Kontaminationen aus der Produktion und das entsprechende Produktionsmonitoring zur Einhaltung der MDR und des MPDG

Die pharmazeutische und medizintechnische Industrie stellen Ärzten und Patienten z. B. Arzneimittel, technische Hilfsmittel und Geräte zur Verfügung. So ist auch die Definition eines Medizinprodukts gemäß der Medical Device Regulation (MDR, EU 2017/745): „Medizinprodukt bezeichnet ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere […] medizinische[n] Zwecke erfüllen soll […] und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird […].“ [1].

Medizinprodukte und Arzneimittel sollen dabei helfen, Krankheiten zu verhindern, sie möglichst schnell und zuverlässig zu diagnostizieren, sie zu heilen oder ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität erträglicher zu machen. So konnte z.B. durch Impfungen und Antibiotika die Sterblichkeit bei Infektionskrankheiten stark gesenkt werden. Auch Röntgengeräte, Computertomographen, ein einfaches Stethoskop oder ein Herzschrittmacher sind heute aus der medizinischen Diagnostik und Therapie nicht mehr wegzudenken.

Sowohl die MDR als auch das Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG) legen maßgebliche Kriterien bereits für die Produktion von Medizinprodukten fest. So sollen die (Medizin-) Produkte und deren Herstellungsverfahren so ausgelegt sein, dass das Infektionsrisiko für Patienten, Anwender und gegebenenfalls Dritte ausgeschlossen werden kann [2]. Weiter wird im MPDG explizit erwähnt, dass es verboten ist „Produkte in Verkehr zu bringen, […] wenn der begründete Verdacht besteht, dass sie die Sicherheit der Patienten […] gefährden […]“ [3], sowie das „Produkte […] nicht betrieben oder angewendet werden dürfen, wenn sie Mängel aufweisen, durch die Patienten, Beschäftigte oder Dritte gefährdet werden können.“ [4]. Diese Risiken, Gefährdungen und eventuell auch dadurch entstehende Mängel, sind häufig auf Kontaminationen auf dem jeweiligen Produkt zurückzuführen. Der Begriff Kontamination bezeichnet insbesondere in der Medizin eine unerwünschte Verunreinigung eines Produktes mit eventuell toxischen oder schädlichen Stoffen. Eine Kontamination tritt oftmals bereits während der Produktion auf und kann auf unterschiedliche Weisen erfolgen (s. Abbildung 1), aber insofern die Quelle erkannt wird, kann dementsprechend auch vorgesorgt und vorgebeugt werden.

Es können zum einen nicht-lebensfähige Partikel durch mechanische Kräfte entstehen sowie durch den Betrieb von Maschinen (u.a. Abrieb, Abgase,…) oder das Tragen nicht geeigneter Schutzkleidung, welche im hohen Maße Partikel abgeben kann. Ferner können u.a. durch unsere Kleidung oder durch Partikel, die wir tagtäglich verlieren (Haare, Hautschuppen, etc.), lebensfähige Partikel, wie beispielsweise Bakterien, auf das Produkt übertragen werden oder auch eine chemische Kontamination durch z. B. Nebenprodukte bei der Herstellung in, sowie auf das Produkt gelangen (s. Abbildung 1). Alles in allem steht der Mensch als größte Kontaminationsquelle im Fokus der Produktionsüberwachung. Ein Großteil der Partikel ist mit bloßem Auge nicht mehr erkennbar, sodass eine Kontamination auf dem Endprodukt womöglich nicht zu sehen ist. Daher können entsprechende Testungen der Räumlichkeiten oder des Produkts selbst durchgeführt werden, um Kontaminationen des Medizinproduktes rechtzeitig zu erkennen und vorzubeugen. Vornehmlich sollte immer das Endprodukt überprüft werden, da hier der gesamte Einfluss der Produktion auf das Produkt, wie z. B. Herstellung, Reinigung, evtl. Sterilisation, betrachtet werden und somit auch die vollständige Produktion geprüft werden kann.

