutel oder anderen geeigneten Behältnissen sammeln und ordnungsgemäß entsorgen.
5. Kontaminierten Bereich gründlich reinigen.
6. Jugendliche, Schwangere oder Stillende dürfen keinen Umgang mit dem Produkt haben.

[9]



[10]

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

## ▪ Herstellung:

- Der **Herstellungsbereich** muss bei Tätigkeiten mit Ausgangsstoffen mit CMR-Eigenschaften der Kategorien 1A oder 1B gemäß GefStoffV deutlich abgegrenzt und mit **Warn- und Sicherheitszeichen** (Rauchen verboten, Essen und Trinken verboten, Zytostatika-Zubereitung o.ä.) gekennzeichnet werden.
- Die Räumlichkeiten dürfen nicht von Unbefugten und nicht ohne entsprechende Reinraumkleidung betreten werden.



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- **Herstellung:**
  - ✓ Tragen von Persönlicher Schutzausrüstung (PSA)
  - ✓ Arbeiten unter einer Sicherheitswerkbank oder Isolator
  - ✓ **Bei Arbeiten an einem LAF:**
    - Störung der Luftströmung vermeiden,
    - kein schnelles Öffnen von Türen, Rennen im Herstellungsraum. Vermeiden von schnellen Hand-, Arm, oder Körperbewegungen vor und in der Bank.



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

**Lüftungsschlitze** in der Arbeitsplatte nicht abdecken.

Das Einbringen voluminöser Gegenstände oder Geräte mit starker Eigenbewegung, sowie das **Überladen der Bänke vermeiden**.

Wenn kein kontinuierlicher Betrieb des LAF → auf ausreichende **Vorlaufzeit** (meist 15 min, Gerätetypabhängig) achten.



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

## ✓ Bei Arbeiten in einem Isolator:

Visuelle **Prüfung der Isolatorhandschuhe** vor Arbeitsbeginn.

Tragen von zusätzlichen Handschuhen innerhalb der Isolatoreingriffe.



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- ✓ **Reduzierung der Außenkontamination** durch Auspacken und Dekontamination der Zytostatikafaschen, z.B. unter einer Werkbank (Entstehung von Zytostatikastäube vermeiden).
- ✓ Arbeiten nur auf einer **saugfähigen und nach unten flüssigkeitsdichten Unterlage**, die regelmäßig zu wechseln ist (einfache Entfernung möglicher Kontaminationen).
- ✓ Verwendung von **Kunststoffbeuteln oder -flaschen** für die fertigen Lösungen (Vermeiden der Bruchgefahr)
- ✓ Verwendung von Spritzen mit **Luer-Lock-** Anschlüssen

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- ✓ Beim Arbeiten mit **Durchstechflaschen**:  
**Druckentlastungseinrichtungen** (z.B. Chemospikes) zum automatischen Druckausgleich verwenden.
- ✓ Spikes in den Vials belassen, um Kontamination durch Herausziehen aus Stopfen zu verhindern



[10]

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- ✓ **Entnahme über Kanüle: durch langsames Hin- und Herpumpen für ausreichenden Druckausgleich sorgen**
- ✓ beim Einstechen und Herausziehen von Kanülen aus Durchstechflaschen die Einstichstelle mit sterilen **Tupfer** abdecken, ebenso **Entlüften von Spritzen** nur mit vorgehaltenem Tupfer, vorsichtig und langsam
- ✓ Flüssigkeit nicht in die über Kopf stehende Flasche zurück spritzen (Gefahr des Flüssigkeitsaustritts!)
- ✓ Nur **aufrecht stehende** Vials anstechen, auf Druckausgleich achten
- ✓ **Kein Wiederaufsetzen** der Kanülenkappen



[10]



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- ✓ Aufgezogene Spritzen für den Transport am Luer-Lock-Anschluss mit einer aufschraubbaren Kappe sorgfältig verschließen
- ✓ Vor dem Öffnen von **Brechampullen** mit Zytostatikalösungen: Lösung aus dem Ampullenhals sorgfältig herunterzuklopfen und beim Aufbrechen eine sterile Komresse um den desinfizierten Ampullenhals legen
- ✓ Außenkontamination befüllter Infusionsbeutel ist bei Robotersystemen geringer als bei der manuellen Zubereitung [12]



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- **Arbeitsschutzmaßnahmen für die Zytostatikaapplikation:**
  - ✓ Spezielle **Chemoapplikationssysteme**, z.B. von Codan, IMF, B.Braun
  - ✓ **Konnektion der Sekundärlinie bereits in der Apotheke sinnvoll**
    - kein Anstechen der Infusion auf der Station nötig
    - erheblich geringere Zytostatikakontamination auf Station (WIPON Studie) [13]



