Die Gefahr von Kreuzkontamination im Blisterautomaten

Dr. rer. nat. Thomas Wellenhofer

Freilassing, März 2015

Ausgangslage

Kreuzkontamination von Arzneien – also die äußere Verunreinigung durch Abrieb anderer Arzneien – kann immer dann entstehen, wenn verschiedene Medikamente gemeinsam und ohne trennende Schutzhülle bewegt, transportiert oder gelagert werden. Dies ist vor allem beim sogenannten Stellen der Fall, also beim vorbereitenden Zusammenstellen der Arzneimittel in Mehrwegbehältnisse[1].
Die Möglichkeit der Tablettenverunreinigung mit Fremdwirkstoffen bei automatischer Verblisterung ergibt sich aus der Konstruktion der Blisterautomaten (Schlauchbeutelsysteme). Im Gegensatz zum oben genannten Stellen ruft dieser Fall die hohe Aufmerksamkeit von Fachleuten und Behörden hervor [Klein et al[2]; APD[3]], da die Kreuzkontamination hier im Verantwortungsbereich von Pharmazeuten liegt.
Gegenstand dieser Untersuchung sind mögliche Kreuzkontaminationen und ihre klinische bzw. therapeutische Bedeutung in Blisterautomaten für Schlauchbeutel.
Die Wege der unterschiedlichen Präparate überschneiden sich dabei in diesen Systemen in den Bereichen der Fallschächte und der Sammeltrichter [Firmeninfos][4],[5],[6]. Da bei mechanischer Belastung von jeder Tablette mehr oder weniger Abrieb erzeugt wird, entsteht im Laufweg der Arzneien ein Staubrasen, der später durchlaufenden Tabletten anhaften kann oder auch direkt infolge der Schwerkraft seinen Weg in die Blistersachets von Patienten finden könnte.

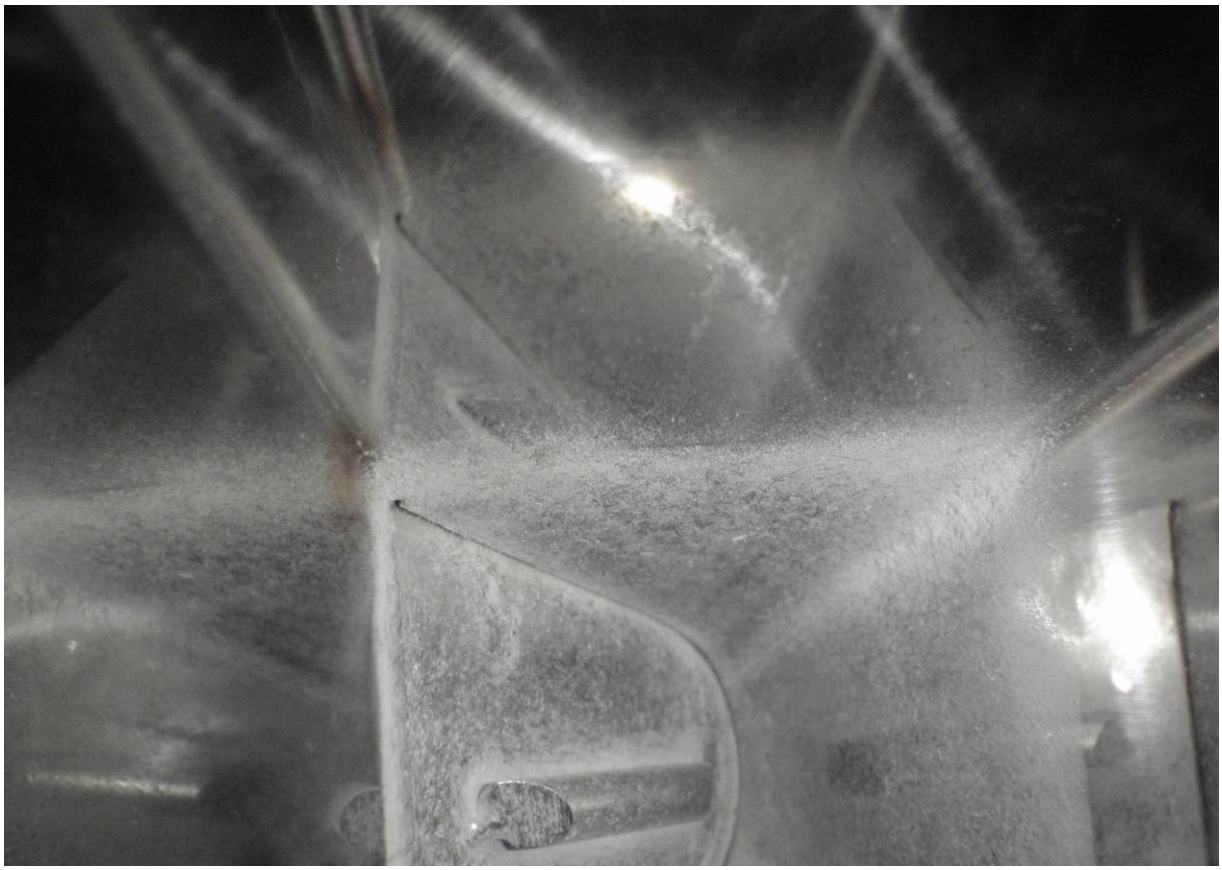


Abb. 1: Staubrasen im Sammeltrichter eines Blisterautomaten nach Durchlauf von etwa 3.000 Patientenmedikationen

Eine so entstehende mögliche Verunreinigung der Medikamente von Patienten könnte ein Gefahrenpotential für diese Patienten darstellen. Doch welche Gefahren drohen? Von welchen Arzneien gehen sie aus? Welche Wege können beschritten werden, um das Problem zu erfassen und zu quantifizieren?
Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es daher, die tatsächliche Kreuzkontamination in Blisterautomaten zu analysieren, um ein gegebenenfalls sich herausstellendes Gefahrenpotential durch adäquate vorbeugende Maßnahmen auszuschalten.

