



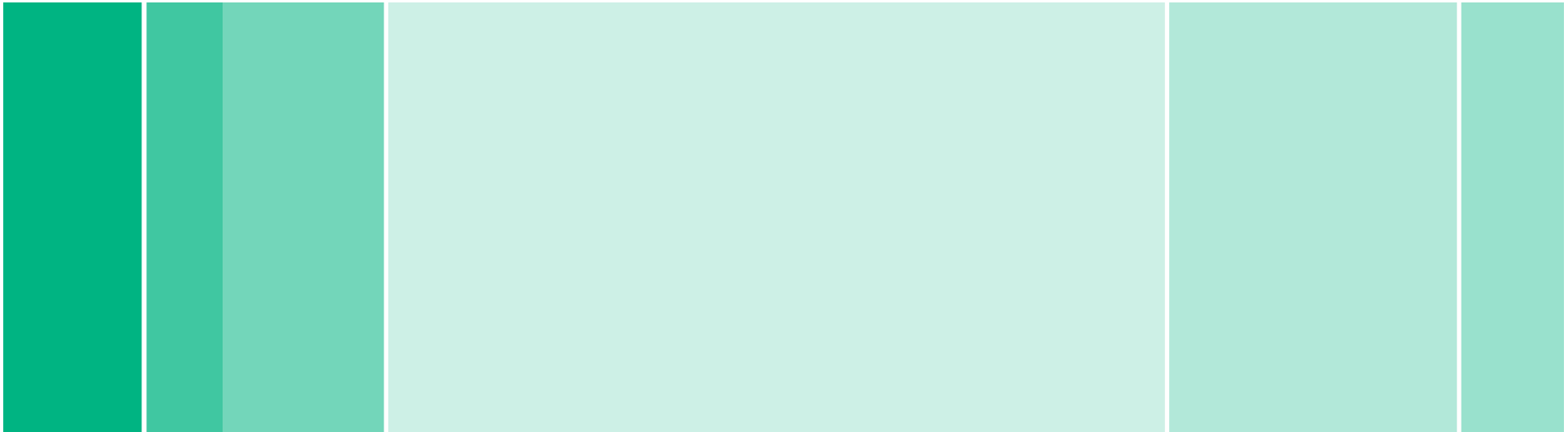
FMEA am Beispiel der Entwicklung einer aseptischen Fertigung in der Krankenhausapotheke

Dr. Martin Klingmüller, 08. September 2011



Agenda

- **Aseptische Fertigung**
- **Kritische Punkte finden**
- **FMEA-Analyse am Beispiel der Herstellung von parenteraler Ernährung**
- **Umsetzung der Ergebnisse**



Aseptische Fertigung – Produkte, Prozesse und Anforderungen

Aseptisch hergestellte Produkte in der Apotheke

- **Typische Zytostatikum-Zubereitungen (Chemotherapie)**
- **Immunologisch wirkende Anti-Tumorthapeutika**
- **Antiemetisch wirkende Zubereitungen**
- **Parenterale Ernährung**
- **Elektrolytkonzentrate**
- **Individuelle Analgesie**
- **Individuelle Lokalanästhesie**
- **Ophthalmologische Präparate**

Aseptisch?