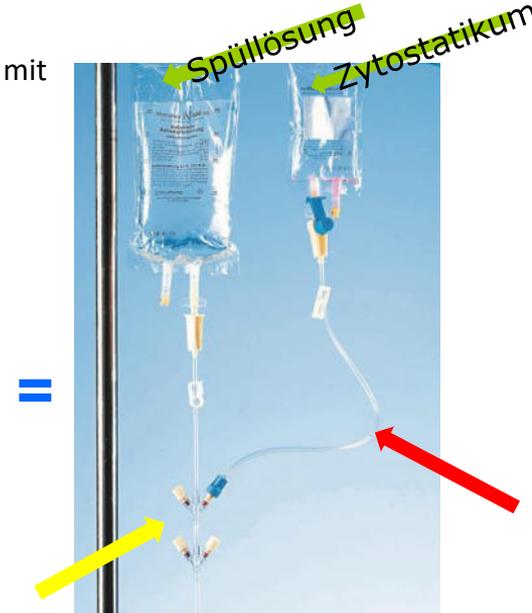
Infusionslösung mit Sekundärlinie



Adapter



Infusionsbesteck (Pumpe/Schwerkraft)



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- **Entsorgung von Zytostatikamüll in der Apotheke:**

- Vorgaben der jeweiligen Abfallsatzung des (Land-)Kreises oder der kreisfreien Stadt beachten
- Richtlinie über die Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes der LAGA (Länderarbeitsgemeinschaft Abfall)
- **Unterscheidung in:**
  - ✓ gering mit Zytostatika kontaminierten Abfällen (AVV Abfallschlüssel AS 18 01 04)
  - ✓ Zytostatikamüll (AVV Abfallschlüssel AS 18 01 08)

# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

- ✓ **gering mit Zytostatika kontaminierte Abfälle (AVV Abfallschlüssel AS 18 01 04)**
  - **Am Entstehungsort** in reißfeste und dichte Plastiktüten oder Abfalltonne sammeln
  - z.B. Tupfer, Unterlage, Spritzen, leere Zytostatikavials etc.
  - Abfalleinstufung „überwachungsbedürftig bei Beseitigung“:  
getrennt sammeln, gemeinsam entsorgen
  - Transport nur in sorgfältig verschlossenen Behältnissen
  - Kein Umfüllen oder Sortieren
  - **Entsorgung über Hausmüll**
  - Keine Kennzeichnungsvorschriften