Grundsätzliche Überlegungen

Ein Auftreten unerwünschter Arzneiwirkungen durch anhaftende Stäube anderer Arzneien an der eingenommenen Tablette („Kreuzkontamination“) ist prinzipiell infolge dreier Mechanismen denkbar:

- Tatsächliche Wirkung / unerwünschte Wirkung eines Pharmakons durch Überschreiten der minimalen effektiven Dosierung (pharmakologische Wirksamkeit)
- Auslösen einer allergischen Reaktion
- CMR-Substanzen

Daneben ist die Beeinträchtigung der Wirkstoffe selbst durch Stäube anderer Substanzen zumindest theoretisch möglich.

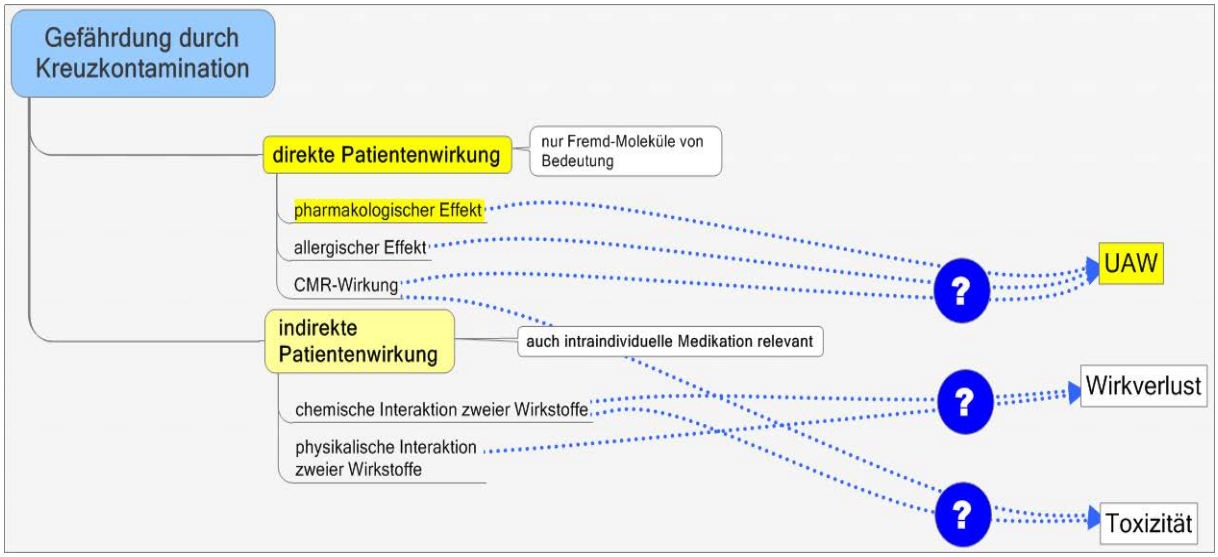


Abb. 2: Mögliche Risiken einer Kreuzkontamination bei Arzneimitteln und ihr Bezug auf intra- und interindividuelle Wirkung

Die Anzahl möglicher Effekte mit dem Multiplikator der Vielzahl der verarbeiteten Wirkstoffe macht es nötig, sich dieser Fragestellung im Sinne einer strukturierten Riskoanalyse mit der Definition von worst-case-Fällen zu nähern.

Materialien & Methoden

Gefährdungsanalyse

Die Gefährdung der Kreuzkontamination durch eine Wirksubstanz (direkte Patientenwirkung) ist von zwei Faktoren abhängig:

- Risikopotential (pharmakologisch, allergisch, CMR)
- Staubentstehung

  Der anfallende Staub wiederum ist abhängig von
  - Darreichungsform (Coating ja / nein)
  - Abriebsmenge
  - Anwendungshäufigkeit (prozentualer Anteil der durch einen Automaten gehenden Medikamente in Bezug zur Patientenzahl)

Es wurden daher Recherchen durchgeführt, die die Häufigkeit der Verordnung fester oraler Dauermedikation [Glaeske][7] mit den im Markt erhältlichen Darreichungsformen [ABDA DB][8] ins Verhältnis setzt. Für die Gewichtung der von den einzelnen Wirkstoffmolekülen ausgehenden Risikopotentiale wurden die verschiedenen Dosierungen mit ihrer Anwendungshäufigkeit gepoolt. Substanzen, die ausschließlich in gecoateter Form im Handel sind, wurden aufgrund ihres abrieb-blockierenden mechanischen Schutzes entsprechend als unkritisch gewertet.
Zur Bewertung der pharmakologischen Relevanz des entstehenden Abriebs wurde auf die Normdosierungen der Substanzen [Haffner et al.][9] Bezug genommen und diese Werte aus Gründen der Vorsicht und der Veränderungen der Pharmakokinetik beim alten Menschen [Platt & Mutschler][10] auf den Faktor 1/3 verringert.
Zudem wurden die Wirkstoffe mit ihrem allergenen Potential [ABDA DB[8]; Fachinformationen[11]; Hersteller-Informationen] verknüpft. Als Maß für die Unbedenklichkeit wurden die industriell üblichen Validierungsvorgaben verwendet, nach denen nicht mehr als 1/1.000 der niedrigsten therapeutischen Dosis in die maximale Tagesdosis des Folgeproduktes gelangen darf.

