



## **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?**

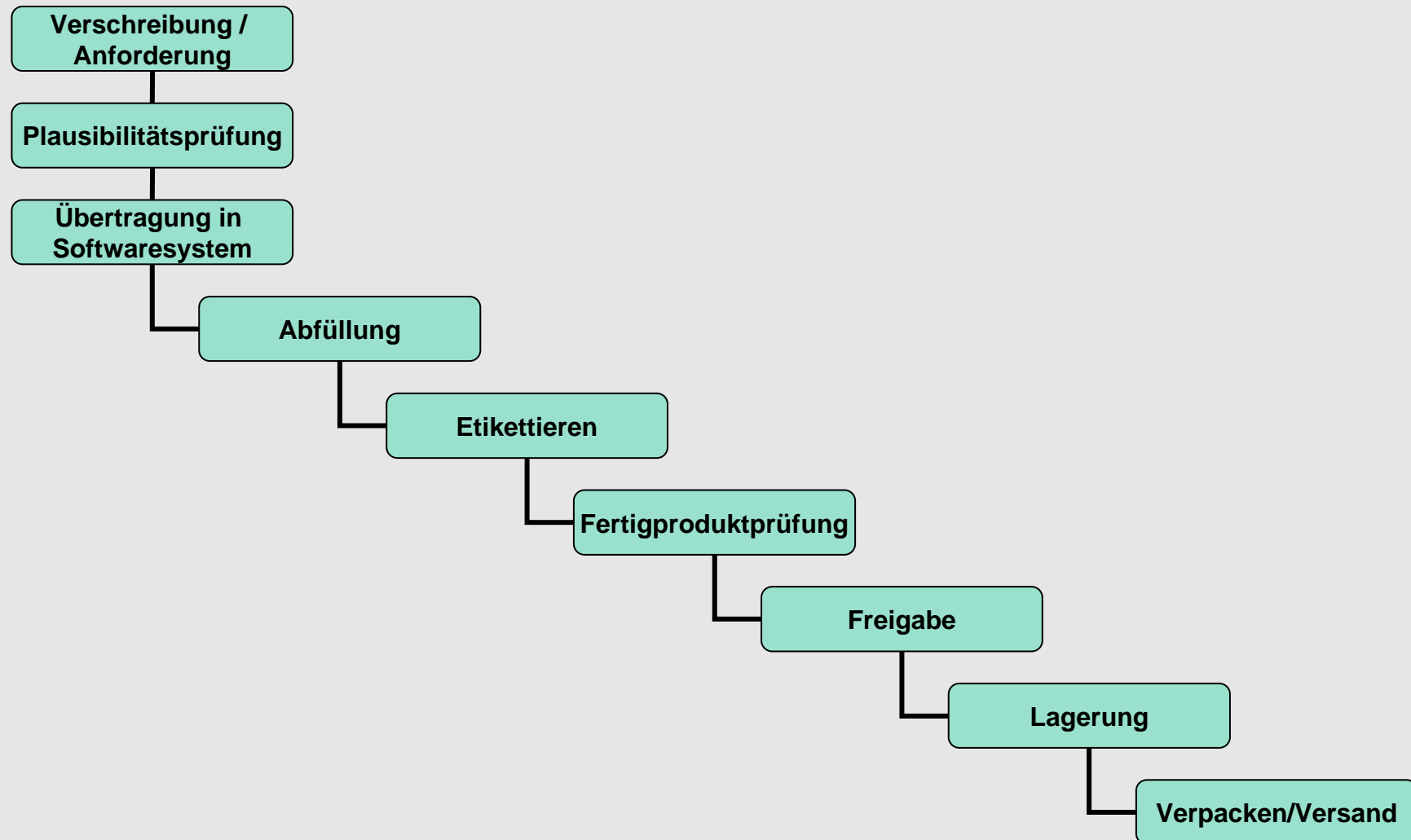
- **Aseptische Herstellung erfordert eine keimfreie Umgebung, um aus sterilen Ausgangsprodukten unter Verwendung von sterilen Hilfsmitteln ein keim- und pyrogenfreies Fertigprodukt herstellen zu können.**