# Arbeitsschutzmaßnahmen bei Zytostatikaherstellung

## ✓ Zytostatikamüll (AVV Abfallschlüssel AS 18 01 08)

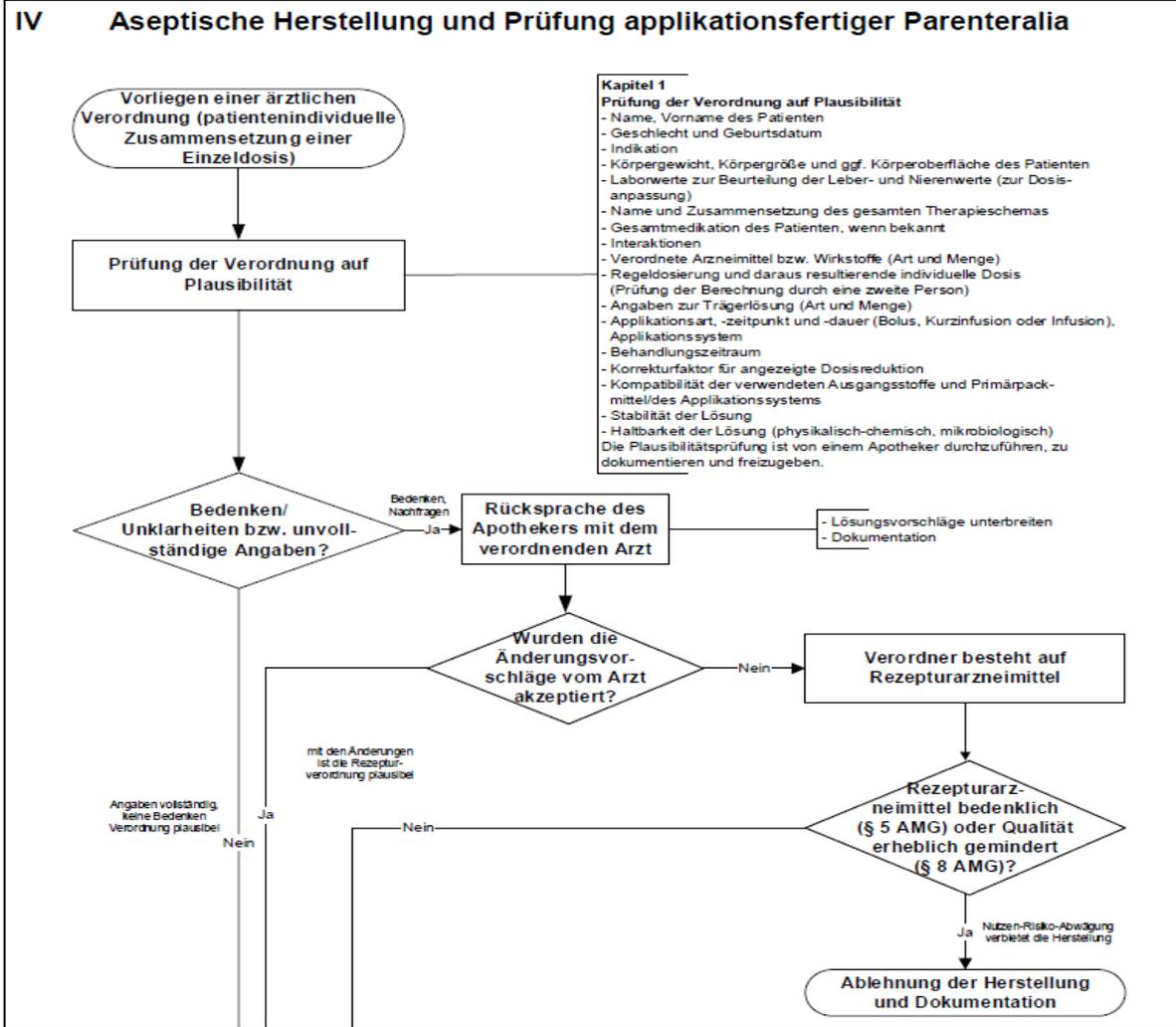
- z.B. Stammlösungen, Zubereitungen mit einem Restvolumen > 20 ml, verunreinigte Materialien nach Verschüttungen
- am Entstehungsort thermoversiegeln
- In zugelassenen, bauartgeprüften, gekennzeichneten und dicht verschlossenen Einwegbehältern entsorgen
- **Sondermüll (Verbrennung bei > 1000 °C)**



# Prozess

## Aseptische Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika - Von der Verordnung bis zur Abgabe

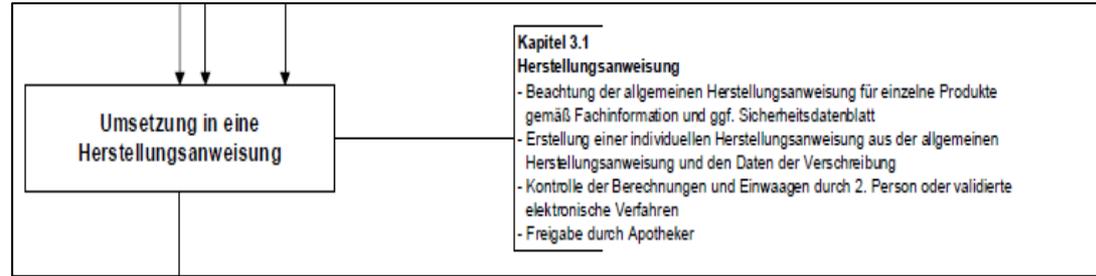
- **Plausibilitätskontrolle (§ 7 Abs.1b, §35 Abs.6 ApBetrO):**
- Überprüfung der ärztlichen Verordnung durch Apotheker
- bei der Zytostatikatherapie meist festgelegte Therapieschemata
- Standardisiertes Anforderungsformular sinnvoll
- Erleichterung der Plausibilitätsprüfung durch elektronische Anforderungssysteme
- Dokumentation der Plausibilitätsprüfung durch den prüfenden Apotheker (Datum/Unterschrift)



# Aseptischen Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika

## Herstellungsanweisung (§ 7 Abs.1a, §8 Abs.1 ApBetrO) [3] :

- Geltungsbereich
- Bezeichnung des Produktes und der Arzneiform und ggf. der Applikationsart (z. B. intrathekal)
- Aufzählung der Ausgangsmaterialien, Primärbehältnisse und Hilfsmittel ggf. mit Lagerort und -bedingungen
- Beschreibung von Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verwechslungen (z. B. Vorbereitung des Arbeitsplatzes)
- Beschreibung der einzelnen Prozessschritte
- Inprozesskontrollen (z. B. Kontrolle der Berechnungen, der Einwaagen/Abmessungen durch eine zweite Person [Vieraugenprinzip] oder durch validierte elektronische Verfahren)
- Kennzeichnung
- Lagerungshinweise (z. B. kühl, lichtgeschützt)
- Haltbarkeit und Aufbrauchfrist
- Angaben zur Verpackung und zum Transport
- Freigabe und Dokumentation