Worst-Case-Modell

Die im ersten Untersuchungsteil identifizierte Substanz mit dem höchsten Gefährdungspotential wird eingesetzt, um die Kreuzkontamination in Blister qualifiziert zu simulieren.
Dazu wird in einem komplett gereinigten Automaten JV-280 Box mit ARCS II zunächst ein künstlicher Staubrasen erzeugt. Dies geschieht mit Hilfe von normdosierten Tabletten der zu untersuchenden Wirksubstanz, die dazu alleine in großer Anzahl verblistert werden. Für maximal erreichbaren Abrieb sorgt die Position der Kassette in der obersten Kassettenebene des Blisterautomaten und am äußeren Fallschacht, um erst maximale kinetische Energie sicherzustellen und dann im Bereich der Sammeltrichter den längsten Abriebweg zu erzeugen.
Vor Beginn der Kontamination der Maschine und nach jeweils 500, 1000, 1500, 2000, 2500 und 3000 wirkstoffhaltigen Tabletten werden je drei wirkstofffreie Tabletten (Placebo Tabletten oval PZN 0921071, Firma Fagron GmbH, Barsbüttel) auf demselben Weg durch die Maschine geschickt und unit dose verpackt.

Die Placeboformulierung wurden wegen ihrer Größe und des fehlenden Coatings ausgewählt, um so eine möglichst große und relativ rauhe Oberfläche zur optimalen Anhaftung von kontaminierenden Partikeln zur Verfügung zu haben. Außerdem sind in den HPLC-Analysen keine zusätzlichen, eventuell störenden Peaks zu befürchten.

Als Kontaminationsquelle dienten dabei:

- L-Thyroxin ALIUD 100µg Tabletten (PZN 5980894)
- Enalapril ALIUD 10mg Tabletten (PZN 1097740)

Die Wahl der Dosierung erfolgte dabei entsprechend der nach Glaeske häufigsten Dosis der jeweiligen Moleküle.

Eine Auswertung erfolgte semiquantitativ optisch (ohne Öffnen der Blistersachets) und zusätzlich über ein externes Labor quantitativ mittels HPLC-Analytik auf das Zielmolekül im Vergleich zu dessen minimaler allergener und minimal pharmakologisch aktiver Einmaldosis.

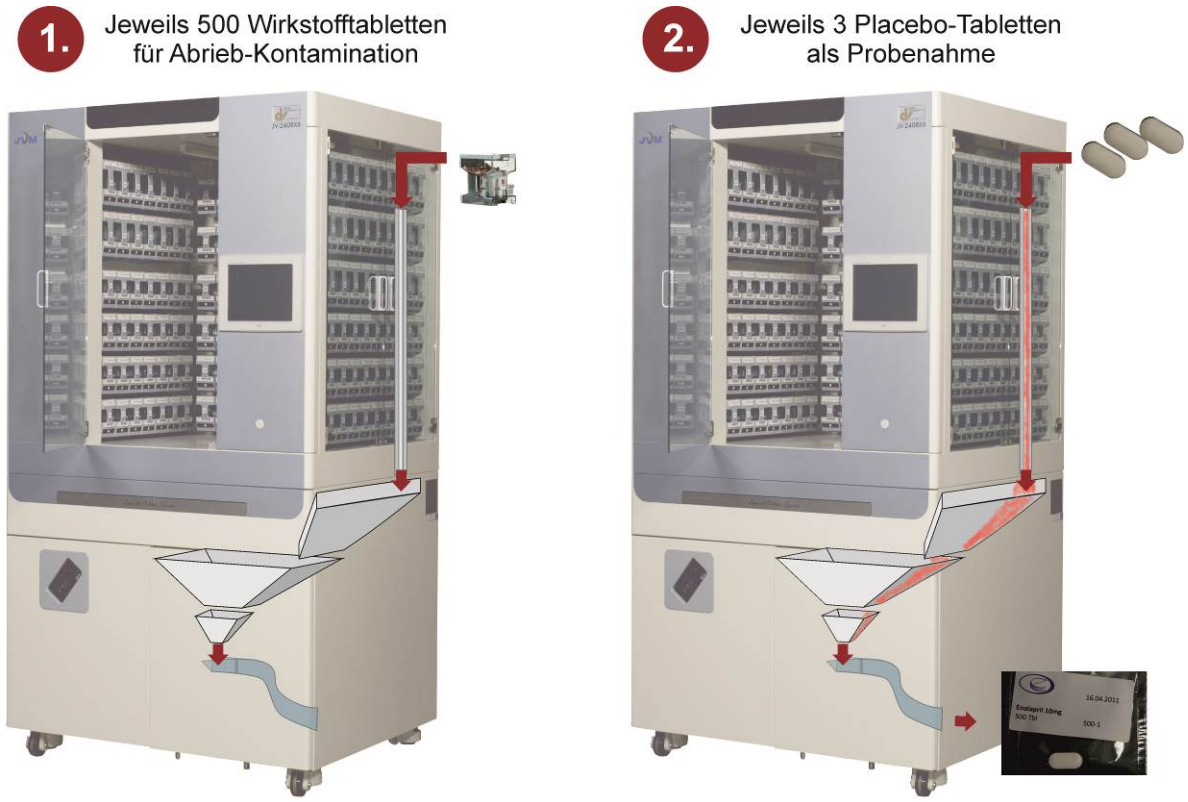


Abb. 3: Ablauf der Probenahme für die worst-case-Szenarien der Kreuzkontamination

Die Belastung des Automaten wurde während der Untersuchung an mehreren Bereichen, wo sich erfahrungsgemäß Arzneistäube sammeln, fotografisch dokumentiert. Dies waren

- der Zufuhrschacht
- der obere Sammeltrichter
- der untere Sammeltrichter

Semiquantitative Bewertung:

Zur Visualisierung der maximal erreichbaren Kontaminationen wurden die Placebo-Tabletten nach dem Durchlauf fotografiert. Als Vergleich dienten gravimetrisch erstellte Normblisterbeutel mit den

entsprechenden Dosen an Arzneiabrieb. Da die Enalapriltabletten von Werks wegen rotbraun eingefärbt sind, war die optische Erkennbarkeit von Verunreinigungen problemlos gegeben.
Für die Erkennbarkeit von weißem L-Thyroxin-haltigem Abrieb auf den Test-Tabletten wurden diese vorab geschwärzt.