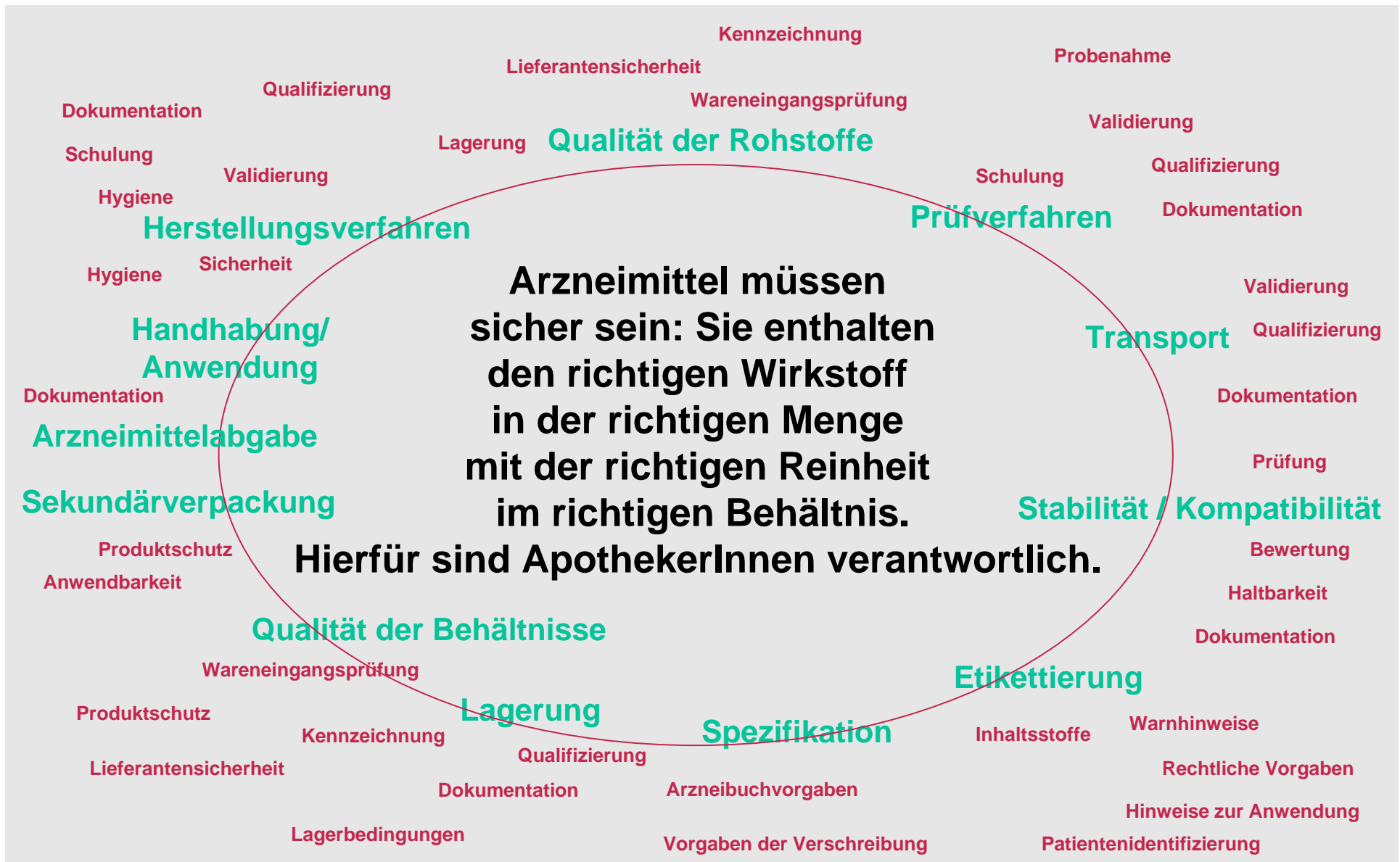
**Eine Sterilisation im Endbehältnis findet nicht statt!**