Revision: 06 Gültig ab: 14.04.2015	Herstellungsvorschrift <b>TRASTUZUMAB intravenös</b>	Universitätsklinikum Erlangen
Seite: 2 von 2	ZZS	Apotheker

**ZU VERWENDENDE MEDIZINPRODUKTE**

Gelbe Kanülen (20G), Mini-Spike® mit Ventil (grün), Spritzen, Combi-Stopper, Codan Koppelsystem unbelüftet, Tupfer

**HINWEISE ZUR HERSTELLUNG**

Nicht schütteln (Schaumbildung)! Inkompatibel mit Glucose! Für intravenöse Zubereitungen nur Herceptin® i.v. 150 mg verwenden (nicht Herceptin® s.c. 600 mg)!

**HERSTELLUNG UND VERPACKUNG**

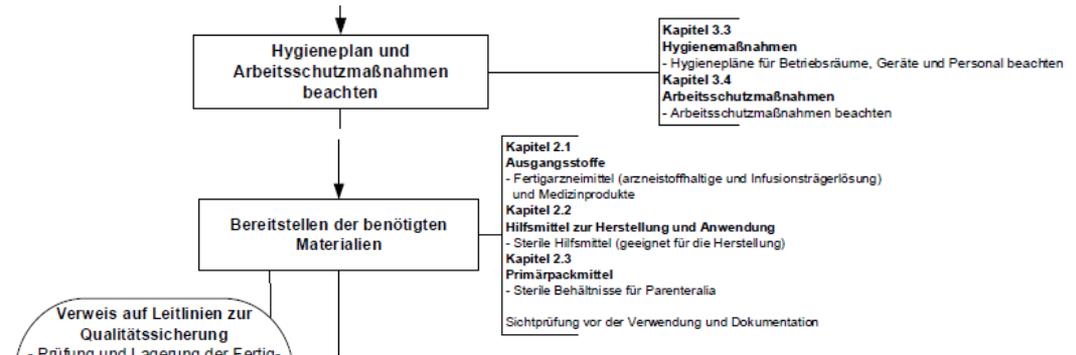
1. Etikettieren des Infusionsbeutels mit dem desinfizierten Etikett.
2. Wischdesinfektion aller Flaschen. Die Wirkstoffflasche enthält ein weißes bis schwach gelbes Pulver.
3. Vor dem Zuspritzen der Stammlösung wird der Beutel mit einem Codan Koppelsystem unbelüftet konnektiert (s. Herstellungsvorschrift Konnektieren).
4. Setzen des grünen Spikes auf die Aqua ad inject.-Flasche. 7,2 ml Aqua ad inject. mit einer 10 ml Spritze aufziehen.
5. Gelbe Kanüle auf die Spritze setzen und vorsichtiges Auflösen des Lyophilisats unter Druckausgleich durch Pumptechnik. Vorsichtig lösen, nicht schütteln. Falls Schaum entsteht die Lösung 5 Minuten stehen lassen, bis sich der Schaum gesetzt hat! Die Lösung muss klar, farblos bis schwach gelblich und partikelfrei sein!
6. Die entsprechende Menge Stammlösung unter Druckausgleich durch Pumptechnik mit einer geeigneten Spritze aufziehen. Vorsichtig in die Trägerlösung spritzen um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Infusionsbeutel zur Durchmischung vorsichtig schwenken. Die Applikationslösung muss klar, farblos und partikelfrei sein.

Wirkstoffbezogene  
Herstellungsanweisung/  
-vorschrift

# Aseptischen Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika

→ **Vorbereitung des Arbeitsplatzes** nach den im Hygieneplan, in den Arbeitsanweisungen und in der **wirkstoffspezifischen Herstellungsanweisung** vorgegebenen Maßnahmen:

- ✓ **Wischdesinfektion der Arbeitsfläche** z.B. bei intrathekalen Zubereitungen immer eine frisch desinfizierte und bestückte Bank
- ✓ Verifizieren der **Ausgangsstoffe im 4 Augen Prinzip**: Arzneimittel, ggf. Lösungsmittel, Trägerlösung/Primärbehältnis und ggf. Applikationssystem/-sekundärlinie (**Alternativ: Verifizieren durch Scannen**)
- ✓ Herstellungsteam besteht üblicherweise aus: Zureicher + Hersteller