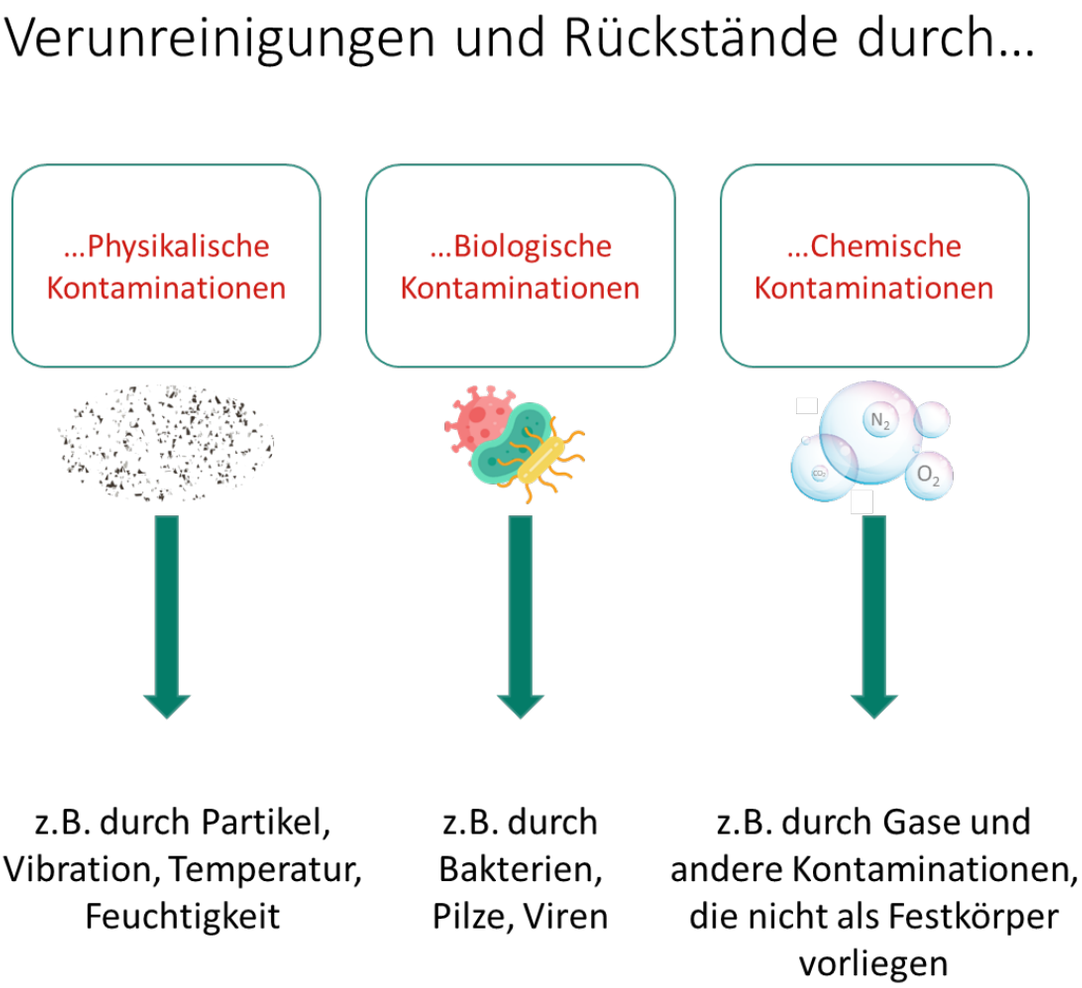

Abbildung 1: Ursachen möglicher Kontaminationen während der Produktion von Medizinprodukten.

Zur Detektion von physikalischen Kontaminationen, wie z. B. Fasermaterial oder Abrieb des Medizinprodukts, kann die Testung auf partikuläre Verunreinigung nach USP 788 bzw. Ph. Eur. 2.9.19 Anwendung finden. Hierbei werden die löslichen partikulären Verunreinigungen (sub-visible particulate matter) mittels Partikel-freiem Wasser vom Medizinprodukt gelöst, um sie dann mittels eines automatisierten Verfahrens auf dem Prinzip der Lichtblockade zu zählen und sie gleichzeitig in verschiedene Größenordnungen zu kategorisieren. Außer der Testung am Medizinprodukt selbst, kann natürlich der entsprechende Produktionsbereich, auf partikuläre Kontaminationen in der Luft untersucht werden. Hierbei gibt die Normenreihe der DIN EN ISO 14644 sowie die Richtlinie des Good Manufacturing Practice (GMP) zahlreiche Hinweise und Vorgaben für eine Produktion mit einer (sehr) niedrigen Anzahl an luftgetragenen Partikeln, welche durch einen Reinraum gewährleistet werden kann. Des Weiteren werden in der Normenreihe und der GMP-Richtlinien auch bestimmte Grenzwerte an Partikel für die jeweiligen Reinraumklassen wiedergegeben.

Für das Ausmaß biologischer Kontaminationen v.a. durch Bakterien und Pilze ist, neben der Normenreihe der Biokontaminationskontrolle für Reinräume (DIN EN ISO 14698) und der GMP-Richtlinie, die Testung des Bioburdens nach DIN EN ISO 11737-1:2018-11 bzw. Ph. Eur. 2.6.12 geeignet. Insbesondere, wenn das jeweilige Medizinprodukt für die Gesundheitsfürsorge steril im Verkehr gebracht werden soll, sollte dies frei von lebensfähigen Mikroorganismen sein [5]. Die internationalen Normen, in denen Anforderungen an die Validierung und Lenkung der Anwendung von Sterilisationsverfahren festgeschrieben sind, verlangen, dass die zufällige mikrobiologische Kontamination eines Produktes für die Gesundheitsfürsorge vor der Sterilisation so gering wie möglich gehalten werden soll.