Quantitative Analyse:

Enalapril wurde durch die Firma Alpha-Pharma-Service, Heilbronn gemäß der USP-Monografie „Enalapril maeate und Hydrochlorothiazide Tablets, Assay of enalapril maleate“ mittels HPLC Ph.Eur.-konform bestimmt.[PV-Enalapril]. Die Detektion erfolgte mittels UV bei 215nm.
L-Thyroxin wurde ebenfalls von Firma Alpha-Pharma-Service, Heilbronn mittels HPLC analysiert. Die Detektion fand bei 227nm statt.

Ergebnisse

Gefährdungsanalyse

Pharmakologisches Risiko

Als „Pharmakologisches Risiko“ wird die Gefahr bezeichnet, durch Kreuzkontamination durch ein von einem Patienten an sich nicht verwendetes Molekül unerwünschte Wirkungen oder Nebenwirkungen zu verursachen. Dieses Risiko ist wie oben erläutert definierbar über die Menge einer unerwüscht aufgenommenen Substanz.
Die Analyse des pharmakologischen Risikos ist daher als Maß aus Verordnungshäufigkeit[7] und dem Verhältnis zur minimal wirksamen Dosis[9] extrapoliert. Die Verordnungshäufigkeit ist als Maß für die relative Menge der einen Automaten durchlaufende Tablettenmenge geeignet, während das Verhältnis Wirkstoffmenge zu minimal wirksamer Dosis das Risiko-Potential der pro Tablette freisetzbaren Staubmenge abbildet.
Soweit sich ausschließlich ummantelte Arzneiformen im Handel[8] befinden, führt dies aufgrund unterbundenen Wirkstoff-Abriebs zum Ausschluss der Substanz.

Die Zusammenführung der Gefährdungsdaten ist in Tabelle 1 abgebildet.