## 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](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

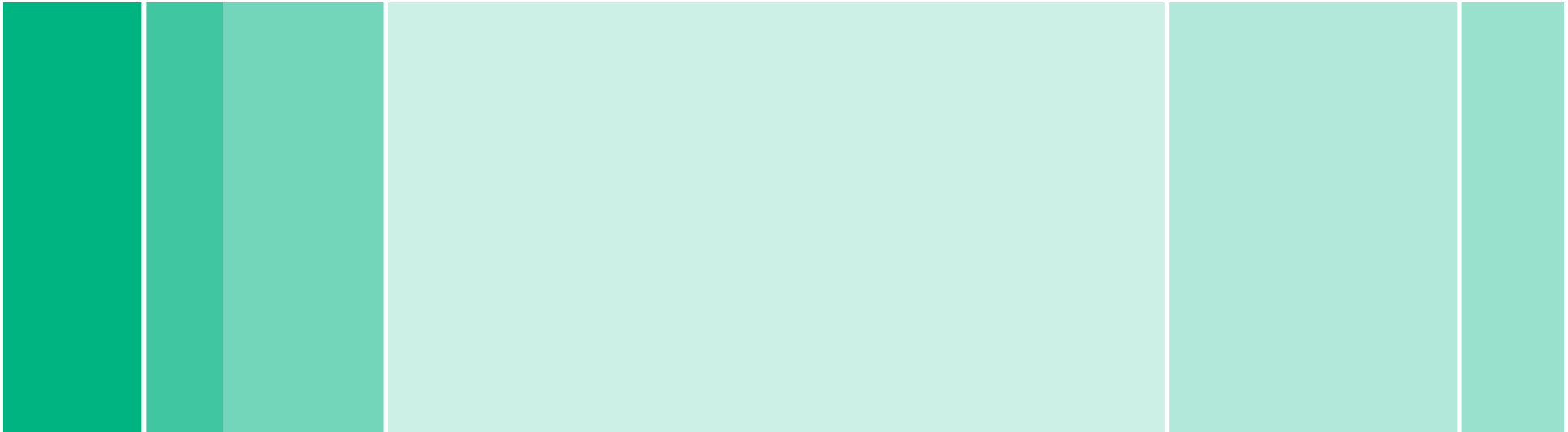
- **Medizinische Risiken / Patientensicherheit**
- **Ökonomische Risiken**
- **Risiken für die Umwelt / Exposition Unbeteiligter**
- **Risiken für ArbeitnehmerInnen / Arbeitssicherheit**

## 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
<b>Abfüllen mit dem Compounder</b>	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	<b>45</b>	90
		Mikrobielle Kontamination	8	5	10	<b>40</b>	<b>400</b>
		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
<b>Abfüllen mit dem Compounder</b>	Anschließen der Flaschen	Vertauschen Makro-Nährstoffe	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tägliche Dokumentation der Compoundereinrichtung (4-Augen)</li> <li>2. Tägliche Muster für Makronährstoffbestimmung</li> <li>3. Zusätzliche Farbmarkierungen, wo notwendig</li> </ol>
		Vertauschen von Elektrolyten	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tägliche Dokumentation der Compoundereinrichtung (4-Augen)</li> <li>2. Tägliche Muster für Elektrolytbestimmung</li> </ol>
	Befüllen von Spritzen mit Ausgangsprodukt	Vertauschen von Produkten	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tägliche Dokumentation der Compoundereinrichtung (4-Augen)</li> <li>2. Tägliche Muster für Elektrolytbestimmung</li> <li>3. Geeignete Etikettierung der Spritzen</li> </ol>
		Mikrobielle Kontamination	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prozessvalidierung (Mediafill-Simulationen)</li> <li>2. Reinraumsystem mit Keimmonitoring</li> <li>3. Verringerung der Haltbarkeitsfrist</li> </ol>
		Anschließen Leerbeutel	Mikrobielle Kontamination
Einrichten Compounder	Fehlende/falsche Kalibrierung	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gewichtsprüfung jedes Beutels</li> <li>2. Softwareroutine zur Kalibrierung</li> </ol>	