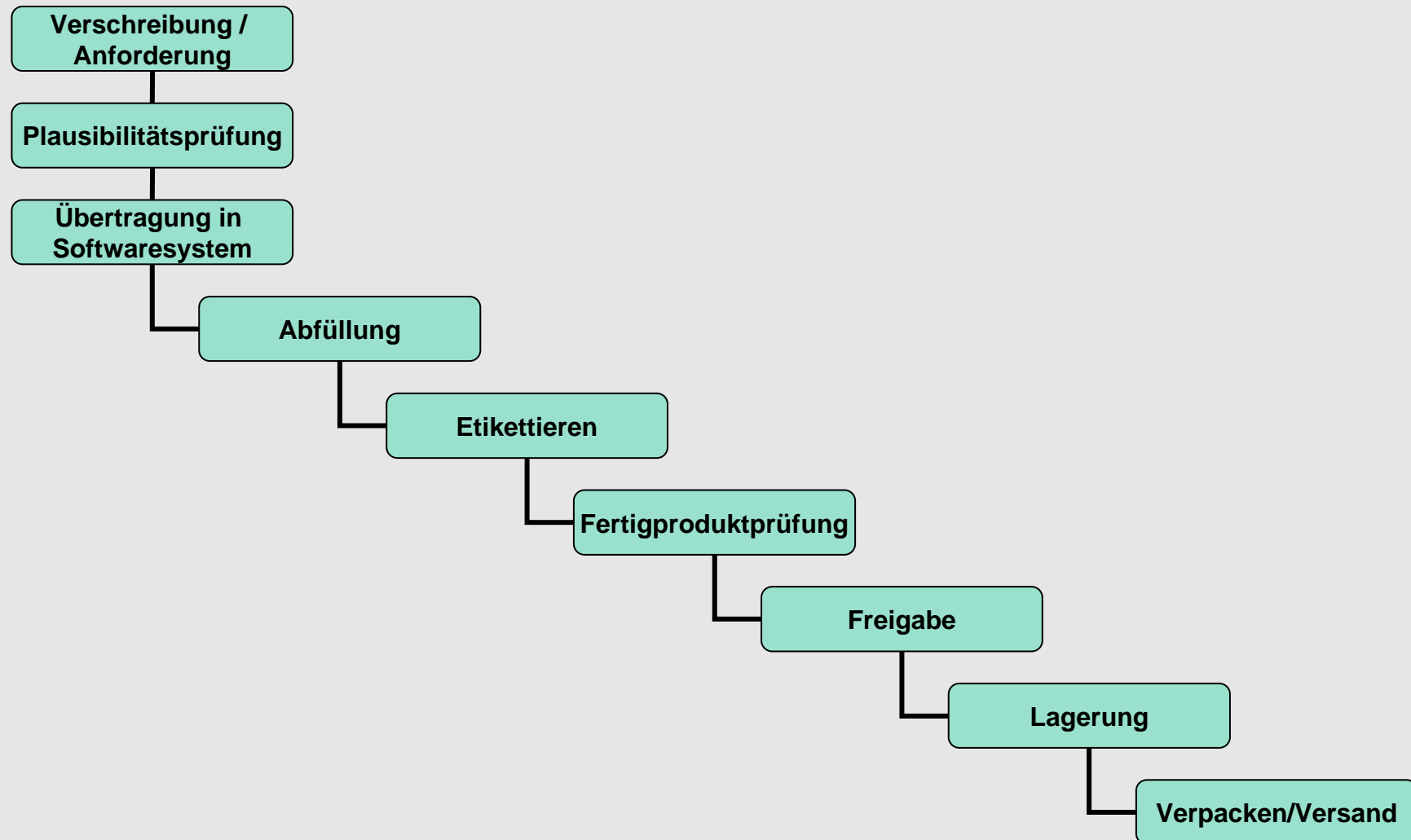
- **Aseptische Herstellung erfordert eine keimfreie Umgebung, um aus sterilen Ausgangsprodukten unter Verwendung von sterilen Hilfsmitteln ein keim- und pyrogenfreies Fertigprodukt herstellen zu können.**

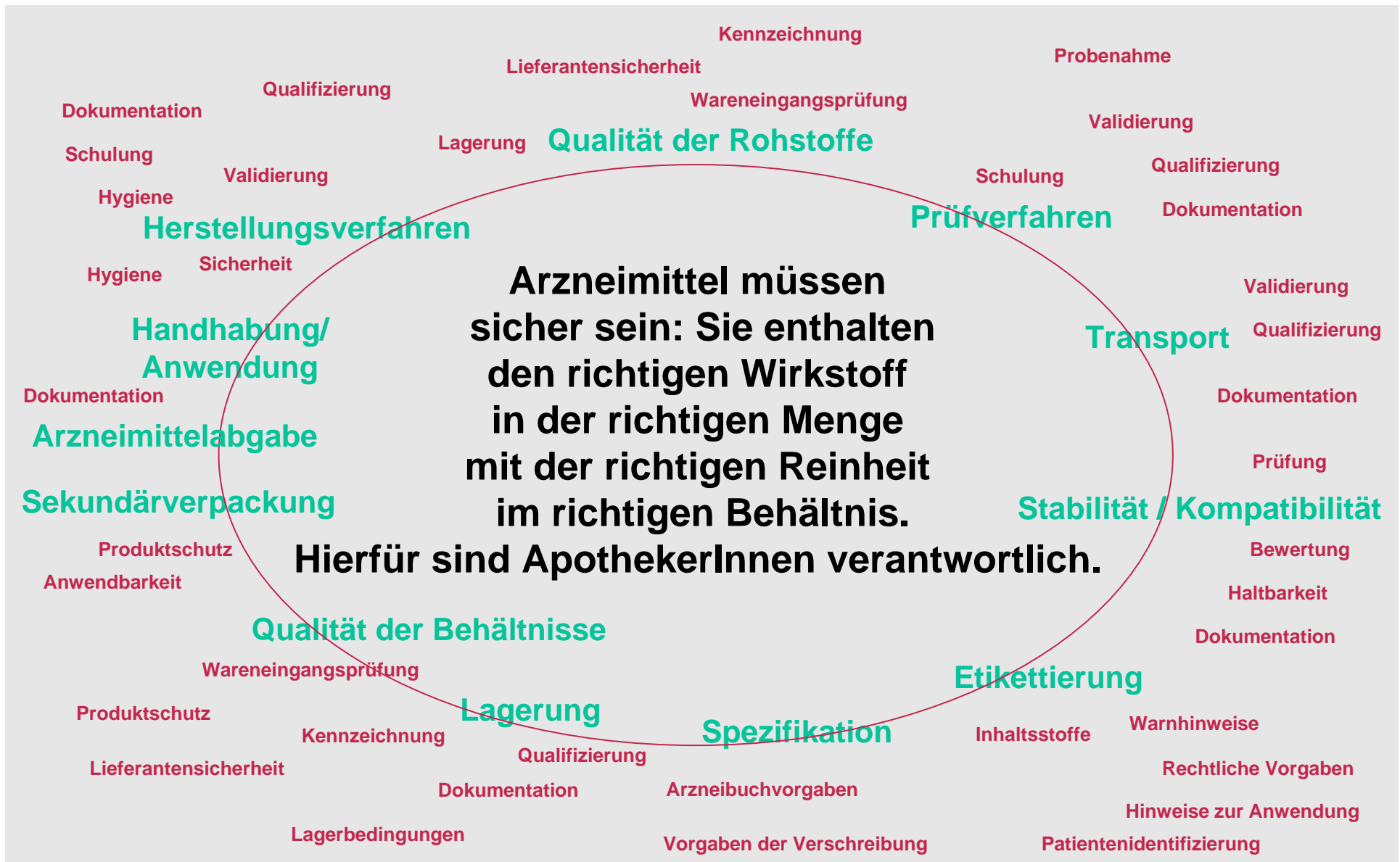
Eine Sterilisation im Endbehältnis findet nicht statt!