ABDA-Schlüssel	Bezeichnung		Dosierung		Verordnungshäufigkeit	relative Häufigkeit	Anzahl Handelsformen N3	Häufigste Darreichung				2. Häufigste Darreichung				3.Häufigste Darreichung				Coatinganteil	minimale Wirkdosis				CMR			Allergenhäufigkeit	relatives Allergenrisiko	relatives Allergenrisiko durch Kreuzkontamination	
			Ist-Dosis	maximale Dosis[mg]				Art	Anzahl	Anteil	Coating	Art	Anzahl	Anteil	Coating	Art	Anzahl	Anteil	Coating	Prozent im Handel	Normdosis mn[mg]	Faktor 1/3	Faktor über 1/3-Dosis, falls ungecoatet	Faktor 1/3-Dosis + Häufigkeit	Cancerogen	Mutagen	Reproduktionstox.	relevante Häufigkeit (ungecoatet)	in%		
			100	100	13780	11,40%	19	Tab	19	100%	nein			0%				0%		0%	100	33,33	3,00	41340	--	--	--	0	1	0,1230%	0,1230%
B01AC06	**Acetylsalicylsäure**	100mg																													
C10AA01	**Simvastatin**	20mg		20	12441	10,29%	46	Fta	46	100%	ja			0%				0%		100%	5	1,67	0,00		--	--	--	0	0,1	0,0111%	nein	0,0000%	0,0000%
C10AA01	**Simvastatin**	40mg		40	9600	7,94%	46	Fta	46	100%	ja			0%				0%		100%	5	1,67	0,00		--	--	--	0	0,1	0,0086%	nein	0,0000%	0,0000%
M04AA01	**Allopurinol**	300mg		300	8547	7,07%	23	Tab	22	96%	nein	Uta	1	4%	ja			0%		4%	100	33,33	9,00	76923	--	--	--	0	10	0,7631%		0,7631%	0,0000%
C08CA01	**Amlodipin**	5mg		5	7983	6,60%	43	Tab	43	100%	nein			0%				0%		0%	5	1,67	3,00	23949	--	--	--	0	1	0,0713%		0,0713%	0,0713%
C09AA05	**Ramipril**	5mg		5	7715	6,38%	32	Tab	25	78%	nein	Kap	4	13%	ja	Fta	3	9%	ja	22%	2,5	0,83	6,00	46290	--	--	--	0	1	0,0689%		0,0689%	0,0000%
B01AA04	**Phenprocumon**	3mg		3	7355	6,08%	6	Tab	5	83%	nein	Fta	1	17%	ja			0%		17%	6	2,00	1,50	11033	--	--	--	0	1	0,0657%		0,0657%	0,0000%
A10BA02	**Metformin**	850mg		850	7112	5,88%	45	Fta	45	100%	ja			0%				0%		0%	850	283,33	0,00		0	--	--	--	0	0,01	0,0006%	nein	0,0000%	0,0000%
C03AA03	**HCT**	25mg		25	7053	5,83%	15	Tab	15	100%	nein			0%				0%		0%	25	8,33	3,00	21159	3	--	--	7053	1	0,0630%		0,0630%	0,0630%
H03AA01	**L-Thyroxin**	100µg		0,1	7002	5,79%	12	Tab	12	100%	nein			0%				0%		0%	0,025	0,01	12,00	84024	--	--	--	0	0,01	0,0006%	nein	0,0006%	0,0006%
C09AA02	**Enalapril**	10mg		10	6778	5,61%	33	Tab	33	100%	nein			0%				0%		0%	2,5	0,83	12,00	81336	--	--	--	0	10	0,6052%		0,6052%	0,6052%
C07AB02	**Metoprolol**	100mg		100	6730	5,57%	39	Tab	27	69%	nein	Ret	11	28%	ja	Fta	1	3%	ja	31%	50	16,67	6,00	40380	--	--	--	0	1	0,0601%		0,0601%	0,0000%
A02BC01	**Omeprazol**	20mg		20	5985	4,95%	64	Kps	54	84%	ja	Tmr	10	16%	ja			0%		100%	20	6,67	0,00		0	--	--	--	0	1	0,0534%	nein	0,0000%	0,0000%
C03CA01	**Furosemid**	40mg		40	5959	4,93%	19	Tab	19	100%	nein			0%				0%		0%	40	13,33	3,00	13763	3	--	--	5959	1	0,0532%		0,0532%	0,0532%
C09BA25	**Ramipril/HCT**	5mg/25mg		5	5628	4,65%	28	Tab	27	96%	nein	Fta	1	4%	ja			0%		4%	2,5	0,83	6,00	13763	3	--	--	5628	1	0,0503%		0,0503%	0,0000%
C07AB02	**Metoprolol**	200mg		200	5583	4,62%	33	Ret	33	100%	ja			0%				0%		100%	50	16,67	0,00		0	--	--	--	0	1	0,0498%	nein	0,0000%	0,0000%
B01AC04	**Clopidogrel**	75mg		75	5552	4,59%	21	Fta	21	100%	ja			0%				0%		100%	75	25,00	0,00		0	--	--	--	0	1	0,0496%	nein	0,0000%	0,0000%
C09AA02	**Enalapril**	20mg		20	5522	4,57%	32	Tab	32	100%	nein			0%				0%		0%	2,5	0,83	24,00	132528	--	--	--	0	10	0,4930%		0,4930%	0,4930%
C08CA01	**Amlodipin**	10mg		10	5109	4,23%	42	Tab	42	100%	nein			0%				0%		0%	5	1,67	6,00	30654	--	--	--	0	1	0,0456%		0,0456%	0,0456%
C07AB07	**Bisoprolol**	10mg		10	4992	4,13%	29	Fta	20	69%	ja	Tab	9	31%	nein			0%		69%	5	1,67	6,00	29952	--	--	--	0	0,1	0,0045%		0,0045%	0,0000%
C09AA05	**Ramipril**	10mg		10	4964	4,11%	25	Tab	22	88%	nein	Kap	2	8%	ja	Fta	1	4%	ja	12%	2,5	0,83	12,00	59568	--	--	--	0	1	0,0443%		0,0443%	0,0000%
C07AB07	**Bisoprolol**	5mg		5	4820	3,99%	29	Fta	21	72%	ja	Tab	8	28%	nein			0%		72%	5	1,67	3,00	14460	--	--	--	0	0,1	0,0043%		0,0043%	0,0000%
C10AA05	**Atorvastatin**	20mg		20	4525	3,74%	1	Fta	1	100%	ja			0%				0%		100%	10	3,33	0,00		0	--	--	--	0	10	0,4040%	nein	0,0000%	0,0000%
C07AB02	**Metoprolol**	95mg		95	4455	3,68%	11	Ret	11	100%	ja			0%				0%		100%	50	16,67	0,00		0	--	--	--	0	1	0,0398%	nein	0,0000%	0,0000%
C03EA21	**HCT/Triamteren**	50mg/25mg		50	4346	3,59%	12	Tab	8	67%	nein	Fta	4	33%	ja			0%		33%	50	16,67	3,00	13038	3	--	--	4346	1	0,0388%		0,0388%	0,0000%
A10BA02	**Metformin**	1000mg		1000	4247	3,51%	36	Tab	36	100%	ja			0%				0%		100%	850	283,33	0,00		0	--	--	--	0	0,01	0,0004%	nein	0,0004%	0,0004%
C09AA03	**Lisinopril**	20mg		20	4080	3,37%	26	Tab	26	100%	nein			0%				0%		0%	5	1,67	12,00	48960	--	--	--	0	1	0,0364%		0,0364%	0,0364%
C08CA08	**Nitrendipin**	20mg		20	3598	2,98%	26	Tab	17	65%	nein	Fta	9	35%	ja			0%		35%	20	6,67	3,00	10794	--	--	--	0	1	0,0321%		0,0321%	0,0000%
C03CA04	**Torasemid**	10mg		10	3550	2,94%	25	Tab	25	100%	nein			0%				0%		0%	10	3,33	3,00	10650	--	--	--	0	0,01	0,0003%		0,0003%	0,0003%
C01DX12	**Molsidomin**	8mg		8	3390	2,80%	13	Ret	13	100%	ja			0%				0%		100%	2	0,67	0,00		0	--	--	--	0	0,01	0,0003%	nein	0,0000%	0,0000%
A10BB01	**Glibenclamid**	3,5mg		3,5	3378	2,79%	16	Tab	16	100%	nein			0%				0%		0%	2,5	0,83	4,20	14188	--	--	--	0	1	0,0302%		0,0302%	0,0302%
C09AA03	**Lisinopril**	10mg		10	3366	2,78%	26	Tab	26	100%	nein			0%				0%		0%	5	1,67	6,00	20196	--	--	--	0	1	0,0301%		0,0301%	0,0301%
C07AB12	**Nebivolol**	5mg		5	3240	2,68%	5	Tab	5	100%	nein			0%				0%		0%	5	1,67	3,00	9720	--	--	--	0	1	0,0289%		0,0289%	0,0289%
H03AA01	**L-Thyroxin**	125µg		0,125	3140	2,60%	7	Tab	7	100%	nein			0%				0%		0%	0,025	0,01	15,00	47100	--	--	--	0	0,01	0,0003%		0,0003%	0,0003%
C09BA02	**Enalapril / Diuretikum**	10mg/25mg		10	3118	2,58%	27	Tab	27	100%	nein			0%				0%		0%	2,5	0,83	12,00	37416	3	--	--	3118	10	0,2784%		0,2784%	0,2784%
C09AA05	**Ramipril**	2,5mg		2,5	3025	2,50%	26	Tab	23	88%	nein	Kap	2	8%	ja	Fta	1	4%	ja	12%	2,5	0,83	3,00	9075	--	--	--	0	1	0,0270%		0,0270%	0,0000%
C10AA01	**Simvastatin**	10mg		10	2821	2,33%	41	Fta	41	100%	ja			0%				0%		100%	5	1,67	0,00		0	--	--	--	0	0,1	0,0025%	nein	0,0000%	0,0000%
C09DA06	**Candesartan / Diuretika**	16mg/12,5mg		16	2781	2,30%	2	Tab	2	100%	nein			0%				0%		0%	4	1,33	12,00	33372	3	--	--	2781	1	0,0248%		0,0248%	0,0248%
C08CA13	**Lercanidipin**	10mg		10	2528	2,09%	3	Fta	3	100%	ja			0%				0%		100%	10	3,33	0,00		0	--	--	--	0	0,01	0,0002%	nein	0,0000%	0,0000%
A02BC05	**Esomeprazol**	40mg		40	2512	2,08%	1	Tmr	1	100%	ja			0%				0%		0%	20	6,67	0,00		0	--	--	--	0	1	0,0224%	nein	0,0000%	0,0000%
C09CA06	**Candesartan**	16mg		16	2474	2,05%	2	Tab	2	100%	nein			0%				0%		0%	4	1,33	12,00	29688	--	--	--	0	0,01	0,0002%		0,0002%	0,0002%
A10BB12	**Glimepirid**	3mg		3	2450	2,03%	23	Tab	23	100%	nein			0%				0%		0%	1	0,33	9,00	22050	--	--	--	0	0,01	0,0002%		0,0002%	0,0002%
H03AA01	**L-Thyroxin**	150µg		0,15	2435	2,01%	7	Tab	7	100%	nein			0%				0%		0%	0,025	0,01	18,00	43830	--	--	--	0	0,01	0,0002%		0,0002%	0,0002%
A02BC02	**Pantoprazol**	40mg		40	2421	2,00%	32	Tmr	32	100%	ja			0%				0%		100%	20	6,67	0,00		0	--	--	--	0	1	0,0216%	nein	0,0000%	0,0000%
C07AB02	**Metoprolol**	50mg		50	2287	1,89%	37	Tab	28	76%	nein	Ret	6	16%	ja	Fta	3	8%	ja	24%	50	16,67	3,00	6861	--	--	--	0	1	0,0204%	nein	0,0204%	0,0000%
C08CA13	**Lercanidipin**	20mg		20	2208	1,83%	3	Fta	3	100%	ja			0%				0%		100%	10	3,33	0,00		0	--	--	--	0	0,01	0,0002%	nein	0,0002%	0,0000%
C10AA04	**Fluvastatin**	80mg		80	2202	1,82%	9	Ret	9	100%	ja			0%				0%		100%	20	6,67	0,00		0	--	--	--	0	0,1	0,0020%	nein	0,0000%	0,0000%
H03AA01	**L-Thyroxin**	75µg		0,075	2147	1,78%	7	Tab	7	100%	nein			0%				0%		0%	0,025	0,01	9,00	19323	--	--	--	0	0,01	0,0002%		0,0002%	0,0002%

