

BERUFSVERBAND DEUTSCHER NUKLEARMEDIZINER E.V.



**Freitag, 29.11.2019, BDN-Symposium
Wissenschaftszentrum Bonn**

AMG und Radionuklidlabor: Aufbau und Qualitätssicherung

F.J. Gildehaus

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin – Radiopharmazie-Centrum
Campus Großhadern, Klinikum der Universität München
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Medikamente Marke Eigenbau können gefährlich sein

Wirtschaft NZZamSonntag

in den Niederlanden zeigt die Risiken.

Birgit Voigt
14.09.2019, 21:45 Uhr

Merken Drucken Teilen



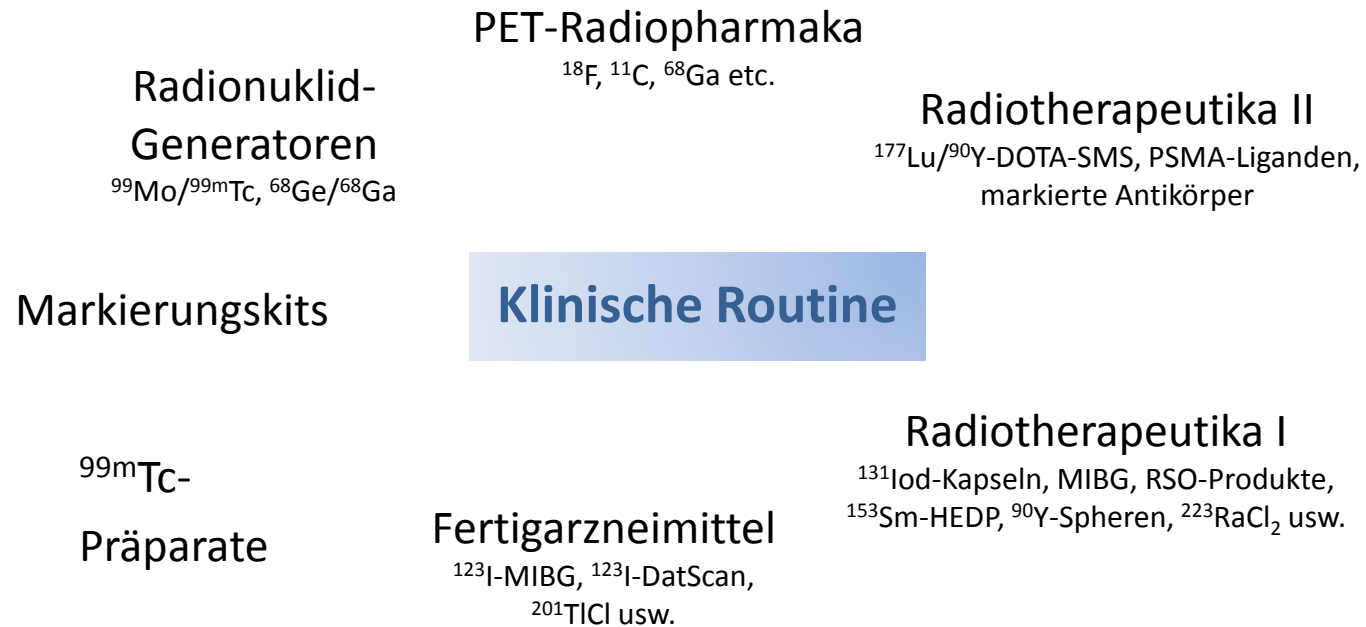
Ein Mitarbeiter bereitet radioaktives Material für eine neue

Eva Plevier / Reuters

Übersicht

- Radiopharmaka in Praxis und Klinik
- Rechtliche Grundlagen: Richtlinie StrSch und AMG
- Herstellung von ^{99m}Tc -Radiopharmaka
- Radiopharmaka aus Sicht des AMG
- Vorgaben der Behörden
- Rahmenbedingungen für die Herstellung von Radiopharmaka
- Auswirkungen / Anforderungen an die Eigenherstellung
- Umsetzung in die Praxis
- Fazit

Radioaktive Arzneimittel



Was sind radioaktive Arzneimittel?

Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin vom 11/2011

unterscheidet in Kap. 6.4 zwischen...

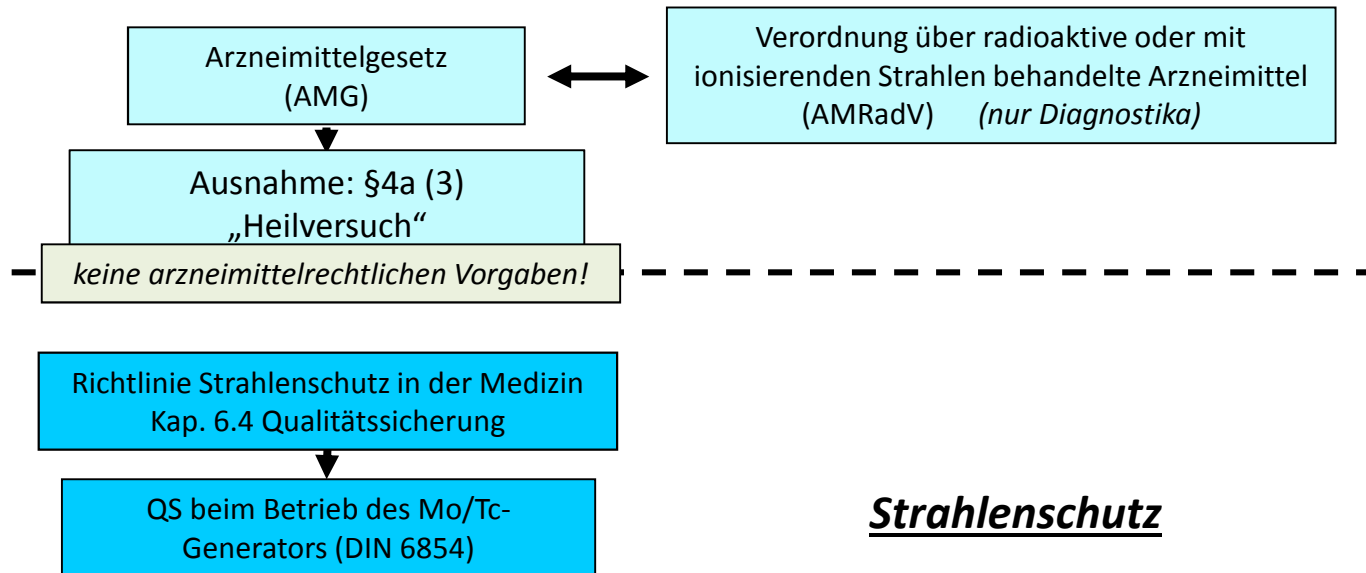
- (I) „ ... gebrauchsfertigen radioaktiven Arzneimitteln,
- (II) radioaktiven Arzneimitteln, die mit Hilfe eines (...) zugelassenen Markierungskits vom Anwender selbst hergestellt werden,
- (III) sonstigen radioaktiven Arzneimitteln, (...), die vom Anwender selbst hergestellt werden.“

aber: Das **Arzneimittelgesetz** (Anlage B Nr. 2.2) und das **Medizinproduktegesetz** (Anlage B Nr. 2.3) mit den darauf basierenden Verordnungen sind gesondert zu beachten.

