



## 9. NZW-Dresden – Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Neue Fortbildungsformate auf dem größten nationalen Arbeitssicherheitstreffen im Bereich der aseptischen Herstellung von CMR-Arzneimitteln

**NZW**   
**DRESDEN**

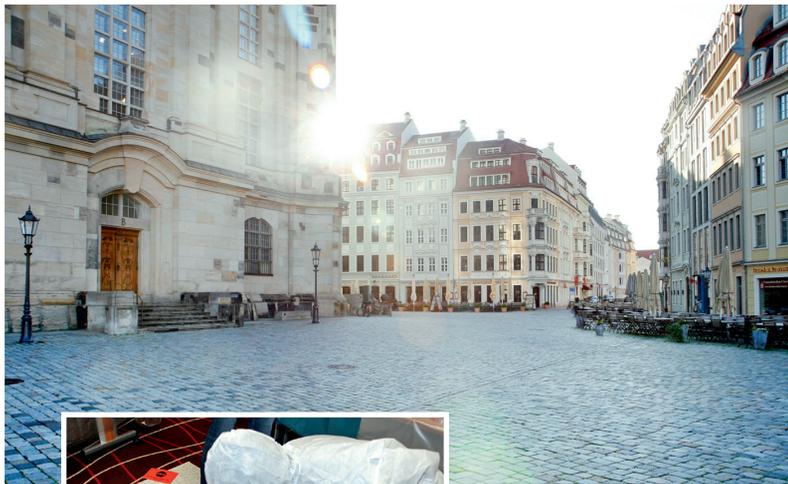
Bereits zum 9. Mal fand dieser einzigartige Pharmazeutisch-onkologische Fachkongress NZW-Dresden statt. Erneut boten namhafte Referenten und Arbeitssicherheitsexperten den 389 Teilnehmern neuestes Fachwissen für den Bereich der aseptischen Herstellung von CMR-Arzneimitteln aus erster Hand.

Die beiden neuen DGOP-Fortbildungsformate „NZW-Forschungs-Werkstatt“ und NZW-Kolleg „State of the art“ sorgten für die gewünschte Praxisnähe, die nicht nur zu einer sicheren und sachgerechten Herstellung von Zytostatika-Lösungen sondern auch zu einer sicheren Therapie mit ZytOralia beitragen werden.



Auch zu diesem Kongress begrüßte der **DGOP-Präsident Klaus Meier** die Teilnehmer persönlich. Er stellte heraus, dass die DGOP vor über 20 Jahren mit dem Anspruch angetreten war und diesem bis heute treu geblieben sei, Krebspatienten bestmöglich pharmazeutisch zu versorgen. Der langjährige DGOP-Leitsatz „Von der Theorie zur Praxis“ lasse sich auch am Kongressprogramm des 9. NZW-Dresden klar erkennen, denn sehr viele praktische Aspekte werden durch theoretische Grundlagen ergänzt.

Sowohl aseptisches Arbeiten als auch mikrobiologische Arbeitsweise trügen jedoch auch europäische Züge, nicht zuletzt durch



gesetzgebende Komponenten wie die PICS-Guideline. Europa entwickle sich weiter, ebenso die Qualität des pharmazeutisch-onkologischen Service. Weshalb die QuapoS 5 (Qualitätsstandards für den pharmazeutisch-onkologischen Service) dringend einer Überarbeitung bedürften. Hier seien alle Kollegen in Deutschland aufgerufen, sich mit Vorschlägen und konkreten Änderungen einzubringen. Zugleich solle im nächsten Jahr die Chance genutzt werden, die Standards bei der Europäischen Kommission erneut vorzustellen.

Kennedy habe ihn in sehr jungen Jahren geprägt. Dessen Ausspruch wolle er den Kongressteilnehmern mit auf den Weg

geben: „Fragt euch nicht, was euer Land für euch tun kann, sondern was ihr für euer Land tun könnt“.

Die wunderschöne sächsische Hauptstadt und das anspruchsvolle Kongressprogramm seien beste Voraussetzungen für eine Fortbildung in diesem speziellen pharmazeutischen Aufgabengebiet. So begrüßte der **Vizepräsident der Sächsischen Landesapothekerkammer (SLAK) Göran Donner** die Teilnehmer des 9. NZW-Dresden. Er thematisierte u.a. die aktuelle Entwicklung bzgl. Arzneimittelversorgungstärkungsgesetz (AMVSG). Trotz anderslautender Aussagen aus dem Bundesgesundheitsministerium beharrten (zum Zeitpunkt der

Kongresseröffnung – d. Red.) die Kassen auf der Exklusivität ihrer Zytostatika-Versorgungsverträge und bei Lieferung von Zytostatika an deren Versicherte bestünde aktuell die Gefahr der Retaxation. Er freue sich im Namen der SLAK darauf, die anwesenden Kongressteilnehmer im nächsten Jahr wieder begrüßen zu können.

Vom 15.–16. Juni 2018 findet das nächste größte nationale Arbeitssicherheitstreffen im Bereich der aseptischen Herstellung von CMR-Arzneimitteln in Dresden statt!

# NZW-Forschungswerkstatt „360grad der Reinraumbekleidung“

Forum für kritische Diskussion zu Bekleidungskonzepten mit Live-Schaltung zum Prüf-Reinraum (Body-Box)

**Moderator: Prof. Dr. Niels Eckstein, Pirmasens**

**Referenten: Jörg Mesenich, Erding und Carsten Moschner, Muggensturm**

Die Hauptaufgabe der Reinraumbekleidung besteht im Schutz des Prozesses/ Produktes vor Kontaminationen ausgehend vom Menschen und seiner persönlichen Bekleidung. Hierbei darf die Reinraumbekleidung selbst nicht zu einer zusätzlichen Partikelquelle werden (weder alterungsbedingt noch aufgrund mangelnde Produkteigenschaften)<sup>2</sup>

Die Definition eines Reinraumbekleidungs-systems sollte prozessorientiert sein, wobei die Reinheitsklasse, in der der Prozess stattfindet, dabei nur ein Parameter von weiteren ist, wie

1. Partikelrückhaltevermögen (luftgetragene Partikel)
2. Luftdurchlässigkeit (ausgewogen Pumpeffekt)
3. Elektrostatisches Verhalten
4. Tragekomfort (Hautsensorik/Thermophysio-logie)
5. Abriebfestigkeit/Haltbarkeit
6. Partikelmigrationsverhalten
7. Dekontaminierbarkeit

c) Lokaler Druck, verursacht durch eine zu große Biegefestigkeit des Stoffes („Griff“ oder „Weichheit“ )

d) Benetzungsfähigkeit/Absorptionsvermögen

Reinraumbekleidung hat einen großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit eines Menschen. In einer Studie der Firma Dastex wurde deshalb die „mentale Leistungsfähigkeit“ bei unterschiedlichen Bekleidungs-systemen (Einweg- vs. Mehrweg-Bekleidung) getestet (Abb. 2). Das relativ „dichte“ Einwegmaterial hat dabei sowohl bei den Aufmerksamkeits-untersuchungen, als auch bei der Fehlerhäufigkeiten am schlechtesten gegen Alltags-bekleidung und Mehrweg-Bekleidung abgeschnitten (Abb. 3).



**Abb. 1: Reinraumbekleidung**

Zu einem Bekleidungs-system (Abb. 1) zählen neben der eigentlichen Reinraumober-bekleidung auch:

- Reinraumtaugliche Zwischenbekleidung
- Ergänzungen wie z.B. Brillen, Handschuhe
- Fachgerechte Dekontamination
- Personalschulung inkl. Umkleideprozeduren

Definition eines Reinraumbekleidungs-systems sollte prozessorientiert sein!

Die Reinheitsklasse, in der der Prozess stattfindet, ist dabei nur ein Parameter!

8. Sterilisierbarkeit (u.a. Pharma/Medizin-technik)

Neben ergonomischen Aspekten des Tragekomforts (Schnitt/Passform) oder thermophysio-logischen Eigenschaften kommt hautsensorischen Merkmalen eine besondere Bedeutung zu, wobei das subjektive Empfinden zwischen den Trägern stärker schwanken kann!

Zu den hautsensorischen Merkmalen zählen:

- a) Klebeneigung (des Stoffes auf feuchter Haut)
- b) Kratzen aufgrund zu großer Rauigkeit des Stoffes



**Abb. 2: Versuchsaufbau für die Studie zur „mentalen Leistungsfähigkeit“ bei unterschiedlichen Bekleidungs-systemen am Beispiel Reinraum-Einwegkleidung (Dastex)**

### ► Body-Box-Mess-Methode

In einer Body-Box nach IEST-RP-CC-003.4 (Abb. 4 und 5) werden die Anzahl abgegebener Partikel bzw. abgegebener Keime pro Minute von Personen in unterschiedlichen Bekleidungs-systemen (Jogger, Kittel/Haube, Overall) in Abhängigkeit zur Bewegung gemessen (Abb. 6). Die Messungen erfolgen in der Abluft definierter Reinräume

<sup>2</sup> VDI 2083, Blatt 9.2

(ISO 3/ISO 4) mit einer Grundfläche von 1200 x 1200 mm.

Da über die reinraumgerechte Filteranlage an der Decke viel mehr "reine Luft" (ca. 2000 m<sup>3</sup>/h) in die Body-Box kommt, als ein typischer Luftpartikelzähler (3,36 m<sup>3</sup>/h) erfassen kann, muss die tatsächliche Partikelzahl standardisiert über einen Faktor berechnet werden.

Bei einer Vergleichsstudie in einer Body-Box sind wichtige Punkte zu beachten:

- Nur Werte von denselben Testpersonen dürfen miteinander verglichen werden, da jede Person unterschiedlich viele Partikel abgibt.
- Stabile Versuchs-Bedingungen (Luftfeuchte, Temperatur etc.) sind einzuhalten, da sich der Mitarbeiter bei höheren Temperaturen unwohler fühlt und mehr Partikel abgibt.
- Ausreichende Anzahl an Wiederholungen sind erforderlich (Stichwort Reproduzierbarkeit), da die Messwerte relativ stark variieren, steigt das Risiko einer Fehlinterpretation bei zu geringer Anzahl an Wiederholungsmessungen.

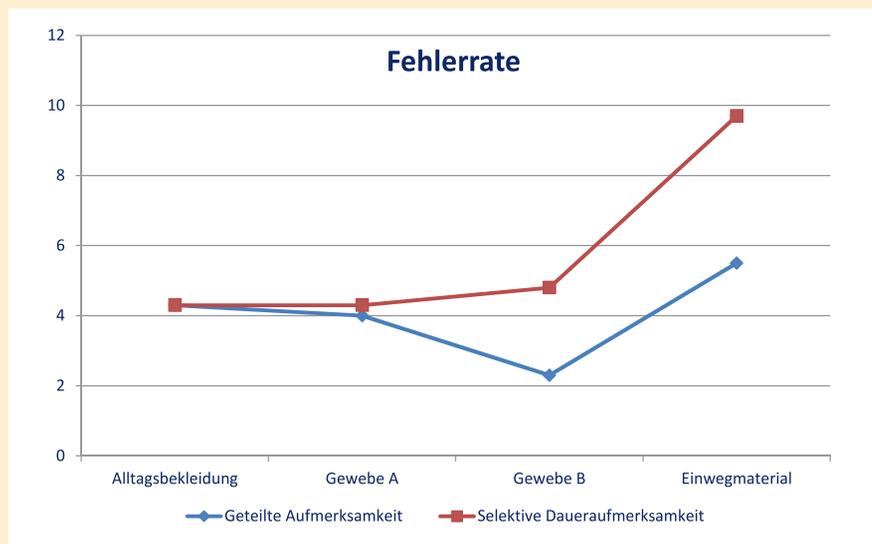
Lokale Partikelemissionen einer Person mit konventioneller Reinraumkleidung werden vor allem am Halsausschnitt/Kragen und oberhalb vom Mundschutz sowie am Armbündchen beobachtet (Abb. 7).