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

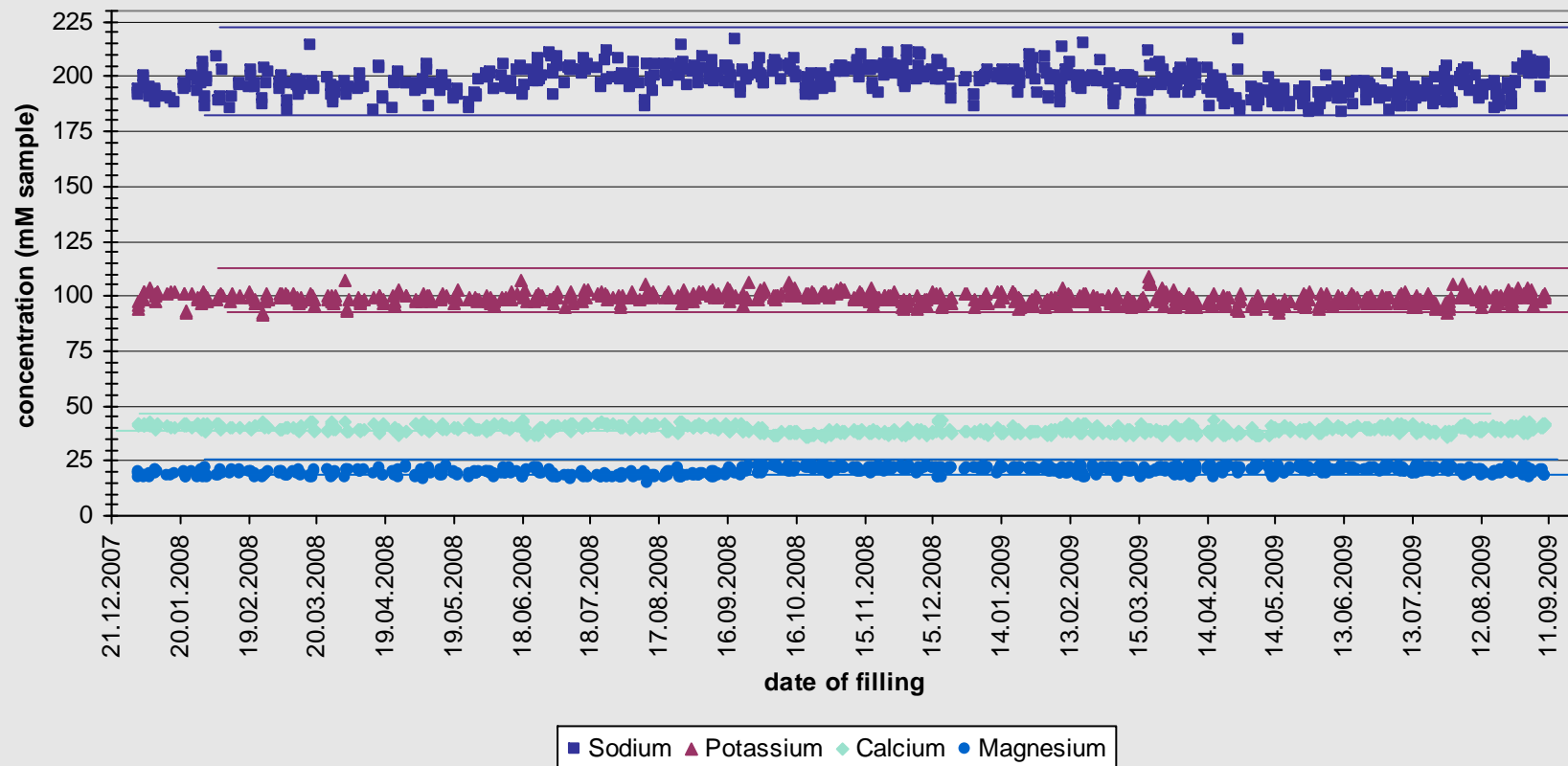
- Herstellungsanweisungen
- Wartungen
- Monitoring mit Grenzwertfestlegung
- Produktprüfungen
- Wareneingangsprüfungen
- Fehlermanagement

Beispielhafte, nicht vollständige Darstellung!

