

Michael Rieth und Norbert Krämer

Hygiene in der Arzneimittelproduktion

Sterile und nicht-sterile Arzneiformen



*Michael Rieth und
Norbert Krämer*

**Hygiene in der
Arzneimittelproduktion**

Michael Rieth und Norbert Krämer

Hygiene in der Arzneimittelproduktion

Sterile und nicht-sterile Arzneiformen

WILEY-VCH
Verlag GmbH & Co. KGaA

Autoren

Michael Rieth

Merck KGaA
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt
Deutschland

Norbert Krämer

Merck KGaA
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt
Deutschland

Titelbild

Veronika Emendörfer/VERO
www.veronika-emendoerfer.de

Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2016 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Umschlaggestaltung Adam Design, Weinheim, Deutschland

Satz le-tex publishing services GmbH, Leipzig, Deutschland

Print ISBN 978-3-527-33801-6

ePDF ISBN 978-3-527-68476-2

ePub ISBN 978-3-527-68477-9

Mobi ISBN 978-3-527-68478-6

oBook ISBN 978-3-527-68475-5

Gedruckt auf säurefreiem Papier.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort *IX*

Abkürzungen *XI*

1 **Einleitung** *I*

2 **Hygiene in der Arzneimittelproduktion** *3*

- 2.1 Personalhygiene *17*
- 2.1.1 Hygieneschulungen *18*
- 2.1.2 Schulungen zum mikrobiologischen Musterzug *19*
- 2.1.3 Medizinische Überwachung *19*
- 2.1.4 Bekleidungskonzepte *20*
- 2.1.5 Hygienebeauftragte *24*
- 2.1.6 Der Mensch und seine Mikroben *28*
- 2.2 Mikrobiologisches Umgebungsmonitoring *34*
- 2.3 Pest Control *44*
- Literatur *47*

3 **Herstellung flüssiger, steriler Arzneiformen** *49*

- 3.1 Hygienepläne *53*
- 3.2 Zonenkonzept *58*
- 3.2.1 Mikrobiologisches Umgebungsmonitoring *59*
- 3.3 Herstellung mit terminaler Sterilisation *65*
- 3.3.1 Qualifizierung von Dampfsterilisatoren *66*
- 3.3.2 Bioindikatoren *68*
- 3.3.3 Bowie-Dick-Test *77*
- 3.4 Aseptische Herstellung *78*
- 3.4.1 Filterintegritätstests *79*
- 3.5 Einsatz und Prüfung von Packmitteln *83*
- 3.5.1 Entpyrogenisierung *84*
- 3.5.2 Qualifizierung eines Heißluftsterilisiertunnels *85*
- 3.5.3 Container Closure Integrity Test *88*
- 3.5.4 Waschen von Stopfen *90*

3.6	Media Fill	91
	Literatur	100
	Weiterführende Literatur	101
4	Herstellung flüssiger, nicht steriler Arzneiformen	103
4.1	Mikrobiologisches Umgebungsmonitoring	105
4.2	Konservierungsmittelbelastungstest	106
4.3	Herstellprozessvalidierung – Tropfenprodukte	112
	Literatur	116
5	Herstellung fester Arzneiformen	119
5.1	Mikrobiologisches Umgebungsmonitoring	119
5.2	Wasseraktivität	119
	Literatur	121
6	Reinigungsvalidierung	123
	Literatur	128
7	Verpackung Tabletten/Glas	129
	Weiterführende Literatur	130
8	Wasser	133
8.1	Musterzug	137
8.1.1	Mustertransport	137
8.1.2	Schulung zum Musterzug	138
8.1.3	Biologische Untersuchungen	139
8.1.4	Chemisch-physikalische Untersuchungen	141
8.2	Trinkwasser	142
8.2.1	Trinkwasserverordnung	143
8.2.2	Chlorung	144
8.2.3	Legionellen	144
8.3	Aqua purificata	149
8.3.1	Ozonisierung	149
8.4	Highly Purified Water	150
8.5	Wasser für Injektionszwecke	150
8.6	Wasser zur Herstellung von Extrakten	151
8.7	Rouging	151
8.8	Biofilme	152
8.9	Qualifizierung/Validierung von Wassersystemen	156
8.10	Six Sigma im Wassermonitoring	162
8.11	Einsatz der Real-Time PCR als Schnellbestimmungsmethode	164
	Literatur	166
9	Medien	167
9.1	Gase und Druckluft	167