### ► Reinraumtaugliche Zwischen-Bekleidung

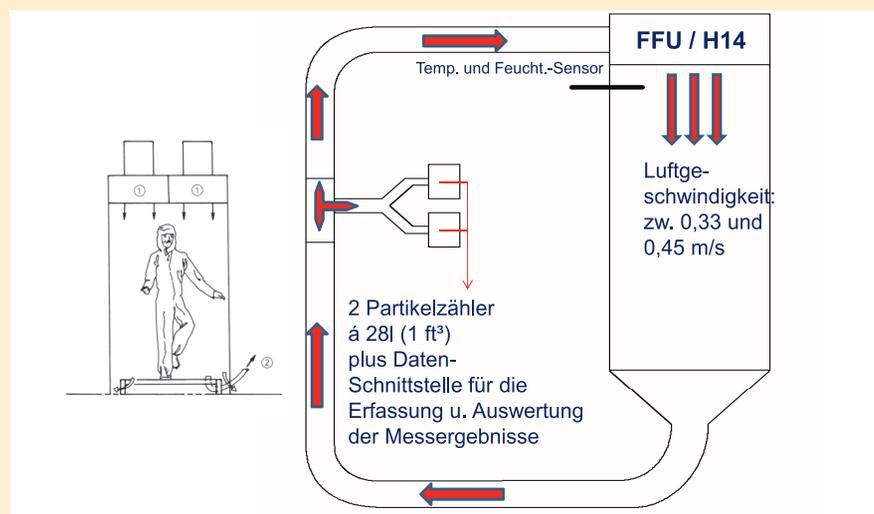
Im System Reinraumbekleidung wird in sehr vielen Fällen der Unter- bzw. Zwischenbekleidung (oftmals gewöhnliche Straßenbekleidung) kaum oder gar keine Bedeutung zugemessen, obwohl ein großer Teil der vom Menschen ausgehenden Kontamination von dieser stammt. Mit Hilfe einer definierten, reinraumgerechten Zwischenbekleidung ist es relativ einfach möglich, Partikel und somit auch Keimzahlen am System Reinraum-Kleidung zu reduzieren.

Hauptaufgaben einer reinraumtauglichen Zwischenbekleidung sind:

- Selbst keine Quelle der Partikelemission
- eine erste Barriere gegenüber Hautteilchen und Kontaminationen ausgehend von der Unterbekleidung



**Abb. 3:** Abhängigkeit der selektiven Daueraufmerksamkeit und geteilten Aufmerksamkeit von den Eigenschaften unterschiedlicher Bekleidungssysteme (Dastex)



**Abb. 4:** Schematischer Aufbau und Luftführung der Body-Box



**Abb. 5:** Momentaufnahmen der Body-Box mit einer Person in unterschiedlichen Bekleidungssystemen

## Kontaminationsquelle Mensch

≥ 1 µm				
stehen		gehen		
Bekleidung	Partikel	Keime	Partikel	Keime
Overall	5.350	18	93.125	263
Kittel	183.672	623	3.560.002	12.492
Jogger	571.364	1.379	8.430.884	17.887
≥ 5 µm				
stehen		gehen		
Bekleidung	Partikel	Keime	Partikel	Keime
Overall	107	2	1.547	36
Kittel	8.426	373	174.650	6.472
Jogger	30.659	757	456.802	9.364
≥ 10 µm				
stehen		gehen		
Bekleidung	Partikel	Keime	Partikel	Keime
Overall	17	2	132	10
Kittel	1.344	86	25.879	4.845
Jogger	5.839	557	76.980	7.364

Reduktion bei Partikel: 1,10 %  
Reduktion bei Keimen: 1,47%

Reduktion bei Partikel: 0,34 %  
Reduktion bei Keimen: 0,39%

Reduktion bei Partikel: 0,17 %  
Reduktion bei Keimen: 0,14%

Abb. 6: Anzahl abgegebener Keime pro Minute von Personen in unterschiedlichen Bekleidungs-systemen in Abhängigkeit zur Bewegung

## Reinraumbekleidung



Abb. 7: Lokale Partikelemissionen einer Person mit konventioneller Reinraumkleidung

- Speicher für solche Teilchen
- Verbesserung der bekleidungsphysiologischen Eigenschaften (Tragekomfort)
  - Wärmeisolation
  - Feuchtigkeitspuffer

Eine eigene Studie untersuchte die Partikel- und Keim-Abgabe von Personen mit unterschiedlicher Zwischenbekleidung (Baumwolle vs. Light Tech) und konnte gleichzeitig auch den Einfluss der Zwischenbekleidung auf die partikuläre Kontamination der Reinraumluft nachweisen (Abb. 8 und 9).

► **Regularien und fachgerechte Aufbereitung**

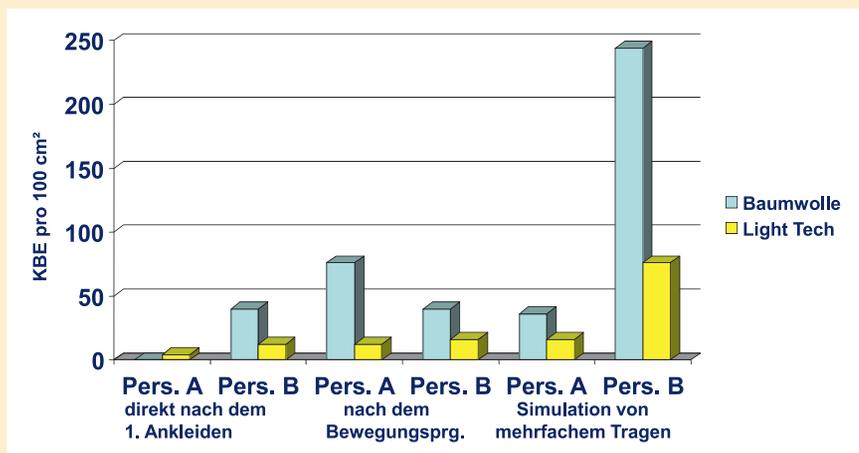
Auch für die punktgenaue Planung der Versorgung und Logistik sowie die fachgerechte Aufbereitung greifen Regelwerke, wobei Qualitätssicherung und deren steigende Anforderungen eine große Rolle spielen. Zu den Regularien im Rahmen einer Qualitätssicherung für Reinraumkleidung zählen u.a.

- Teil 1 der EU Guidelines zu GMP, chapter 2: Personal – Grundsätzliche Hinweise zur Bekleidung.
- Annex 1 des EU Guidelines zu GMP – Grundsätzliche Auskunft über Bekleidungskonzept in Abhängigkeit zur Reinraumklasse.
- ISO 14644-5; Anhang C (Personal) – Grundsätzliche Auskunft über Bekleidung, Hygiene, Umkleideprozedur, Verhalten.

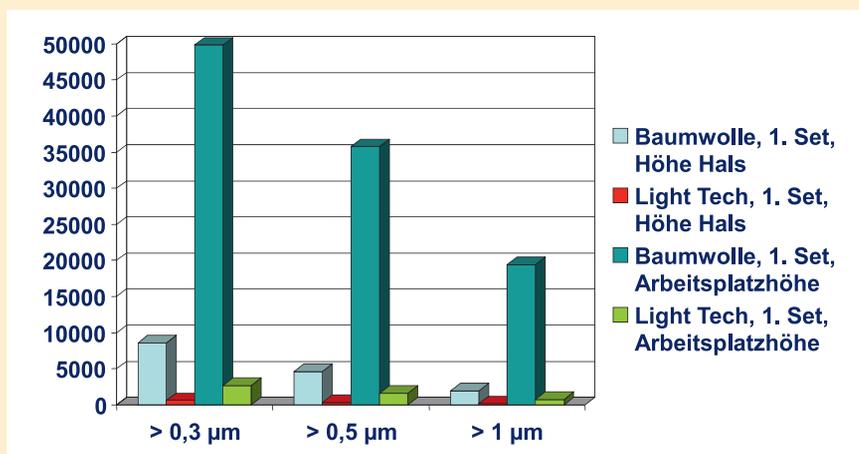
Bereits vor dem ersten Trageinsatz muss die Reinraumbekleidung dekontaminiert werden, um produktionsbedingte Verschmutzungen zu entfernen. Das Ziel einer reinraumgerechten Dekontamination ist die bestmögliche Entfernung der partikulären und filmartigen Verunreinigungen. Partikuläre Verunreinigungen lassen sich aus systembedingten Gründen nicht vollständig entfernen: Im Textil verbleibt eine Restkontamination. Mit Reinigungsverfahren für herkömmliche Bekleidung sind Restkontaminationswerte, wie sie gemäß Helmke-Drum-Methode oder in der ASTM F 51 gefordert werden, nicht erreichbar.<sup>3</sup>

Die Nutzungsdauer einer Reinraumbekleidung ist vorwiegend von der Anzahl

<sup>3</sup> VDI 2083 Blatt 5.2 (bzw. neu in 9.2)



**Abb. 8:** Einfluss der Zwischenbekleidung auf die mikrobiologische Kontamination der Reinraumbooberbekleidung (Ergebnisse eigener Untersuchungen)



**Abb. 9:** Einfluss der Zwischenbekleidung auf die partikuläre Kontamination der Reinraumluft (Ergebnisse eigener Untersuchungen)

und der speziellen Verfahrenstechnik der Dekontaminationsbehandlungen abhängig (chemische, mechanische und thermische Belastungen der Kleidungsstücke). Aus Kostengründen ist generell eine möglichst lange Nutzungsdauer von Reinraumbekleidung anzustreben. Dies erfordert eine Optimierung aller Prozessparameter unter Beachtung einer minimierten Restkontamination.

Zusätzliche Sterilisation von Reinraumbekleidung verkürzt die Nutzungsdauer erheblich!

In einer Live-Schaltung von der moderierten Forschungswerkstatt des NZW-Dresden zu einem Prüf-Reinraum der Firma Dastex („Body-Box“) wurde parallel zu den Vorträgen die Anzahl abgegebener Partikel pro Minute einer Versuchspersonen in unterschiedlichen

Bekleidungssystemen (nacheinander Overall, Kittel/Haube, Jogger) in Abhängigkeit zur Bewegung gemessen. Die Messergebnisse wurden online übermittelt und abschließend mit den Teilnehmern auch hinsichtlich ihrer praktischen Konsequenzen kritisch diskutiert.

► **Diskussion**

Im Vordergrund der von Prof. Eckstein geleiteten Fragerunde an die Referenten standen viele praktische Fragen zur Kontaminationsverhinderung im Herstellungsprozess mit Zytostatika sowie zu möglichen Verbesserungen bei Änderung von entsprechenden Ausgangs-Parametern der jeweiligen Reinraumbetreiber. Ebenso wurden Aspekte des Arbeitsschutzes für die Reinraummitarbeiter angesprochen.

# Stabilitäten parenteraler Zytostatika in der Apothekenpraxis: Haltbarkeit, Aufbrauchfrist, Verwendbarkeit ...

Referent: Jürgen Barth, Gießen

Die *Haltbarkeit* eines Arzneimittels wird grundsätzlich bestimmt durch seine Inkompatibilität und Instabilität (Abb. 1).

Für zulassungspflichtige Fertigarzneimittel in Deutschland gilt<sup>2</sup>: „Die Spezifikation für den Gehalt des arzneilich wirksamen Bestandteils ist auf 95 bis 105 Prozent, für Konservierungsmittel und Antioxidantien auf 90 bis 110 Prozent der deklarierten Menge festzulegen. Eine Unter- oder Überschreitung dieses Bereiches muss ausreichend begründet sein“.

Nach EU-Recht<sup>3</sup> dürfen ohne angemessene Begründung die zulässigen Fehlerbreiten der wirksamen Bestandteile im Fertigerzeugnis bei der industriellen Herstellung  $\pm 5\%$  nicht überschritten werden. Hier wird oft für die Festlegung der Haltbarkeitsdauer mindestens 90,0% der deklarierten Menge definiert. Jedoch nur, wenn lt. Zulassungsdossier Modul 3 (Common Technical Document) keine toxischen Abbauprodukte vorhanden sind.

Als *Stabilität* eines Arzneimittels können gleichbleibende Eigenschaften hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit innerhalb bestimmter Grenzen über einen festgelegten Zeitraum definiert werden (nach anerkannten pharmazeutischen Regeln mindestens 90% Wirkstoffgehalt).