Revision: 11 Gültig ab: 26.02.20	Arbeitsanweisung Herstellung von aseptisch herzustellenden Einzelanforderungen	Universitätsklinikum Erlangen
Seite: 1 von 4	AA-C4.03.02	Apotheke

Druckdatum: 08.03.2022

### 1 Zweck der Arbeitsanweisung

Zweck der Arbeitsanweisung ist es, die entscheidenden Schritte bei der aseptischen Zubereitung von Individualrezepturen darzulegen und eine **gleich bleibende** hohe Qualität zu gewährleisten. Die Herstellung erfolgt nach dem „Vier-Augen-Prinzip“.

**Diese AA konkretisiert die folgende Prozessbeschreibung:**  
QMP Aseptische Herstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten (applikationsfertig, patientenbezogen).

### 2 Arbeitsbeschreibung

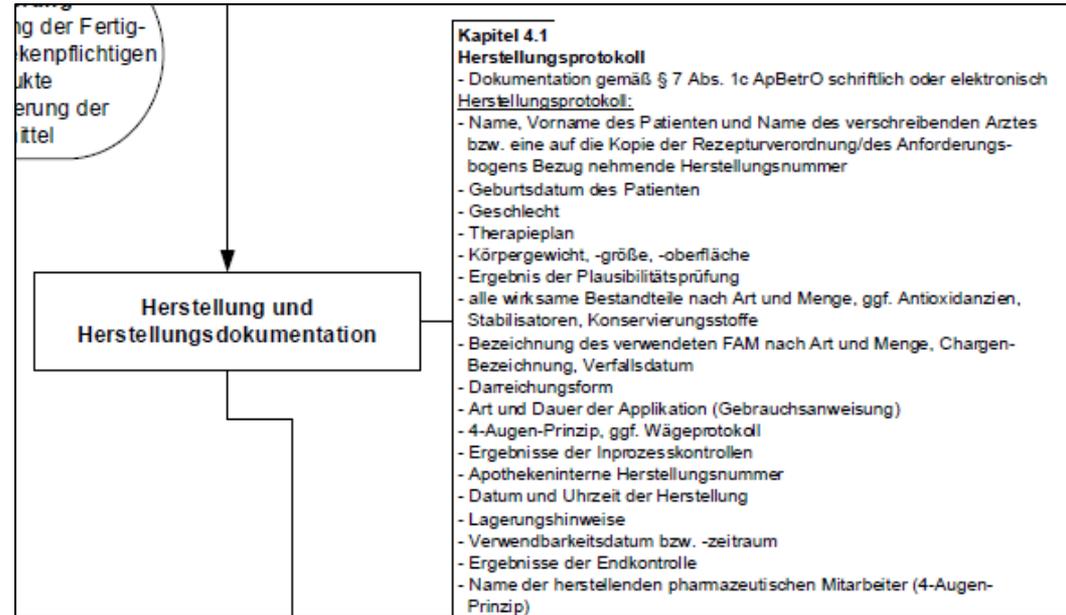
Vor der Herstellung muss sich jeder an der Herstellung beteiligte MA über die Besonderheiten der jeweiligen Herstellung und der Ausgangsmaterialien mittels der wirkstoffspezifischen Herstellungsvorschriften informieren. Der Arbeitsplatz ist gemäß der AA Reinigung GMP Räume Ebene 02 entsprechend vorzubereiten.

Die Herstellung erfolgt ausschließlich durch **geschultes und trainiertes pharmazeutisches Personal**. **Zureicher und Hersteller arbeiten bei patientenindividuellen Zubereitungen als Herstellungsteam**

