

Ideales Reinigungs- und Desinfektionsregime unter Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften

Strategie zur Festlegung

Walid El Azab

STERIS Life Science, Brüssel, Belgien

Ist die Rotation von mehr als einem Desinfektionsmittel zusammen mit einem sporiziden Mittel für die cGMP-Compliance zwingend erforderlich? Der Beitrag zeigt und analysiert die Vorschriften in Bezug auf die Kontaminationskontrolle. Zudem werden der Prozess der Auswahl und die Verwendung eines oder mehrerer Desinfektionsmittel diskutiert sowie die Häufigkeit der Anwendung und Rotation dieser mit einem Sporizid. Abschließend wird die Wichtigkeit der periodischen Überprüfung mikrobiologischer Daten und Audit-Praktiken bekräftigt, um die Wirksamkeit des Reinigungs- und Desinfektionsprogramms sowie die Wahl der Desinfektionsmittelrotation und -frequenz zu bestätigen.

Einführung

In der (Bio)pharmazeutika und Medizinprodukte herstellenden Industrie sind Reinigung und Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination kritische Schwerpunktbereiche. Robuste Reinigungs- und Desinfektionsprogramme sind erforderlich, um Verfälschungen, Kreuzkontaminationen bzw. eine mikrobiologische Verunreinigung der Produkte zu verhindern. Folglich sollten die Auswahl und Anzahl der verwendeten Desinfektionsmittel, die Häufigkeit ihrer Anwendung und die Rotation von (einem oder mehreren) Desinfektionsmitteln zusammen mit einem sporiziden Mittel durch eine formale mikrobiologische Risikoanalyse (MRA) wissenschaftlich be-

gründet sein. Die MRA sowie das ausgewählte Reinigungs- und Desinfektionsprogramm sollten von einer regelmäßigen Überprüfung der einschlägigen Daten aus dem Umgebungsmonitoring (EM) und dem regelmäßigen Auditieren der Reinigungs- und Desinfektionsprogramme unterstützt werden.

Unzureichende Reinigungs- und Desinfektionsprogramme stellen ein signifikantes Risiko für die Patientensicherheit dar und verursachen finanzielle Verluste des Unternehmens und Produktrückrufe [1–7]. Normalerweise ist eine wiederkehrende mikrobiologische Kontamination das Ergebnis unzureichender Reinigungs- und Desinfektionsverfahren verbunden mit einer wirkungslosen Untersuchung der Grundursachen. Zu den

10 am häufigsten beanstandeten Mängeln bei der FDA zählen seit 2012 die Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination und die Untersuchung der Grundursachen (root-cause investigation) (CFR211.113 a und b sowie CFR211.192) [6]. Basierend auf den kürzlich von der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) des Vereinigten Königreichs festgestellten Mängeln sowie den Non-Compliance-Berichten der europäischen Inspektoren ist die Situation in Europa die gleiche [7–9].

Dieser Beitrag soll erstens die unterschiedlichen regulatorischen Anforderungen und Leitlinien zur Desinfektionsmittel-Rotation vorstellen. Zweitens wird versucht, die folgende Frage zu beantworten: „Ist die Rotation von mehr als einem Desinfektionsmittel zusammen mit einem sporiziden Mittel für die Einhaltung mit den cGMP-Regeln verpflichtend?“ Um diese Frage vollständig beantworten zu können, wird das Verfahren zur Festlegung der Anzahl der Desinfektionsmittel (eins oder mehrere) erörtert. Schließlich wird die Bedeutung einer regelmäßigen Überprüfung der mikrobiologischen Daten und der Verfahren für die Durchführung von Audits bekräftigt, um die Wirksamkeit des Reinigungs- und Desinfektionsprogramms einschließlich der

Desinfektionsmittel-Rotation und der Entscheidung hinsichtlich der Häufigkeit zu bestätigen.