Unter *Haltbarkeitsfrist* (Synonyme: Haltbarkeitsdauer, Laufzeit, Verwendbarkeitsfrist)

2 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln. 3. Auflage vom 31.10.1996 der Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. In: Bundesministerium der Justiz (Hrsg.), BAnz 49 Nr. 44a vom 5.3.1997, Rdn. 646, 697–703, 727–726

3 Richtlinie 75/318/EWG

## Haltbarkeit eines Arzneimittels

- Wird bestimmt durch:
  - **Inkompatibilität** und
    - Schnell auftretende Wechselwirkungen, bereits bei der Herstellung
  - **Instabilität**
    - Veränderungen im fertigen Arzneimittel über die Zeit
- Stabilität und Kompatibilität sind Voraussetzung für eine **wirksame** und **sichere** Therapie

Abb. 1

## Chemisch-physikalische Stabilität

- Kann zu Grunde gelegt werden nur nach:
  1. Determinierung dieser
    - Experimentell
      - Eigenanalytik, validiert
    - Literatur
      - **Kritisch** lesen
  2. Mikrobiologische Validierung der Zubereitungskautele
    - Räumlichkeiten inkl. Technik
    - Personalvalidierung
- Verantwortung: der Endanwender = Apotheker

Abb. 2

wird der Zeitraum zwischen der Herstellung und dem Verfallsdatum des Arzneimittels vor dem Anbruch bei sachgerechter Lagerung verstanden (s.a. DAC/NRF).

Aufbrauchfrist ist

- die Zeitspanne, innerhalb derer ein Arzneimittel nach Öffnen der Packung respektive nach erster Entnahme einer

Dosis eingenommen/angewendet werden darf.

- der Zeitraum innerhalb dessen man ein Arzneimittel, nach Anbruch der Packung, unter Berücksichtigung
  - chemischer
  - physikalischer und
  - mikrobiologischerAspekte verwenden darf.

Die *Haltbarkeit* ist auf der Basis einer zulasungsrelevanten Dokumentation für jedes Arzneimittel und jede Dosisstärke unter definierten Bedingungen experimentell festzulegen.

Gebrauchs- bzw. Fachinformationen parenteraler Zytostatika enthalten oft den pauschalisierten Hinweis zur Applikation „unmittelbar“ nach Überführung in die applikationsfertige Form bzw. alternativ eine Aufbrauchsfrist von max. 24 Stunden, was sich aus mikrobiologischen Gesichtspunkten ergebe.

Aus behördlicher Sicht muss die Vorbereitung zur Applikation durch den Arzt oder unter dessen Aufsicht unter „low Tech“-Stationsbedingungen möglich sein. Wegen des Risikos mikrobieller Kontamination wird nur eine maximale Aufbrauchsfrist von 24 Stunden zugelassen, sofern die Zubereitung unter diesen Bedingungen chemisch-physikalisch stabil ist. Fallunterscheidungen wie streng aseptische Bedingungen bei der Herstellung würden selten an dieser Stelle berücksichtigt und deklariert werden.

Bzgl. chemisch-physikalischer Stabilität sind einerseits die Herstellerangaben und relevante Literatur kritisch zu lesen. Andererseits ist auf die Vergleichbarkeit der stabilitätsdeterminierenden Parameter zu achten (Abb. 2):

- Untersuchte vs. eigene Lösung
- Wie sind meine Realbedingungen?
- Was sind meine „Umweltbedingungen“?

#### Prinzip:

Nichtkonservierte Arzneimittelampullen zur parenteralen Anwendung sind nach dem erstmaligen Anstechen zu verwerfen.

Nichtkonservierte Einzeldosenbehälter sind nicht zur Mehrfachentnahme geeignet<sup>4</sup>.

4 Barth J, Schneemann H, Paul H. Richtlinien für die Lösung, Weiterverdünnung und Lagerung zytostatisch wirkender Substanzen. in: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, Teil 1: Standards in Diagnostik und Therapie. 4. Auflage, S.1744

Siehe da.... Paclitaxel I

*Nach Öffnen, wir Verschluss*  
Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde nach mehrfachem Anstechen und mehrfacher Produktentnahme über einen Zeitraum von 28 Tagen bei einer Temperatur unter 25 °C nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten kann das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nach dem erstmaligen Öffnen bis maximal 28 Tage bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Andere Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Streng aseptische Arbeitsweise nicht nötig?

Abb. 3

Siehe da.... Paclitaxel II

*Nach Verdünnung:*  
Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde für 27 Stunden bei einer Temperatur von 25 °C belegt, wenn diese mit einer Mischung aus 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung und 50 mg/ml (5,0%) Glucoselösung oder 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung und 50 mg/ml (5,0%) Glucoselösung hergestellt wurde. Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde bei 5 °C und 25 °C für 14 Tage belegt, wenn diese mit 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung hergestellt wurde. Die mikrobiologische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde für 27 Stunden bei einer Temperatur von 25 °C nachgewiesen. Andere Lagerzeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Warum 27 h und nicht 24 h?

Abb. 4

#### ► Vorgaben aus DAC 2003/NRF:

- Aus einem Behältnis mit **unkonservierter** Injektionslösung können **mehrfach nacheinander innerhalb eines Entnahmeverganges mehrere Teilportionen** bei hygienisch einwandfreier Handhabung entnommen werden.
- Die **Dauer eines solchen Entnahmeverganges** mittels Kanüle oder eines Filterspikes und jeweils neuer steriler Spritze wird auf **maximal eine knappe Stunde** begrenzt.
- **Auf eine hygienisch** einwandfreie Anwendung von Filterspikes ist zu achten! Eine längere Entnahmezeit ist auch bei Kühlagerung nicht gestattet (Gefahr der Keimvermehrung!).
- Bei Mehrfachentnahme einer unkonservierten Injektionslösung ist diese in

der Regel **sofort zu applizieren**; in Ausnahmefällen ist die **Applikation bis maximal eine Stunde nach Anbruch der unkonservierten Injektionslösung** (Erstentnahme) aufschiebbar.

- Das **Anbruchdatum** und die **Uhrzeit** sind auf dem Entnahmebehältnis zu vermerken<sup>5</sup>.

Erstaunlich und für die Pharmazie erfreulich ist, dass einige wenige Hersteller unter der Auflage streng aseptischer Arbeitsweise, wie sie nur in einer Apotheke möglich ist, eine längere Anbruchaufbrauchsfrist zugelassen bekommen haben. Beispiel aus einer Mitoxantron Fachinformation: „Bei Bedarf kann die Mitoxantron-Injektionslösung in Teilmengen bei aseptischer Entnahme

5 BGH Urteil vom 03.11.1981 - VI ZR 119/80

maximal 7 Tage verwendet werden...“ Und an späterer Stelle unter Fertige Mitoxantron-haltige Infusionslösung: „Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist innerhalb von 4 Tagen bei Lagerung zwischen 4 bis 25° zu verbrauchen. Danach sollten vorhandenen Restlösungen verworfen werden....“

Als Negativbeispiel sei auf eine Fachinformation von Paclitaxel<sup>7</sup> verwiesen, die eine chemisch-physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung von 14 Tagen als belegt angibt (Abb. 3 und 4). Die Stabilität von Paclitaxel unterliegt vielen (schlecht kontrollierbaren) Einflüssen wie Konzentration, ungleichmäßige Verteilung im wässrigen Medium (lokale Übersättigung in der Trägerlösung), In-line Präzipitation durch Scherkräfte (beispielsweise von Peristaltikpumpen) sind möglich! Auch die Behälterinnenoberfläche (rau vs. glatt) kann Einfluss auf die Stabilität nehmen. Ebenso weitere Bestandteile in der Lösung (z.B. Weichmacher aus Plastik DEHP) und die Temperatur.<sup>8</sup>

Folgende Untersuchungsergebnisse – was wirklich gemessen wurde- liegen u.a. dazu vor:

- Zwischen 0,1-1 mg/ml (Paclitaxel) für 72 Stunden in NaCl 0,9% sowie Glucose 5% stabil (bei 4, 22, 32°C).
- In seltenen Fällen kommt es zur mikrokristallinen Präzipitation während dieses Zeitraumes jedoch ohne bedeutsamen Wirkstoffverlust (>> 90%).
- Binnen 7-14 Tagen erfolgt überwiegend Grobpräzipitation (Untersuchungszeitraum: 31 d) Dabei 30-50% Wirkstoffausfällung (chemisch identifiziert!).<sup>9,10</sup>

In besagter Fachinformation bezieht sich die Stabilität also auf die 50% nicht präzipitierten Paclitaxels. Ein viel zu großer Unsicherheitsfaktor. Die Realität zeigt folgendes Bild returnierter Paclitaxel-Infusionen (Abb. 5), die > 3 aber < 7 d nicht



Abb. 5

angestochen aufbewahrt wurden (Konz. ~0,3 mg/ml).

Wegen der Variabilität der Präzipitationsmechanismen (und Zeitpunkte) ist daher eine

Bei der Einschätzung der „eigenen“ Umweltbedingungen sind bzgl. der chemisch-physikalischer und der mikrobiologischen Stabilität insbesondere Raumluftqualität (Mikroorganismen), Temperatur, Licht, Sauerstoff und Feuchte zu berücksichtigen.

In diesem Zusammenhang sind auch Überlegungen zur Stabilität von Generika wichtig, die als gleicher Wirkstoff („Atomgenau“) in gleicher Dosierung in der gleichen Darreichungsform mit gleicher Stabilität vorzuliegen haben, wobei jedoch unterschiedliche Hilfsstoffe möglich sind.

Bei identischer Stabilität ist jedoch die Kompatibilität mit anderen Stoffen (bei

## Störfaktoren der Proteinstabilität

### Chemisch:

- Oxidation
- Desaminierung
- Hydrolyse
- Razematbildung
- β-Elimination
- Disulfidbrücken-austausch

### Physikalisch:

- Denaturierung
- Aggregation
  - Hoch konzentrierter Lösungen
- Präzipitation
- Adsorption
  - Stark verdünnter Lösungen
  - G-CSF

Abb. 6: Störfaktoren der Proteinstabilität

In-Line -Filtration (0,22µm) von Paclitaxel notwendig. Ursprünglich auch wegen Fasern aus der Biomasse nach Verdünnung im wässrigen Milieu, was heute fraglich ist. Ein weiterer Grund für die In-Line-Filtration sind faserige Ester-Reaktionsprodukte des Cremophor®-Ethanol-Gemisches, die genaue Identität ist jedoch unbekannt<sup>11,12</sup>.

Melphalan, Bendamustin, Azacitidin und Decitabin (oft temperaturabhängig) gehören ebenfalls zu den chemisch instabilen Substanzen.

Mischungen) möglicherweise von deren Salzform abhängig (Tab. 1).

Proteinogene Arzneimittel wie Asparaginase, G-CSF, EPO, IL-2, IFNe und monoklonale Antikörper sind meist instabiler und mikrobiologisch anfälliger als chemisch definierte Substanzen sowie analytisch nur aufwendig zu charakterisieren. Insbesondere ist der Schaden in der pharmakodynamisch notwendigen Quartärstruktur kaum analysierbar.

Die Synthese biotechnologisch hergestellter Arzneimittel basiert auf Zelllinien von Bakterien und/oder Säugetieren. Solche hochkomplexen Proteine besitzen eine heterogene Struktur und ein sehr hohes Molekulargewicht, das auf Grund einer

6 Fachinformation Mitoxantron Teva, STAND: November 2016

7 Fachinformation Paclitaxel Gry® = Teva Stand Dezember 2016

8 Barth, J. Applikation taxanhaltiger Arzneimittel. Pharm. Unserer Zeit. 2005; 34: 152-158

9 Xu et al. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 3058-60

10Trissel Pharmacotherapy 1997; 17: 1335-1395

11Trissel. Pharmacotherapy 1997; 17: 1335-1395

12EP 0 645 145 B1 (Patentschrift)

**Tab. 1: Stabilitäten**

<b>Chemische</b>	Zersetzung Oxidation Isomerisierung Reaktionen mit Trägerlösung oder Behältnismaterial
<b>Physikalische</b>	Kristallbildung Adsorption
<b>Mikrobiologische</b>	Verkeimung bzw. das Ausbleiben davon
<b>Therapeutische</b>	Unveränderte Wirksamkeit Keine andere Wirkung Keine anderen Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Lagerdauer
<b>Toxikologische</b>	Toxische Abbauprodukte (geht einher mit chemischer Instabilität)

**Tab. 2: Stabilität von Lyophilisat vs. Fertiglösung**

Lyophilisate	Fertiglösungen
Im Allgemeinen stabil, da ein gefriergetrocknetes Produkt eine geringe molekulare Beweglichkeit hat	Kostengünstiger in der Herstellung
Hohe Ansprüche an den Trocknungsprozess (Temperatur-, Druckbedingungen, Kryo-/Lyoprotektoren)	Auch wässrige Lösungen sind recht stabil, ~ 2 Jahre
Sauerstoff- & Feuchtigkeitsgehalt in den Ampullen müssen im Lagerzeitraum konstant bleiben	Tertiärstruktur bleibt in geeigneter wässriger Lösung erhalten Problem: Anbrüche! (Sauerstoff?)
Rehydratisierung erfolgt daher nach genauen Vorschriften: <b>Nicht eigenmächtig abändern!</b>	Wasser ist ein gutes Medium für Molekularbewegungen! Abbauprozesse?
	Physikalische Stressoren (s.o.) vermeiden <b>Don't shake!</b>

Mikroheterogenität zwangsläufig variabel ist. Deshalb sind sie analytisch nur sehr aufwendig zu analysieren (High tech procedure/ Hochleistungsanalytik) und zudem meist weniger stabil wegen ihrer umgebungsempfindlichen Struktur.<sup>13</sup>

Neben Störfaktoren der Proteininstabilität (Abb. 6) gibt es weitere Stressfaktoren wie Unterbrechung der Kühlkette, starkes Schütteln, „mechanische“ Scherkräfte

via Filter im Flüssigkeitsgang von Spikes (Tab. 2).