# Aseptischen Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika

## Herstellung:

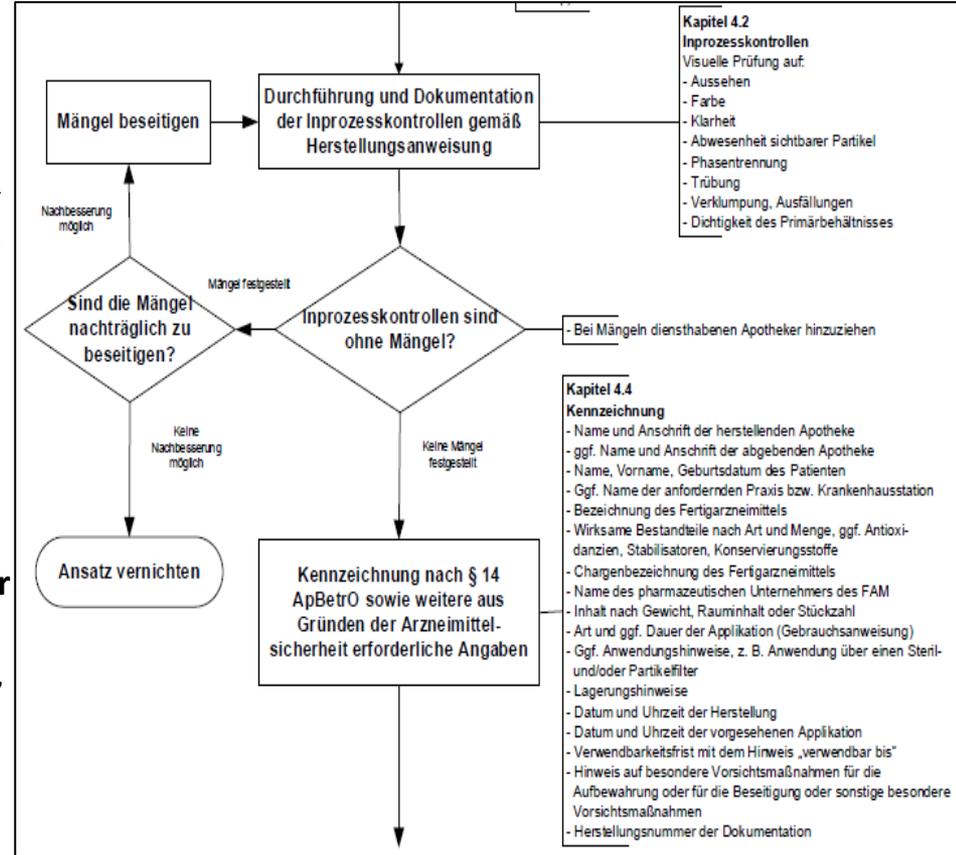
- ✓ Der Zureicher peelt die nötigen sterilen Einmalartikel für die Herstellung in die Bank, Arzneimittel werden vor dem Einbringen wischdesinfiziert.
- ✓ Der Zureicher gibt dem Hersteller die für die Herstellung notwendigen Informationen /Hinweise, achtet auf korrekte Arbeitsweise des Herstellers und dokumentiert die Herstellung in dem **Herstellungsprotokoll (§ 7 Abs.1c ApBetrO)**
- ✓ Der Zureicher bestätigt das in die **Trägerlösung zugespritzte Stammlösungsvolumen durch Namenszeichen (volumetrische Herstellung)**  
Alternativ: gravimetrische Herstellung → direkte Dokumentation bei Wägung, ob man im Sollbereich ist



Herstellungsprotokoll	25.04.2017	M1-ONK/GKV
Freigabe zur Herstellung:	_____	
Line Clearance: Der Arbeitsplatz ist frei von nicht für diese Therapie benötigten Stoffe:	entspricht <input type="checkbox"/>	entspricht nicht <input type="checkbox"/>
Arbeitsbereich desinfiziert?	entspricht <input type="checkbox"/>	entspricht nicht <input type="checkbox"/>
Werkbank Nr.:	_____	
04.04.2017 0:00	Trastuzumab 420,00 mg	NaCl 0,9% 250 ml M1-ONK/GKV Infusion D0170424286
eingesetzte Medikamente/Doku-Etikett auf Rückseite		
Hergestellt von: _____	Zugereicht von: _____	
Prüfung auf Klarheit, Farbe, Partikelfreiheit	entspricht <input type="checkbox"/>	entspricht nicht <input type="checkbox"/>
Gedrückt von (Leiter Herstellung): _____	Freigegeben(OP): _____	
Datum: _____	Freigegeben(GK): _____	

# Aseptischen Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika

- ✓ Dokumentation von geeigneten **Inprozesskontrollen** während oder direkt nach der Herstellung, z.B. **Visuelle Prüfung auf Farbe, Klarheit, Abwesenheit sichtbarer Partikel, Trübung, Ausfällungen, Verklumpung, Dichtigkeit des Primärbehältnisses** → bei Mängeln diensthabenden Apotheker hinzuziehen
- **Kennzeichnung (§14 ApBetrO):**
- ✓ durch das GSAV wurde 08/2019 der Paragraph §14 ApBetrO geändert: neu müssen die Bezeichnung der verarbeiteten Fertigarzneimittel, ihrer Chargen und die Namen der pharmazeut. Unternehmer auf der Zubereitung angegeben werden
- ✓ **Standardisierte gedruckte Etiketten, mit gut lesbarer und dauerhafter Schrift** (desinfizierbar), Etikett mit ausreichender Haftwirkung auf dem Primärbehältnis, Klebstoff darf nicht ins Produkt gelangen
- Einschweißen der fertigen Zubereitung



