



Institut für
Krankenhaushygiene &
klinische Infektiologie

Institut KHH & KI · Colynshofstr. 57 · 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Sebastian Lemmen
FA Hygiene & Umweltmedizin
FA Mikrobiologie & Epidemiologie
Infektiologie (DGI)

Sekretariat: 0157 52869362

info@institut-krankenhaushygiene.de
www.institut-krankenhaushygiene.de

Krankenhaushygienische Stellungnahme zur sterilen Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Applikation bei Patienten

I Bisherige Hygieneanforderungen bei der Herstellung und Applikation von Parenteralia in der Apotheke

Werden Zytostatikazubereitungen und Mischinfusionen im Herstellungsraum einer Apotheke hergestellt, finden sich dort dieselben kritischen und sensiblen Punkte wieder wie im Rahmen der Herstellung im Krankenhaus auf der Station. Zu einer Kontamination mit Erregern – am häufigsten sind es Bakterien – können führen: Das „offene System“ in Form einer sterilen ungeschützten Kanüle oder das kurzfristig „offene System“ bei Konnektion bzw. Diskonnektion einer Zuleitung, z. B. im Rahmen der automatisierten Herstellung von Mischinfusionen.

Initial wurde die Herstellung von Parenteralia von der Station des Krankenhauses in die Krankenhausapotheke oder krankenhausversorgende Apotheke aus Gründen der Arbeitssicherheit bei der Zubereitung von Zytostatika und aus Gründen der Zeitersparnis für das Pflegepersonal bei der Herstellung von Mischinfusionen ausgelagert.

Es gibt jedoch ausreichende Hinweise in der Literatur, dass die Rate bakterieller Kontaminationen bei der sterilen Herstellung von Parenteralia unter kontrollierten Bedingungen in einem separaten Raum in einer Apotheke deutlich geringer ist als unter realistischen Bedingungen im Krankenhaus-Setting auf der Station (1, 2).

Ein weiterer Unterschied besteht in der gewährleisteten Zeitspanne zwischen Herstellung und Applikation des zuzubereitenden Arzneimittels: Auf der Station soll die Herstellung regelhaft zeitnah erfolgen. Wird im Reinraum der Apotheke hergestellt, kann die Zeitspanne zwischen Herstellung und Applikation bei bestimmten Zubereitungen mehrere Tage betragen. Dies ist insbesondere in der ambulanten Versorgung mit Chemotherapeutika bei Karzinompatienten ein großer Vorteil. Insoweit zahlen sich die in der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) normierten höheren Anforderungen an das Hygiene- und Qualitätsmanagement für die Herstellungen in Apotheken aus und haben ihre Berechtigung.

In der ApBetrO werden insbesondere in § 35 die gesetzlichen Bedingungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung definiert; diese sind u.a.

- Implementierung eines QM-Systems mit interner und externer mikrobiologischer Prozess- und Produktvalidierung
- qualifiziertes und regelmäßig geschultes Personal
- Hygieneplan mit Festlegung von Flächen zur Reinigung und Desinfektion
- Herstellung im separaten Herstellungsraum mit Schleuse
- Anforderungen an die Keimarmut der Luft (A in B/C)

Diese Vorgaben erklären sich aus den hohen Anforderungen an die Sterilherstellung von Parenteralia in der Apotheke und gehen weit über die Anforderungen an die Herstellung im Krankenhaus auf der Station hinaus.

II Hygieneanforderungen bei der Herstellung und Applikation von Parenteralia auf der Station im Krankenhaus

1. Herstellung

Wie schon erwähnt, werden nicht alle parenteral im Krankenhaus zu applizierenden Arzneimittel in der Apotheke hergestellt. Zu applizierende Arzneimittel werden auch auf den unterschiedlichen Stationen, wie Intensivstation, Intermediate Care oder auch hämato-/onkologischen Stationen vom Pflegepersonal, mitunter nur auf einer dafür vorgesehenen kleinen Fläche, selten in einem separaten Raum und – mit nur wenigen Ausnahmen auf pädiatrischen Intensivstationen – immer ohne eine Laminar-Airflow

Bank (LAF-Bank) hergestellt. Zu diesen Arzneimitteln zählen Mischinfusionen zur Ernährung, Zytostatika oder auch Antibiotika und Elektrolytlösungen. Bei der Herstellung werden häufig Teilmengen (Substanzen/Flüssigkeiten) mit Hilfe einer Spritze mit Kanüle aus einem Gebinde/Mehrdosisbehälter entnommen und durch eine Gummimembran in ein anderes Gebinde übertragen. Die ungeschützte Kanüle stellt für wenige Sekunden ein „offenes System“ dar. Eine Berührung der Kanüle kann zu einer Kontamination des Arzneimittels mit Erregern, die bei Infusion eine Infektion verursachen können, führen; bei Wiederverwendung derselben Spritze oder Kanüle, besteht Kontaminationsgefahr für weitere Arzneimittel. Daher müssen diese Schritte unter sterilen Kautelen erfolgen.