Rechtliche Neuerungen I: AMG-Novelle

... vor Änderung des AMG 2009:

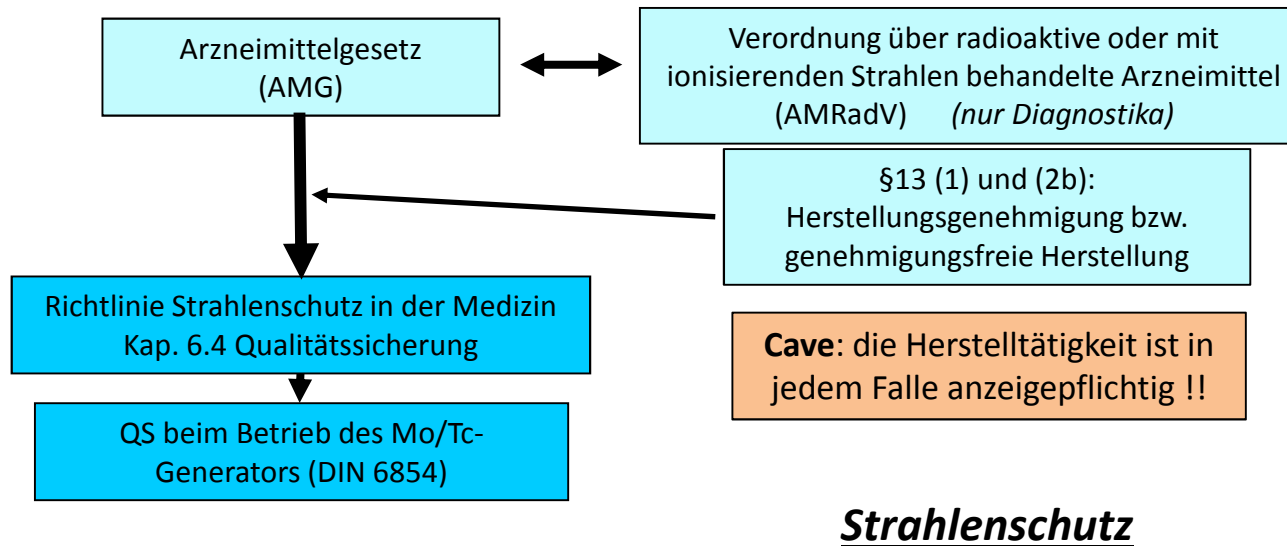
Arzneimittelherstellung



Strahlenschutz

Rechtliche Neuerungen I: AMG-Novelle

... und nach Änderung des AMG 2009: Arzneimittelherstellung



Rechtliche Neuerungen II: Neubewertung der Präparation von ^{99m}Tc -Kits: keine Rekonstitution, sondern Herstellung!

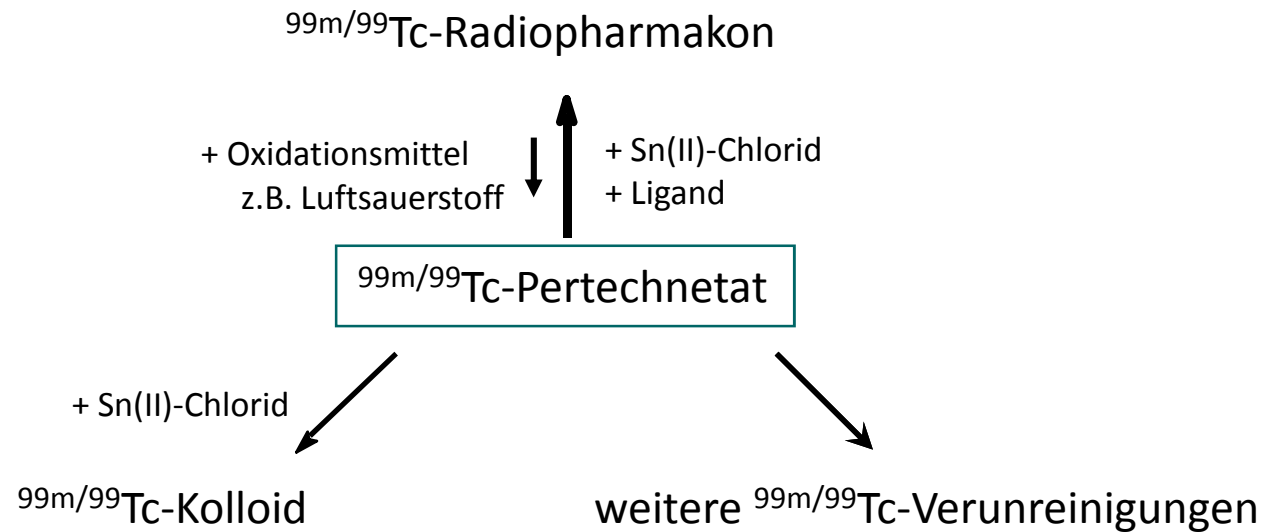
§ 4 Abs. 31 „Rekonstitution“

„Rekonstitution eines Fertigarzneimittels zur Anwendung am Menschen ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.“

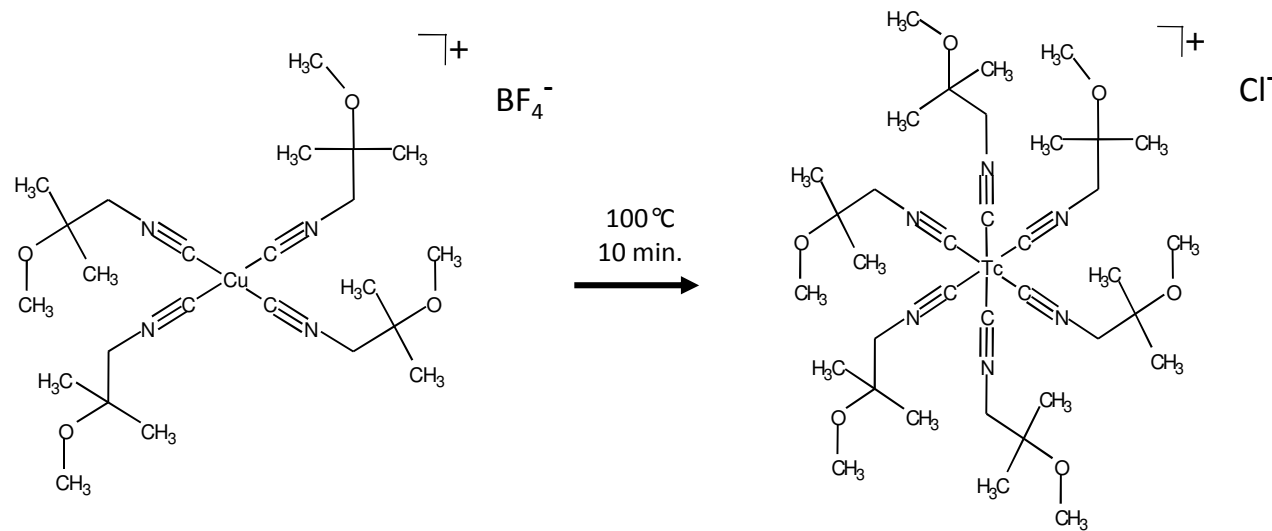
Rekonstitution ist ein einfacher Prozess, z.B. das Auflösen, Verdünnen oder Mischen. In jedem Fall muss das Arzneimittel aber schon vorliegen, bevor der Prozess der Rekonstitution erfolgt und darf nicht erst durch den genannten Prozess, zum Beispiel aus einem Wirkstoff oder durch Mischen verschiedener Arzneimittel hergestellt werden.

(vgl. Amtliche Begründung Gesetzentwurf 15. AMG Novelle, DS 16 / 12256)

^{99m}Tc -Kits - eine Rekonstitution?