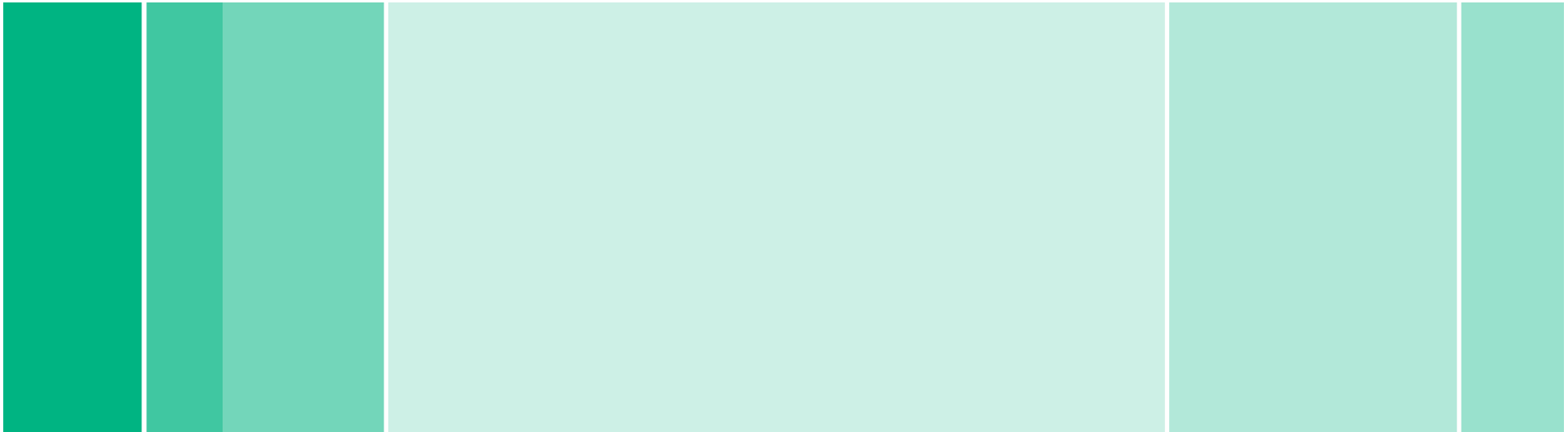
Welche Richtlinien/gesetzlichen Vorgaben bilden den Rahmen für die aseptische Fertigung in der Apotheke?

- Richtlinie(n) der Fachgesellschaften
- Apothekenbetriebsordnung
- AMG
- Kostenerstattungs- / Taxierungsregeln
- GMP-Richtlinie
(http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm)
- Insbesondere Annex 1 der EU-GMP-Richtlinie: “Manufacture of Sterile Medicinal Products“
- Europäisches Arzneibuch
- USP Kap. 797: Pharmaceutical Compounding – Sterile Medicinal Products