9.2	Schmiermittel	168
9.3	Reinigungs- und Desinfektionsmittel	169
9.3.1	Qualifizierung der Desinfektionswirkung	170
	Literatur	172
10	Beschreibungen der Bakterien, Pilze und Hefen	173
	Literatur	179
	Anhang A Formeln	181
A.1	Grubbs-Test zur Berechnung von Ausreißern	181
A.2	Berechnung des Bubble-Point-Differenzdrucks	183
A.3	Umrechnung Grad Celsius in Grad Fahrenheit	183
A.4	Wasseraktivität	183
A.5	Formel nach Mosteller zur Berechnung der Körperoberfläche KOF [3]	183
A.6	Partikelkonzentrationen	184
A.7	F_0 -, D - und Z -Werte [4]	184
	Literatur	184
	Weiterführende Literatur	185
	Stichwortverzeichnis	191

Vorwort

„Die Theorie träumt, die Praxis belehrt.“

Karl von Holtei (1798–1880)

Nach der guten Aufnahme des 2012 erschienenen Fachbuchs *Pharmazeutische Mikrobiologie* entschlossen sich der Verlag und die Autoren, ein Buch über die mikrobiologischen und hygienischen Anforderungen in der Arzneimittelproduktion herauszugeben. Dazu war ein Autorenteam aus Apotheker und Mikrobiologe nötig. Während die *Pharmazeutische Mikrobiologie* aus der Perspektive der Qualitätsprüfung/Qualitätssicherung geschrieben wurde, soll dieses Buch hauptsächlich die Sichtweise und Belange der Produktion widerspiegeln. Infolgedessen berichten beide Autoren, die dem obigen Zitat des deutschen Schriftstellers Karl von Holtei aus eigenen Erfahrung nur zustimmen können, aus ihren langjährigen Tätigkeiten und Erlebnissen. Dabei beleuchtet der Mikrobiologe die hygienischen Aspekte aus der Sicht Bakteriologie, während der Apotheker mit seinem Arbeitsgebiet Sterilproduktion/keimarme Herstellung die Schwerpunkte auf die produktionstechnischen Abläufe sowie auf Validierung/Qualifizierung legt. Dazu werden auch Praxisbeispiele vorgestellt.

Die Autoren möchten den folgenden Kollegen danken:

Dr. Michael Lohmeyer, Mikrobiologisches Labor, Münster, Dr. Armin Quentmeier, TU Dortmund, Prof. Dr. Manfred Rohde, HZI Braunschweig, Prof. Dr. Hans-Detlef Römermann, Fachhochschule Münster, Dipl.-Ing. Udo Zachert, Merck KGaA, für die freundliche Überlassung von Fotos und Abbildungen. Herzlicher Dank gebührt der Künstlerin VERO/Veronika Emendörfer, Darmstadt für die Gestaltung des Titelbilds.

Darmstadt, im November 2015

Norbert Krämer und Michael Rieth

Abkürzungen

A.	<i>Aspergillus</i>
AMG	Arzneimittelgesetz
AL	Aktionslimit (<i>action level</i>)
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
AP	Aqua purificata
at	Atmosphäre
ATCC	<i>American type culture collection</i>
a_w	Wasseraktivität
B.	<i>Bacillus</i>
BAC	Benzalkoniumchlorid
BG	Berufsgenossenschaft Chemie
BI	Bioindikator
BIER	<i>biological indicator evaluation resistometer</i>
BP	<i>British Pharmacopeia</i> , oder <i>bubble point</i>
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie
C.	<i>Clostridium</i> oder <i>Candida</i>
°C	Grad Celsius
CaSo	Casein-Sojamehl-Pepton (<i>tryptic soy</i> , TS)
CCIT	Container Closure Integrity Test
CDC	<i>Centers for Disease Control and Protection</i> (amerikanische Gesundheitsbehörde in Atlanta, Georgia)
cft	<i>cubic feet</i>
CIP	<i>cleaning in place</i>
cm	Zentimeter
CSA	Casein-Sojamehl-Pepton-Agar
CSB	Casein-Sojamehl-Pepton-Bouillon (TSB)
d	Tag oder Durchmesser
D.	<i>Desulfotomaculum</i>
DAB	Deutsches Arzneibuch
°dH	Grad deutsche Härte
D-Wert	dezimale Abtötungszeit (Destruktionswert)
DEHS	Diethylhexylsebacinsäure

