

Mikrobiologisches Monitoring - Vorgehen bei Grenzwertüberschreitungen

Ein Auszug aus dem [GMP-BERATER, Kapitel 10 - Hygiene](#)



von Dr. Hanfried Seyfarth



Bei der Herstellung und Abfüllung von sterilen Zubereitungen müssen alle möglichen mikrobiellen Kontaminationsursachen aus der Umgebung beherrscht werden.

Als Kontaminationsquellen kommen vor allem Luft, Oberflächen und Personal in Frage.

Es muss ein Monitoringprogramm erstellt werden, in dem u.a. Grenzwerte, Probenahmestellen, Frequenzen, Methoden und Geräte, sowie Maßnahmen bei Abweichungen geregelt sein müssen. Auf die Auswahl und Überprüfung der Nährmedien sollte großen Wert gelegt werden.

Dies gilt auch für die Herstellung und Abfüllung nichtsteriler Zubereitungen, wobei Grenzwerte und Untersuchungsfrequenzen betriebspezifisch festgelegt werden müssen.

Maßnahmen bei Grenzwertüberschreitungen

Abläufe und Zuständigkeiten im Fall von Grenzwertüberschreitungen sollten detailliert in einer separaten SOP beschrieben werden. In der Monitoring-SOP genügt dann ein Hinweis auf diese SOP.

Treten Grenzwertüberschreitungen auf, genügt es nicht, die Ergebnisse zu protokollieren. Vielmehr ist es erforderlich, die Ursachen der Grenzwertüberschreitung festzustellen, den Einfluss auf die Produktqualität zu beurteilen und darauf basierend über weitere Maßnahmen zu entscheiden. Alle Aktivitäten im Rahmen dieser Untersuchungen sind zu dokumentieren. Zunächst sollte man einen Untersuchungsplan erstellen und nach Abschluss der Untersuchungen einen Untersuchungsbericht.

Untersuchungsplan

Im Rahmen der Untersuchung sollte man Folgendes überprüfen:

- Ergebnisse
- Umfang des Problems
- Einfluss auf die Produkte
- Notwendigkeit von Quarantänemaßnahmen
- Nachfolgeuntersuchungen

Der Überprüfung sollten folgende Aktivitäten folgen:

- Information/Einbeziehung der QS
- Ermittlung der Ursache, z. B. Probenahmefehler
- Festlegung und Durchführung korrigierender und/oder vorbeugender Maßnahmen
- Überprüfung der Effektivität der Maßnahmen (Erfolgskontrolle)

Wichtig ist zunächst die Frage, ob es sich um eine Abweichung in der Produktionshygiene handelt, oder ob möglicherweise ein falsches Laborergebnis vorliegt.

Liegt kein Analysenfehler der Mikrobiologie vor, ist die Frage nach dem Einfluss auf die Produktqualität außerordentlich wichtig. Bei Abweichungen z. B. in der Personalschleuse ist in aller Regel keine Produktrelevanz zu sehen. Sofern es sich um eine für das Produkt relevante Abweichung handelt, sollte das Produkt unter Quarantäne gestellt werden. Bei Produktrelevanz müssen außerdem Untersuchungen durchgeführt werden, um zu klären, ob die Produktqualität tatsächlich beeinträchtigt ist. Im PDA Technical Report 13 (Revised): Fundamentals of an Environmental Monitoring Program (2014) finden wir eine hilfreiche Zusammenstellung von Maßnahmen bei Abweichungen (siehe Tabelle 1). Obwohl diese primär für Sterilbetriebe gedacht sind, kann die Vorgehensweise sinngemäß auch in Betrieben angewendet werden, die nichtsterile Zubereitungen herstellen und abfüllen.