Beispiel: Sestamibi ($[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$)



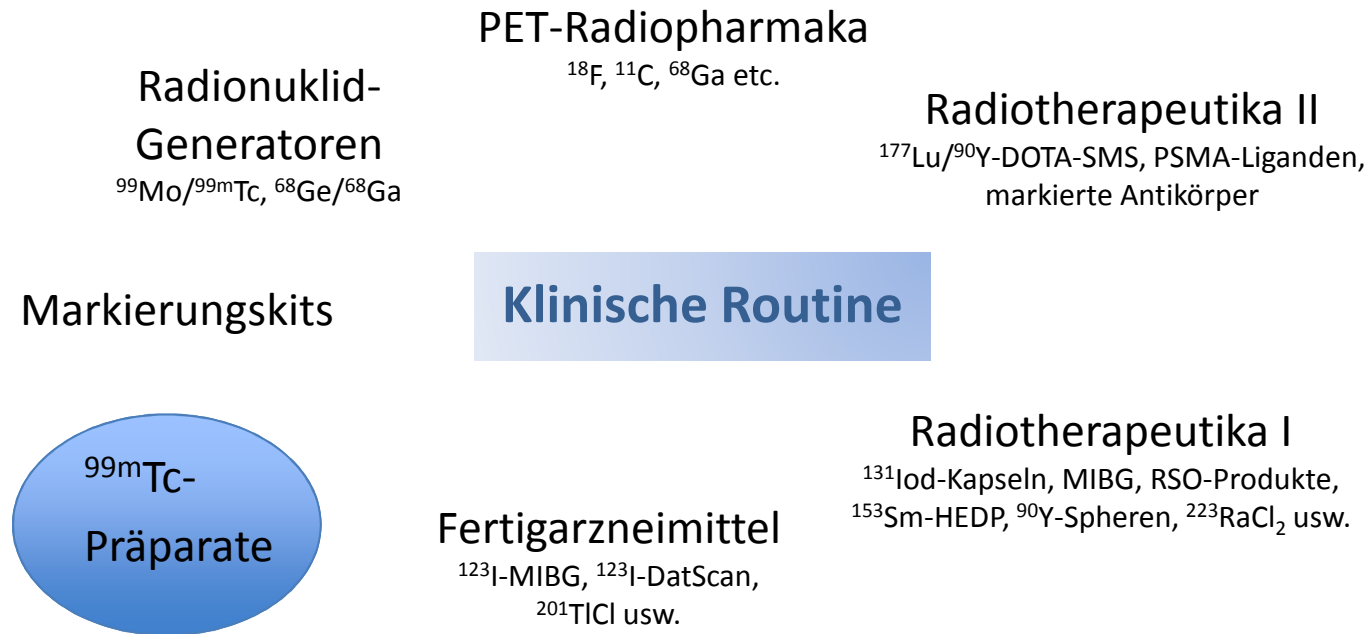
→ Umkomplexierung zwischen reduziertem $^{99m}\text{Tc}^+$ und Cu^+ !

^{99m}Tc -Kits - eine Herstellung!

Das BMG hat im Januar 2010 eindeutig festgestellt:

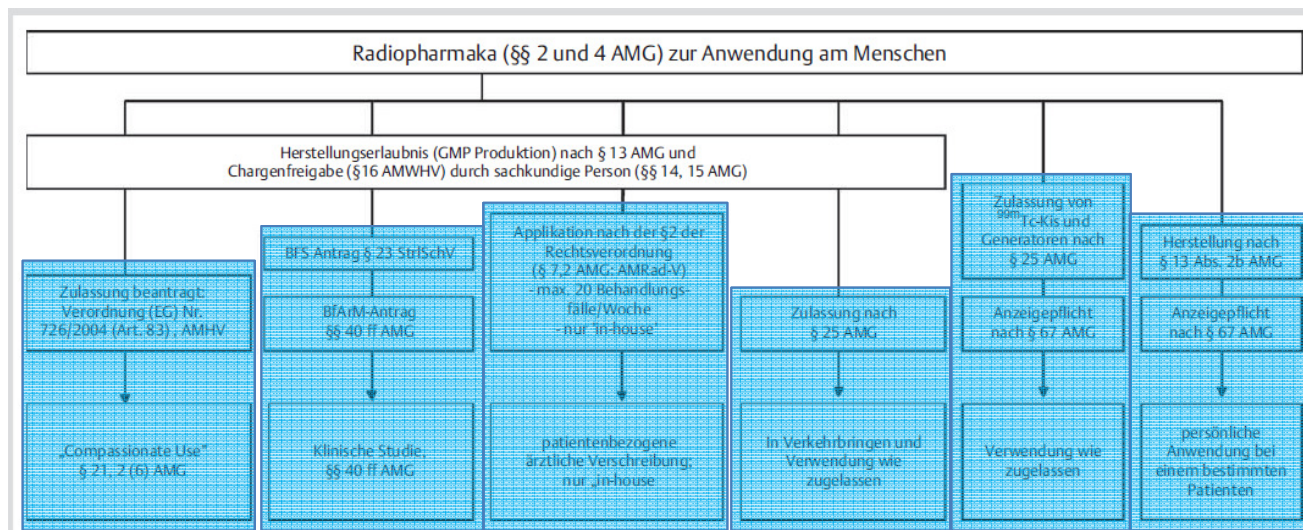
- die **Rekonstitution** eines Arzneimittels bedeutet nur das Auflösen, Verdünnen oder Mischen eines Arzneimittels, das schon in seiner endgültigen chemischen Form vorliegt
- bei der Zugabe eines Eluats zu einem Kit wird aber ein **neues Arzneimittel** hergestellt (chemische Synthese)
- die so hergestellten Arzneimittel sind zwar von der Zulassung ausgenommen, aber die **Tätigkeiten der Herstellung** sind **anzeige- und überwachungspflichtig** (§67 AMG)!!
- Anzeige an die zuständige Aufsichtsbehörde (z.B. Bezirksregierung)