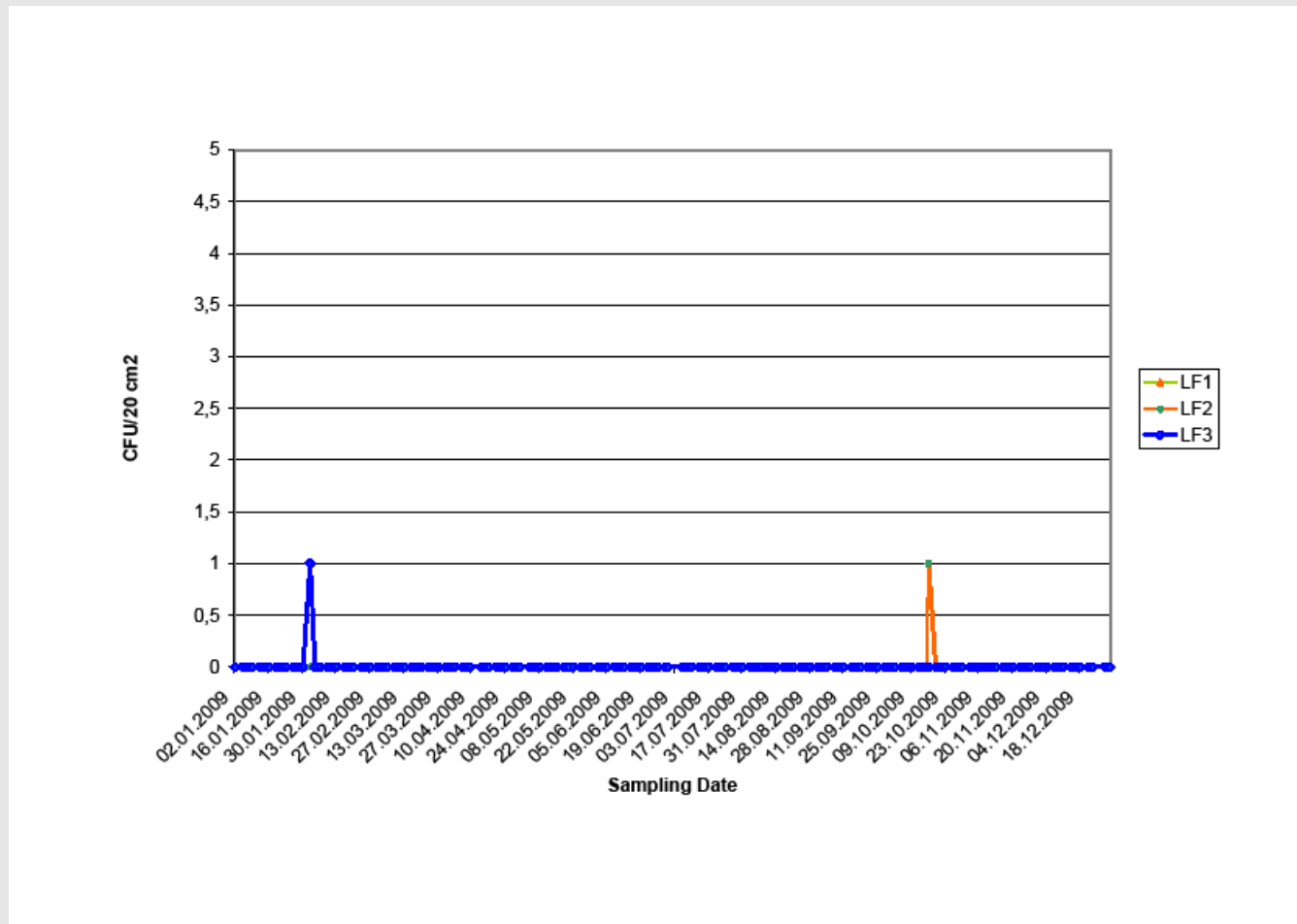
## Ergebnisse: Bestimmung von Makronährstoffen in QS-Proben