Typischer Workflow







Kritische Punkte finden: Die vorbeugende Risikoanalyse

Mögliche Risikogruppen

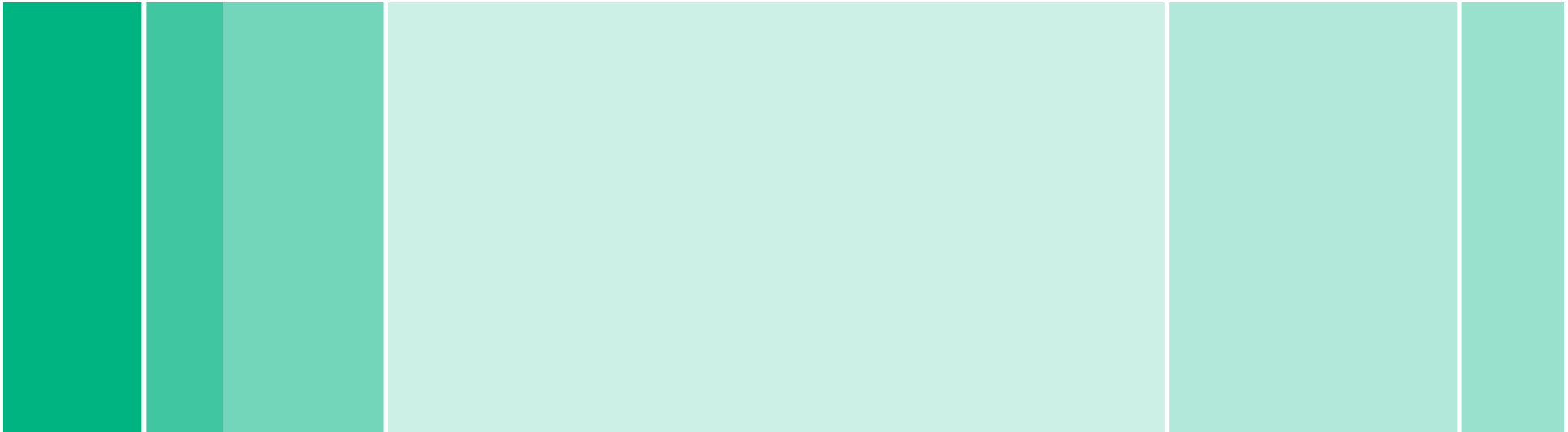
- **Medizinische Risiken / Patientensicherheit**
- **Ökonomische Risiken**
- **Risiken für die Umwelt / Exposition Unbeteiligter**
- **Risiken für ArbeitnehmerInnen / Arbeitssicherheit**

Werkzeug für die Fehleranalyse = Werkzeug zur Strukturierung

FMEA = Failure Mode and Effects Analysis (IEC 60812:2006)

Die kritischen Punkte finden

- Hauptprozesse definieren
- Teilprozesse skizzieren
- Theoretisch mögliche Fehler benennen
- Mit Punkten bewerten:
 - **Gefährdungspotential** (hoch/tödlich = 10, keine Gefährdung = 1)
 - **Wahrscheinlichkeit des Auftretens** (sicher = 10, sehr unwahrscheinlich = 1),
 - **Wahrscheinlichkeit, daß Ereignis vor Arzneimittelfreigabe detektiert** wird (sicher = 1, sehr unwahrscheinlich = 10)
- Punktwertung multiplizieren:
Risiko * Auftretenswahrscheinlichkeit und
Risiko * Auftretenswahrscheinlichkeit * Detektionswahrscheinlichkeit
- Es ergibt sich eine Risikoprioritätszahl. Höchstes Risiko geht wahrscheinlich vom Teilprozess mit der höchsten Punktzahl aus



FMEA-Analyse am Beispiel der Herstellung von Zubereitungen für die parenterale Ernährung

Hauptprozess	Unterprozess	Möglicher Fehler	Potential (P)	Auftreten (A)	Detektion (D)	R*A	R * A * D
Abfüllen mit dem Compounder	Anschließen der Flaschen	Vertauschen Makro-Nährstoffe	6	3	6	18	108
		Vertauschen von Elektrolyten	9	3	2	27	54
	Befüllen von Spritzen mit Ausgangsprodukt	Vertauschen von Produkten	9	5	2	45	90
		Mikrobielle Kontamination	8	5	10	40	400
		Anschließen Leerbeutel	Mikrobielle Kontamination	8	3	10	24
	Einrichten Compounder	Fehlende/falsche Kalibrierung	6	2	1	12	12

Beispielhafte, nicht vollständige Darstellung!

Hauptprozess	Unterprozess	Möglicher Fehler	Mögliche Maßnahmen
Abfüllen mit dem Compounder	Anschließen der Flaschen	Vertauschen Makro-Nährstoffe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tägliche Dokumentation der Compoundereinrichtung (4-Augen) 2. Tägliche Muster für Makronährstoffbestimmung 3. Zusätzliche Farbmarkierungen, wo notwendig
		Vertauschen von Elektrolyten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tägliche Dokumentation der Compoundereinrichtung (4-Augen) 2. Tägliche Muster für Elektrolytbestimmung
	Befüllen von Spritzen mit Ausgangsprodukt	Vertauschen von Produkten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tägliche Dokumentation der Compoundereinrichtung (4-Augen) 2. Tägliche Muster für Elektrolytbestimmung 3. Geeignete Etikettierung der Spritzen
		Mikrobielle Kontamination	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prozessvalidierung (Mediafill-Simulationen) 2. Reinraumsystem mit Keimmonitoring 3. Verringerung der Haltbarkeitsfrist
		Anschließen Leerbeutel	Mikrobielle Kontamination
Einrichten Compounder	Fehlende/falsche Kalibrierung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gewichtsprüfung jedes Beutels 2. Softwareroutine zur Kalibrierung 	

Beispielhafte, nicht vollständige Darstellung!