Nationale und internationale Fachgesellschaften (KRINKO, CDC und NHS) fokussieren daher auf diese kritischen Punkte und empfehlen u. a.:

- Flächendesinfektion der Arbeitsfläche vor Beginn der Herstellung
- Händedesinfektion
- aseptisches / „non-touch“ Arbeiten
- für jeden Arbeitsgang eine neue Spritze mit Kanüle
- alkoholische Desinfektion der Gummimembran für 30 Sekunden
- ausgebildetes Personal

Es werden jedoch keine Anforderungen an die Keimarmut der Luft in Form einer LAF-Bank (A) oder Einhaltung einer Raumluftklasse zur Generierung keimarmer Luft in dem Raum selbst (B oder C) oder anderen vorgeschalteten Räumen gestellt. Ein separater Herstellungsraum wird nur empfohlen, nicht aber gefordert (3, 4, 5).

2. Applikation

Prinzipiell sollen Arzneimittel im Krankenhaus zeitlich so zubereitet werden, dass eine zeitnahe Applikation - idealerweise innerhalb von 2 Stunden - gewährleistet ist. Man will hiermit einer inadäquaten Lagerung, beispielsweise durch Licht oder erhöhter Temperatur über einen längeren Zeitraum, vorbeugen. Sollte es zu einer Kontamination gekommen sein, soll ein Erregerwachstum zeitlich durch das Zwei-Stundenintervall zwischen Herstellung und Applikation begrenzt bleiben.

Eine Kontaminationsgefahr besteht auch bei der Applikation der i.v. Arzneimittel. Parenteralia werden in der Regel direkt nach der Herstellung mit einem geschlossenen Infusionssystem versehen; dieses wird durch Entfernung des distalen Verschlusses geöffnet, um an die Gefäßkatheter angeschlossen zu werden (Luer/Lock System). Auch hier besteht für wenige Sekunden ein „offenes System“ mit der Gefahr einer bakteriellen Kontamination. Nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen daher hier einstimmig eine „non-touch Technik“, um diese Gefahr zu vermeiden (3, 4, 5).

III Erhöhung Hygieneanforderungen bei der Herstellung und Applikation von Parenteralia in der Apotheke nicht geboten

Aktuell werden weitere Verschärfungen durch das Inkrafttreten des neuen Annex 1 des GMP-Leitfadens für die Herstellung in der Apotheke diskutiert; diese sind beispielsweise:

- spezielle sterile Reinraumkleidung
- separate Materialschleusen
- gegenseitig verriegelbare Schleusentüren
- ausgedehnte mikrobiologische Validierung des Herstellungsprozesses

Diese Maßnahmen werden jedoch nachvollziehbarerweise weder die Prozess- noch die Produktqualität verbessern, da sie die eigentlich kritischen Punkte – Umgang mit dem „offenen System“ – nicht tangieren. Die relevante Präventionsmaßnahme ist hier insbesondere eine achtsame „non-touch Technik“ der „offenen Stellen“. Darin ist das pharmazeutisch qualifizierte und regelmäßig geschulte Personal der Apotheke schon heute firm. Gegenseitig verriegelbare Schleusentüren oder das stetige Wechseln von Reinraumkleidung haben darauf keinen Einfluss.

Ganz im Gegenteil: Werden weitere Anforderungen für die industrielle Herstellung aus dem Annex 1 des GMP-Leitfadens auf die Apotheke übertragen, ist dies kontraproduktiv, da zusätzliche weitere Details an Kleidung, Schleusen, die Validierung des Herstellungsprozesses etc. von den relevanten Aspekten im Umgang

mit den „offenen Stellen“ ablenken, nur einen scheinbaren Sicherheitsgewinn schaffen und sich dies nachteilig auf die Produktqualität auswirkt.

Zusammengefasst, ist es aufgrund der längeren Standzeit (Haltbarkeit bestimmter Zubereitungen) und einer geringeren Kontaminationsrate nachvollziehbar, dass höhere Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung in Apotheken im Vergleich zur Herstellung auf der Station im Krankenhaus gesetzlich in der ApBetrO schon seit Längerem verankert sind.

Eine weitere Verschärfung, wie beispielsweise durch die Orientierung an Annex 1 des GMP-Leitfadens für die industrielle Herstellung wird jedoch keine erkennbare Verbesserung der Herstellungsprozess- oder Produktqualität in den Apotheken bewirken und ist daher abzulehnen.



Prof. S. Lemmen

Aachen, den 04.03.2024

Literatur:

- 1 Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. P D Austin, K S Hand, M Elia. Hosp Infect 2015; 91(4):306-18.
- 2 A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. Karin H. M., Larmen -Beld, Henderik W. Frijlink, Katja Taxis. J Hosp Infect 2019; 91(4):306–318
- 3 Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen, Kommission f r Krankenhaushygiene und Infektionspr vention am RKI, (KRINKO), Bundesgesundheitsblatt 2011; 54: 1135 – 1144
- 4 Medication Preparation, Centers for Disease Control and Prevention, 2019 https://www.cdc.gov/injectionsafety/providers/provider_faq_med-prep.html
- 5 Policy for the Safe Management and Administration of Intravenous Medicines, National Health Service, 2019, <https://www.solent.nhs.uk/media/1248/policy-for-the-safe-management-and-administration-of-iv.pdf>