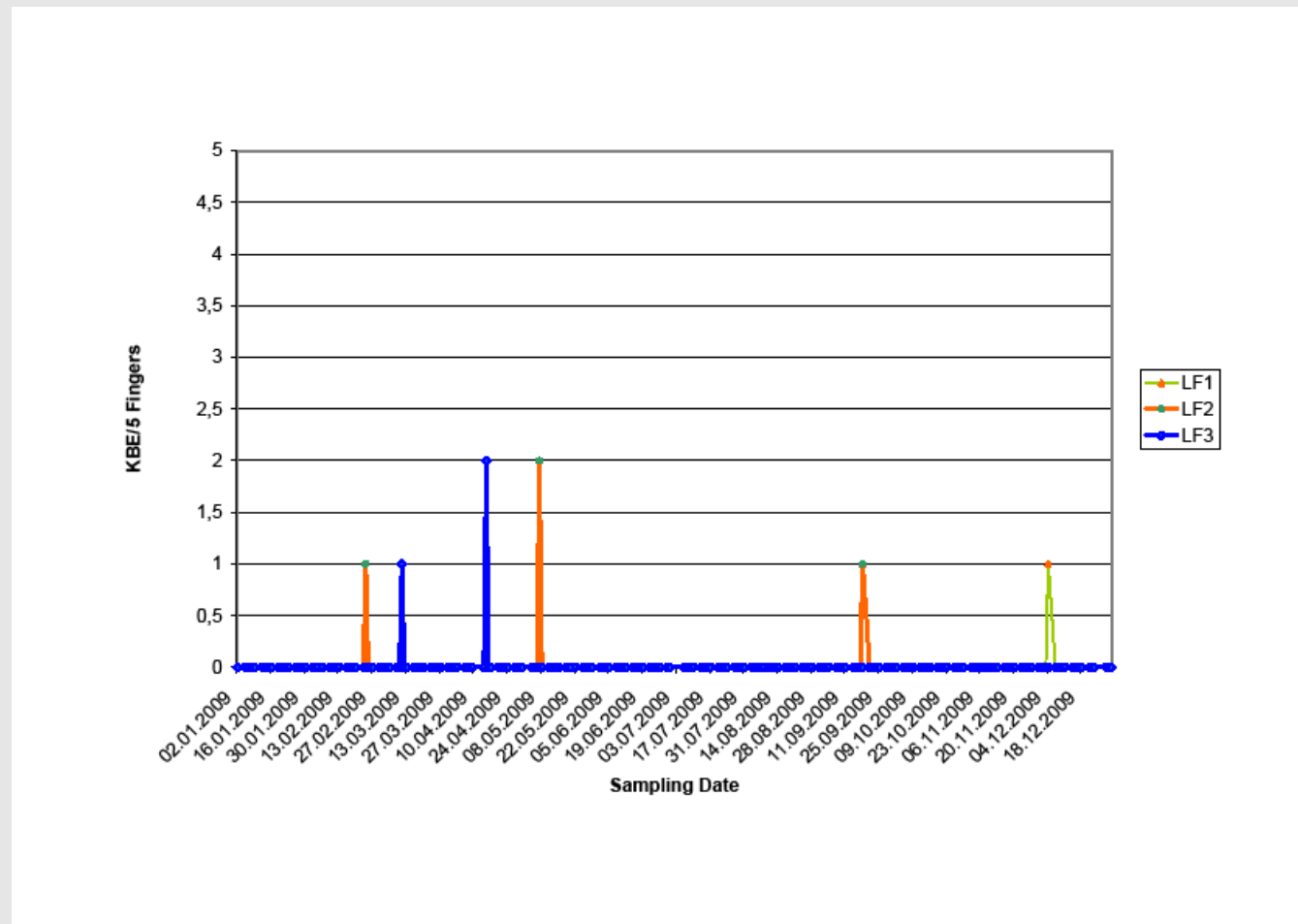
## Ergebnisse: Bestimmung von Elektrolyten in QS-Proben