Tabelle 1: Beispielhafte Darstellung der Gefährdungspotentialanalyse der häufigsten Dauermedikationen nach Glaeske anhand von Verordnungshäufigkeit, Coatinganteil, Allergierisiko und CMR-Status

ABDA-Schlüssel	Bezeichnung	Dosierung	kritische Dosis[mg]	Verordnungshäufigkeit	Anzahl Handelsformen N3	Prozent im Handel	Rang	minimale Wirkdosis: Normdosis min[mg]	Faktor 1/3	Faktor über 1/3-Dosis, falls ungecoatet	Faktor 1/3-Dosis * Häufigkeit	Rang
C09AA02	**Enalapril**	20mg	20	5522	32	0%	12	2,5	0,83	24,00	132528	**1**
H03AA01	**L-Thyroxin**	100µg	0,1	7002	12	0%	**7**	0,025	0,01	12,00	84024	**2**
C09AA02	**Enalapril**	10mg	10	6778	33	0%	**8**	2,5	0,83	12,00	81336	**3**
M04AA01	**Allopurinol**	300mg	300	8547	23	4%	**2**	100	33,33	9,00	76923	**4**
C09AA05	**Ramipril**	10mg	10	4964	25	12%	15	2,5	0,83	12,00	59568	**5**
C09AA03	**Lisinopril**	20mg	20	4080	26	0%	18	5	1,67	12,00	48960	**6**
H03AA01	**L-Thyroxin**	125µg	0,125	3140	7	0%	24	0,025	0,01	15,00	47100	**7**
C09AA05	**Ramipril**	5mg	5	7715	32	22%	**4**	2,5	0,83	6,00	46290	**8**
H03AA01	**L-Thyroxin**	150µg	0,15	2435	7	0%	30	0,025	0,01	18,00	43830	**9**
B01AC06	**Acetylsalicylsäure**	100mg	100	13780	19	0%	**1**	100	33,33	3,00	41340	**10**
C07AB02	**Metoprolol**	100mg	100	6730	39	31%	**9**	50	16,67	6,00	40380	11
C09BA02	**Enalapril / Diuretikum**	10mg/25mg	10	3118	27	0%	25	2,5	0,83	12,00	37416	12
C09BA25	**Ramipril/HCT**	5mg/25mg	5	5628	28	4%	11	2,5	0,83	6,00	33768	13
C09DA06	**Candesartan / Diuretikum**	16mg/12,5mg	16	2781	2	0%	27	4	1,33	12,00	33372	14
C08CA01	**Amlodipin**	10mg	10	5109	42	0%	13	5	1,67	6,00	30654	15
C07AB07	**Bisoprolol**	10mg	10	4992	29	69%	14	5	1,67	6,00	29952	16
C09CA06	**Candesartan**	16mg	16	2474	2	0%	28	4	1,33	12,00	29688	17
H03AA51	**Lthyroxin Kombinationen**	75µg/150µg	0,15	1393	4	0%	47	0,025	0,01	18,00	25074	18
C09AA01	**Captopril**	50mg	50	2000	27	0%	37	12,5	4,17	12,00	24000	19
C08CA01	**Amlodipin**	5mg	5	7983	43	0%	**3**	5	1,67	3,00	23949	20
M05BA04	**Alendronsäure**	70mg	70	1077	22	0%	57	10	3,33	21,00	22617	21
A10BB12	**Glimepirid**	3mg	3	2450	23	0%	29	1	0,33	9,00	22050	22
H03AA51	**Lthyroxin Kombinationen**	50µg/150µg	0,15	1211	4	0%	53	0,025	0,01	18,00	21798	23
C03AA03	**HCT**	25mg	25	7053	15	0%	**6**	25	8,33	3,00	21159	24
C10AA03	**Pravastatin**	40mg	40	1686	27	15%	39	10	3,33	12,00	20232	25
C09AA03	**Lisinopril**	10mg	10	3366	26	0%	22	5	1,67	6,00	20196	26
C09BA01	**Captopril / Diuretika**	50mg/25mg	50	1681	22	0%	40	12,5	4,17	12,00	20172	27
H03AA51	**Lthyroxin Kombinationen**	100µg/150µg	0,15	1077	4	0%	57	0,025	0,01	18,00	19386	28
H03AA01	**L-Thyroxin**	75µg	0,075	2147	7	0%	32	0,025	0,01	9,00	19323	29
C02CA04	**Doxazosin**	4mg	4	1583	35	40%	43	1	0,33	12,00	18996	30