Regulatorische Anforderungen und Leitlinien zur Desinfektionsmittel-Rotation

Es gibt die folgenden regulatorischen Empfehlungen zur Rotation von Desinfektionsmitteln:

1. Japan (JP) Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing (2006):
 - a) „Das Programm sollte Verfahren für das Screening und die Klassifizierung bakterieller Isolate in jeder Herstellungsumgebung enthalten.“
 - b) „Reinigungs- und Desinfektionsmittel sollten vor ihrer Verwendung auf ihre Geeignetheit und Zuverlässigkeit bei der Beseitigung von Kontaminanten validiert werden. Ihre Wirksamkeit bei der Reinigung und Desinfektion sollte basierend auf der Art und Anzahl der Mikroorganismen bewertet und bestätigt werden, die beim regelmäßigen Umgebungsmonitoring charakterisiert wurden.“
 - c) „Wenn ausgewählte Desinfektionsmittel möglicherweise eine geringere Wirksamkeit gegen aus der Umgebung isolierte Mikroorganismen haben, sollte die Wirksamkeit erneut bewertet werden. Gegebenenfalls sollte das Desinfektionsmittel ersetzt oder eine wechselnde Nutzung verschiedener Desinfektionsmittel in Erwägung gezogen und umgesetzt werden.“
 - d) „Wenn die Daten aus der Umgebungsüberwachung auf das Vorliegen von sporenbildenden Bakterien oder Pilzen hinweisen oder dieses vermuten lassen, sollten für die Desinfektion geeignete Sporizide oder Fungizide ausgewählt werden.“
2. United States Food and Drug Administration (US FDA) guidance on aseptic manufacturing (2004):

- a) „Routinemäßig verwendete Desinfektionsmittel sollten gegen die im aseptischen Betrieb normalerweise gefundene mikrobielle Flora vegetativer Bakterien wirksam sein.“
 - b) „Daher soll in einem richtig konzipierten Desinfektionsprogramm auch ein sporizides Desinfektionsmittel zum Einsatz kommen, das in schriftlich festgelegten Zeitabständen routinemäßig eingesetzt wird, und zusätzlich, wenn Daten des Umgebungsmonitoring auf das Vorkommen von Sporenbildern schließen lassen.“
 - c) „Wenn erforderlich, können im Zusammenhang mit unerwünschten Trends isolierte Mikroorganismen auf ihre Empfindlichkeit gegenüber dem Desinfektionsmittel, das im betroffenen Reinraum verwendet wird, untersucht werden.“
3. Brazil-National-Health-Surveillance-Agency(ANVISA)-Beschluss – RDC Nr. 17 (2010):
 - a) „Artikel 315. Die Betriebshygiene in reinen Bereichen ist insbesondere bei der Herstellung von sterilen Produkten wichtig. § 1 Diese Bereiche sollten nach einem speziellen, von der Qualitätssicherung genehmigten Programm häufig gereinigt und desinfiziert werden. § 2 Die Bereiche sollten regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten resistenter Mikroorganismen festzustellen.“
 2. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) EudraLex Anhang 1 (2008):
 - a) „61. Die Betriebshygiene in reinen Bereichen ist besonders wichtig. Diese sollten gründlich nach einem schriftlich festgelegten Programm gereinigt werden. Wenn Desinfektionsmittel verwendet werden, sollten mehrere Typen eingesetzt werden. Es sollten regelmäßige mikrobiologische Kontrollen erfolgen, um die Entwicklung resistenter Stämme aufzudecken.“

Die Anforderungen des Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) – PE-009-13-Anhänge (2017) – ähneln in Bezug auf die Desinfektionsmittel-Rotation den Anforderungen aus EudraLex Anhang 1 (2008).

Hier ist anzumerken, dass der Leser basierend auf diesen Auszügen im Hinblick auf die Definition der Rotation verwirrt sein kann. Ist es ein Desinfektionsmittel, das abwechselnd mit einem zweiten Desinfektionsmittel verwendet wird? Oder handelt es sich um ein oder mehrere Desinfektionsmittel mit einem sporiziden Mittel? Es wurden bereits verschiedene Artikel veröffentlicht, in denen Rotation definiert wird [10–13]. Einige Nichtregierungsorganisationen haben Empfehlungen zur Gestaltung der Reinigungs- und Desinfektionsprogramme und der Rotation der Desinfektionsmittel veröffentlicht [14–16]. Die Bedeutung der Rotation sollte in den Reinigungs- und Desinfektionsverfahren angemessen definiert sein.