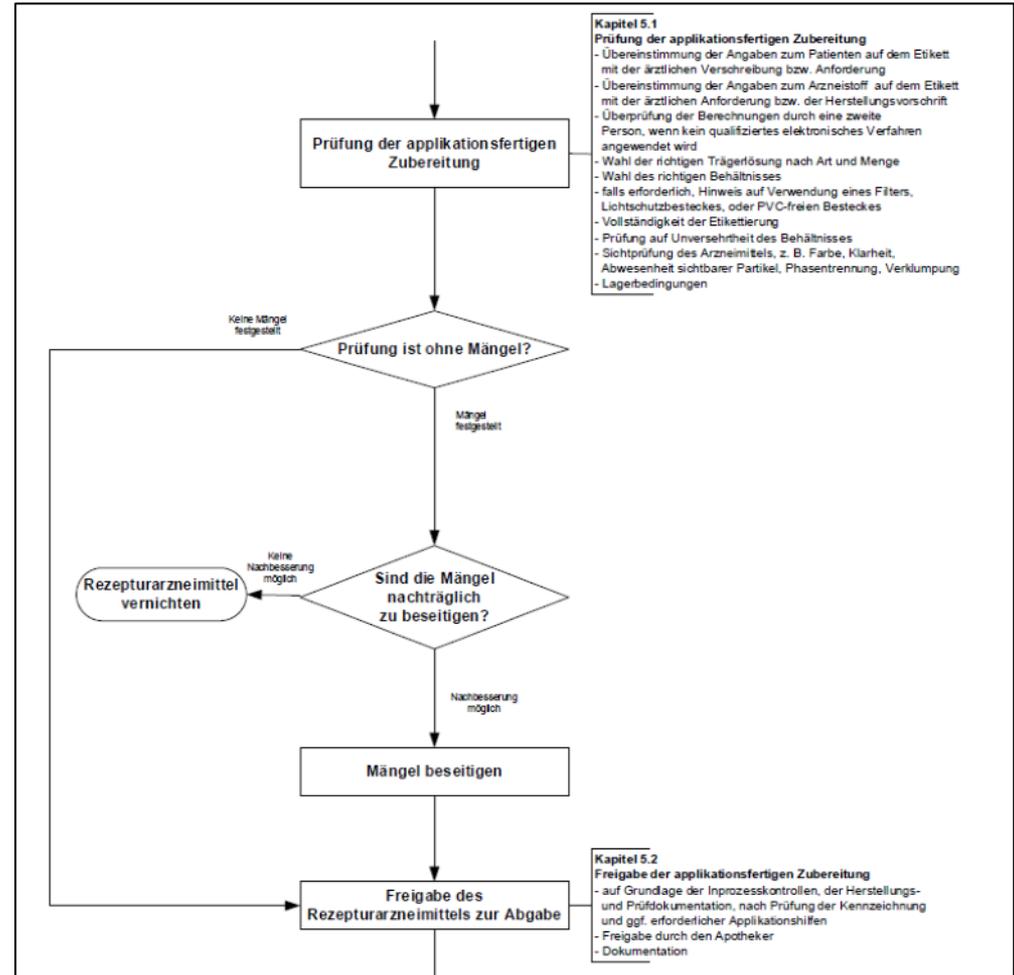
# Aseptischen Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika

- **Prüfung und Freigabe der applikationsfertigen Zubereitung (§7 Abs. 2 ApBetrO):**
- ✓ Keine analytische Prüfung vorgeschrieben, sofern die Qualität durch das **Herstellungsverfahren**, die **organoleptische Prüfung** des fertig hergestellten Arzneimittels und durch die Ergebnisse der **Inprozesskontrollen** gewährleistet ist  
→ Dokumentation der Prüfung durch den Apotheker auf dem Herstellungsprotokoll