Umsetzung der Ergebnisse

Maßnahmen: Mikrobiologisches Monitoring

- Oberflächenmonitoring:
Tägliche Abklatschtests von LAF, Geräten, Fußboden
- Auslegen von Sedimentationsplatten während der Herstellung
- Personalmonitoring:
Tägliche Abklatschtests von Handschuhen, Unterarm und Overall
- Herstellung von Prüfmustern für die Prüfung auf Sterilität
- Kontinuierliches Partikelmonitoring als Frühwarnindikator für mikrobielle Kontamination
- Kontinuierliches Luftdruckmonitoring

Beispielhafte, nicht vollständige Darstellung!

Maßnahmen: Überwachung der Befüllung

- Bestimmung des Nettofüllgewichts jeder befüllten Einheit
- Herstellung von Prüfmustern für die Bestimmung von Makronährstoffen und Elektrolyten
- Regelmäßige Wartung der Compoundingmaschinen

Beispielhafte, nicht vollständige Darstellung!

Aufnahme der Maßnahmen in das QM-System

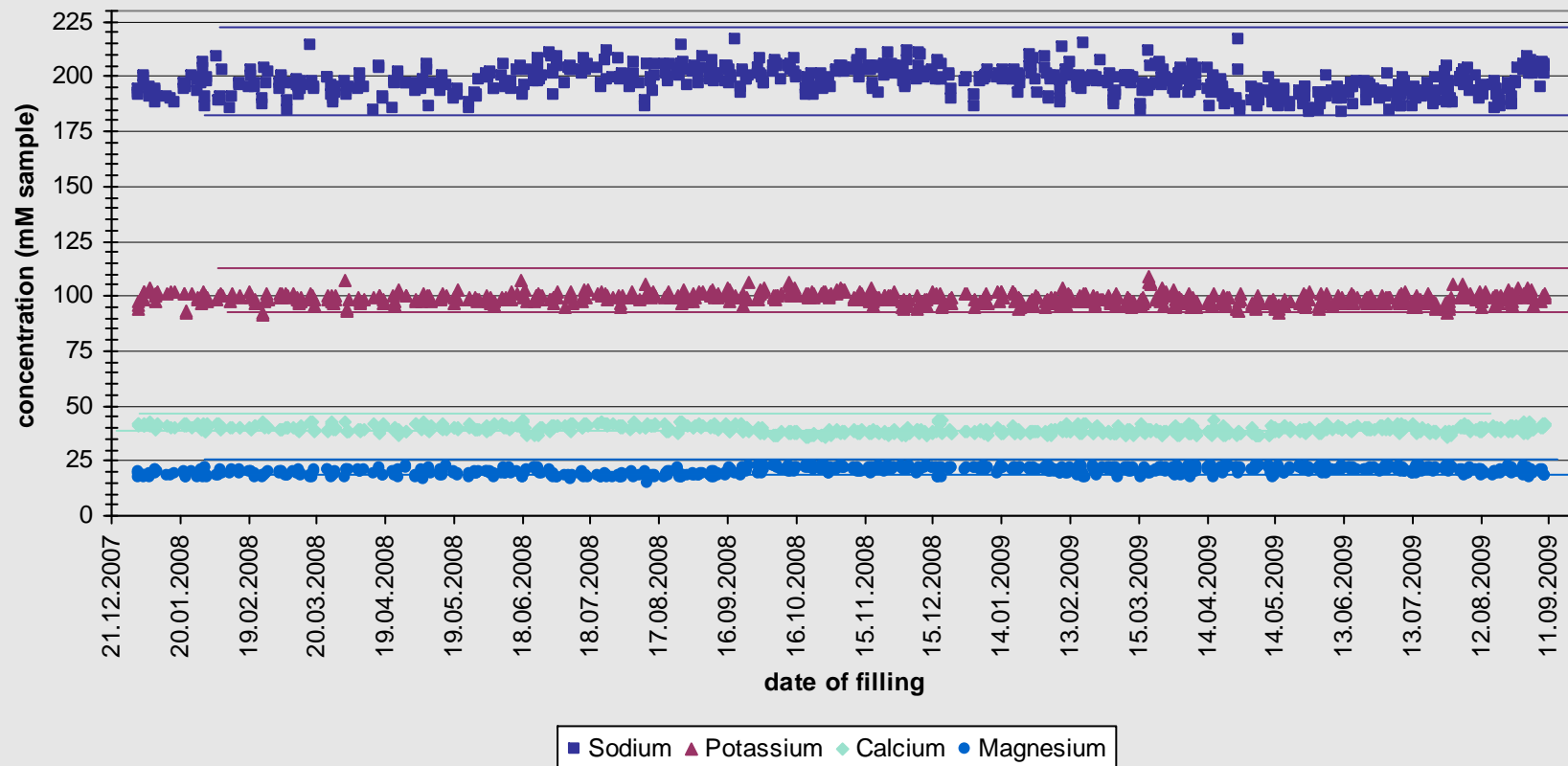
- Herstellungsanweisungen
- Wartungen
- Monitoring mit Grenzwertfestlegung
- Produktprüfungen
- Wareneingangsprüfungen
- Fehlermanagement