Allgemeine Kapitel aus den Arzneibüchern oder technische Dokumente von Nichtregierungsorganisationen sind keine verbindlichen Anforderungen. Diese Informationen könnten jedoch Empfehlungen enthalten, die Unternehmen helfen sollten, die cGMP-Regeln einzuhalten:

1. United States Pharmacopeia (USP) <1072>:
 - a) „Die Rotation eines wirksamen Desinfektionsmittels mit einem Sporizid wird angeregt. Es ist vernünftig, die tägliche Anwendung eines bakteriziden Desinfektionsmittels mit der wöchentlichen (oder monatlichen) Anwendung eines sporiziden Mittels zu ergänzen.“
 - b) „Andere Rotationssysteme für Desinfektionsmittel können auf der Grundlage einer Überprüfung der beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten unterstützt werden.“
 - c) „[...] es kann in regelmäßigen Abständen ein Test durchge-

führt werden, bei dem die beim Umgebungsmonitoring am häufigsten isolierten Mikroorganismen den in dem Desinfektionsprogramm genutzten Mitteln in der verwendeten Verdünnung ausgesetzt werden, um die Empfindlichkeit dieser Mikroorganismen gegenüber den Mitteln zu bestätigen, da es bezüglich der abtötenden Wirkung von Desinfektionsmitteln deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Arten von Mikroorganismen gibt.“

2. Parenteral Drug Association (PDA) Technical Report (TR) 70:
- a) *„Heutzutage verwenden die meisten Unternehmen ein System, bei dem zwischen einem Desinfektionsmittel und einem Sporizid abgewechselt wird, um das Ausmaß der mikrobiologische Grundbelastung wirkungsvoller zu reduzieren.“*
 - b) *„Alle Rotationssysteme sollten anhand einer Raumklassifizierung, den Daten aus dem Umgebungsmonitoring und/oder einer Risikobewertung bewertet werden.“*

Die regulatorischen Vorgaben stimmen darin überein, dass ein routinemäßig eingesetztes Desinfektionsmittel gegenüber der Flora vegetativer Bakterien wirksam sein muss, die in den Räumlichkeiten oder in Isolaten vorgefunden wird. Die Wirksamkeit der Desinfektionsmittel und der Sporizide muss anhand einer Validierung der Desinfektionsmittel (Laboruntersuchungen wie Suspension und Coupon Testing und In-Situ-Tests) nachgewiesen und durch Umgebungsmonitoring und Trenddarstellung der Daten im Laufe der Zeit bestätigt werden. Schließlich sollte das Programm für das Umgebungsmonitoring so ausgearbeitet sein, dass es die am häufigsten auftretenden Isolate von Mikroorganismen sowie Worst-Case-Mikroorganismen (z. B. Sporen oder Pilze) oder „resistente“ Stämme/Mikroorganismen aufdeckt. Für (Bio)Pharmazeutika und Medizin-

produkte herstellende Unternehmen wird die in der USP genutzte Terminologie „häufigstes Isolat“ als genauer angesehen als der Begriff „resistente Mikroorganismen“. Wenn die Daten aus dem Umgebungsmonitoring das Vorliegen sporenbildender Organismen zeigen, wird die Verwendung eines sporiziden Mittels erwartet. Es wird darauf hingewiesen, dass diese letztgenannte Forderung nicht in dem 2008 überarbeiteten Anhang I des EU-GMP-Leitfadens aufgeführt ist. Der Autor ist jedoch der Ansicht, dass diese in der nächsten Revision des Anhang I niedergelegt werden sollte, um den Anhang mit den anderen regulatorischen Empfehlungen in Einklang zu bringen.