Radioaktive Arzneimittel

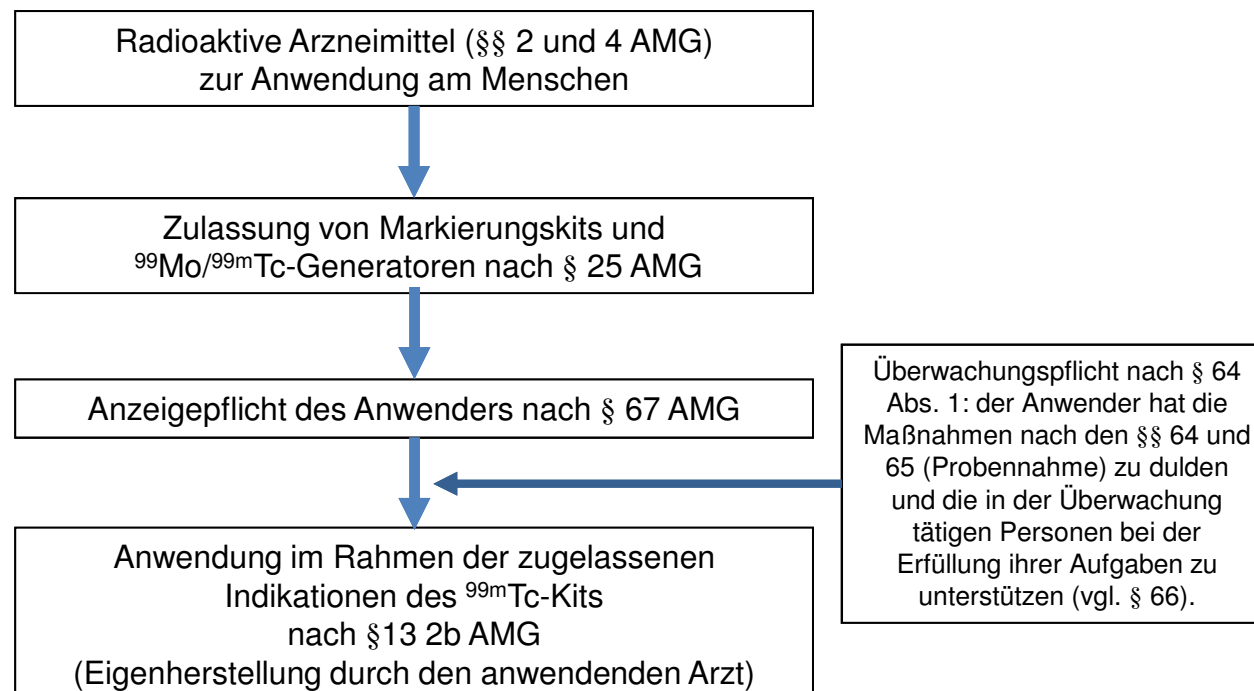


Gesetzlicher Rahmen für die Herstellung und Anwendung von Radiopharmaka

(Wester H-J, Solbach C.: Der Nuklearmediziner 2013; 36: 33–37)



Eigenherstellung von ^{99m}Tc -Arzneimitteln mittels zugelassener Markierungskits und Generatoren



Momentan in der Diskussion bei der Herstellung nach §13 2b:

- wie hoch muss/soll der pharmazeutische Standard bei der Herstellung sein? (Stichwort: GMP*)

*Good Manufacturing Practice (GMP)

Unter Guter Herstellungspraxis versteht man Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen.

Als Schwerpunkte von GMP sind unter anderem die Anforderungen an die Hygiene, an die Räumlichkeiten, an die Ausrüstung, an Dokumentationen und Kontrollen zu nennen.



Nach AMG:

Eine Herstellung muss immer unter der Beachtung der einschlägigen pharmazeutischen Standards, wie sie z.B. im Arzneibuch, in Leitlinien der Europäischen Kommission, von Fachgesellschaften oder auch in Standardwerken der Pharmazeutischen Technologie jedermann zugänglich sind, **erfolgen**, auch wenn §13 2b anwendbar ist.



Aseptische Herstellung
in einem Reinraum



Problem: Die Anforderungen des AMG und die Realität sind weit voneinander entfernt!!

Wieviel GMP denn jetzt?

trotz vieler Vorgaben gibt es sehr unterschiedliche Sichtweisen und Auslegungen durch die lokalen Aufsichtsbehörden,

daher:

- rechtzeitige Kontaktaufnahme mit der zuständigen lokalen Aufsichtsbehörde
- vollständige Erörterung der gesamten Herstellung, räumlichen Bedingungen, Freigabeverfahren, Verantwortlichkeiten, Dokumentation etc., um Rückfragen der Behörde oder Unstimmigkeiten während einer Inspektion zuvor zu kommen

zentrale Koordinierungsstelle der Länder im Arzneimittelbereich:

- [Zentralstelle der Länder für den Gesundheitsschutz \(ZLG\)](#)
- hier die [Expertenfachgruppe \(EFG\) 12 „Radiopharmaka“](#):
[Zusammenschluß der GMP-Inspektoren der Bundesländer](#)

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten



ZLG Arzneimittel Medizinprodukte

Sie sind nicht angemeldet.
Anmelden



- ZLG**
 - Beirat
 - Staatsvertrag
 - Dokumente
- Arzneimittel**
 - Deutschland
 - Europa
 - International
 - Service
- Medizinprodukte**
 - Laboratorien
 - Benennung von Zertifizierungsstellen
 - Koordinierung
 - Konformitätsbewertungsstellen für Drittstaaten
 - Gremien
 - Dokumente

Startseite



AKTUELLES

- > 15.07.2019 | EU-US MRA
- Anerkennung aller 28 EU-Mitgliedstaaten abgeschlossen
- > 15.07.2019 | ATMP-Workshop am 12. November 2019 in Potsdam
- > 02.07.2019 | MRA EU-USA - FDA erkennt Deutschland am 26. Juni 2019 an
- > weitere Meldungen

KARRIERE - STELLENANGEBOTE

- Sachbearbeitung - Abteilung Arzneimittel
- > Stellenausschreibung
- > Bewerberbogen

STELLEN/ LABORATORIEN

- > Laboratorien
- > Benannte Stellen
- > Zertifizierungsstellen
- > Konformitätsbewertungsstellen

DOKUMENTE

Antworten und Beschlüsse des Erfahrungsaustauschkreises der nach dem Medizinproduktegesetz benannten Stellen (EK: Med)

<https://www.zlg.de/>



Sie sind nicht angemeldet.

[Anmelden](#)



ZLG

Startseite > Arzneimittel > Deutschland > Ländergremien > Expertenfachgruppen > EFG 12 - Kurzportrait

Arzneimittel

- Deutschland
 - Qualitätssystem
 - Glossar
 - Länderbehörden
- ▼ Ländergremien
 - Internethandel und -werbung
 - Jahresberichte
- Europa
- International
- Service

Medizinprodukte

EFG 12 - Radiopharmaka

Kurzportrait:

Die Anforderungen an die Herstellung radioaktiver Arzneimittel weichen teilweise von denen ab, die an die Herstellung anderer Arzneimittel gestellt werden. Wesentliche Gründe hierfür stellen sowohl die physikalisch bedingte Kurzlebigkeit der Arzneimittel als auch die berechtigten Belange des Strahlenschutzes dar. Das Inverkehrbringen radioaktiver Arzneimittel ist gem. § 7 AMG ebenfalls größeren Beschränkungen unterworfen.

Grundlegende Aufgabe der EFG 12 ist es, Verfahrensweisungen des Kapitels 7 des Qualitätssicherungshandbuchs zu erarbeiten sowie Stellungnahmen zu Anfragen abzugeben, die im Zusammenhang mit der Herstellung und dem Inverkehrbringen radioaktiver Arzneimittel stehen. Die EFG 12 steht damit in enger Wechselbeziehung zur EFG 02, aus der die EFG 12 auch hervorgegangen ist.

Die EFG 12 wurde mit Beschluss der Arbeitsgruppe AATB vom Februar 2009 neu gebildet und setzt sich aus Vertreter/innen der Länderbehörden sowie des BfArM zusammen.

Es ist beabsichtigt, regelmäßig zu aktuellen Themen aus dem Aufgabengebiet Fortbildungsveranstaltungen anzubieten.