Beispielhafte, nicht vollständige Darstellung!

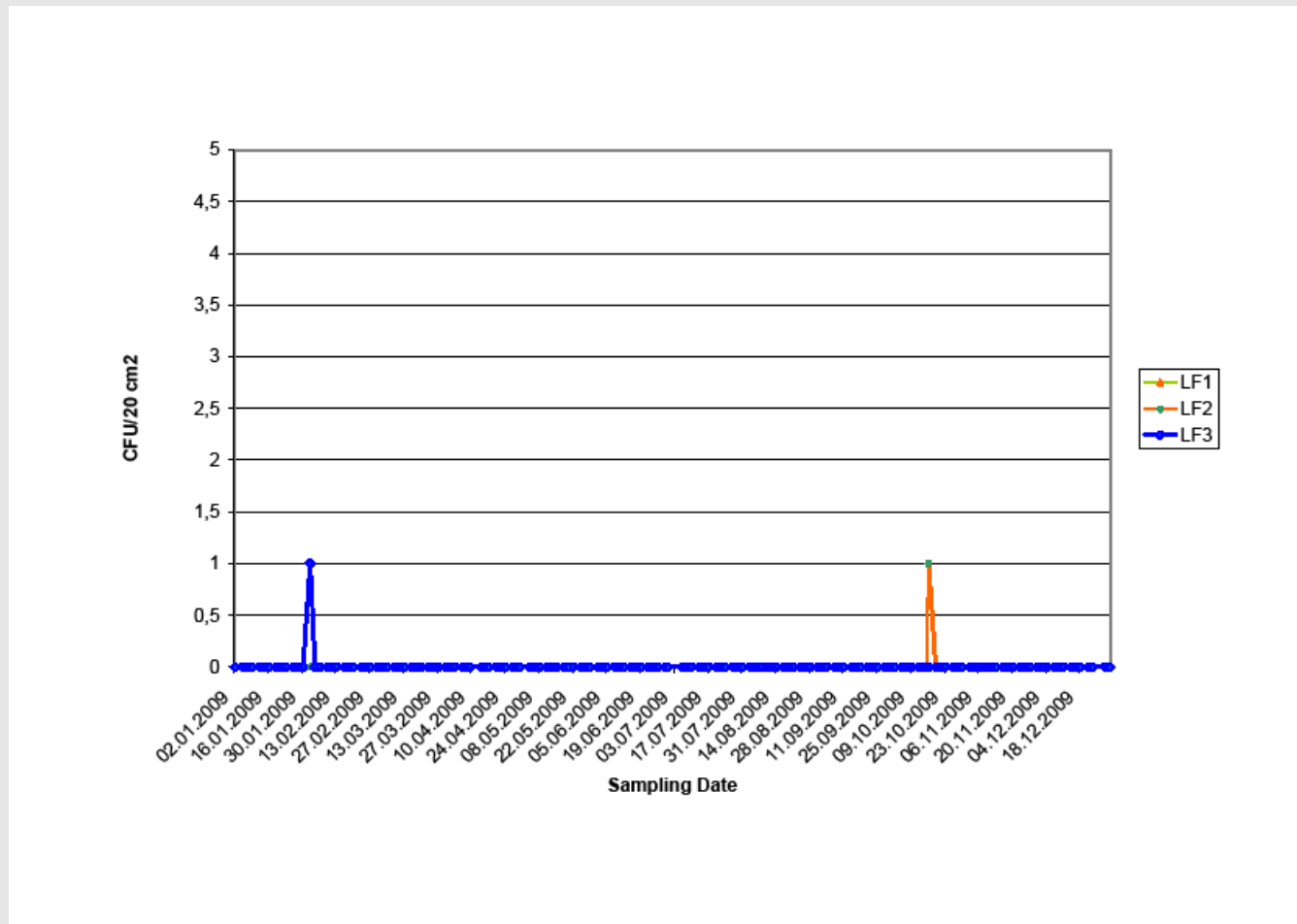
Ergebnisse: Bestimmung von Makronährstoffen in QS-Proben