Tabelle 2: Für die pharmakologische Risikoanschätzung relevante Moleküle

Allergisches Risiko

Für die Bewertung des Risikos einer Arzneimittel-Allergie-auslösenden Wirkung ist zunächst das allergene Potential des jeweiligen Moleküls von Bedeutung. Diese kann in Näherung der ABDA-Datenbank sowie den jeweiligen Fachinformationen entnommen werden. Als Maß wurde dabei von uns auf die übliche Kategorisierung in Potenzschritten zurückgegriffen, wobei im Zuge der vorsichtigen Bewertung („Worst-Case“) die jeweils oberste Grenze als Wert genommen wurde:

Bezeichnung	Häufigkeit	Verwendeter Faktor [%]
Häufig	1% - 10%	10
Gelegentlich	0,1% - 1%	1
Selten	0,01% - 0,1%	0,1
Sehr selten	0,001% - 0,01%	0,01
In Einzelfällen	Nicht definiert	0,01

Tabelle 3: Bewertungsfaktoren des allergenen Potentials

Eine durchschnittliche Sicherheit von Faktor 3 ist damit gegeben.
Wiederum wird das allergene Potential auf Null reduziert, soweit sich nur ummantelte Arzneiformen im Handel[8] befinden, da dann ein Wirkstoffabrieb ausgeschlossen werden kann.