Auf die oft gestellte Frage, warum in unterschiedlichen Publikationen unterschiedliche Stabilitäten zu finden sind, gibt es mehrere mögliche Antworten:

- Pragmatismen der Untersucher.
- Wer mit seiner Haltbarkeit „nur“ über das Wochenende kommen will, hat kein Interesse an Langzeituntersuchungen.
- Die mikrobiologische Validierung vor Ort lässt längere Zeiträume nicht zu.
- Nur selten ist die „wahre“ chemisch-physikalische Stabilität vollständig untersucht.

Wenn es plausible, publizierte Daten zur chemisch-physikalischen Haltbarkeit gibt, kann von den Herstellerangaben in den Fachinformationen abgewichen werden. Wichtig ist hier jedoch der pharmazeutische Sachverstand (siehe Beispiel Paclitaxel)!

In jedem Fall trägt der herstellende Pharmazeut die Verantwortung, was insbesondere auch bei mikrobiologischen Fragestellungen zum Tragen kommt.

<sup>13</sup>Rais. Wenn zwei das Gleiche tun, ist es nicht dasselbe. Anforderung an Entwicklung und Qualität von Biosimilars. Pharm. Unserer Zeit 6/2012 (41) 453 - 460

# Herstellung von sterilen Zubereitungen auf der Station?

Referent: Volker Gieskes, Zossen

Die rechtlichen Rahmenbedingungen und fachliche Anforderungen an die Herstellung von sterilen Arzneimitteln durch Ärzte änderten sich ab Juli 2009 mit Inkrafttreten der 15. AMG-Novelle. Denn die bis dahin gültige Ausnahme vom Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes (§4a Nr. 3 AMG alt), nach der Ärzte, die Arzneimittel herstellten, nicht dem AMG unterlagen und ausschließlich ihrer Fachlichkeit verpflichtet waren, wurde gestrichen. Der Geltungsbereich des AMG umfasst daher nun auch die Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte. Der Rechtsrahmen sieht aber Erleichterungen und Ausnahmen vor.

So bestehe prinzipiell *keine Erlaubnispflicht* für die Herstellung von Arzneimitteln und Geweben für Ärzte, wenn dies „...unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten“ mit folgenden Klarstellungen erfolge:

- *unmittelbare fachliche Verantwortung*: Arzt muss Herstellung nicht selbst vornehmen, jedoch fachlich jederzeit „Herr der Lage“ sein.
- *Zwecke der persönlichen Anwendung*: Arzt kann sich bei der Verabreichung helfen lassen, muss aber das Arzneimittel selbst für die Behandlung der „eigenen“ Patienten vorsehen.
- *bei einem bestimmten Patienten*: Arzneimittel muss individuell hergestellt werden und nicht im Voraus.

Es besteht eine Anzeigepflicht gegenüber der Überwachungsbehörde für Ärzte, die Arzneimittel herstellen.

Zu den fachlichen Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte zählt neben dem Verbot „bedenklicher Arzneimittel“ und von „Täuschungen“ auch, dass bei der Herstellung das Arzneibuch

## Sterile Arzneimittel

### Fachliche Anforderungen an die Herstellung gem. Pharm. Eur. 8

(Monographie 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen):

„Vorausgesetzt wird, dass die **GMP-Richtlinien** bei der Entwicklung des Verfahrens, insbesondere bei der Anwendung des Folgenden beachtet werden:

- Einsatz von **qualifiziertem Personal** mit entsprechender **Schulung**
- **Adäquate Räumlichkeiten**
- Geeignete **Produktionsausstattung** [...]
- Validierte Verfahren für alle **kritischen Herstellungsschritte**
- Adäquate Voraussetzungen, um die **mikrobiologische Ausgangsbelastung** [...] möglichst **gering** zu halten
- **Aufzeichnung der Umgebungskontamination** [...]

Abb. 1

als „Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln“ zu beachten sei (§§ 5, 8, 55 AMG), bspw. auch die Monographie 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen der Pharm. Eur. 8 (Abb. 1), die bei der Herstellung derartiger Arzneimittel die Einhaltung des Anhang 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis<sup>2</sup> festlegt.

Die Gute Herstellungspraxis wird dabei für die Herstellung durch Ärzte auf den Stationen im PIC/S-Leitfaden<sup>3</sup> präzisiert, da – abweichend von der industriellen

Herstellung – andere Rahmenbedingungen gegeben seien:

- keine chargenweise Herstellung, sondern kleiner Umfang
- keine Lagerung von hergestellten Produkten, sondern sofortige Anwendung.

Wenn keine [*abschließende Steril-*] Filtration erfolgt, sollte die Zubereitung von Materialien und Produkten in einem Bereich der Reinheitsklasse A (LAF-Werkbank) mit einer Umgebung der Klasse B erfolgen<sup>4</sup>.

Die PIC/S-Guideline<sup>3</sup> ermöglicht Erleichterungen in Bezug auf die Einhaltung der Reinraumklassen als Ergebnis einer Risikoanalyse. Die „A-in-B-Herstellung“ sei in Gesundheitseinrichtungen insofern (nur) bei der Herstellung von Hochrisiko-Produkten einzuhalten, wie

- TPE
- Zytostatika

2 [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/redaktion/pdf\\_gesetze/bekanntmachungen/Anhang-1-GMP-Leitfaden.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/redaktion/pdf_gesetze/bekanntmachungen/Anhang-1-GMP-Leitfaden.pdf)

3 PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Pharmaceutical inspection Convention, pharmaceutical inspection co-operating schema. PE 010-3. 1. October 2008

4 Aus 2. Nr.32, Satz 2

- Schmerzpumpen
- epidurale und kardioplegiale Verabreichung
- Radiopharmaka

Bei den Hochrisiko-Produkten sei eine „geringere Reinheitsklasse“ nach Risikoabwägung möglich, insbesondere hinsichtlich folgender Punkte:

- Zeit zwischen Herstellung und Verabreichung
- Benutztes Herstellungsverfahren (offen im Becherglas vs. kleine Einstiche)
- Art des Produktes (z.B. diverse keimwachstumshemmende Zytostatika)

Aber grundsätzlich gelten die GMP-Standards auch für die Herstellung von sterilen Arzneimitteln durch Ärzte!

Weitere fachliche Festlegungen zur Herstellung „auf Station“ sind im Epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Institutes<sup>4</sup> zu finden, u.a. zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen:

#### ► Haltbarkeit und Konzentration von zubereiteten Infusionen

Die Arbeitsgruppe zog hierzu das Fazit, dass „Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung (individuelle Rezeptur) wie auch intrathekal, intraventrikulär oder intravitreal zu applizierende Arzneimittel und insbesondere Zytostatika (letztere auch aus Gründen des Personenschutzes) (...) bevorzugt in der Apotheke unter definierten und kontrollierten Reinraumbedingungen hergestellt werden sollen.

Weiterhin wurde bzgl. Haltbarkeit herausgearbeitet: „...Nicht unter Reinraumbedingungen in der Apotheke hergestellte

## Arbeitsgruppe zur Definition von Herstellungsbedingungen

### Vorgehen:

- Erarbeitung eines Risikomoduls zur Klassifizierung von Produkten und deren Risiken **durch den verantwortlichen Arzt** unter Berücksichtigung u.a. von:
  - Komplexität des Herstellprozesses
  - mikrobiologischen Risiken
  - chemisch-physikalischer Stabilität
  - Zeit zwischen Herstellung und Anwendung
  - sonstigen Besonderheiten
- **Hieraus ableitend:** Definition von räumlichen und organisatorischen Rahmenbedingungen zur Herstellung von Produkten in Abhängigkeit vom Risikopotential

Abb. 2

- Lösungen zur parenteralen Ernährung (individuelle Rezeptur) dürfen nicht länger als eine Stunde auf der Station gelagert werden, bevor sie an den Gefäßkatheter des Patienten angeschlossen werden.
- Lipidhaltige Infusionen sollen 12h (reine Lipidlösungen) bis maximal 24h (lipidhaltige Mischinfusionen) nach Abbruch verworfen werden (bei lipidhaltigen Arzneimitteln wird die maximal zulässige Infusionsdauer in der Fachinformation beschrieben)...“ (aus 4, S. 175-6).

#### ► Zubereitung auf der Station

Hier wurde ausschließlich auf die Zubereitung von z.B. individueller parenteraler Ernährung bei Frühgeborenen oder für andere pädiatrische Patientengruppen eingegangen. Praxisrelevante Aspekte sind hier vor allem:

- Das Bereitstellen einer Laminar Air Flow auf der Station ist zur Vermeidung von Kontaminationen mit luftgetragenen

Erregern nicht sinnvoll, sondern erzeugt eher eine falsche Vorstellung vom angemessenen Ablauf. Ein vorstellbarer Nutzen besteht darin, dass ein festgelegter Arbeitsplatz, der vor Arbeitsbeginn entsprechend gereinigt/desinfiziert wird, existiert und ein verstärktes Bewusstsein für aseptisches Arbeiten geschaffen/erhalten wird. Beides ist jedoch auch ohne eine Laminar Air Flow Werkbank möglich ...“(aus 4, S. 176).

■ *Dies stelle eine klare Empfehlung zum Abweichen vom Arzneibuch und vom PIC/S-/GMP-Leitfaden dar.*

- „Eine zeitnahe Anlieferung von in der Apotheke hergestellten aseptischen Zubereitungen sollte möglich sein. Die Krankenhausapotheke kann diese Aufgabe ggf. an einen geeigneten externen Hersteller delegieren, der Inhaber einer entsprechenden Herstellungserlaubnis sein muss; zusätzlich soll ein Lieferantenaudit – bevorzugt durch den Leiter der beauftragenden Krankenhausapotheke

– erfolgen. Einzelheiten hierzu sind vor Ort festzulegen.“

- *Zumindest Zytostatika dürfen aber auch von Apotheke zu Apotheke ohne Herstellungserlaubnis abgegeben werden.*
- „Werden komplexe Lösungen dennoch auf der Station rekonstituiert oder zubereitet, so müssen zum Schutz der Patienten folgende Punkte definiert und kontrolliert werden:
  - der Arbeitsplatz, wo die Rekonstitution oder Zubereitung stattfindet
  - das Personal (Ausbildung, praktische Schulung, Supervision)
  - der genaue Arbeitsablauf
  - die fertigen Infusionen (Stichproben z. B. Sichtprüfung, Kennzeichnung)
- Um Fehler zu vermeiden ist die Festlegung von Standardlösungen (...) in hohem Maße sinnvoll.“ (aus 4, S. 177).

■ *Neben zahlreichen offenen Fragen, die sich insbesondere aus den oben genannten zu definierenden/kontrollierenden Punkten ergeben, seien zwei grundsätzliche Probleme der Veröffentlichung herauszustellen:*

1. *Rekonstitution und „sonstige Zubereitung“ (Herstellung) werden nicht voneinander unterschieden obwohl sie arzneimittelrechtlich ganz andere Sachverhalte darstellen.*
2. *Unter (scheinbarer) Missachtung der arzneimittelrechtlichen Vorgaben werden von den GMP-Vorschriften abweichende Rahmenbedingungen definiert.*

Lt. Information des Leiters der KRINKO-Arbeitsgruppe sei Intention dieser Veröffentlichung gewesen<sup>5</sup>, den Vorgang der Herstellung steriler Arzneimittel und somit auch die Verantwortung von den Ärzten

## Arbeitsgruppe zur Definition von Herstellungsbedingungen

**Das Ergebnis:**

- Zeitschiene: bis Mitte 2017, Veröffentlichung im Herbst 2017 ([www.zlg.de](http://www.zlg.de))
- Eckpunkte:
  - Grundtenor, der in einer Präambel adressiert werden soll: „alles, was möglich ist, soll in der Apotheke und nicht auf der Station hergestellt werden“
  - Absolut notwendige Herstellungen (auch sterile) sollen auf der Station möglich sein
  - In jedem Fall ist eine schriftliche Risikobewertung notwendig

**Abb. 3**

an die Apotheke (als Regelfall) zu verlagern und nur im absoluten Ausnahmefall die Herstellung auf der Station zuzulassen, wodurch (*und nur dann*) Abstriche bei den Reinraumbedingungen gerechtfertigt werden würden.