Und schließlich unterscheiden sich die regulatorischen Vorgaben hinsichtlich der Zahl der Desinfektionsmittel, die in Verbindung mit einem sporiziden Mittel benötigt werden (Desinfektionsmittel-Rotation). In den Leitlinien der USA FDA, JP und ANVISA wird jedoch erwartet, dass der Hersteller die Anzahl der Desinfektionsmittel und die Rotation basierend auf einer Überprüfung der Daten aus dem Umgebungsmonitoring begründet. Im EU-GMP-Leitfaden wird dagegen gefordert, dass zumindest mehrere Typen eingesetzt werden, wenn Desinfektionsmittel verwendet werden [15, 22]. Ist das angesichts des Grundsatzes des Qualitäts-Risiko-Managements, der in den verschiedenen kürzlich erfolgten Revisionen des EU-Leitfadens gefördert wird, nicht paradox? Das Reinigungs- und Desinfektionsprogramm sollte als Teil des Lebenszyklusansatzes des Umgebungsmonitoringprogramms gesehen werden. Folglich sollte die Anzahl der Desinfektionsmittel, die gemeinsam mit einem sporiziden Mittel verwendet werden, durch eine formale mikrobiologische Risikoanalyse, eine regelmäßige Überprüfung der Daten aus dem Umgebungsmonitoring und ein regelmäßiges Auditieren des Reinigungs- und Desinfektionsprogramms statt durch willkürliche Vorgaben begründet werden.

Lebenszyklus-Ansatz zur Bestätigung des Desinfektionsmittel-Rotationsprogramms

Es ist unwahrscheinlich, dass die Verwendung von Desinfektionsmitteln zur Bildung von mikrobiologischen Resistenzen führt [13]. Sutton zieht die Schlussfolgerung, dass *„als wahrscheinlichstes Szenarium für die Entwicklung einer resistenten Variante die Exposition einer extrem großen Zahl an Zellen (mehr als 1 000 000 KBE) gegenüber einer geringen Dosis einer toxischen Chemikalie erforderlich ist“* [13]. Solche Umstände sollten in einem typischen Reinraum nicht auftreten. Sutton stellt weiter fest, dass *„sich das Auftreten von Mutanten, die gegenüber den gebräuchlichen Dosen von Desinfektionsmitteln resistent sind, in Reinnräumen nicht gezeigt hat. In der Literatur sind Berichte über die Resistenz gegenüber gebräuchlichen Dosen auf Beschreibungen des Überlebens bestimmter Mikroorganismen in kontaminierten Lösungen beschränkt.“* Folglich muss die desinfizierende Lösung richtig verdünnt, filtriert und gelagert werden, um eine mikrobiologische Kontamination zu vermeiden. Die Stabilität offener Behälter (Haltbarkeit nach Anbruch), die mikrobiologische Grundbelastung oder Sterilität (wenn in Klasse A/B oder ISO5 verwendet) sollten während einer vorher festgelegten Verwendungsdauer überwacht werden, um das Vorliegen einer mikrobiologischen Kontamination auszuschließen [15]. Bis heute gibt es keine belastbaren Daten, die die Resistenz von Mikroorganismen gegenüber diesen Chemikalien zeigen [14].

Die Idee hinter einer Desinfektionsmittel-Rotation ist das Abdecken des breitesten möglichen mikrobiologischen Spektrums. Die Häufigkeit der Rotation des Desinfektionsmittels sollte auf den beim Umgebungsmonitoring im Laufe der Zeit gewonnenen Trendingdaten so-