DIN	Deutsche Industrie Norm
DoE	<i>design of experiments</i>
DQ	<i>design qualification</i>
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
E.	<i>Escherichia</i>
ELC	<i>endotoxin limit concentration</i>
ELISA	<i>enzyme linked immune stimulation assay</i>
EN	europäische Norm
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
EtOH	Ethanol
EU	<i>endotoxin unit</i> (= Endotoxineinheit)
F_0	Letalitätswert eines Sterilisationsverfahrens
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G.	<i>Geobacillus</i>
GMP	<i>good manufacturing practice</i>
GVPC	Glycin-Vancomycin-Polymyxin B-Cycloheximid
h	Stunde
HAA	<i>haloacetic acids</i>
HACCP	<i>hazard analysis and critical control points</i>
HDPE	Vliesstoff aus Polyethylen hoher Dichte
HEPA	<i>high efficiency particulate airfilter</i>
HPV	Herstellungsprozessvalidierung
HPW	<i>highly purified water</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IPK	In-Prozess-Kontrolle
ISO	<i>International Standardization Organization</i>
IU	<i>international unit</i> (= internationale Einheit)
JP	japanische Pharmakopöe
KBE	koloniebildende Einheiten (engl. CFU)
λ	Lysatempfindlichkeit Lambda
l	Liter
LAL	Limulus Amöbocyten Lysat
LF	<i>laminar flow</i> (unidirektionale Verdrängungsströmung)
LKS	Luftkeimsammlung (<i>air sampling</i>)
LPS	Lipopolysaccharid
LRW	<i>low reagent water</i> (Endotoxinarmes Wasser)
min	Minute
mm	Millimeter
μm	Mikrometer
μS	Mikrosiemens
MPN	<i>most probable number method</i>
NKG	nicht kondensierbare Gase
P.	<i>Pseudomonas</i>

OOL	<i>out of limits</i>
OOS	<i>out of specification</i>
Pa	Pascal
PAA	<i>peracetic acid</i> (Peressigsäure)
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i> (phosphatgepufferte Kochsalzlösung)
PCD	<i>process challenge device</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (Polymerasekettenreaktion)
PDA	<i>Parenteral Drug Association</i>
PDE	<i>permitted daily exposure</i>
PE	Polyethylen
Ph. Eur.	Europäische Pharmakopöe
PP	Polypropylen
ppb	<i>parts per billion</i>
ppm	<i>parts per million</i>
PVC	Polyvinylchlorid
QRK	Qualitätsregelkarte
RABS	<i>restricted area barrier system</i>
RCA	<i>reinforced clostridial agar</i>
RD	Reindampf/Reinstdampf
REM	Rasterelektronenmikroskop
RKI	Robert Koch Institut
RRK	Reinraumklasse
RV	Reinigungsvalidierung
S.	Staphylococcus
s	Sekunde
Σ	Summe
SAL	<i>sterility assurance level</i>
SOP	<i>standard operation procedure</i> (Standardarbeitsanweisung)
SPC	<i>statistical process control</i>
STA	<i>slit-to-agar</i>
t	Zeit oder Temperatur
TAMC	<i>total aerobic microbial count</i>
TOC	<i>total organic carbon</i>
THM	Trihalogenmethane
TSA	<i>tryptic soy agar</i>
TSB	<i>tryptic soy broth</i> (oder <i>Bouillon</i>)
TSE	transmissible spongiforme enzephalopathie
TÜV	Technischer Überwachungsverein
TVO	Trinkwasser-Verordnung
TYMC	<i>total yeast and mould count</i>
Upm	Umdrehungen pro Minute
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
VAH	Verband Angewandte Hygiene

XIV | Abkürzungen

VE	vollentsalzt
Wfi	Wasser für Injektionszwecke
WHO	<i>World Health Organization</i>
VI	Vorbeugende Instandhaltung
Z.	<i>Zygosaccharomyces</i>
WL	Warnlimit (Warnlevel, engl. <i>alert level</i>)