Als Ergebnis einer Beratung der Überwachungsbehörden der Länder am 26.10.2016 zu dieser Thematik wurde eine Arbeitsgruppe zur Definition von Herstellungsbedingungen für Ärzte und Heilpraktiker eingesetzt. Mit der Veröffentlichung der räumlichen und organisatorischen Rahmenbedingungen zur Herstellung auf Station ist noch im Herbst diesen Jahres zu rechnen (Abb. 2 und 3).

Bereits jetzt stehe fest, dass jeder Arzt für die von ihm hergestellten Arzneimittel eine

individuelle Risikobewertung durchzuführen hat, aus der sich die räumlichen und organisatorischen Herstellungsbedingungen dann ableiten. Die Veröffentlichung der behördlichen Arbeitsgruppe würde klare Hinweise zur Durchführung dieser Risikoanalyse geben. Bei der Ausfertigung dieser Risikoanalyse sollte pharmazeutischer Sachverstand aus der Apotheke eingebracht werden.

Auch solle durch die Apotheker bereits jetzt in Absprache mit Klinikleitung und Ärzten geprüft werden, inwiefern bestimmte derzeit auf den Stationen durchgeführte Herstellungsvorgänge in die Apotheke verlagert werden können.

<sup>5</sup> Persönliche telefonische Rücksprache mit dem Leiter der KRINKO-Arbeitsgruppe.

# Kontaminationen im Wohnumfeld ambulanter Krebspatienten: Konsequenzen für die Praxis

Referent: Dr. Rudolf Schierl, München

Ausgangspunkt für eigene Untersuchungen zu Kontaminationen im Wohnumfeld ambulanter Krebspatienten waren Publikationen zum Gefahrenpotenzial von Ausscheidungsprodukten von Krebspatienten für deren Familienmitglieder<sup>2</sup> und von Nachweisen antineoplastischer Substanzen auf Oberflächen in onkologischen Ambulanzen<sup>3</sup>.

Fragestellungen der Studie<sup>4</sup> waren:

- Sind Zytostatika im Haushalt durch Wischproben nachweisbar?
- Sind Zytostatika im Urin von Angehörigen nachweisbar?
- Lassen sich einfache Handlungsempfehlungen ableiten?

Nach dem Einverständnis der Ethikkommission und der Rekrutierung von Krebspatienten und deren Angehöriger mit den Einschlusskriterien

- Gute Prognose
  - Angehörige (> 18 Jahre) im Haushalt
  - Therapie mit Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil, Cisplatin/Carboplatin/Oxaliplatin
  - Einverständnis für 2 Wischtermine zuhause
  - Einverständnis für Urinproben an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
- wurden 13 Patienten in die Studie einbezogen (Tab. 1).

2 Yuki M et al. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. *J Oncol Pharm Practice* 19(3):208-17

3 Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health* (2013) 86:47-55

4 Böhlandt A, Sverdel Y, Schierl R. Antineoplastic drug residues inside homes of chemotherapy patients. *Int J Hyg Environ Health* 2017 im Druck

Alter (Jahre)	Zytostatikum	Dosis (mg)	Nr/n Zyklen	Anzahl Wischproben			Anzahl Urine	
				PT	FU	CP	Patient	Angehöriger
42	Cisplatin	90	6/6	20	-	-	2	0
57	Carboplatin	650	5/6	15	-	-	3	3
71	5-FU/Oxaliplatin	5000/180	2/6	30	10	-	3	3
52	Cisplatin	225	3/4	20	-	-	3	3
56	Carboplatin	350	2/5	20	-	-	3	3
37	Carboplatin	320	6/6	20	-	-	3	3
76	5-FU	3400	2/6	-	20	-	3	3
75	Cyclophosphamid	1444	1/8	-	-	20	3	3
45	Cyclophosphamid	1000	3/6	-	-	20	3	0
64	5-FU/Oxaliplatin	5590/183	2/9	20	20	-	3	6 (2 P)
70	5-FU	2500	3/7	-	6	-	0	0
69	Carboplatin	600	2/6	12	-	-	3	3
73	Cyclophosphamid	1200	3/3	-	-	12	0	0

Tab. 1: Patientenkollektiv der Studie (3)

Legende: PT: Cisplatin/Carboplatin/Oxaliplatin; FU: 5-Fluorouracil; CP: Cyclophosphamid.

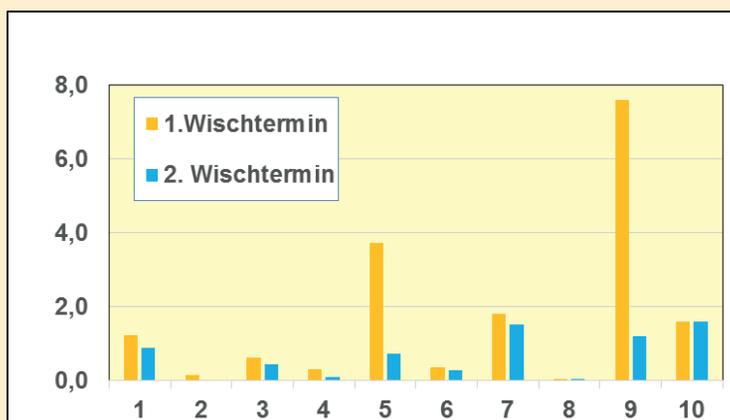


Abb. 2: Wischproben-Ergebnisse Platin (3)

Als analytische Methoden kamen für Platin die Voltammetrie sowie für 5-Fluorouracil (bzw. dessen Urin-Metabolit FBAL) und Cyclophosphamid die Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung zum Einsatz.

Platinrückstände wurden an beiden Wischterminen nachgewiesen (Abb. 1), wobei zwischen beiden ein korrelativer Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) ermittelt wurde. Demzufolge kann man bereits aus den Ergebnissen einer Wischprobennahme Rückschlüsse zu Kontaminationen im

Wohnumfeld des jeweiligen Krebspatienten ziehen. Erwartungsgemäß waren die höchsten Platin-Werte am WC-Sitz – gefolgt von WC-Boden, WC-Spülknopf, Bad-Armaturen, Bad-Boden und Küche – gemessen worden.

Die nachgewiesenen Mengen untersuchter Zytostatika in den Wischproben (Tab. 2) liegen deutlich unter den von Yuki<sup>1</sup> publizierten Ergebnissen (30-7340pg/cm<sup>2</sup>).

Während in den Urinproben der behandelten Krebspatienten die erwarteten hohen Zytostatika-Konzentrationen detektiert wurden, lagen alle Ergebnisse der Familienangehörigen unter der Nachweisgrenzen (FBAL 0,2 µg/l, CP 0,05 µg/l) oder im Falle von Platin im Hintergrundbereich der unbelasteten Bevölkerung (Tab. 3).

- Kontaminationen vor allem im WC-Bereich
- Kein Nachweis von Zytostatika im Urin von Angehörigen
- Hinweis für Patienten: Einmaltücher nach WC-Benutzung

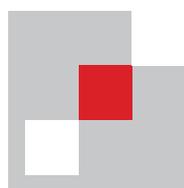
Perc.	PT	FU	FU-pos	CP	CP-pos
	pg/cm <sup>2</sup>				
n	157	56	13	52	34
25 <sup>th</sup>	0.06	0.00	0.44	0.00	0.47
50 <sup>th</sup>	0.37	0.00	3.00	0.46	1.86
75 <sup>th</sup>	1.38	0.00	6.70	3.31	7.00
90 <sup>th</sup>	4.39	5.09	90.6	34.6	50.0
Max	42.5	98.3	98.3	283	283

Tab. 2: Nachgewiesene Zytostatika in Wischproben (3)

Drug	Analyte	Patients	Family members
		µg/l	µg/l
Cisplatin	Pt	606 - 3,100	0.001 - 0.002
Carboplatin	Pt	614 - 2,400	0.001 - 0.002
Oxaliplatin	Pt	81 - 20,000	0.001 - 0.004
5-Fluorouracil	FBAL	445 - 20,000	< 0.2
Cyclophosphamide	CP	2 - 1,865	< 0.05

Tab. 3: Zytostatika in Urinproben (3)

Legende: PT: Cisplatin/Carboplatin/Oxaliplatin; FBAL: = Urin-Metabolit von 5-Fluorouracil; CP: Cyclophosphamid.



## FortbildungsAkademie OnkologischePharmazie



Das aktuelle  
Programm 2017/2018  
unter:  
[www.fortbildungsakademie.de](http://www.fortbildungsakademie.de)

# Wie wird die Transportvalidierung für Zytostatika-Lösungen GDP-konform?

Referentin: Dr. Nicola Spiggelkötter, Bad Harzburg

Die Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln<sup>2</sup> vom 5. November 2013 fokussierten einerseits auf die Abwehr von mutmaßlich gefälschten Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette und andererseits auf die Sicherstellung, dass Arzneimittel auf dem Vertriebsweg keinen ihre Qualität beeinträchtigenden Umständen ausgesetzt werden.

Deshalb seien der Einsatz qualifizierter Einrichtungen und Gegenstände (Läger, Fahrzeuge, Versandboxen) erforderlich sowie die Auffassung des Transports als mobile Form der Lagerung geboten. Dementsprechend enthalte die Revision<sup>3</sup> des Annex 15 die klare Forderung, dass auch Lieferanten kritischer Ausgangsmaterialien und Packmittel zu qualifizieren sind.

Zur praktischen Umsetzung dieser Vorgaben sei ein schrittweises Herangehen (Abb. 1) zu empfehlen.

## ► 1. Risikoanalyse

Im Rahmen einer Risikoanalyse könne ein dokumentierter Risikobewertungsansatz in der Berechnung von Risiko-Prioritätszahlen (RPZ) bestehen, die sich aus der Multiplikation der Kennzahlen Auftretenswahrscheinlichkeit, Schwere und Entdeckbarkeit eines Fehlers oder seiner Ursache ergeben.

## ► 2. Qualifizierung

Um den Nachweis zu erbringen, dass in Transportfahrzeugen die erforderliche Laderaumtemperatur auch bei extremen

<sup>2</sup> EU GDP Guideline Fertigarzneimittel human, 11.2013. 2013/C 343/01

<sup>3</sup> EudraLex Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation, (2015)1380025 - 30/03/2015

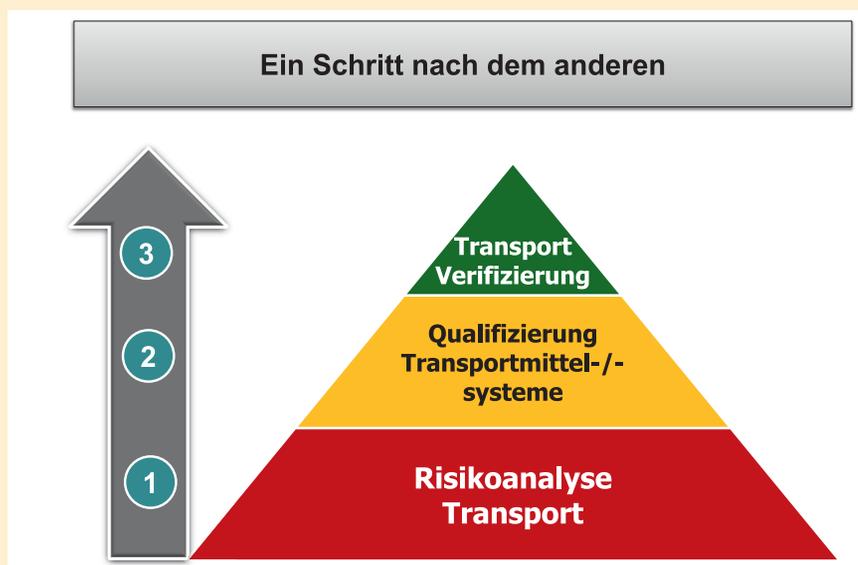


Abb. 1

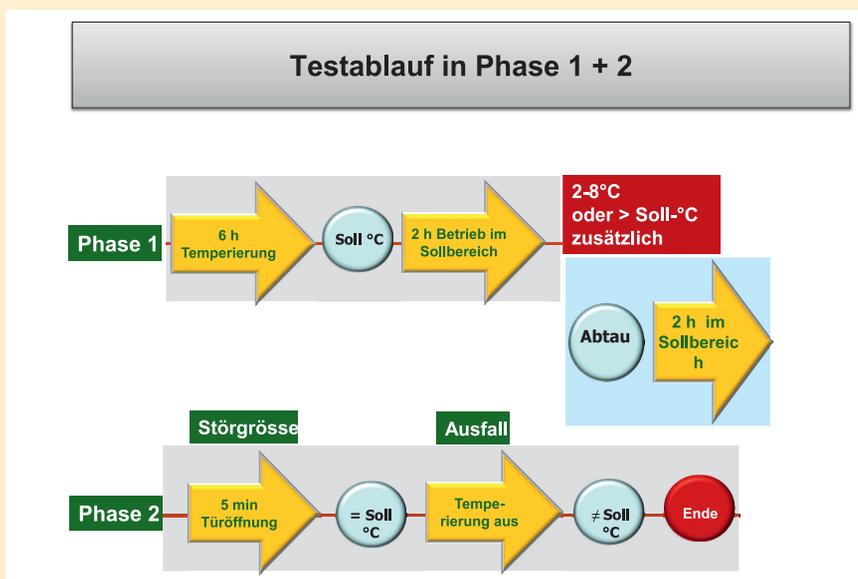


Abb. 2

Testbedingungen eingehalten wird, seien bspw. Temperaturverteilungsstudien definierte Bestandteile einer Gesamtqualifizierung von Fahrzeugen.