wie auf dem Wirksamkeitsprofil des Desinfektionsmittels basieren. Auf Grundlage dieser Daten kann die lediglich routinemäßige Anwendung eines Sporizids mit nachgewiesener mikrobiologischer Wirksamkeit gegenüber der Flora in den Räumlichkeiten ohne Rotation erfolgen [14–16]. Da sporizide Mittel jedoch üblicherweise inhärent eine korrosiver Wirkung aufweisen, werden sie typischerweise nicht für die tägliche Anwendung empfohlen [17]. Wenn folglich ein Breitband-Desinfektionsmittel zusammen mit der regelmäßigen Anwendung eines sporiziden Mittels das breiteste mögliche mikrobiologische Spektrum abdeckt und wirksam eine mikrobiologische Kontamination verhindert, bringt das Hinzufügen eines weiteren Breitband-Desinfektionsmittels möglicherweise keinerlei Mehrwert. Die Rotation zweier Desinfektionsmitteln mit demselben mikrobiologischen Wirksamkeitsprofil ist ein unbegründetes Verfahren. Die Rotation von 2 Desinfektionsmitteln sollte nur dann angewendet werden, wenn sie verschiedene Wirkungsweisen haben oder bei ähnlichen Wirkungsweisen aufgrund anderer Aspekte der Formulierung verschiedene mikrobiologische Wirksamkeitsprofile aufweisen. Sich ergänzende mikrobiologische Maßnahmen sollten sicherstellen, dass die Alarmgrenze nicht erreicht wird. Ein wirksames Desinfektionsmittel-Rotationsprogramm sollte die folgenden Schritte berücksichtigen [14, 17, 21]:

- Routinemäßig angewendete Desinfektionsmittel sollten täglich für die Reinigung und Desinfektion von Ausrüstungsgegenständen verwendet werden, die nicht mit dem Produkt in Berührung kommen, um vegetative Mikroorganismen wirksam abzutöten und Schmutz zu entfernen, während das Risiko für das Personal und die Oberflächen des Reinraums durch diese Mittel minimiert wird. Die Anwendung eines Reinigungsmittels (für den Reinigungsschritt) sollte basierend auf dem Schmutzniveau der

Oberflächen des Reinraums und der Zusammensetzung und Wirksamkeit der Desinfektionsmittel festgelegt werden. Ein Tensid in der Zusammensetzung wird z. B. die Reinigung und Desinfektion unterstützen.

- Ein sporizides Mittel sollte regelmäßig angewendet werden, um das Abtöten sporenbildender Bakterien sicherzustellen (z. B. *Bacillus sp.*). Die Anwendungshäufigkeit sollte auf den Ergebnissen der mikrobiologischen Risikoanalyse, der Raumklassifizierungen und den beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten basieren.
- Es ist darauf hinzuweisen, dass ein sporizides Mittel in einem zugangsbeschränkten Bereich (RABS) oder Isolator (ISO 5 oder Klasse-A-Bereich) möglicherweise häufiger als in einem Bereich, der in der niedrigsten Klasse eingestuft ist, angewendet wird. Eine solche Situation ist aufgrund der Raumklassifizierung, der mikrobiologischen Spezifikation und der Sauberkeit der Oberflächen in einem ISO-5- oder Klasse-A/B-Bereich, die keinen Kontakt mit dem Produkt haben, gerechtfertigt. Als Folge ist eine Reduzierung der routinemäßig angewendeten Desinfektionsmitteln zulässig.

Die Rückstände von Desinfektionsmitteln und von sporiziden Mitteln sollten regelmäßig unter Verwendung von 70%igem Isopropanol, Purified Water (PW) oder Wasser für Injektionszwecke (WFI) abgespült werden. Die Spülhäufigkeit sollte basierend auf einer visuellen und taktilen Prüfung der Oberflächen des Reinraums festgelegt werden. Es gibt bestimmte Fälle, in denen Rückstände zu einem solchen Thema werden, dass ein Reinigungsmittel erforderlich ist (z. B. klebrige, haftende oder rutschige Böden oder Türen) und anschließend die Rückstände des Reinigungsmittels mit PW oder WFI abgespült werden. Es wird darauf hingewiesen, dass das regelmäßige Abspülen in den Reinigungsschritt integriert werden könnte, wenn vor

der Desinfektion ein Reinigungsmittel angewendet wird.

Die Anzahl der Desinfektionsmittel, ihre Rotation und die Programmhäufigkeit sollten basierend auf den Ergebnissen der mikrobiologischen Bewertung, den mikrobiologischen Wirksamkeitsprofilen des Desinfektionsmittels und des sporiziden Mittels, der Raumklassifizierung und der Überprüfung der beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten begründet werden. Für eine neue oder vollkommen umgebaute Anlage sollten der Begründung die Ergebnisse der mikrobiologischen Risikoanalyse, die Wirksamkeitsprofile der Desinfektionsmittel und der sporiziden Mittel und die Raumklassifizierung zugrunde gelegt werden.