Dies gilt, wenn es erforderlich ist, dass das Medizinprodukt ein steriles Produkt für die Gesundheitsfürsorge darstellt. Die DIN EN ISO 11737-1:2018-11 gibt eine detaillierte Anleitung für die Durchführung der Detektion der mikrobiellen Kontamination. Auch wird von der DIN EN ISO 11737-1:2018-11 die Anforderung gestellt, im Nachhinein ein mikrobielles Profil der Kontamination zu erstellen, da dieses genaue Rückschlüsse für den Ursprung der Kontamination bietet. Ferner kann die Aufrechterhaltung der nachfolgenden Sterilität des Produkts mittels der DIN EN ISO 11737-2:2020-07 überprüft und bestätigt werden. Neben Mikroorganismen, können nach einem erfolgreich durchlaufenen Sterilisationsverfahren, toxische Substanzen als Überreste von bestimmten Bakterien übrig bleiben. Diese sogenannten Endotoxine sind als pyrogene („Fieber erzeugende") Substanzen beschrieben, welche auch bei niedriger Konzentration schwerwiegenden Auswirkungen auf den Menschen haben können. Auch hier bieten mittlerweile eine Reihe von Normen und Vorgaben sowie Anforderungen auf die Überprüfung der Reinheit der Produkte bezüglich Endotoxinen und Pyrogenen. Die meisten Pyrogene sind bakterielle Endotoxine, die mit dem bakteriellen Endotoxintest (BET) nachgewiesen werden können (Ph. Eur. 2.6.14). In einigen Fällen können jedoch auch Nicht-Endotoxin-Pyrogene vorhanden sein, die mit dem BET nicht nachgewiesen werden. Daher ist ein Test erforderlich, der alle Arten von Pyrogenen erfasst, um das Nichtvorhandensein von Nicht-Endotoxin-Pyrogenen zu bestätigen. Derzeit ist der „Goldstandard" ein in vivo-Versuch (Tierversuch, Kaninchen-Pyrogentest [RPT]) bestehend aus der Messung des Anstiegs der Körpertemperatur, der bei Kaninchen durch die intravenöse Injektion eines sterilen Extrakts aus dem Medizinprodukt ausgelöst werden kann. Im Juni 2021 hat die Kommission des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) beschlossen, einen Weg einzuschlagen, der letztendlich dazu führen soll, den RPT in der Ph. Eur. innerhalb von etwa 5 Jahren vollständig zu ersetzen [6]. Die Ph. Eur. hat sich verpflichtet, für den Test auf Pyrogene geeignete in-vitro-Alternativen darzulegen, was letztendlich zur vollständigen Abschaffung des RPT führen soll. In der Zwischenzeit werden die Hersteller und In-Verkehr-Bringer aktiv aufgefordert nach Alternativen zum RPT zu suchen, wobei die Testung der Aktivierung von humanen Monozyten (Monocyte Activation Test, MAT) die beste Option darstellt. Diese Zellen sind Teil unseres humanen Immunsystems und werden bereits von kleinsten Mengen pyrogener Substanzen aktiviert. Diese Aktivierung kann mittels unterschiedlicher weiterführenden Prüfungen dargestellt werden. Weitgehend bekannt auch die Normenreihe der Biokompatibilität nach DIN EN ISO 10993-1:2021-05 und DIN EN ISO 10993-11:2018-09, welche ebenfalls auf eine mögliche Material-induzierte Pyrogenität hinweist. Diese gelten als Ausschlusskriterium für die Biokompatibilität eines Produkts [7].

[1] MDR, Artikel 2, Abs. 1 | [2] MDR, Anhang I, Abs. 11.1 / 11.6 | [3] MPDG, § 12 | [4] MPDG, § 11 |[5] DIN EN ISO 11737-1:2018-11; Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Mikrobiologische Verfahren – Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten |[6] European Pharmacopoeia to put an end to the rabbit pyrogen test; 28.06.2021 | [7] DIN EN ISO 10993-1:2021-05; Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems

Autor:

Dr. rer. nat. Katrin Sulzer
Head of BioLabs
Biological Testing Department (BioLabs)

senetics healthcare group GmbH & Co.KG
Hardtstraße 16, 91522 Ansbach, Germany

phone: +49 981 9724 795-0
mail: katrin.sulzer@senetics.de
web: www.senetics.de