37 Vertreter von pharmazeutischen Großhändlern, Herstellern, Verbänden, Automobilhersteller, Aufbauhersteller,

Transport- und Logistikdienstleister sowie weitere Dienstleister haben auf Initiative von Hanspeter Raschle (DNV GL SE), Rudolf Glück (TÜV SÜD Industrie Service GmbH) und Dr. Nicola Spiggelkötter (Knowledge & Support) die Leitlinien für die Qualifizierung klimatisierter Nutzfahrzeuge für die

Distribution von Arzneimitteln<sup>4</sup> (human und veterinär) erarbeitet, wobei der Test in zwei Phasen ablaufe (Abb. 2).

► **3. Transportverifizierung**

Zu den wesentlichen Inhalten eines Validierungsplanes für den Transport zählen:

- Zielsetzung
  - Transportkategorie: Rationale für die Auswahl
  - Referenz auf Risikobetrachtung: Einbindung in das Qualitätsrisikomanagement
  - Referenz auf Transportverpackungs- und Versandvorschrift, einschließlich Versandgebinde, Packschema ggf. mit Positionierung von Dataloggern und ggf. Kühlelementen
  - Saisonale Planung, um extreme Klima- bzw. Witterungsverhältnisse zu erfassen, Temperaturprofil
  - Art der Daten, die zum Zwecke der Transportvalidierung erhoben werden sollen
    - Temperatur, relative Feuchte, Beschleunigung (Stoßüberwachung, Vibrationsmessung),
    - Messintervall
  - Technische Details eingesetzte Datalogger/Kalibrierzertifikate
  - Packschema mit Anzahl und Position Datalogger
  - Referenz auf Konfigurationsvorschrift für die Datalogger
- Referenz auf Vorschrift für Rückführung und Auslesen der Datalogger
- Referenz auf Vereinbarung mit Empfänger über Rückführung der Datalogger
  - Auswertung der erhaltenen Daten: Verantwortlichkeiten,

4 DIN SPEC 91323 N 58 (D): Klimatisierte Nutzfahrzeuge für die Distribution von Arzneimitteln (human und veterinär) – Leitlinien für die Qualifizierung

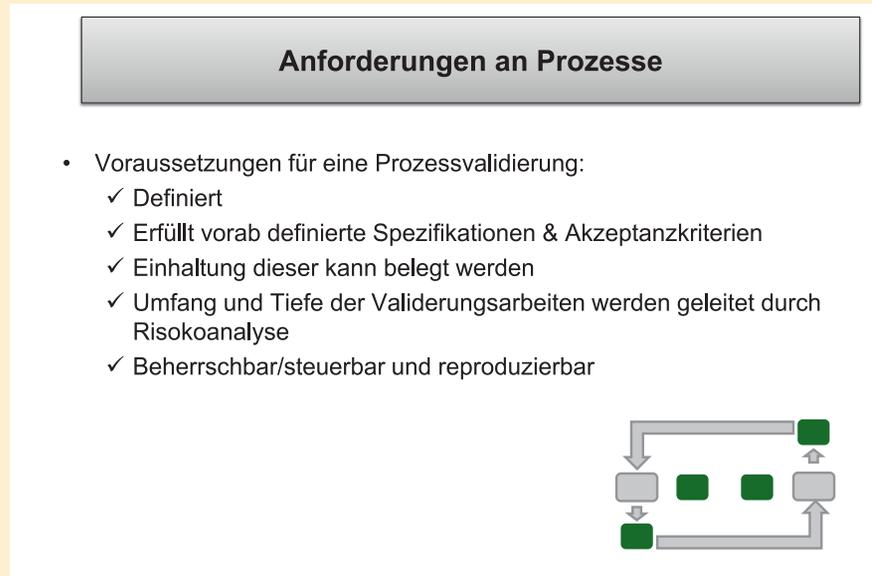


Abb. 3

- Zeitrahmen, Grenzwerte, Akzeptanzkriterien
  - Abbruch der Validierungstouren: welche Kriterien, wer entscheidet
  - Dokumentation & Archivierung
  - Festlegung der Verantwortlichkeiten: wer gibt frei, wer schreibt den Bericht, wer entscheidet über Abweichungen, wer liest die Daten aus...
- Der zugehörige Validierungsbericht umfasse demzufolge:
- Referenz auf den Qualifizierungsplan
  - Zusammenfassung der Ergebnisse
  - Abweichungen vom Qualifizierungsplan oder von den Akzeptanzkriterien mit Ursachenanalyse
  - Referenz auf ggf. eröffnete CAPAs<sup>5</sup>
  - Referenz auf ggf. zusätzliche Risikobetrachtungen
  - Bewertung des Einflusses auf die Produktqualität
- Entscheidung, ob die Validierungstour valide ist
- Transportvalidierung/-verifizierung umschlüsse den gesamten Transportprozess von A bis Z und damit auch das zuvor qualifizierte Transportmittel. Diese können jedoch nicht "global" (i.S. von einer für alle) erfolgen, da individuelle Be-/Entlade-/Umlademöglichkeiten, unterschiedliche Routen/Touren, verschiedene Destinationen, u.U. verschiedene Klimazonen, verschiedene Verkehrsträger, unterschiedliche Produkte /Anforderungen, verschiedene Beladungszustände etc. zu berücksichtigen seien.
- Transportprozesse – auch für Zytostatika-Lösungen – könnten validiert werden, wenn einige Voraussetzungen erfüllt seien (Abb. 3).

5 CAPA = Corrective Action/Preventive Action

# Gefahrstoffrecht-Update 2017

Referent: Dr. Erhard Schmidt, Dresden

Im Rahmen des Chemikalienrechtes sei auf EU-Ebene im vergangenen Jahr unter Beteiligung der nationalen Institutionen Bedeutsames geleistet worden. Von dort vorgegebene Fristen hätten unmittelbare Auswirkungen auf die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) und untergesetzliche Regelwerke zur Umsetzung der Schutzziele in Deutschland.

Entsprechend der bereits 10 Jahre gültigen EG-Verordnung Nr. 1907/2006 Registration, Evaluation and Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH-VO) zur europaweiten Marktberreinigung erfordern insbesondere besonders Besorgnis erregende Stoffe (Substances of Very High Concern – SVHC) spezielle Zulassungsverfahren. Aktuell befinden sich 173 besonders Besorgnis erregende Stoffe in der sogen. SVHC-Kandidatenliste, deren Aufnahme in den Anhang XIV der REACH-VO aufwändige Prüfungen voraussetzt.

Darüber hinaus ende mit dem Stichtag 01. Juni 2018 die 3. Registrierungsphase für Stoffe mit einem Volumen von >1 – 100 Jato.

Bereits seit Juni 2017 sei der Verkauf von gefährlichen Stoffen und Gemischen innerhalb der EU ausnahmslos mit der Kennzeichnung nach der EU-Verordnung Nr. 1272/2008 Classification, Labelling and Packaging of Chemicals (CLP) gestattet (Abb. 1).

Dem trage die Änderung der Gefahrstoffverordnung<sup>2</sup> vom 18. November 2016 Rechnung, in der

- die Bezüge zu Stoff- und Zubereitungsrichtlinien entfallen,
- alle Gefahrenklassen aufgelistet sind und
- CLP-Begriffe Einzug halten.

Die praxisnahe Handlungshilfe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

## 2. VO (EG) Nr. 1272/2008 (CLP/GHS) EU-CLP = Classification, Labelling and Packaging of Chemicals

- am 01.06.2015 endete die alte Kennzeichnung  
(darauf basierte die GefStoffV bis zum 18.11.2016!)

notwendige Änderung der GefStoffV (BGBl. I, S. 2549)  
wurde am 19.11.2016 wirksam

Seit 1. Juni 2017 Verkauf von gefährlichen Stoffen und Gemischen in EU nur noch mit CLP-Kennzeichnung!



Abb. 1

(BAuA)<sup>3</sup> „übersetze altes Recht“ in das nach der CLP-Verordnung und ermögliche dadurch eine schnelle, unkomplizierte Prüfung, ob die Einstufung eines Stoffes oder Gemisches nach CLP Rechtsfolgen hat. Ferner weise sie auf weitere Konsequenzen hin, die sich aus der Umstellung von alter zu neuer Einstufung und Kennzeichnung ergeben.

Einige Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) wurden innerhalb des letzten Jahres bzw. werden noch in diesem Jahr neu erstellt bzw. überarbeitet (Abb. 2). Hierzu zählen insbesondere:

### ► TRGS 220: Nationale Aspekte beim Erstellen von Sicherheitsdatenblättern<sup>4</sup>

Diese TRGS basiere auf der Grundlage der Umsetzung von REACH Title IV: Informationen in der Lieferkette (Art. 31: Anforderungen an SDB sowie Anh. II:

Leitfaden für die Erstellung des SDB) und regele Hinweise zu krebserzeugenden, keimzellmutagenen, reproduktionstoxischen oder sensibilisierenden Stoffen und zu Gemischen, die solche Stoffe enthalten, auf entsprechende Wirkung sowie des Weiteren Regelungen zu:

- Notrufnummer
- Bereitstellung des Notfallinformationsdienstes
- Zuordnung zum nationalen Lagerklassensystem
- Verfahrens- und stoffspezifischen Kriterien (VSK)
- Branchen- oder tätigkeitsspezifischen Hilfestellungen
- Nationalen Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW), Biologischen Grenzwerten (BGW), Kurzzeitwerten zur Beurteilung von Expositionsspitzen während einer Schicht (KW), Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK)<sup>5</sup>
- Überwachung der inhalativen Exposition (TRGS 402)
- Aufführung wichtiger Rechtsvorschriften und Technischer Regeln.

<sup>3</sup> Handlungshilfe „Anwendung der Gefahrstoffverordnung auf Stoffe und Gemische, die nach den Vorgaben der CLP-Verordnung eingestuft sind“. [www.baua.de/Gefahrstoffverordnung](http://www.baua.de/Gefahrstoffverordnung).