Das Umgebungsmonitoringprogramm – einschließlich des Umgebungsmonitoringprogramms –, das Reinigungs- und Desinfektionsprogramm, die Qualifizierung und die regelmäßige erneute Prüfung der Desinfektionsmittel sollten als Lebenszyklusansatz gesehen werden (Feedbackschleife). Die Überprüfung der beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten (Abb. 1) ist tatsächlich einer der Hebel, über den das Reinigungs- und Desinfektionsprogramm angepasst und verbessert werden kann. Anhand einer Überprüfung dieser Daten kann auch bestätigt werden, dass das mikrobiologische Wirksamkeitsprofil und das Spektrum des Desinfektionsmittels und des Sporizids angemessen sind. Eine regelmäßige Überprüfung und Analyse der bei dem Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten muss durchgeführt werden, um

- zu bestätigen, dass in Bezug auf die vorherige Analyse der beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten keine Zunahme der Abweichungen zu verzeichnen ist,
- das spezifische Wiederauftreten von Trends oder unerwünschten Ereignissen (z. B. wiederholte Abweichungen durch denselben Mikroorganismus oder auf derselben Probenahme-position) festzustellen,

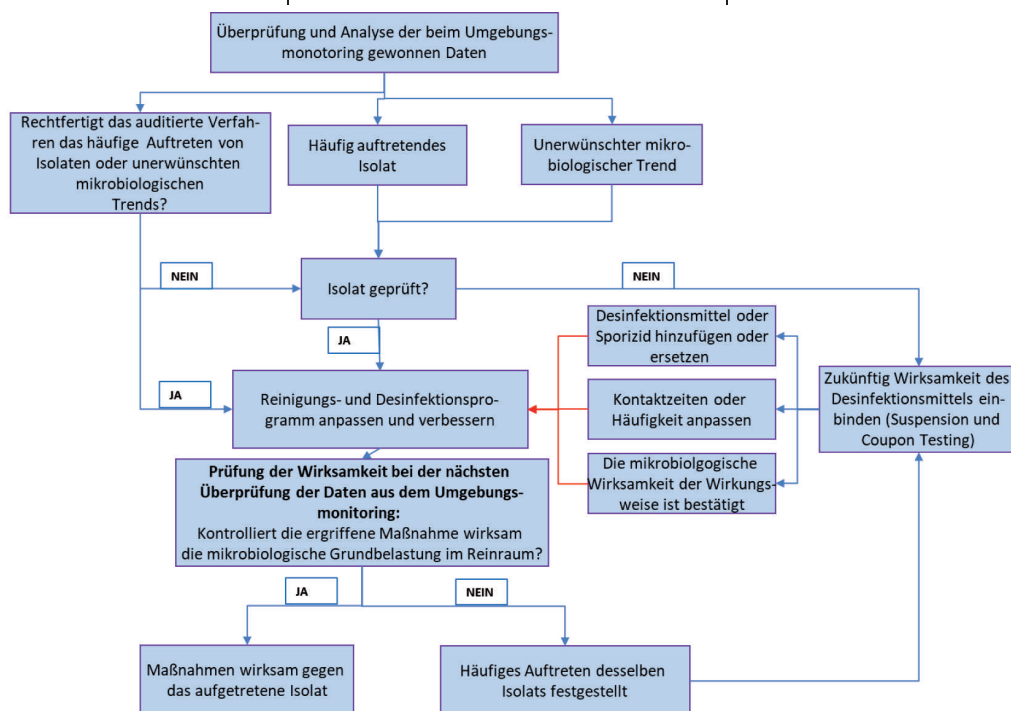


Abbildung 1: Fakten- und datenbasierte Bestätigung der Wirksamkeit des Reinigungs- und Desinfektionsprogramms (Quelle der Abbildung: der Autor auf Grundlage von [14, 16, 19, 20]).