Typische korrigierende Maßnahmen bei Grenzwertüberschreitungen (PDA 2014)	
System	Maßnahmen
Raumluft/HVAC	<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfe den Level der Personalaktivitäten. • Überprüfe die Luftströmungsmuster beziehungsweise führe Rauchstudien durch. • Überprüfe die aseptische Technik des Personals. • Überprüfe Kleidungsvorschriften für den Bereich. • Inspiziere die BelüftungsfILTER auf Beschädigungen und Druckdifferenz über das Filter. • Überprüfe die Raumdesinfektion/Reinigungsprozeduren, Sanitisierungsintervalle und Desinfektionsmittelwirksamkeit. • Kontrolliere die Druckdifferenz des Bereichs, besonders im Hinblick auf die letzte Sanitisierung. • Werte die technische Ausrüstung des Bereichs als mögliche Quelle der Kontamination aus. • Werte die Integrität des Raums aus (zum Beispiel lose Farbe, Risse in der Decke, Wänden und Boden). • Überprüfe das Risiko für das Produkt.
Oberflächen	<ul style="list-style-type: none"> • Führe eine Untersuchung der möglichen Ursache der Kontamination durch. • Werte die Sanitisierung/Desinfektionspraxis aus. • Überprüfe die Reinigungsberichte. • Überprüfe mögliche Unregelmäßigkeiten während der Herstellung. • Untersuche den Bereich während der Benutzung. • Weise nach, dass die Kontrollen nicht störend waren. • Überprüfe das Risiko des Produktkontakts. • Bestimme die Empfindlichkeit der Isolate gegen die benutzten Desinfektionsmittel. • Überprüfe die Isolate hinsichtlich des Vorkommens in anderen Tests.

Personen (Kleidung und Handschuhe)	<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfe einen möglichen Einfluss der Person auf das Produkt. • Untersuche die Bereiche während des Gebrauchs. • Überprüfe die Sterilitätstestdaten. • Überprüfe die anderen Monitoringergebnisse für den Bereich. • Überprüfe die Zubereitung und das Verfallsdatum für die auf den Handschuhen benutzten Desinfektionsmittel. • Identifiziere alle morphologisch einheitlichen Isolate (humanen Ursprungs vs. Umgebungsursprung). • Werte das Training der Person aus. • Interviewe das Personal über potenzielle Ursachen. • Wiederhole das Training/die Qualifizierung der Person.
---------------------------------------	---

Tabelle 1: Maßnahmen bei Grenzwertüberschreitungen (PDA 2014)

Sinnvoll ist es, eine Checkliste für die Fehlerursachenermittlung zu erstellen, wie es Gingsbury (Gingsbury, K., Environmental Monitoring Investigations in: Moldenhauer J. (Hrsg.) Environmental Monitoring – A Comprehensive Handbook, Vol. 2, S. 137–154, PDA Bethesda, Davis Healthcare International Publishing River Grove (2005)) vorschlägt, um möglichst keine Punkte bei der Abarbeitung zu vergessen.

Gegebenenfalls sind Zusatzuntersuchungen durchzuführen, um die Herkunft der Keime herauszufinden. Bei Überschreitung des Aktionslevels sollte man die Keime auf jeden Fall identifizieren. Häufig erhält man dadurch Hinweise auf die Herkunft der Organismen. Nach Abschluss der korrigierenden Maßnahmen sollte durch entsprechende Untersuchungen gezeigt werden, dass sie erfolgreich waren und der Bereich beziehungsweise Prozess wieder unter Kontrolle ist.

Untersuchungsbericht

Nach Abschluss der Untersuchungen muss ein Untersuchungsbericht erstellt werden, in dem Folgendes dokumentiert wird:

- durchgeführte Untersuchungen und deren Ergebnisse
- Ursache für die Grenzwertüberschreitung
- Maßnahmen
- Review durch Management
- Information und ggf. Nachschulung des betroffenen Personals
- ggf. vorbeugende Maßnahmen

Autor:

Dr. Hanfried Seyfarth

Mikrobiologe

E-Mail: seyfarth-bc@t-online.de

Dieser Text ist ein Auszug aus dem [GMP-BERATER](#), Kapitel 10 - Hygiene.



Das weltweit größte Standardwerk für Qualitätsmanagement in der Pharmaindustrie:

Ihre Vorteile auf einen Blick:

- Das Wichtigste zu jedem Thema, kompakt und anschaulich
- Zahlreiche Beispiele und Lösungsvorschläge - direkt umsetzbar
- Über 700 Checklisten, Formblätter und Muster-SOPs
- Anschauliche Grafiken, Skizzen und Tabellen in Farbe
- Internationale Regelwerke im englischen Original mit deutscher Übersetzung
- Immer auf dem neuesten Stand:
➔ Nutzen Sie den praktischen Aktualisierungsservice (mehr unter dem Reiter [Updates](#))

Jetzt bestellen:

<https://www.gmp-verlag.de/de/gmp-berater-deutsch/gmp-berater-online-personen-lizenz.html>