<sup>4</sup> GMBI 2017 S. 127-136, v. 23.03.2017 (Nr. 8)

<sup>5</sup> TRGS 900 BArBl Heft 1/2006 S. 41-55, zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2016 S. 886-889 [Nr. 45] (vom 4.11.2016)

<sup>2</sup> BGBl. I S 2549 vom 15.11.2016

Darüber hinaus stünden zusätzliche Informationen zu Sicherheitsdatenblättern (SDB) zur Verfügung:

- LV 51 „Handlungsanleitung für die Umsetzung der REACH-VO im Arbeitsschutz“ (mit Checkliste zu SDB<sup>6</sup>)
- Leitfaden Sicherheitsdatenblatt; Fragebogen zur Überprüfung von Sicherheitsdatenblättern des Verbandes der chemischen Industrie<sup>7</sup>
- Informationswege zu SDB unter [www.baua.de](http://www.baua.de)
  - Beratungsunternehmen zur Erstellung
  - Software zur Erstellung
  - Häufig gestellte Fragen und Antworten zum SDB s. Homepage BAuA/BfC

► **TRGS 555 „Betriebsanweisung und Information der Beschäftigten“**

Zu den relevanten Änderungen in der neuen TRGS 555 (04/2017) zählen u.a.:

- Betriebsanweisung (BA) in verständlicher Sprache, nicht zwangsläufig Muttersprache;
- Gebinde mit „alter“ Kennzeichnung kann mit entsprechenden Gefahrenhinweisen und Symbolen weiter verwendet werden;
- bei Übernahme von Informationen für BA aus SDB, dieses zuvor überprüfen,
- beratende Ärzte oder Ärztinnen müssen Voraussetzungen nach §7 ArbMedVV erfüllen;
- Ergänzungen zur Wunschvorsorge, speziell bei Tätigkeiten mit krebserzeugenden oder keimzellmutagenen Gefahrstoffen der Kategorie 1A oder 1B, wenn arbeitsmedizinische Vorsorge nicht veranlasst bzw. angeboten werden muss,
- bei Führung des Verzeichnisses Verweis auf TRGS 410.

In den Bekanntmachungen des Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) zu Beurteilungsmaßstäben<sup>8</sup> geht es um Beurteilungsmaßstäbe des Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), die nicht die Kriterien der TRGS 901 (Arbeitsplatzgrenzwert (AGW)) oder Anhang 3 der TRGS 910

6 LASI-Veröffentlichung LV 51 <http://lasi.osha.de>

7 [www.vci.de](http://www.vci.de)

8 Bek. d. BMAS v. 6.7.2016 – IIIb 3 – 35125 – 5, s. auch: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Beurteilungsmaassstaebe.html>.

**4. Neue bzw. neu gefasste TRGS**

- TRGS 201 "Einstufung und Kennzeichnung bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen"
- TRGS 220 "Nationale Aspekte beim Erstellen von Sicherheitsdatenblättern"
- TRGS 400 "Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen" (voraussichtl. 09/17)
- TRGS 555 "Betriebsanweisung und Information der Beschäftigten"
- TRGS 561 "Tätigkeiten mit krebserzeugenden Metallen und ihren Verbindungen," (voraussichtl. 09/17)

**Abb. 2:**  
Neue bzw. neu gefasste TRGS

**"Ratgeber zur Gefährdungsbeurteilung - Handbuch für Arbeitsschutzfachleute,"**

2.. Auflage (aktualisiert 11/2016). Dortmund: BAuA 2016, PDF-Datei

- Kompendium zum Arbeitsschutz,
- branchenunabhängiges Grundwissen, **konkrete Handlungshilfen**, Regelungen,
- Maßnahmen, die branchen- bzw. betriebsspezifisch zu erfüllen sind
- 2015/2016 überarbeitet, 11/2016 aktualisiert
- **ausführliche Darstellung der Gefährdungsfaktoren**
- diverse Formulare, Checklisten, Bezugsquellen

**Abb. 3**

(Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB)) erfüllen und nicht technikbasiert sind.

Als Anhang 3 ist der „Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Exposition-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz“

mit Bekanntmachung der jeweiligen TRGS in die TRGS 900 / 910 aufzunehmen.

Betriebe sollen diese Beurteilungsmaßstäbe bei der Gefährdungsbeurteilung berücksichtigen. Jedoch gebe es bislang nur vier solcher Beurteilungsmaßstäbe, z.B. Quarz und bestimmte ultrafeine alveolengängige bio-

**Gefahrenidentifikation und –charakterisierung**

➡ **Gefahrenbeurteilung;**

**in Verbindung mit der Exposition**

➡ **Gefährdungsbeurteilung !!!**

Bestandteil der TRGS 910 und schafft die Voraussetzungen dafür, die ERB für krebserzeugende Stoffe nach harmonisierten Regeln aus Literaturdaten abzuleiten und damit Bezugswerte bei definiertem Risiko zu begründen.

Die o.g. Beurteilungsmaßstäbe seien als Einzelfälle aufzufassen, gesondert in stoffspezifischen TRGS zu erläutern und mit Schutzmaßnahmen zu unterlegen bzw.

beständige Stäube, Zytostatika seien nicht darunter.

Empfehlenswert für die Gefährdungsbeurteilung in der Apotheke sei auch weiterhin das Kompendium „Ratgeber zur Gefährdungsbeurteilung – Handbuch für Arbeitsschutzfachleute“<sup>9</sup> (Abb. 3).

9 Ratgeber zur Gefährdungsbeurteilung – Handbuch für Arbeitsschutzfachleute. 2. Auflage (aktualisiert 11/2016). Dortmund BAuA 2016, pdf-Datei

# Mikrobiologische Umgebungsüberwachung in der Zytostatika-Herstellung

Referentin: Dipl.-Biol. Katharina Schlereth, Bad Bocklet

Ausgehend von einer umfangreichen Literaturliste zur Thematik der mikrobiologischen Umgebungsüberwachung in der Zytostatika-Herstellung könne man zur Beantwortung der Frage „Wie geht es nun?“ keine allgemeingültige Aussage treffen. Vielmehr wird deutlich, dass jeder aseptisch arbeitende Betrieb fallbezogen eigene Wege beschreiten muss (vgl. Tab. 1, Abb. 1 und Kasten 1). Dies wird auch anhand der nachfolgenden Quellen deutlich:

- ApBetrO – §35 (5) „Die Reinraumbedingungen sind durch geeignete Kontrollen der Luft, kritischer Oberflächen und des Personals anhand von Partikel- und Keimzahlbestimmungen (...) zu überprüfen.“
- EG-GMP-Leitfaden, Annex 1, „18. Wo aseptische Herstellungsvorgänge durchgeführt werden, sollten häufige Kontrollen, beispielsweise unter Verwendung von Sedimentationsplatten, und Entnahmen von volumetrischen Luft- und Oberflächenproben durchgeführt werden (...). Oberflächen und das Personal sollten nach kritischen Arbeitsgängen überwacht werden. (...)“.

Vorgaben aus der ApBetrO<sup>2</sup> von „geeigneten Kontrollen“ sowie der Guidance for Industry „(...) verwendeten Nährmedien sollten validiert sein, dass sie das Wachstum von Pilzen (...) sowie Bakterien zuverlässig fördern. Sie sollten unter geeigneten Bedingungen (Zeit und Temperatur) inkubiert werden“ machten eine Validierung erforderlich.

Aus den möglichen Einflussfaktoren (Abb. 2) lässt sich jeweils ein zu erwartendes Keimspektrum ableiten, für das ein optimales Nährmedium für einen Abklatschtest eingesetzt wird. Da sich möglicherweise Reste von Desinfektionsmitteln auf Oberflächen befinden, sollten Abklatschplatten „Enthemmer“ enthalten (z.B. Lecithin, Polysorbat 80,

2 ApBetrO - §35 (5)

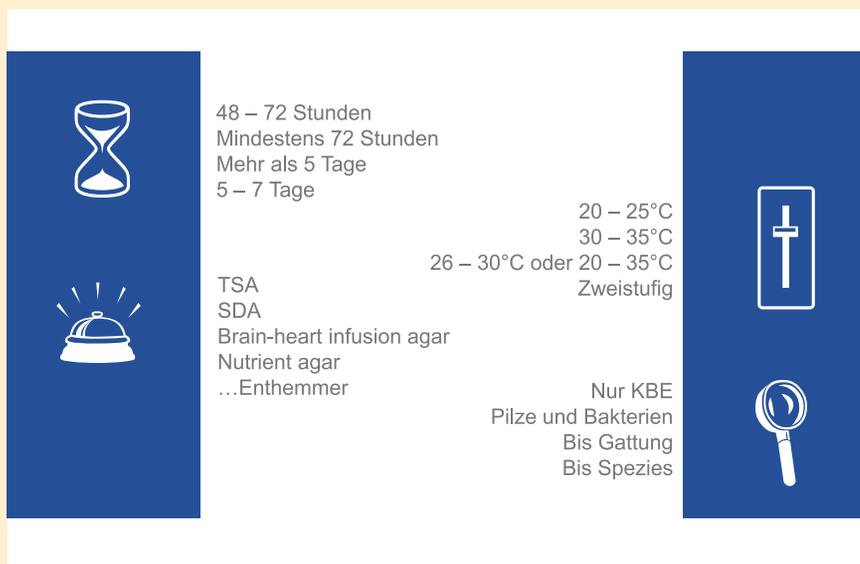
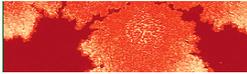


Abb. 1: Visualisierte Zusammenfassung relevanter Literaturangaben

	Mögliche Einflussfaktoren	Erwartetes Keimspektrum
	Hautflora (Mensch und Tier)	Staphylococcus sp., Microcococcaceae, Corynebacteriales
	Erdboden, Kartonagen, ubiquitär	Aerobe Sporenbildner

Bildquelle: Labor L+S AG

**TSA + Enthemmer**  
 mind. 3 Tage bei 22,5 °C – 2,5 °C  
 dann mind. 2 Tage bei 32,5 °C – 2,5 °C

**TSA + Enthemmer**  
 Anaerobe Inkubation, mind. 5 Tage bei 36 °C – 2 °C

Abb. 2: Mögliche Keimspektren und Auswahl adäquater Inkubationsbedingungen und Nährmedien

Histidin). Diese sind auf ihre Eignung für verwendete Oberflächendesinfektionsmittel („ausreichende Enthemmung“) zu prüfen. Wegen der Gefahr falsch-negativer Ergebnisse sei auch hier eine Validierung erforderlich!

Zur passiven Luftkeimzahlbestimmung werden Sedimentationsplatten (Ø 90 mm) aufgestellt. Die auf die Agaroberfläche sedimentierten Keime können nach Bebrütung ausgezählt werden, wobei dies eine eher

**Tab. 1:** Zusammenfassung von Inkubationsbedingungen und empfohlener Nährmedien aus unterschiedlichen Guidelines.

Quelle	Medium	Dauer	Temperatur	Auswertung
ADKA-Leitlinie	Agarmedien mit Caseinpepton und Sojapepton + "Enthemmer"	Gemäß Herstellerangaben z.B. 3-5 d	30-35°C	KBE-Auszählung Keimdifferentenzierung empfohlen
Guidance for Industry	Keine Angabe, "sollten validiert sein"	48-72 hrs 5-7 d	30-35°C (bacteria) 20-25°C (yeast)	Häufige Identifizierung bis zur Spezies, wenn angemessen bis Gattung
USP 38 <1116>	General microbiological growth medium such as soybean-casein digest medium is suitable (...) in most cases	Not less than 72 hrs	20-35°C	Appropriate level of identification
USP <797>	A general microbiological growth medium (...). Malt extract agar (...) in high-risk level compounding environments. (...) supplemented with additives (...) (e.g., TSA with lecithin and polysorbate 80).	48-72 hrs 5-7 d	30-35°C (TSA) 26-30°C (MEA)	KBE
JP XVI G4	soybean-casein digest agar Brain-heart infusion agar Nutrient agar  soybean-casein digest agar Sabouraud dextrose agar	More than 5 days	30-35°C  20-25°C	KBE "Microorganisms isolated are characterized if necessary."

qualitative bzw. halbqualitative KBE-Bestimmung darstelle.

Wesentlichen Vorteilen wie einfache Anwendung, einfache Positionierung an kritischen Stellen, kontinuierlicher Messung ohne Energieversorgung stehen Nachteile wie fehlende Korrelation zwischen KBE und Luftvolumen, Abhängigkeit der Sedimentation von Partikelgröße, Temperatur, Luftströmung sowie die Möglichkeit einer Austrocknung gegenüber<sup>3</sup>.

Wegen einer möglichen Austrocknung wird eine Standzeitvalidierung empfohlen, wobei sich das Limit auf 4 Stunden Standzeit

3 PDA Technical Report No. 13 Revised „Fundamentals of an Environmental Monitoring Program“ PDA J Pharm Sci Technol. Supplement TR13, 55 Number 5 (2001)

bezieht. Als Standort wird eine Entfernung zur Produktion von ca. 15 cm mit einer Ausrichtung zur Strömungsrichtung empfohlen<sup>4</sup>.