1

Einleitung

In diesem Buch werden alle relevanten hygienischen Aspekte der Pharmaproduktion mit Schwerpunkt auf flüssige, sterile und nicht sterile Arzneiformen sowie auf feste Oralia beschrieben. Im Kapitel 2 *Hygiene in der Arzneimittelproduktion* steht der Mitarbeiter im Vordergrund. Erläutert wird die medizinische Überwachung der Produktionsmitarbeiter aufgrund von gesetzlichen Regelungen und Guidelines (herausgegeben von WHO und EU). Des Weiteren werden Hygieneschulungen und Bekleidungskonzepte vorgestellt. Intensiv wird im Abschn. 2.1.6 auf den Menschen und seine Körperflora eingegangen. Abgeschlossen wird das Kapitel 2 von der *pest control* (Schädlingsbekämpfung).

Im Kapitel 3 *Herstellung flüssiger, steriler Arzneiformen* wird auf das Zonenkonzept und das damit verbundene mikrobiologische Umgebungsmonitoring eingegangen. In der Herstellung der flüssigen, sterilen Arzneiformen wird zwischen aseptischer Produktion und Herstellung mit terminaler Sterilisation unterschieden. Bei letzterem wird die Qualifizierung von Dampfsterilisatoren (Autoklaven) vorgestellt sowie der Einsatz von Bioindikatoren beschrieben. Im Teil *Aseptische Herstellung* werden verschiedene Indikationstests für die Filterintegrität diskutiert. Im Abschn. 3.5.2 *Qualifizierung eines Heißlufttunnels* wird die mikrobiologische Qualifizierung mithilfe von bakteriellen Endotoxinen, die als Bioindikatoren eingesetzt werden, vorgestellt. Im Abschn. 3.6 *Media Fill* wird ausführlich die Durchführung der Prozesssimulation dargelegt. Das Kapitel schließt ab mit einer grafischen Übersicht über die essenziellen Prozessschritte.

Kapitel 4 *Herstellung flüssiger, nicht steriler Arzneiformen* beschreibt die Herstellung flüssiger, nicht steriler Arzneiformen. Schwerpunkt ist hier der Konservierungsmittelbelastungstest mit mehreren Praxisbeispielen. Anhand eines Tropfenpräparates wird exemplarisch die Herstellprozessvalidierung erläutert.

Im Kapitel 5 *Herstellung fester Arzneiformen* wird das Zonenkonzept mit seinem mikrobiologischen Umgebungsmonitoring für orale Darreichungsformen präsentiert. Eine Besonderheit dieser Arzneiformen ist ihre niedrige Wasseraktivität (a_w), die ihren mikrobiologischen Verderb limitiert. Vorgestellt werden Mikroorganismen mit ihren Anforderungen an bestimmte a_w -Bereiche.

Kapitel 6 führt die Reinigungsvalidierung gemäß internationaler Vorschriften an. Die Akzeptanzkriterien werden vorgestellt. Beispielhaft werden die Durchfüh-

rung und der Erfolg einer mikrobiologischen Reinigungsvalidierung in der Wirkstoffherstellung mittels Endotoxinbestimmung (LAL-Test) beschrieben.

Im Kapitel 7 *Verpackung Tabletten/Glas* werden die Anforderungen für die Primärverpackung von pharmazeutischen Darreichungsformen dargelegt. Weiterführende Literatur zum Thema Packmittel und Packmittelprüfung wird angegeben.

Im umfangreichen Kapitel 8 *Wasser* werden Trinkwasser und alle pharmazeutischen Wasserqualitäten vorgestellt. Dazu werden ihre Arzneibuchspezifikationen in Tabellen übersichtlich präsentiert. Auf die Besonderheiten des Musterzugs/Mustertransport für Wasserproben wird in den Abschn. 8.1.1 und 8.1.2 eingegangen. Die deutsche Trinkwasserverordnung einschließlich der neuen gesetzlich vorgeschriebenen Legionellenprüfung wird mit Praxisbeispielen beschrieben. Das *Rouging*-Phänomen wird in seiner Entstehung beschrieben und gängige *Derouging*-Methoden werden beispielhaft diskutiert. Als Praxisbeispiel wird ein betroffener Wfl-Lagertank gezeigt. Im Abschn. 8.8 *Biofilme* wird seine Entstehung erläutert und seine Bekämpfungsmaßnahmen werden vorgestellt. Eine rasterelektronische Aufnahme zeigt beispielhaft die Struktur eines im Labor künstlich hergestellten Biofilms. Im Abschn. 8.9 *Qualifizierung von Wassersystemen* werden die zeitlichen Phasen der Qualifizierungsarbeiten aufgezeigt und die kritischen Parameter diskutiert. Das Wasserkapitel schließt ab mit den Abschn. 8.10 *Six Sigma im Wassermonitoring* und 8.11 *Einsatz der Real-Time PCR als Schnellbestimmungsmethode*. Diese PCR-Methode kann für die rasche Detektion von Mikroorganismen, insbesondere Bakterien, eingesetzt werden.