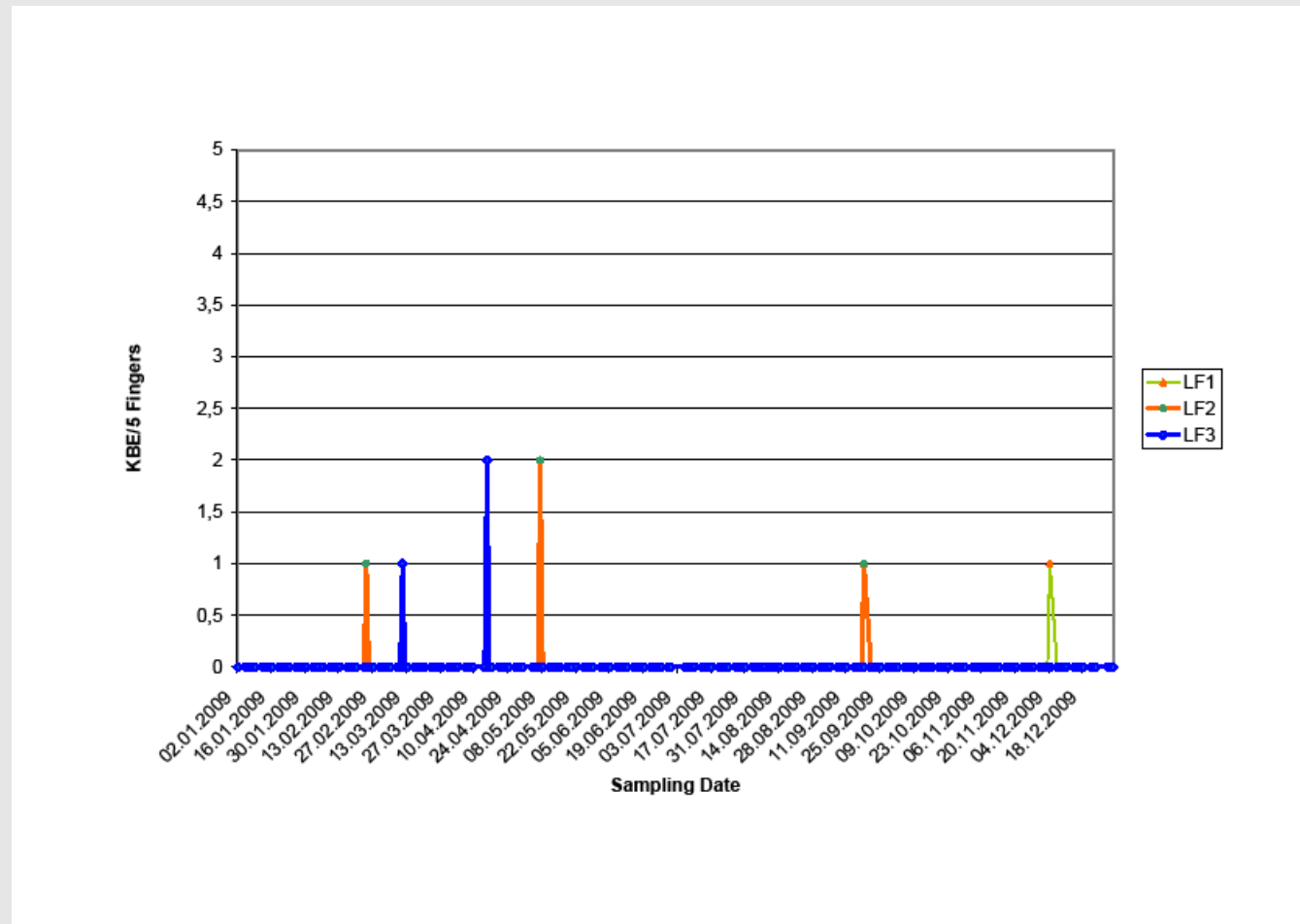
Ergebnisse: Bestimmung von Elektrolyten in QS-Proben



Ergebnisse: Oberflächenkeimzahl Arbeitsfläche LAF - LAF steht in einem Klasse-B-Reinraum -