(Rico Schulze)

> [Anmeldung erforderlich für den internen Bereich](#)

Leitung der Expertenfachgruppe

Frau Dr. Michaela Karmann

Regierung von Oberbayern
Maximilianstraße 39
80538 München

Telefon +49-89-2176-2196
Telefax +49-89-2176-2406
E-Mail > [michaela.karmann\(at\)reg-ob.bayern.de](mailto:michaela.karmann(at)reg-ob.bayern.de)

Kontakt:

E-Mail > [EFG12\(at\)zlg.nrw.de](mailto:EFG12(at)zlg.nrw.de)

<https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/laendergremien/expertenfachgruppen/efg-12-kurzportrait/>

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten



ZLG **Arzneimittel** Medizinprodukte

Sie sind nicht angemeldet.
[Anmelden](#)



ZLG

Startseite > Arzneimittel > Service > Dokumente

- Arzneimittel**
- Deutschland
- Europa
- International
- Service
- Termine
- Rechtliches
- > Dokumente
- Wir über uns

Medizinprodukte

Dokumente Arzneimittel

► Definitionen und Abkürzungen

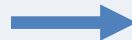
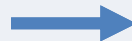
Dokument	Status	Datum	Download
Glossar für die Arzneimittelüberwachung	öffentlich		interner Link

► Fragen-und-Antworten-Papiere

Dokument	Status	Datum	Download
Fragen-und-Antworten-Papier zum Betreiben eines Großhandels mit Arzneimitteln	öffentlich	03/2015	> PDF
Fragen-und-Antworten-Papier zur Überwachung der Herstellung von bestandsspezifischen Impfstoffen	öffentlich	01/2018	> PDF
Fragen-und-Antworten-Papier zur elektronischen Dokumentation in der Apotheke	öffentlich	04/2016	> PDF
Fragen-und-Antworten-Papier: Pflichten und behördliche Überwachung von pharmazeutischen Unternehmern	öffentlich	09/2010	> PDF

► Auslegungshilfen

Dokument	Status	Datum	Download
Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) <i>(beschlossen durch die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen AG AATB)</i>	öffentlich	07/2018	> PDF
Anlage 1 zur Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln: Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen am Beispiel einer Rekonstitution eines klinischen Prüfpräparates oder Mischinfusion	öffentlich	02/2018	> DOC



<https://www.zlg.de/arzneimittel/service/dokumente/>

Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln aus Arzneimittel-Vormischungen nach § 13 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes

Veröffentlichung der ZLG von 07/2018

Auslegungshilfe

für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)








Dieses Dokument richtet sich an die pharmazeutischen Überwachungskräfte der Länder und beschreibt die Auslegung der anerkannten pharmazeutischen Regeln gemäß § 55 Abs. 8 AMG wie sie von ärztlichen oder andere zur Heilkunde befugten Personen (im Folgenden Arzt/Heilpraktiker genannt) bei der Herstellung von Arzneimitteln zu beachten sind. Insoweit gibt dieses Dokument auch den Ärzten und Heilpraktikern Handlungshilfestellung.

Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zu Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

Jeder Arzt/Heilpraktiker soll auf der Grundlage einer schriftlichen Risikobewertung (siehe Kapitel 2) unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben (siehe Kapitel 1) die für die individuelle Herstellung einschließlich deren Umgebungsbedingungen angemessenen Bedingungen zur Qualitätssicherung (siehe Kapitel 3) festlegen, anwenden und darüber die erforderlichen Nachweise führen.

Inhalt der Auslegungshilfe I

insgesamt 35 Seiten

1. Arzneimittelrechtlicher Rahmen
 - 1.1. Grundsätze
 - 1.2. Gesetzliche Vorgaben
 - 1.3. Einschlägige Regelwerke
-  2. Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia
 - 2.1. Risikobewertung
 - 2.2. Maßnahmen zur Risikominimierung
-  3. Anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung von Parenteralia
 - 3.1. Grundsätze der Sicherung der Qualität
 -  3.2. Personal und Schulung
 -  3.3. Personalhygiene und Bekleidungsanforderungen
 -  3.4. Räume und Einrichtungen
 -  3.5. Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring
 - 3.6. Anforderungen an Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen
 -  3.7. Anforderungen an die Dokumentation
 - 3.7.1. Allgemeine Anforderungen
 - 3.7.2. Systembezogene Dokumentation
 - 3.7.3. Dokumentation der patientenindividuellen Herstellung und Prüfung
 - 3.8. Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel
 - 3.8.1. Allgemeine Vorgaben
 - 3.8.2. Besondere Anforderungen an Wirkstoffe
 - 3.8.3. Anforderungen an Wasser
 - 3.8.4. Verwendung von Blut und Blutprodukten

Inhalt der Auslegungshilfe II

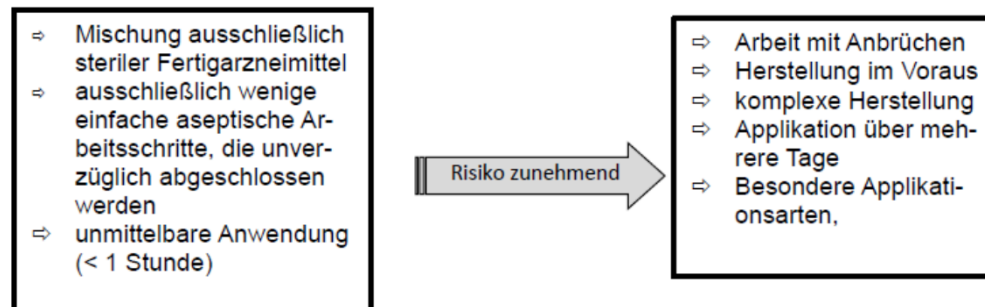
insgesamt 35 Seiten

- 3.8. Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel
 - 3.8.1. Allgemeine Vorgaben
 - 3.8.2. Besondere Anforderungen an Wirkstoffe
 - 3.8.3. Anforderungen an Wasser
 - 3.8.4. Verwendung von Blut und Blutprodukten
 - 3.8.5. Hilfsstoffe
 - 3.8.6. Primärpackmittel
 - 3.8.7. Zugelassene Fertigarzneimittel als Ausgangsstoffe
- 3.9. Herstellungsprozess und Qualitätsprüfung der Parenteralia
 - 3.9.1. Besonderheit bei der Prozessvalidierung von Parenteralia
 - 3.9.2. Anforderungen an die Prüfung der hergestellten Arzneimittel
 - 3.9.3. Anforderungen an die Kennzeichnung
- 3.10. Anforderungen an die Lagerung / Stabilität
- 4. Hinweise für ausgewählte Anwendungsfälle
 - 4.1. Rekonstitution von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen
 - 4.2. Herstellung von Mischinfusionen
- 5. Anforderungen, wenn das Arzneimittel nicht in Gesundheitseinrichtungen hergestellt wird
- 6. Glossar
- 7. Literaturhinweise

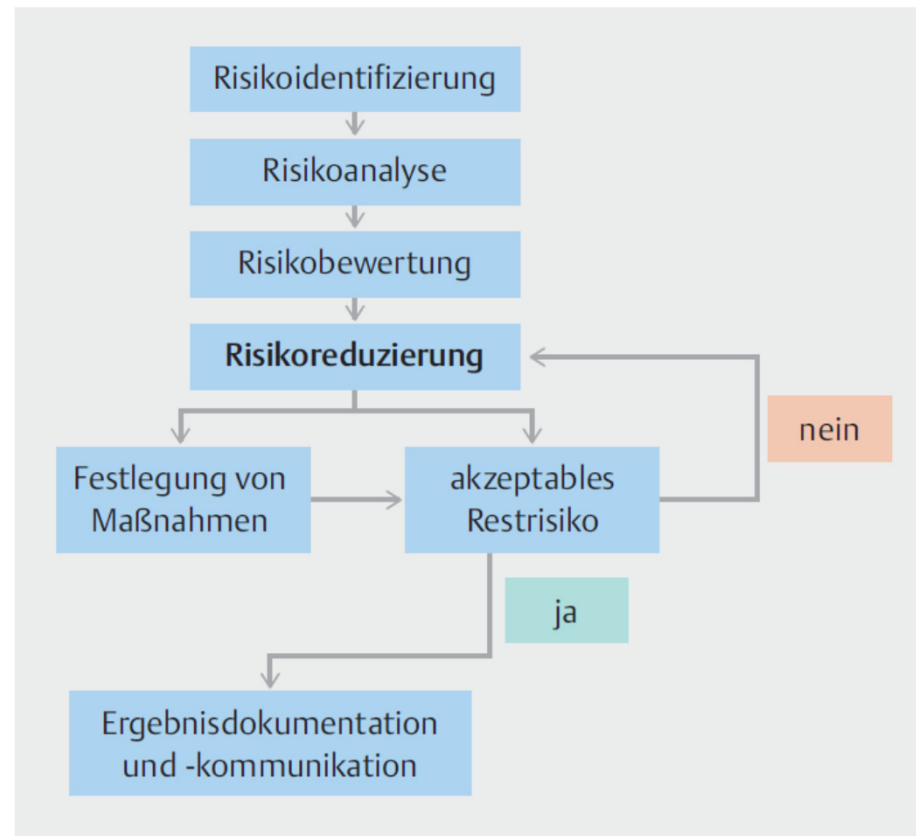
Pkt. 2.: Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia

Jede Herstellung eines Arzneimittels beinhaltet ein eigenes Risiko. Die Maßnahmen zu Risikominimierung sind daher nicht pauschal festlegbar. Eine schriftliche Risikobewertung wird erwartet, wobei diese nicht einzelfallbezogen sein muss. Folgende 4 Grundsatzfragen sind häufig hilfreich, das Risiko eindeutig zu benennen:

- Welche Fehler können auftreten?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass solche Fehler auftreten?
- Welche Maßnahmen zur frühzeitigen Entdeckung von Fehlern bestehen (Kontrollstrategien)?
- Was sind die Folgen für den Patienten (Schweregrad)?



Ablaufplan einer Risikobetrachtung:



Pkt. 2.1.: Risikobewertung

Risikoklassen bei der Herstellung mit Beispielen von Parenteralia:

Risikoklasse	Beispiele
Niedrig	Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln mit bekannter Kompatibilität unmittelbar vor der Anwendung (< 1 h) und Applikation ausschließlich i.m., s.c. oder i.v. als Injektion oder Kurzzeitinfusion
Mittel	Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln mit bekannter Kompatibilität bei hoher Patientenvulnerabilität (z.B. Intensivstation, Neonatologie, Pädiatrie, Onkologie), unmittelbar vor der Anwendung und Applikation intravasal
Hoch	<ul style="list-style-type: none">• Komplexer Herstellungsvorgang• CMR¹-Zubereitungen• TPN-Zubereitungen• Besondere Applikationsformen wie z.B. intrathekal, peridural, intravitreal• Infusionen, bei denen zwischen Herstellung und Anwendung mehr als eine Stunde liegt• Herstellung im Voraus im Rahmen eines individuellen Therapieplans• Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich Fertigarzneimittel oder die unsteril sind

Anlage 1 zur Auslegungshilfe:

Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen

Checkliste zur Identifizierung, Bewertung und Reduzierung von Risiken bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Krankenhäusern und Arztpraxen
Bereich:

Arzneimittel:	Bewertung überprüft durch:	Datum:	Bestätigung/Freigabe:
Risiken, die die Qualität von Parenteralia beeinflussen können	Bewertung	Mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung bei 'ja'-Antworten	Maßnahmen geeignet?
1. Handelt es sich um eine komplizierte Zubereitung ? - mehr als 3 aseptische Konnektierungen erforderlich? - die Rekonstitution des klin. Prüfpräparates enthält eine komplizierte Technik, z.B. Transfer von Spritze zu Spritze, Filtration.	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> Nutzung von geeignetem Zubehör zur Sicherstellung geschlossener Systeme bei der Zubereitung <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2. Ist das Produkt anfällig für mikrobielles Wachstum ? z.B. Propofol, TPN	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> sofortige Anwendung und Reduzierung der Infusionsdauer <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
3. Müssen Teilmengen oder mehrere Behältnisse eingesetzt werden? z.B.: 5 ml aus einem 10ml Vial oder vier 5 ml Ampullen für eine Dosis.	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Optimale Konzentration / Stärke / Form / Behältnisgröße des Arzneimittels wird eingesetzt? <input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich und Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
4. Enthält die Zubereitung Prozessschritte mit direktem Kontakt des Produktes mit der Umgebungsluft? z.B. durch Einsatz von Ampullen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Umstellung auf Vials und geeigneter Systeme bei der Zubereitung, die die Gefahr der mikrobiellen Kontamination minimieren. <input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
*			

<p>5. Werden mehrere Fertigarzneimittel gemischt? - Ist die Zubereitung in der Packungsbeilage nicht beschrieben? - Fehlen Informationen über Inkompatibilitäten?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Genehmigte Protokolle für off-label-use des Arzneimittels <input type="checkbox"/> Bereitstellung zusätzlicher Anleitungen für Arzneimittel mit höheren Risiken <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>6. Wird das zubereitete Arzneimittel zwischengelagert / nicht sofort angewandt?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Erweiterte Maßnahmen des Produktschutzes z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> Vordruckte Etiketten unter Angabe des Patientennamens und der Dosierung <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>7. Wird bei der Zubereitung ein konzentriertes Arzneimittel eingesetzt?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Optimale Konzentration / Stärke / Form / Behältnisgröße des Arzneimittels wird eingesetzt <input type="checkbox"/> Wechsel zu Applikations- oder anwendungsfertigen Zubereitungen möglich <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>8. Ist für die Zubereitung eine komplizierte Berechnung erforderlich? - Berechnung mit mehr als einem Zubereitungsschritt (z.B. Serie von Verdünnungen); - Umrechnungen der Dosiereinheit erforderlich (z.B. mg in mmol, % in mg); - Komplizierte Brüche oder Dezimalstellen? - Müssen Korrekturwerte beachtet werden?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person und / oder geeigneter Software zur Dosiskontrolle <input type="checkbox"/> Bereitstellung von Hilfsmitteln zur korrekten Dosisermittlung <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>9. Gibt es ein besonderes therapeutisches oder pharmakologisches Risiko? z.B. <i>Insulin, Opiate.</i></p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Etablierung einer doppelten Kontrolle durch eine zweite Person <input type="checkbox"/> Bereitstellung von Hilfsmitteln zur korrekten Dosisermittlung <input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>10. Wirkstoffe mit geringer Stabilität, die spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Zubereitung benötigen wie z.B. monoklonale Antikörper?</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)</p>	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>

11. Handelt es sich bei der Dosisform, die zubereitet werden muss, um ein Pulver, Lyophilisat, eine Suspension oder Emulsion?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Detailvorschrift zur Herstellung erstellt <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Risiken für Kreuzkontamination / Mitarbeitergefährdung mit hochtoxischen Substanzen			
12. Ist das Produkt zytotoxisch oder anderweitig gefährlich ?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Erweiterte Schutzmaßnahmen, z.B. Isolator oder Sicherheitswerkbank in Reinraumbereich <input type="checkbox"/> Sonstige Maßnahmen (siehe unten)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Sonstige Maßnahmen zur Risikominimierung:

Produkt für die Zubereitung im Bereich geeignet JA / NEIN

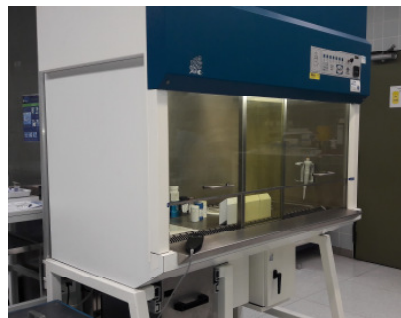
ggf. ergänzende Begründung der Entscheidung:

Datum, Unterschrift der verantwortlichen Person (Arzt/Heilpraktiker)

Pkt. 2.2.: Maßnahmen zur Risikominimierung I

Bei der Herstellung von Parenteralia können die Risiken einer mikrobiellen Kontamination, eines Herstellungsfehlers oder einer Fehldosierung z.B. durch folgende Maßnahmen reduziert werden:

- Optimierung der organisatorischen Abläufe, die eine Herstellung unmittelbar vor Anwendung ermöglichen
- Einführung eines separaten Bereichs zur AM-Zubereitung:
 - Herstellung in einem definierten Arbeitsbereich
 - Herstellung in einem Reinraum



Pkt. 2.2.: Maßnahmen zur Risikominimierung II

- Wenn Assistenzpersonal eingesetzt wird, gut verständliche Vorgaben zur Herstellung
- Intensive und regelmäßige Schulung des Assistenzpersonals
- Angemessene Vorgaben zur Bekleidung und Hygiene
- Erstellung eines Hygieneplans für die Ausrüstung, Räumlichkeiten
- ...
- Überprüfung von Berechnungen durch eine zweite Person (4-Augen-Prinzip) und / oder einer geeigneten Software
- Begrenzung der Anwendungsdauer
- Festlegung patientenbezogener Kennzeichnung, z.B. mit Unterstützung durch Etiketten, um Irrtümer zu vermeiden

Pkt. 3.: Anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung von Parenteralia

Pkt. 3.1.: Grundsätze der Sicherung der Qualität

- Schulung des assistierenden Personals
- Zuständigkeiten und Kompetenzen
- Eignung Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Methoden- und Prozeßvalidierung
- Festlegung und Kontrolle der Hygienebedingungen
- Hygieneplan
- Herstellungsanweisungen
- Herstellungsprotokolle
- Qualitätskontrolle: Prüfparameter und Akzeptanzkriterien
- Stabilität bei Lagerung
- Erfassung von Mängeln und deren Bewertung

Pkt. 3.2.: Personal und Schulung

Der **herstellende Arzt** ist für die Qualität der von ihm zubereiteten Arzneimittel **verantwortlich** und soll über **ausreichende Kenntnisse** über die Herstellung der jeweiligen Arzneimittel verfügen. Darüber besteht eine **Nachweispflicht**.

- Kenntnisse und Schulungen rund um die Herstellung
- Hygieneanweisungen und –maßnahmen
- regelmäßige Fort- und Weiterbildungen
- Dokumentation der Schulungen
- Überprüfung des Schulungserfolgs



Pkt. 3.3.: Personalhygiene und Bekleidungsanforderungen

- Anweisungen zum Hygieneverhalten
- Anforderungen an die Personalhygiene
- und an die Schutzkleidung
- angemessene Umkleieräume
- Handschuhe sollten regelmäßig gewechselt bzw. desinfiziert werden



Pkt. 3.4.: Räume und Einrichtungen

Auf der Grundlage der Risikobewertung wird die Anforderung an die Reinheit der unmittelbaren Umgebung festgelegt:

- Die Luftreinheit wird über zwei Kenngrößen definiert:
 - Die Belastung mit Partikeln definierter Größe
 - Die Belastung mit luftgetragenen Keimen
 - Definierte biologische Grenzwerte für Oberflächen oder Hände
- auch Ausrüstungsgegenstände müssen regelmäßig gereinigt werden (können) und werden mikrobiologisch überprüft.



Pkt. 3.5.: Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring

Bei der Herstellung von Arzneimitteln der Risikostufe „Niedrig“ wird ein allgemeines Hygiene-Management unter Berücksichtigung der Empfehlungen der KRINKO* für ausreichend bewertet.

Besondere Hygiene-Kontrollen können aber erforderlich sein.



*Kommission für Krankenhaushygiene und Intensivprävention

Pkt. 3.7.: Anforderungen an die Dokumentation (I)

- Eine umfassende Dokumentation umfasst alle Unterlagen und Aufzeichnungen, die im Zusammenhang mit einer Herstellung unter § 13 2b AMG relevant sind.
- Dokumente sollen eindeutig, aktuell, gut lesbar in schriftlicher oder elektronischer Form vorliegen.
- Dokumente, die im Zusammenhang mit einer patientenbezogenen Herstellung erstellt wurden, sind mindestens 10 Jahre nach Abschluss der Behandlung gem. § 630f BGB aufzubewahren.
- Die gesamte Dokumentation ist gem § 64 Abs. 4 AMG auf Verlangen der zuständigen Überwachungsbehörde vorzulegen.
- Es muss eine vollständige Rückverfolgbarkeit gewährleistet sein.

Pkt. 3.7.: Anforderungen an die Dokumentation (II)

- Durch die Protokollierung der Herstellung gem. § 13 (2b) AMG ist zum einen **die vollständige Rückverfolgbarkeit** aller hierzu erforderlichen Prozesse zu gewährleisten sowie eine **eindeutige Zuordnung des Arzneimittels zu einem Patienten** und zu der **für die Herstellung arzneimittelrechtlich verantwortlichen Person** sicherzustellen.

Pkt. 3.9.2.: Anforderungen an die Qualitätskontrolle

- Art und Umfang der schriftlichen festzulegenden QK richtet sich nach der Komplexität und der Risikoklasse der Arzneimittel.
- Die notwendigen Qualitätskontrollen umfassen in der Regel:
 - Überprüfung des Herstellprotokolls
 - Prüfung gem. Ph.Eur. bzw. der Zulassung (Gebrauchsinformation)
 - Überprüfung des regelmäßigen Hygienemonitorings
 - Beurteilung und Bewertung von aufgetretener Abweichungen
- Zu Art und Umfang regelmäßiger QK bzgl. der Radiochemischen Reinheit macht z.B. auch die Richtlinie Strahlenschutz schon entsprechende Vorgaben...

Richtlinie Strahlenschutz: Kap. 6.4 weitergehende Maßnahmen zur Qualitätssicherung

- Radioaktive Arzneimittel, die mit Hilfe ... , hergestellt werden, sind nach den Vorgaben des Herstellers auf Radiochemische Reinheit zu prüfen; ggf. sind die dazu erforderlichen aktuellen Vorgaben vom Hersteller anzufordern.
 - alle verwendeten Kits sind zu überprüfen!
- ... mit Prüfungen in geeigneter Frequenz wird sichergestellt, dass eine ausreichende Markierungsausbeute zuverlässig erreicht wird.
 - je nach Art und Häufigkeit der Anwendung festzulegen!
- ... insbesondere dann, wenn neue oder veränderte Markierungskits oder Radionuklid-Generatoren beim Verwender eingeführt werden oder Probleme aufgetreten sind.
 - häufigere Prüfungen bei Änderungen im Herstellungsprozess!

RStrSch: Weitergehende Maßnahmen zur Qualitätssicherung

- ... die maximale Lagerzeit zwischen Präparation und Applikation am Patienten und längere Standzeiten des Generators müssen hinsichtlich der Auswirkung auf die Markierungsausbeute beurteilt werden können.
 - **Kontrollen nach Präparation und nach einigen Std. Standzeit!**
- Es sind schriftliche Arbeitsanleitungen für die Markierung und die Qualitätskontrollen der Radiopharmaka vorzuhalten und deren Ergebnisse sind zu dokumentieren.
 - **Erstellung von Arbeitsanweisungen für die Labortätigkeit!**
- Qualitätskontrollen von zugelassenen Kit-Radiopharmaka sollten für jede neue angebrochene Kit-Charge und anschließend in geeigneter Frequenz erfolgen.
 - **je nach Art und Häufigkeit der Anwendung festzulegen!**

RStrSch: Weitergehende Maßnahmen zur Qualitätssicherung

- Qualitätskontrollen sind unverzüglich durchzuführen, wenn die klinischen Untersuchungsergebnisse ein Qualitätsproblem vermuten lassen.
 - Aufdecken von Fehlern und deren Beseitigung im Rahmen der QS!
- Im Regelfall soll die vom jeweiligen Hersteller empfohlene Qualitätskontrollmethode verwendet werden. Sofern andere Methoden zur Anwendung kommen, sind diese gegen die vom Hersteller empfohlene Methode zu validieren. Die Unterlagen über diese Gegenvalidierung sind aufzubewahren.
 - Sehr schwer in der Praxis umzusetzen!
 - Unterstützung durch die Hersteller notwendig!