Kapitel 9 *Medien* beschäftigt sich mit den in der pharmazeutischen Praxis eingesetzten Gasen, Schmier-, Reinigungs- und Desinfektionsmitteln. Im Abschn. 9.3.1 wird die Qualifizierung der Desinfektionsmittelwirkung aufgezeigt.

Kapitel 10 listet alphabetisch über 50 Familien von Mikroorganismen (Bakterien, Pilze und Hefen) auf, die häufig im Umgebungsmonitoring und als Kontaminanten identifiziert werden.

Am Ende des Buches finden sich ein umfangreiches Literaturverzeichnis sowie eine Zusammenstellung wichtiger Formeln, die in der pharmazeutischen Praxis oft Anwendung finden.

2

Hygiene in der Arzneimittelproduktion

Unser heutiger Begriff „Hygiene“ leitet sich ab vom altgriechischen *hygieinos* = heilsam, gesund. In der griechischen Mythologie war Hygieia (Abb. 2.1) neben ihrer Schwester Panakeia (der Göttin der Medizin und der Zauberei) eine der beiden Töchter des Gottes Asklepios. Der wiederum gilt als Sohn des Apollon. Antike Darstellungen zeigen Asklepios mit einem Stab, um den sich eine Schlange windet. Dieses Bild wird heute noch als Apothekensymbol verwendet. Hygieia wird meist mit einer Schale oder einem Gefäß dargestellt, in denen sie einen Heiltrunk oder frisches Wasser reicht, häufig zusammen mit Schlange und Stab. Im Wort *Panazee* = Allheilmittel, Wundermittel lebt die andere Tochter des Heil-



Abb. 2.1 Statue der Hygieia am Elisabethenbrunnen im Kurpark von Bad Homburg v. d. H., erbaut 1915–1919, Bildhauer Hans Dammann, Grunewald/Berlin. Inschrift: *Fons levat invali-*

dos. Animum qui vertit ad artem. Emendat mores. Excolit ingenium (Gleich wie der sprudelnde Quell die Kranken erquicket und heilet, lenket zur Kunst er den Sinn, adelt er Sitten und Geist).