## Kapitel 5.1

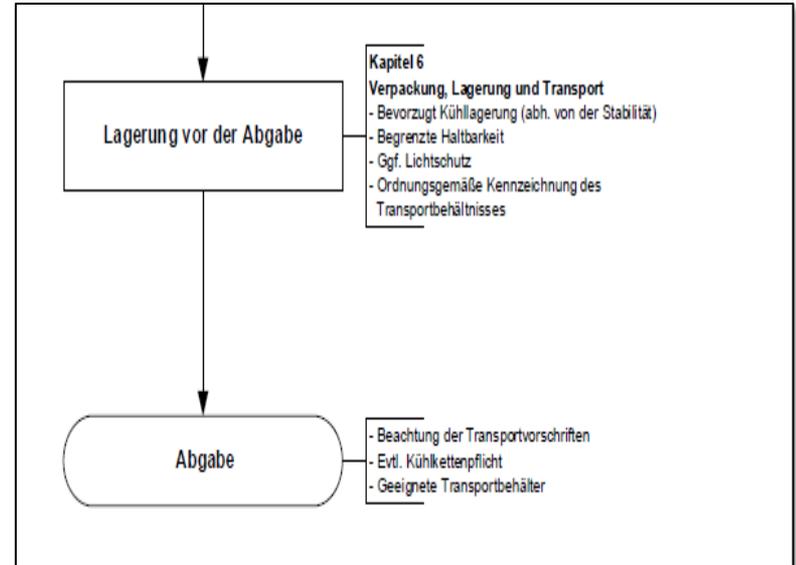
### Prüfung der applikationsfertigen Zubereitung

- Übereinstimmung der Angaben zum Patienten auf dem Etikett mit der ärztlichen Verschreibung bzw. Anforderung
- Übereinstimmung der Angaben zum Arzneistoff auf dem Etikett mit der ärztlichen Anforderung bzw. der Herstellungsvorschrift
- Überprüfung der Berechnungen durch eine zweite Person, wenn kein qualifiziertes elektronisches Verfahren angewendet wird
- Wahl der richtigen Trägerlösung nach Art und Menge
- Wahl des richtigen Behältnisses
- falls erforderlich, Hinweis auf Verwendung eines Filters, Lichtschutzbesteckes, oder PVC-freien Besteckes
- Vollständigkeit der Etikettierung
- Prüfung auf Unversehrtheit des Behältnisses
- Sichtprüfung des Arzneimittels, z. B. Farbe, Klarheit, Abwesenheit sichtbarer Partikel, Phasentrennung, Verklumpung
- Lagerbedingungen



# Aseptischen Herstellung und Prüfung von applikationsfertigen Zytostatika

- **Aufbewahrungspflicht der Verordnung + gesamten Herstellungsdocumentation für 5 Jahre (§22 ApBetrO)**
  - ✓ auch elektronisch möglich
- **Lagerung vor Abgabe/Abgabe**
  - ✓ **Getrennte Lagerung und Transport** von Zytostatika und anderen Arzneimitteln (TRGS 525)
  - ✓ **Kühlagerung** zu bevorzugen, wenn physikalisch-chemisch möglich
  - ✓ Bei Lagerung soll eine flüssigkeitsundurchlässige Unterlage oder **Auffangwanne** verwendet werden
- **Transport nur durch geschultes Personal in gekennzeichneten, flüssigkeitsdichten und geschlossenen Transportbehältnissen**
  - ✓ Bei Straßentransporten von zytostatikahaltigen Arzneimitteln muss beim Verladen auf eine **korrekte Ladungssicherung** geachtet werden.





## Film Aseptische Herstellung

# Fazit

Die wichtigsten Tools für eine qualitätsgesicherte aseptische Herstellung sind:

- Qualitätsmanagementsystem
- Räumliche und apparative Ausstattung
- Gutes geschultes Personal

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!



# Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Quellen:

- [1] Zytostatika-Richtlinie der Länder, 9/1998
- [2] EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, 03/2015
- [3] ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia, Krankenhauspharmazie 34.Jahrgang, Nr.2, 2013
- [4] ApBetrO
- [5] BAK Leitlinie +Kommentar Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia, 11/2019
- [6] Arbeitsstättenverordnung (ArbStättV)
- [7] FAQ §35 Apothekenbetriebsordnung der AG AATB, 2014
- [8] Tawab M., Funktionsfähigkeit sicherstellen, PZ , Ausgabe 31, 2012
- [9] ADKA Empfehlung zur eindeutigen Kennzeichnung von Zytostatika-Transportverpackungen, 2011
- [10] Eazy Präsentation Apotheke, Häffner V., Stock K., 2023
- [11] BGW, Zytostatika im Gesundheitsdienst.Information zur sicheren Handhabung, 02/2019
- [12] Schierl, R. et al, Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECAchemo, J Oncol Pharm Pract 2016 Feb; 22 (1):37-45
- [13] Kopp B et al., Untersuchung der Arbeitsweise, Sicherheitsstandards und Umgebungskontaminationen bei der Verabreichung von Zytostatika in onkologischen Praxen und Tageskliniken. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München 2012.