- Worst-Case-Mikroorganismen zu ermitteln,
- die Quelle von Isolaten und Kontaminationsfaktoren zu kategorisieren,
- das Fehlen eines hohen Auftretens von potenziell problematischen Mikroorganismen oder von als bedenklich eingestuft oder der amtlichen Überprüfung unterliegenden Mikroorganismen wie z. B. *Burkholderia cepacia* zu bestätigen [18].

Basierend auf Abb. 1 können Schlussfolgerungen und Maßnahmen nicht nur anhand einer Analyse der beim Umweltmonitoring gewonnenen Daten gezogen bzw. ergriffen werden. Die Schlussfolgerungen und Maßnahmen können nur bestätigt werden, wenn sie von einem Audit des Reinigungs- und Desinfektionsverfahrens gestützt werden. Das Ziel des Audits ist der Nachweis, dass das Personal und die Kontrollverfahren in Bezug auf die mikrobiologische Kontamination mit den festgelegten Verfahren übereinstimmen. Mit dem Audit soll darüber hinaus

bestätigt werden, dass keine missbräuchlichen Praktiken im Herstellungsbereich angewendet werden. Dazu zählen der Einsatz von Mitteln mit ungeeigneter Wirkungsweise (z. B. die Verwendung von Alkohol gegen sporenbildende Mikroorganismen), suboptimale Konzentrationen, Fehler bei der Verdünnung, Nasskontaktzeiten, die nicht den Qualifizierungsdaten des Desinfektionsmittels entsprechen oder das Vorliegen sichtbarer Rückstände (z. B. Staub), die die Wirksamkeit des Desinfektionsmittels beeinträchtigen. Schließlich kann das Team basierend auf der Analyse der beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten und den Auditergebnissen bestätigen, ob das Reinigungs- und Desinfektionsprogramm angepasst oder verbessert, ein Desinfektionsmittel oder Sporizid ersetzt oder hinzugefügt oder die Kontaktzeiten oder Häufigkeiten überprüft werden sollten. Der vorstehend genannte Ansatz entspricht eher einem risikobasierten Lebenszyklusansatz als einem willkürlichen Ansatz.

Schlussfolgerung

Abhängig von den regulatorischen Vorgaben wird erwartet, dass mindestens ein Desinfektionsmittel verwendet wird, um routinemäßig die Flora vegetativer Bakterien zu kontrollieren. Die regelmäßige Anwendung eines sporiziden Mittels ist auch begründet, wenn die beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten das Vorliegen sporenbildender Mikroorganismen bestätigen.

Heute verwenden die meisten (Bio)Pharmazeutika herstellenden Unternehmen ein Programm, bei dem routinemäßig, z. B. täglich, ein Desinfektionsmittel verwendet wird, das durch die Anwendung eines Sporizids ergänzt wird, um die mikrobiologische Grundbelastung wirkungsvoller zu verringern [14]. Schließlich wird die Anwendung eines Desinfektionsmittels zusammen mit einem Sporizid als höherwertig angesehen bzw. eher gefördert als die Rotation mit mehreren Desinfektionsmitteln [14, 16].

Wirkungsvolle Grundsätze des Risikomanagements müssen in den Produktlebenszyklus integriert werden, um die mikrobiologische Kontamination zu verringern und die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des Produkts zu gewährleisten. Folglich sollte der Hersteller das Umgebungsmonitoringprogramm einschließlich des Reinigungs- und Desinfektionsprogramms in die verwendete Risikomanagementstrategie und den Produktlebenszyklus integrieren, um die Produkt- und die Patientensicherheit zu gewährleisten. Das Ziel des Reinigungs- und Desinfektionsprogramms sollte deshalb über die einfache Einhaltung der regulatorischen Vorgaben hinausgehen. Die Desinfektionsmittel-Rotation sowie die Rotationshäufigkeit müssen auf den Ergebnissen der mikrobiologischen Risikobewertung, dem mikrobiologischen Wirksamkeitsprofil des chemischen Mittels, dem regelmäßigen Audit und den beim Umgebungsmonitoring gewonnenen Daten basieren. Compliance wird schließlich erreicht, wenn das Reinigungs- und Desinfektionsprogramm dazu in der Lage ist, die mikrobiologische Grundbelastung in den Reinräumen zu kontrollieren, sodass sie die akzeptablen Werte nicht übersteigen.