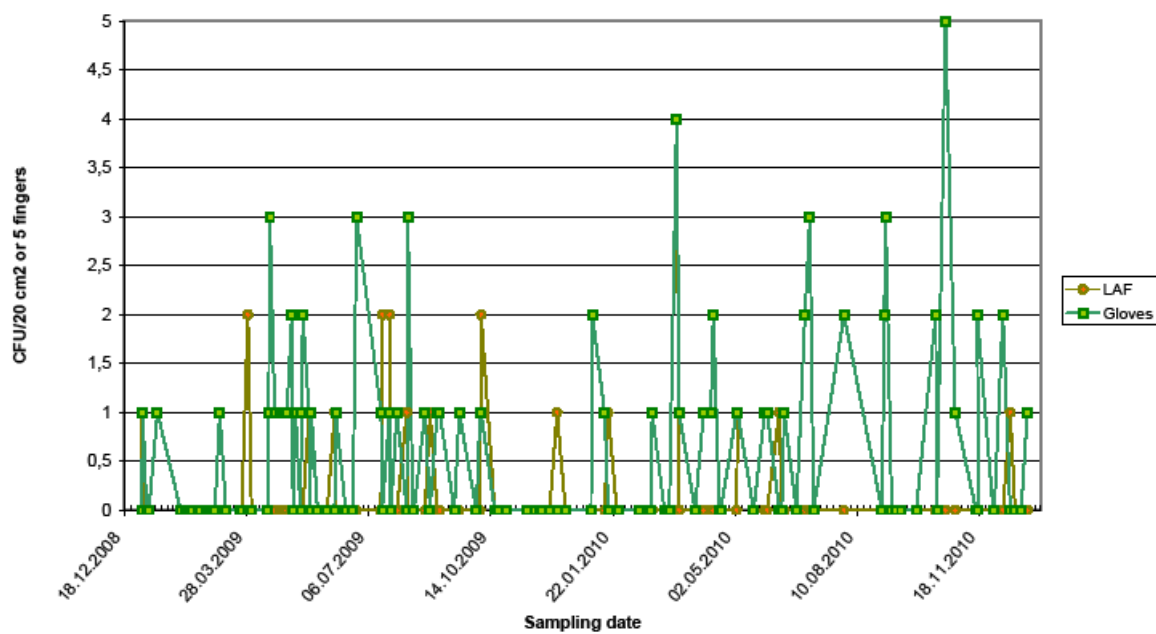


Ergebnisse: Keimzahl Handschuhe (5-Finger) - LAF steht in einem Klasse-B-Reinraum -



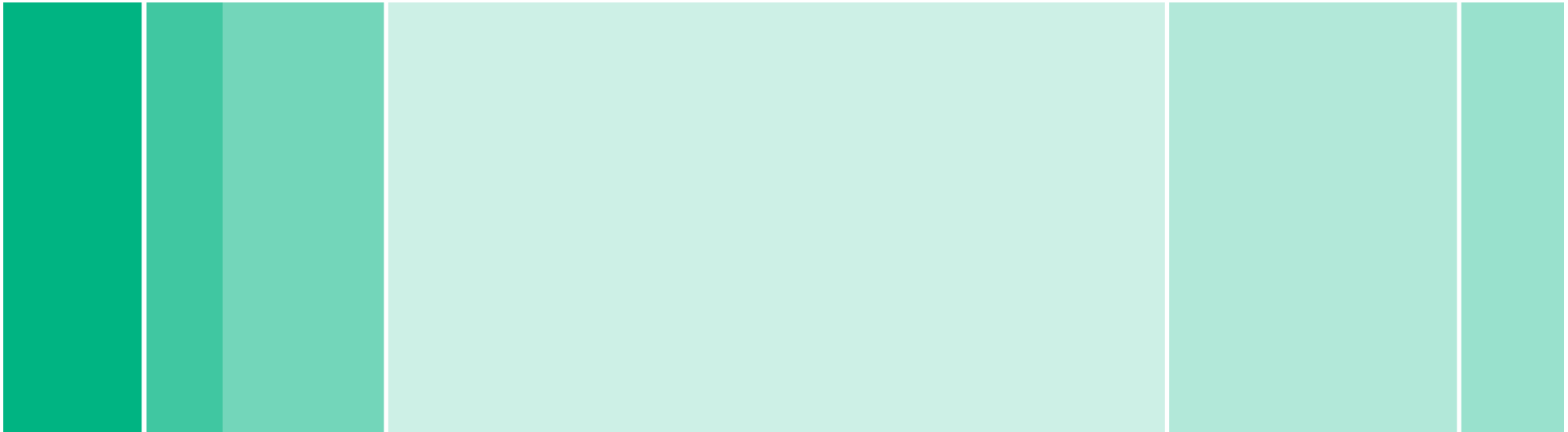
Ergebnisse: Keimzahl Handschuhe und Arbeitsfläche

- LAF steht im nicht klassifizierten Bereich (keine AM-Herstellung) -



Zusammenfassung

- Eine Risikoanalyse erfordert strukturierte Auseinandersetzung mit dem individuellen Prozess
- Fehler können vor deren (Beinahe-)Auftreten identifiziert werden
- Obwohl die Prioritätsliste „geringe“ Risiken suggerieren kann, sollten alle identifizierten Fehlerquellen neutralisiert werden.
- Erfolgreiches Fehlermanagement führt zu transparenten Prozessen und weniger Reibungsverlusten



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

- Dieser Beitrag erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und gibt die persönliche Ansicht des Referenten wieder -