Umsetzung in die Praxis

Folgende organisatorische Maßnahmen sollten deshalb in Praxis/Klinik etabliert werden:

- aktuelle Aufstellung aller verwendeten Kits (Hersteller) und Häufigkeit der Anwendung
- Erstellung von Arbeitsanleitungen (SOP's) für Präparation und Qualitätskontrolle
- eine allg. SOP für den Umgang mit Radiopharmaka (Arbeiten im Labor, Lagerung, Umgang mit Abweichungen)
- Festlegung der durchzuführenden Qualitätskontrollen
- Dokumentation von Herstellung **und** Qualitätskontrolle
- werden andere als vom Hersteller empfohlene QK-Methoden verwendet, so sollte ein Nachweis zur „Gleichwertigkeit der Methoden“ vorliegen

Umsetzung in die Praxis

Generator-Aufstellung und Bedienung

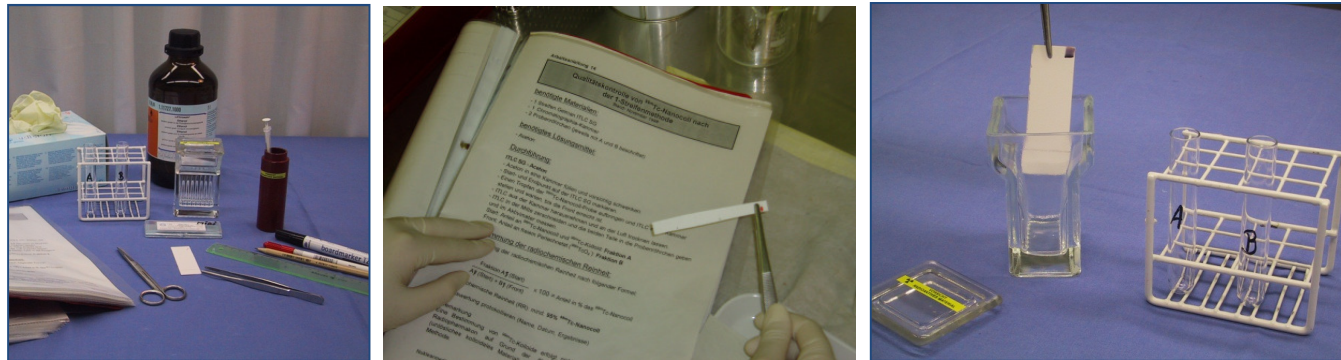
Praxis / Klinik: _____			Formblatt zur Kontrolle auf Molybdändurchbruch				
			Die Aktivitätsanzeige des Eluats im „Bleibehälter Mo-Durchbruch“ darf im ^{99m} Tc-Fenster gemessen 0,04% der Anzeige des ungeschirmten Eluats nicht übersteigen!				
Datum	Generator	Zeit	Messung Eluat (GBq)	Untergrund (MBq)	Messung Eluat mit Bleiabschirmung (MBq)	Verhältnis / Durchbruch <0,04%	Unterschrift

- kann auch als Elutionsbuch dienen, wenn Mo-Durchbruch bei jedem Eluat durchgeführt wird!
- evtl. Erweiterung um die visuelle und Funktionsprüfung

Umsetzung in die Praxis

für jedes Tc-Radiopharmakon ist eine Arbeitsanweisung für die Qualitätskontrolle anzufertigen, aus dieser sollte eindeutig hervorgehen

- wann eine QK durchzuführen ist
- wie die Qualitätskontrolle durchgeführt wird
- wie die Dokumentation erfolgen soll
- wie geht man mit Abweichungen um?



Festlegung der Prüfungsintervalle*

<u>Substanz:</u>	<u>Prüfung:</u>
• Knochenaffine Kits	1x / Monat
• MIBI/Myoview	1x / Monat
• MAG3	1x / Monat
• Nanocoll/MAA	1x / Monat
• Antikörper, HMPAO, DTPA, Tektrotyd, Bridatec, DMSA und weitere Präparate	pro Ansatz

* lt. Empfehlung der ÄS u.a. AEKNO, BLAEK

Und zusätzliche Prüfungen, wie die in der Richtlinie festgelegten Prüfungen bei Chargenwechsel, bei unerwarteten klinischen Untersuchungsergebnissen und bei neu eingeführten oder Kits oder Radionuklidgeneratoren und bei vermehrt auftretenden Problemen.

Festlegung der Prüfungsintervalle

Erstellung von Prüfplänen für die Qualitätskontrolle von Tc-Kits

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Klinikum der Universität München

Campus Großhadern und Campus Innenstadt

Qualitätskontrolle Radiopharmaka Quartal 2/2012 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin - Campus Großhadern

Radiopharmakon	Kontrolle	April								Mai								Juni										
		W 1		W 2		W 3		W 4		W 1		W 2		W 3		W 4		W 1		W 2		W 3		W 4		W 5		
		K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K
DPD	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)				x				x				x					x							x				
DTPA	1 / Monat																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)						x						x											x					
MAG 3	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)		x				x				x				x				x					x					
ECD (Neurolite)	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)						x						x											x					
Tetrofosmin (Myoview)	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)		x								x								x										
MAA	1 / Woche																											
Wiederholungsprüfung (mind. 6h)				x								x										x						
Nanocoll	1 / Woche																											

Dokumentation der Ergebnisse zur Qualitätskontrolle

Dokumentation der Qualitätskontrolle

Betreiber:	Kit:
------------	------

Prüfmethode:	Hersteller:
--------------	-------------

Berechnungsformel:	Referenzwert der radiochemischen Reinheit: Mind. %
--------------------	--

Datum	Kit Ch.-Nr.	Zeitpunkt des Ansatzes	Fraktion A	Fraktion B	Fraktion C	Radiochemische Reinheit	Freigabe / Unterschrift

(Mustervorlage der Ärztlichen Stelle Bayern)

Fazit

- Die Anforderungen an den Betrieb des Nuklidlabors in Klinik/Praxis haben sich dramatisch verändert
- Pharmazeutisches Arbeiten bestimmt zunehmend die Tätigkeit des Arztes und des Assistenzpersonals
- Die Anforderungen sind gestiegen, aber sie sind durchaus realisierbar, gerade bauliche Maßnahmen lassen sich durch eine intelligente Risikobetrachtung vermeiden
- Die Versorgungs-/Patientensicherheit wird erhöht, allerdings verlangt eine regelkonforme Herstellung eine gründliche Vorbereitung
- Die Auslegungshilfe der ZLG ist eine praktikable Hilfe, es werden aber hoffentlich noch einige nuklearmedizinische Besonderheiten berücksichtigt
- Mit den Vorgaben zur Herstellung und QK in der Richtlinie ist man mit den Anforderungen der Pharmaaufsichtsbehörden konform



Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!