LITERATUR

- [1] Macher J. Business Case for Quality. Pharmaceutical Quality Systems (ICH Q10) Conference. 2011.
- [2] Sutton S, Jimenez L. A Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004–2011 with Emphasis on FDA Considerations of “Objectionable Organisms”. *Am Pharma Rev.* 2012;15(1):42–57.
- [3] Hayes RJ. Cost of Quality (CoQ) – An Analysis of the Cost of Maintaining a State of Compliance. *Int Pharm Ind.* 2014;6(1):74–6.
- [4] Cundell T. Mold Monitoring and Control in Pharmaceutical Manufacturing Areas. *Am Pharma Rev.* 2016;19(5).
- [5] Adam Rubenfire. Baxter to pay \$18.2 million in settlement over mold at manufacturing facility. Verfügbar unter: <http://www.modernhealthcare.com/article/20170112/NEWS/170119945>
- [6] United States Food and Drug Administration (US FDA). Inspection Observations. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm250720.htm>
- [7] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2015. Verfügbar unter: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/582841/MHRA_GMP_Inspection_Deficiency_Data_Trending_2015.pdf
- [8] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2016. Verfügbar unter: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/609030/MHRA_GMP_Inspection_Deficiency_Data_Trend_2016.pdf
- [9] EudraGMDP. Berichte über Nichteinhaltungen, die von den europäischen Inspektoren von Februar 2015 bis Mai 2017 festgestellt wurden. Verfügbar unter: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do>
- [19] Smith J. Rotational Cleaning: Is It Necessary? *Cleanroom Tech.* 2014 Jan.
- [20] Martinez JE. The Rotation of Disinfectant Principle: True or False? *Pharm Tech.* 2009 Feb;33(2).
- [21] Sutton S. Disinfectant Rotation in a Cleaning/Disinfection Program for Clean Rooms and Controlled Environments. In: Manivannan G, Hrsg. *Disinfection and Decontamination: Principles, Applications and Related Issues.* Boca Raton: CRC Press; 2007, S. 165–176.
- [22] Sutton S. Disinfectant Rotation: A Microbiologists View. *Contr Env Mag* [Internet]. 2005 Juli. Verfügbar unter: <https://www.cemag.us/article/2005/07/disinfectant-rotation-microbiologists-view>
- [23] PDA Technical Report Number 70: Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities. 2015
- [24] Europäische Kommission. EU-GMP-Leitfaden für Human- und Tierarzneimittel: Anhang 1: Herstellung steriler Arzneimittel.
- [25] The United States Pharmacopeia Convention/National Formulary. United States Pharmacopeia 38 (USP) <1072> – Disinfectants and Antiseptics. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention/National Formulary.
- [26] Sartain KE. Disinfectants rotation. *Contr Env Mag* [Internet]. 2005 März. Verfügbar unter: <https://www.cemag.us/article/2005/03/disinfectant-rotation>
- [27] FDA. FDA advises drug manufacturers that Burkholderia cepacia complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559508.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery
- [28] United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing: Current Good Manufacturing Practice. 2004.
- [29] Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing. 2006.
- [30] Rogers M, Polarine J. Rinsing Strategy. *ITV Network* [Internet]. 2013 März. Verfügbar unter: <http://www.itvnetwork.com/article/jim-polarine-and-marc-rogers-rinsing-strategy>
- [31] Sandle T, Hrsg. *The CDC Handbook: A guide to cleaning and disinfecting cleanrooms.* 3. Aufl. Tolworth: Grosvenor House Publishing; 2012.

Korrespondenz:

Alexander Pfülb
STERIS Deutschland GmbH | Life Sciences
Eupener Str. 70
50933 Köln (Germany)
e-mail: Alexander_Pfuelb@steris.com