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

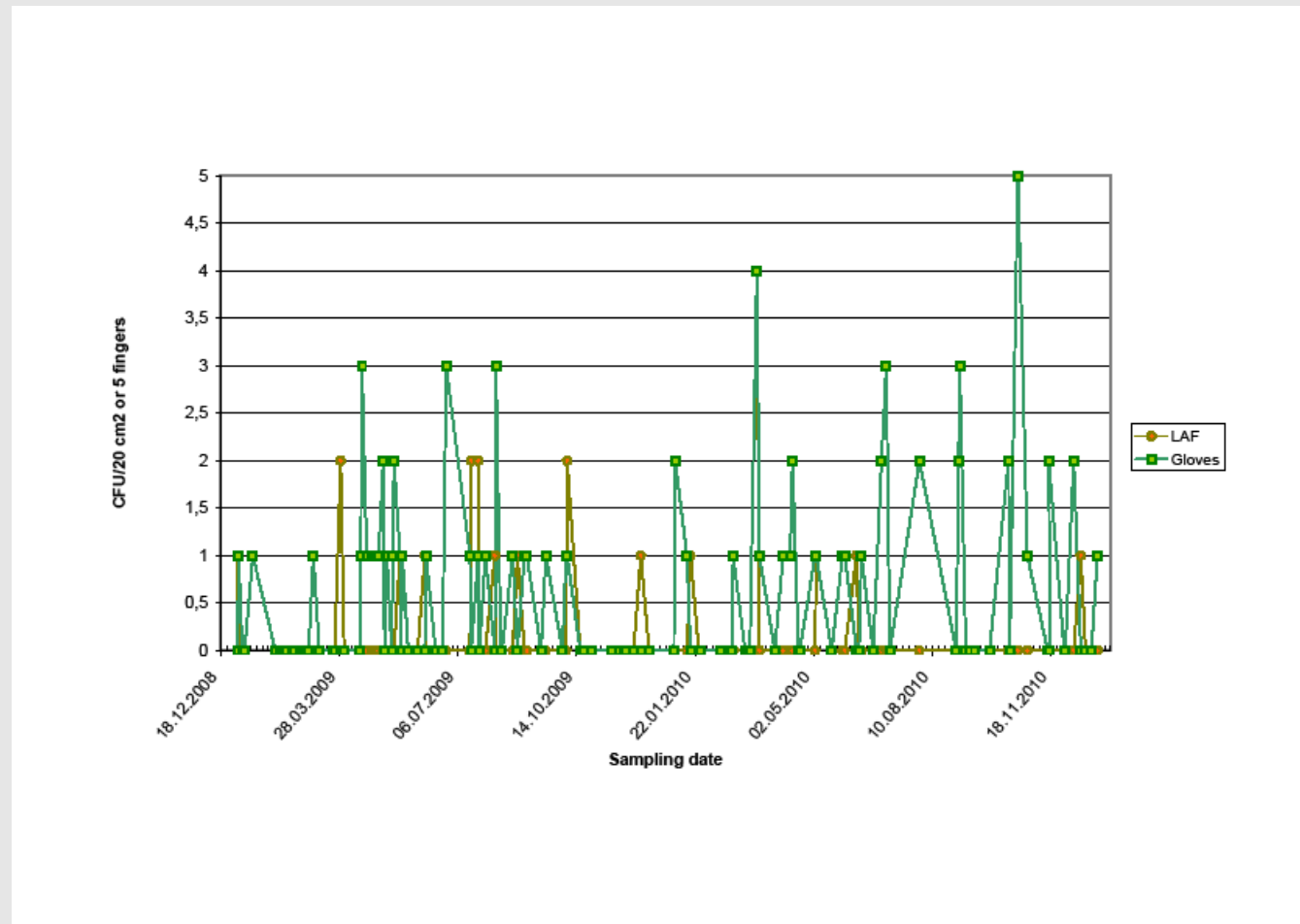


## Ergebnisse: Keimzahl Handschuhe (5-Finger) - LAF steht in einem Klasse-B-Reinraum -



## Ergebnisse: Keimzahl Handschuhe und Arbeitsfläche

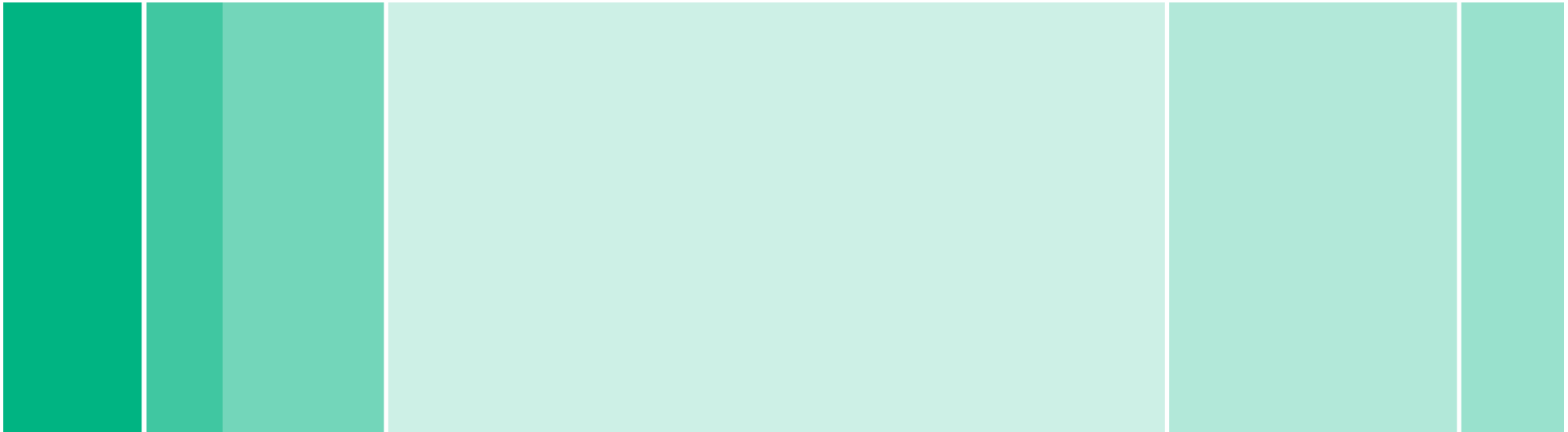
- LAF steht im nicht klassifizierten Bereich (keine AM-Herstellung) -





## 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 -