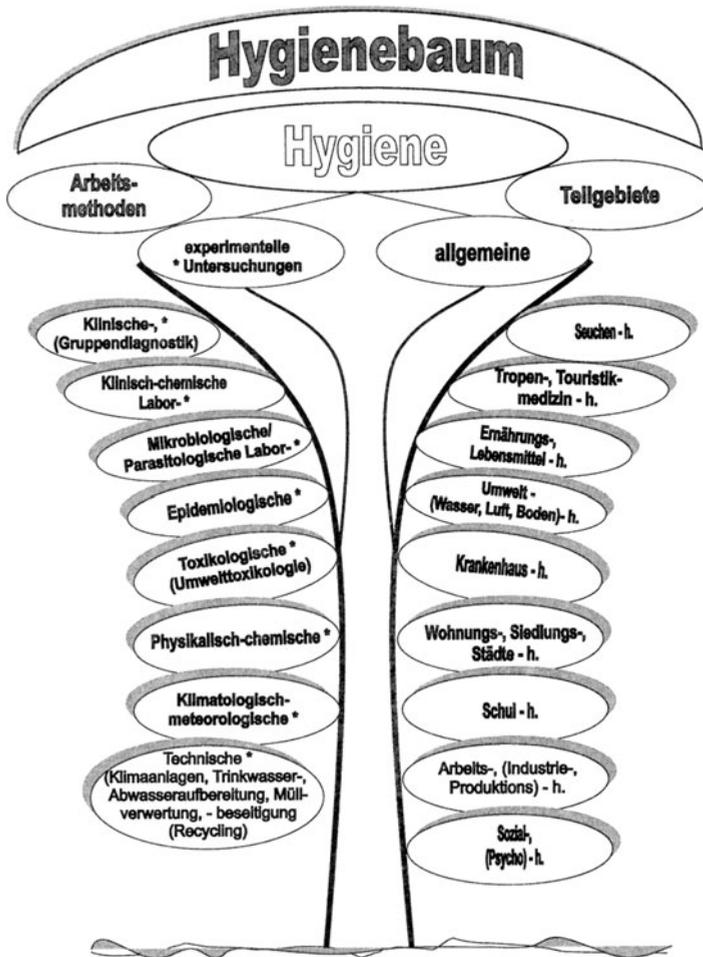


Abb. 2.2 Hygienebaum aus [1]. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. H.D. Römermann, Fachhochschule Münster.

gotts weiter. Alle drei werden im Eid des Hippokrates namentlich genannt und um Hilfe angerufen.

Hygiene versucht, Krankheiten zu verhüten und das Wohlbefinden zu erhalten bzw. zu steigern. Ziel ist die Erhaltung der Gesundheit. Im Jahre 1946 definierte die WHO „Gesundheit“ folgendermaßen: *Gesundheit ist ein Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen.*

Hygiene ist ein weites und umfangreiches Gebiet. In der Abb. 2.2 ist dies grafisch als „Hygienebaum“ mit seinen vielen Ästen, entsprechend den vielen Teilgebieten der Hygiene, dargestellt.



Abb. 2.3 Verschlammter, in Folie abgepackter Käse, gelagert im Kühlschrank. Das Haltbarkeitsdatum war noch nicht überschritten.

Im Alltag fallen Hygienemängel an Lebensmitteln sofort auf, so z. B. an Schimmelpilzkolonien auf Brot oder Käse (siehe Abb. 2.3), an ekelhaftem Geschmack von Getränken, unangenehmen Gerüchen, Kahmhäuten auf Getränken oder Eintrübungen von Flüssigkeiten (wie im Gurkenglas). Bei Arzneimitteln fallen vor allem helle Salben und Gele sowie weiße Tabletten durch dunkle Verfärbungen auf. Durch Zerstörung der Gelstruktur können Gele bei der Entnahme dünnflüssig aus der Tube fließen. Nasentropfen können nach Befall mit Mikroorganismen unangenehm riechen, Tropfen scheußlich schmecken.

Hygienevorschriften für die pharmazeutische Industrie finden sich in den Paragraphen des EU-GMP-Leitfadens und in der AMWHV.

Die pharmazeutische Betriebshygiene setzt sich aus der Produktionshygiene und der Personalhygiene zusammen. Ziel der Betriebshygiene ist, potenzielle Kontaminationsquellen unter Kontrolle zu bringen und einen definierten Reinheitszustand zu erreichen und zu halten. Durch regelmäßiges mikrobiologisches Monitoring wird auf Angemessenheit und Wirksamkeit der Hygienemaßnahmen geprüft.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln wird die Qualität wesentlich vom Hygieneverhalten der Mitarbeiter (Personalhygiene) bestimmt. Alle Mitarbeiter müssen gewissenhaft darauf achten, dass keine Verunreinigungen durch falsches bzw. unsachgemäßes Verhalten während Herstellung und Verpackung verursacht werden. Das Hygieneverhalten der Mitarbeiter stellt somit einen wichtigen Faktor der Betriebshygiene dar. Zielsetzung ist das Festschreiben von Bedingungen und Verhaltensregeln bezüglich des Hygieneverhaltens aller beteiligten Mitarbeiter zum Zweck der Qualitätssicherung. Ziel ist, den Hygienevorschriften, den GMP-Regulativen, der AMWHV und den Vorschriften der Betriebsgenossenschaft Chemie zu entsprechen.

Vor Arbeitsbeginn wird die in dem Betrieb vorgeschriebene saubere, partikel- und keimarme, gegebenenfalls sterile Arbeitskleidung angezogen. Beim Ankleiden ist darauf zu achten, dass eine Kontamination der Kleidungsstücke vermieden wird (Kleidung nie auf den Boden legen!). Schmuck, Ringe, Armbanduhrn müssen abgelegt, sichtbare Piercings sollen möglichst abgenommen bzw. zumin-