Für die aktive Luftkeimzahlbestimmung kämen verschiedene Methoden wie Filtrationsmethode, Impactions- oder Imprinter-Verfahren zum Einsatz. Entscheidend seien hierbei<sup>3</sup>

- die Entfernung von 10–20 cm zum Herstellprozess
- die Messung 1,20 m über dem Boden
- 1 m<sup>3</sup> pro Messung in der Reinheitsklasse A.

4 Seyfarth H. Mikrobiologisches Monitoring, Teil 3: Methoden und Verfahren zur Bestimmung der Qualität der Luft. Pharm. Ind. 72; 310-322 (2010)

Als wesentliche qualitätsrelevante Aspekte bei der Durchführung der Abklatsche gelten<sup>5,6</sup>

- Abklatschplatte mit einem Druck von etwa 500g ca. 5-10 Sekunden auf die zu beprobende Stelle drücken, da sowohl der Druck als auch die Dauer direkten Einfluss auf die Ausbeute haben.
- Danach die Fläche desinfizieren und evtl. Reste von Agar entfernen bzw. die Kleidung bei Personalabklatschen wechseln.
- Auf vorhandene Desinfektionsmittelreste und eingesetzte „Enthemmer“ achten.

5 Seyfarth H. Mikrobiologisches Monitoring, Teil 4: Oberflächen/Personal: Anforderungen/Monitoring-Programm. Pharm. Ind. 72, Nr.3, 499-506 (2010)

6 Seyfarth H. Mikrobiologisches Monitoring, Teil 5: Oberflächen/Personal: Methoden. Pharm. Ind. 72, Nr.4, 713-724 (2010)



**Abb. 3:** „Und wie geht es nun?“

- Print von jeweils 5 Fingern beider Hände entsprechend dem vorgegebenen Verfahren exakt umsetzen.

Die Auswahl repräsentativer Probenahmestellen und sinnvoller Prüffrequenzen runden ein adäquates Monitoring-Konzept ab (Abb. 3). Am Ende sollten alle Parameter angefangen vom Nährmedium, dem erwarteten Keimsektum, den eingesetzten Desinfektionsmittel-Oberflächen-Regime bis hin zu den richtigen Prüfpunkten miteinander im Einklang stehen, um aussagekräftige Daten und eine aseptische Umgebung gewährleisten zu können. Passen einzelne Aspekte hier nicht zueinander, besteht die Gefahr falsch-negativer Monitoring-Ergebnisse und damit eine verborgene Gefährdung der Asepsis.

#### LITERATURLISTE

Guidance for Industry – Sterile Products Produced by Aseptic Processing – Current Manufacturing Practice, FDA Pharmaceutical cGMP (2004)

ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia, Krankenhauspharmazie 2013;34:93-106, Version vom 12.12.2012

EG-GMP-Leitfaden, Annex 1 „Herstellung steriler Arzneimittel“, März 2009

USP, chapter <1116> Microbiological Evaluation of Clean Rooms, Isolator Environments Used for the Manufacture of Aseptically Manufactured Sterile Products and Other Controlled Environments

USP, chapter <797> Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations

JP 16, Section G4. Microbiological Evaluation of Processing Areas for Sterile Pharmaceutical Products.

Technical Report No. 13 (2014) Fundamentals of an Environmental Monitoring Program

GMP-Berater, Maas & Peither AG – GMP-Verlag, Kapitel 10.E Mikrobiologisches Monitoring

ISO 14698-1 (2003) Cleanrooms and associated controlled environments – Bio contamination control – Part 1: General principles and methods

#### Kasten 1: Literaturliste

# „State of the art“ der Zytostatika-Herstellung

Dieses neue DGOP-Fortbildungsformat bot kompakt und praxisnah neueste wissenschaftliche Erkenntnisse und aktuellste Auslegungen für die Zytostatika-Herstellung. Ausgewiesene Fachexperten vermittelten in ihren Vorträgen Wissen zum „Stand der Technik“ in allen Bereichen der aseptischen Herstellung von Zytostatika-Lösungen.

Anschließend boten zwei rotierend durchgeführte Praktika zur risikoadaptierten Herstellung unter „best practice Bedingungen“ an einer Zytostatika-Werkbank (Wioletta Meemken, Oldenburg) sowie neuen technischen Hilfsmitteln (zum Anfassen) für Herstellung und Applikation von Parenteralia (Claudia Woeste, Berlin) ausreichend Raum, um noch den einen oder anderen Kniff für die eigene Praxis in Erfahrung zu bringen und Kontakte zu knüpfen, die

bei der Umsetzung des Gelernten in der Apotheke wertvoll sein werden.

An dieser Stelle sollen einige prägnante Aussagen und wichtige Änderungen herausgestellt werden.

► **Prozessanforderungen an Sicherheitswerkbank und Isolator**

Referent: **Jan Ott, Hamburg**

Bereits im Betrieb vorhandene Sicherheitswerkbanken und Isolatoren für Zytostatika

**Änderungen nach DIN 12980: 2017-05**

- Bei Sicherheitswerkbanken für Zytostatika (SfZ):
  - Jährliche Überprüfung des Personenschutzes (KI-Discus) bei Fortluftkopplung!
- Bei Isolatoren für Zytostatika (IfZ):
  - Verpflichtende Dichtigkeitsprüfungen:
    - Wöchentlich (Gehäuse)
    - Arbeitstäglich („Zugangssystem“/Handschuhe/Stulpen) und zusätzlich bei Handschuhwechsel bzw. beim „Bruch“ des Containments
  - Die Gerätehersteller müssen Angaben zu den Handschuhen bereitstellen:
    - Permeationsdaten für ausgewählte Zytostatika
    - Angaben zu den empfohlenen Wechselintervallen (nach M620 spätestens alle 30 min)

## Reinraummanagement in der Zytostatika-Herstellung Technische Einheit von Labor und RLT-Anlage

**und Faktoren, die die Schutzfunktionen einer SfZ beeinträchtigen können!**

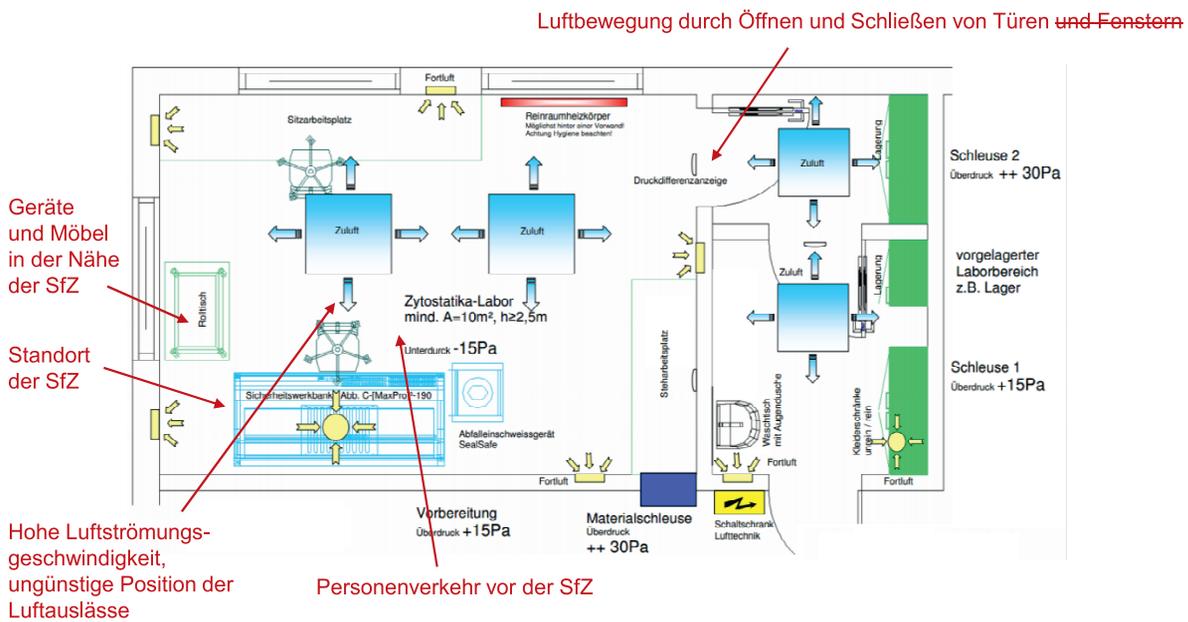


Abb. 1

sind nach DIN 12980: 2017-05 auf gleichwertige Sicherheit zu prüfen. Bei der Beschaffung von Isolatoren für Zytostatika sollten die detaillierten technischen Anforderungen der neuen Norm beachtet werden.

► **Reinraummanagement in der Zytostatika-Herstellung**

**Referent: Michael Klein, Elmshorn**

Die Schutzfunktion der technischen Einheit von Labor & RLT-Anlage mit Zubereitungsraum (Zytostatika-Labor), Sicherheitswerkbank für Zytostatika (SfZ) bzw. Isolator für Zytostatika (IfZ), Personen-

sollte eine erneute Überprüfung und ggf. Instandsetzung durch den Service erfolgen!

► **Anforderungen an Überprüfung der Reinigungs- und Desinfektionsprozesse**

**Referent: Egon Breuer, Münster**

Zur Überprüfung von Reinigungsmaßnahmen sei über die übliche Sichtkontrolle hinaus eine Testkontamination mit Fluoreszenzmarkern und eine an die Reinigung anschließende UV-Lichtkontrolle empfehlenswert.

► **Prozessanforderungen an Bekleidung und Verhalten im Reinraum**

**Referent: Jörg Mesenich, Bad Windsheim**

Durch die Bekleidung wird das Produkt vor der Keimquelle Mensch geschützt, denn Bekleidung, egal aus welchem Material, gebe immer Partikel ab (Tab. 2). Zum Produktschutz sollte ein Bekleidungskonzept nach der GMP-Leitlinie gewählt und durch individuelle Beratung lokal umgesetzt werden.

Beim Bereitstellen benötigter Materialien für die aseptische Herstellung sei bereits bei der Planung der Arbeitsabläufe auf deren Gesamtgewicht zu achten, da der Transport freitragend erfolgen müsse. Reibung am Körper würde viele Partikel erzeugen.

Der Einsatz von Rauchern in Reinraum-/Sterilproduktionen sollte vermieden werden<sup>2</sup>, da sich Reste des Zigarettenrauchs am Mundschutz ablagern und somit das Produkt kontaminieren können. Mindestens jedoch sollte das Rauchen 30–60 Minuten vor Arbeitsbeginn eingestellt werden.

	RRKL (GMP)	Druck	Differenzdruck	LWZ
Herstellungsumgebung	B (C )	+30 Pa	10-15 Pa	30-60
Personalschleuse	D-C	+45 Pa	10-15 Pa	40-80
Materialschleuse	D-C	+45 Pa	10-15 Pa	40-150
Vorbereitung	D	+30 Pa	10-15 Pa	10-30

**Tab. 1:** Arbeitspunkte in der Zytostatika-Herstellung (typische Werte)

und Materialschleuse(n) sowie dem Vorbereitungsbereich kann durch zahlreiche Faktoren beeinträchtigt werden (Abb. 1).

Durch Überwachung und Prüfung ist die Einhaltung der reinen Bereiche sowie der Schutz des Personals bei der Zytostatika-Herstellung sicherzustellen. Geringfügige Abweichungen von Differenzdruck und Luftwechselzahl sind meist nicht kritisch, sofern Umgebungsüberwachung und Druckkaskade „in Ordnung“ sind. Trotzdem

Beim Einbringen von Nährmedien/Platten müssen diese den üblichen Desinfektionsmaßnahmen unterzogen werden, da diese in der Regel außen unsteril sind. Eine Alternative hierzu stellen dreifach-verpackte, Gammastrahl-sterilisierte Medien dar.

Das Auslegen von Sedimentationsplatten zur passiven Luftkeimzahlbestimmung sollte als erstes erfolgen, wenn der Bereich in seinem vorgegebenen Status (Werkbank desinfiziert) ist, um erforderliche Rüstzeiten einzubeziehen.

Bekleidung	stehen	gehen	stehen	gehen	stehen	gehen
	≥ 0,5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 1 µm	≥ 1 µm	≥ 5 µm	≥ 5 µm
Baumwoll-Jogging	873.304	34.955.780	657.312	25.114.780	17.077	448.638
Kittel	331.742	6.304.946	130.901	2.506.495	9.795	101.172
Overall	28.827	106.328	10.396	32.135	331	851

**Tab. 2:** Anzahl abgegebener Partikel pro Minute in Abhängigkeit zur Bewegung<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Body Box Studie, Dastex GmbH, Muggensturm)

<sup>2</sup> IEST-RP CC 027.2