ABDA-Schlüssel	Bezeichnung	Dosierung	kritische Dosis[mg]	Verordnungshäufigkeit	Anzahl Handelsformen N3	Coatinganteil Prozent im Handel	Coatinganteil ungecoatet maximal	Rang	Allergenhäufigkeit in%	relatives Allergierisiko	minimales Allergierisiko bei Nutzung gecoateter Formen	Rang
M04AA01	**Allopurinol**	300mg	300	8547	23	4%	8547	**2**	10	0,7631%	0,0000%	**1**
C09AA02	**Enalapril**	10mg	10	6778	33	0%	6778	**8**	10	0,6052%	0,6052%	**2**
C09AA02	**Enalapril**	20mg	20	5522	32	0%	5522	12	10	0,4930%	0,4930%	**3**
C09BA02	**Enalapril / Diuretikum**	10mg/25mg	10	3118	27	0%	3118	25	10	0,2784%	0,2784%	**4**
C09AA02	**Enalapril**	5mg	5	2027	34	0%	2027	33	10	0,1810%	0,1810%	**5**
M01AB05	**Diclofenac**	75mg	75	2024	7	71%	2024	34	10	0,1807%	0,0000%	**6**
C09AA01	**Captopril**	50mg	50	2000	27	0%	2000	37	10	0,1786%	0,1786%	**7**
C09BA01	**Captopril / Diuretika**	50mg/25mg	50	1681	22	0%	1681	40	10	0,1501%	0,1501%	**8**
C09AA01	**Captopril**	25mg	25	1486	26	0%	1486	45	10	0,1327%	0,1327%	**9**
B01AC06	**Acetylsalicylsäure**	100mg	100	13780	19	0%	13780	**1**	1	0,1230%	0,1230%	**10**
M01AB05	**Diclofenac**	50mg	50	1158	28	86%	1158	54	10	0,1034%	0,0000%	11
C07AA07	**Sotalol**	80mg	80	985	22	0%	985	62	10	0,0879%	0,0879%	12
C07AA07	**Sotalol**	160mg	160	928	20	0%	928	67	10	0,0829%	0,0829%	13
C08DA01	**Verapamil**	120mg	120	903	34	71%	903	68	10	0,0806%	0,0000%	14
M01AB05	**Diclofenac**	100mg	100	845	24	29%	845	72	10	0,0754%	0,0000%	15
C08CA01	**Amlodipin**	5mg	5	7983	43	0%	7983	**3**	1	0,0713%	0,0713%	16
C09AA05	**Ramipril**	5mg	5	7715	32	22%	7715	**4**	1	0,0689%	0,0000%	17
B01AA04	**Phenprocumon**	3mg	3	7355	6	17%	7355	**5**	1	0,0657%	0,0000%	18
C03AA03	**HCT**	25mg	25	7053	15	0%	7053	**6**	1	0,0630%	0,0630%	19
C07AB02	**Metoprolol**	100mg	100	6730	39	31%	6730	**9**	1	0,0601%	0,0000%	20
C03CA01	**Furosemid**	40mg	40	5959	19	0%	5959	**10**	1	0,0532%	0,0532%	21
C09BA01	**Captopril / Diuretika**	25mg/25mg	25	593	20	0%	593	96	10	0,0529%	0,0529%	22
C09BA25	**Ramipril/HCT**	5mg/25mg	5	5628	28	4%	5628	11	1	0,0503%	0,0000%	23
C08CA01	**Amlodipin**	10mg	10	5109	42	0%	5109	13	1	0,0456%	0,0456%	24
C09BA01	**Captopril / Diuretika**	25mg/12,5mg	25	503	18	0%	503	109	10	0,0449%	0,0449%	25
C09AA05	**Ramipril**	10mg	10	4964	25	12%	4964	15	1	0,0443%	0,0000%	26
C03EA21	**HCT/Triamteren**	50mg/25mg	50	4346	12	33%	4346	17	1	0,0388%	0,0000%	27
C09AA03	**Lisinopril**	20mg	20	4080	26	0%	4080	18	1	0,0364%	0,0364%	28
C08CA08	**Nitrendipin**	20mg	20	3598	26	35%	3598	19	1	0,0321%	0,0000%	29
A10BB01	**Glibenclamid**	3,5mg	3,5	3378	16	0%	3378	21	1	0,0302%	0,0302%	30
C09AA03	**Lisinopril**	10mg	10	3366	26	0%	3366	22	1	0,0301%	0,0301%	31
C07AB12	**Nebivolol**	5mg	5	3240	5	0%	3240	23	1	0,0289%	0,0289%	32
C09AA05	**Ramipril**	2,5mg	2,5	3025	26	12%	3025	26	1	0,0270%	0,0000%	33
C09DA06	**Candesartan / Diuretikum**	16mg/12,5mg	16	2781	2	0%	2781	27	1	0,0248%	0,0248%	34
C07AB02	**Metoprolol**	50mg	50	2287	37	24%	2287	31	1	0,0204%	0,0000%	35
C07AG02	**Carvedilol**	25mg	25	2019	29	31%	2019	35	1	0,0180%	0,0000%	36
C10AA03	**Pravastatin**	40mg	40	1686	27	15%	1686	39	1	0,0151%	0,0000%	37
C10AA03	**Pravastatin**	20mg	20	1623	26	15%	1623	42	1	0,0145%	0,0000%	38
C02CA04	**Doxazosin**	4mg	4	1583	35	40%	1583	43	1	0,0141%	0,0000%	39

Tabelle 4: Für die allergene Risikoanschätzung relevante Moleküle

Addiert man die jeweiligen Risikobewertungen aller Dosierungen eines Moleküls, um das kumulative Risiko des jeweiligen Arzneistoffes zu erhalten, so ergeben sich folgende Reihungen:

ABDA-Schlüssel	Bezeichnung	Faktor 1/3-Dosis*Häufigkeit kumuliert	Rang kumuliert
H03AA01	**L-Thyroxin**	322032	**1**
C09AA02	**Enalapril**	263442	**2**
C03AA03	**HCT**	210421	**3**
C09AA05	**Ramipril**	159870	**4**
H03CA01	**Iodide**	92844	**5**
C09AA03	**Lisinopril**	87297	**6**
C09CA06	**Candesartan**	80280	**7**
M04AA01	**Allopurinol**	76923	**8**
C07AB02	**Metoprolol**	71301	**9**
C09AA01	**Captopril**	59664	**10**
C08CA01	**Amlodipin**	54603	**11**
B01AC06	**Acetylsalicylsäure**	46560	**12**
C07AB07	**Bisoprolol**	44412	**13**
A10BB12	**Glimepirid**	36570	**14**
C03CA01	**Furosemid**	36440	**15**

Tabelle 5: Pharmakologisches Risiko kumuliert

ABDA-Schlüssel	Bezeichnung	relatives Allergenrisiko kumuliert	**Rang relativ kumuliert**	minimales Allergierisiko kumuliert	**Rang minimal kumuliert**
C09AA02	**Enalapril**	1,5576	**1**	1,5576	**1**
M04AA01	**Allopurinol**	0,7631	**2**	0	**40**
C03AA03	**HCT**	0,7534	**3**	0,6534	**2**
C09AA01	**Captopril**	0,5592	**4**	0,5592	**3**
M01AB05	**Diclofenac**	0,3595	**5**	0	**40**
C09AA05	**Ramipril**	0,2126	**6**	0,0112	**16**
C07AA07	**Sotalol**	0,1708	**7**	0,1708	**4**
B01AC06	**Acetylsalicylsäure**	0,1282	**8**	0,1282	**5**
C08CA01	**Amlodipin**	0,1169	**9**	0,1169	**6**
C07AB02	**Metoprolol**	0,109	**10**	0,0285	**11**
C09AA03	**Lisinopril**	0,0846	**11**	0,0846	**7**
C08DA01	**Verapamil**	0,0806	**12**	0	**40**
N06AB04	**Citalopram**	0,0804	**13**	0	**40**
B01AA04	**Phenprocumon**	0,0657	**14**	0	**40**
C03CA01	**Furosemid**	0,0576	**15**	0,0576	**8**

Tabelle 6: Allergenes Risiko kumuliert

Die Bewertung des carzinogenen, mutagenen und reproduktionstoxischen Gefährdungspotentials der Arzneien hängt in erster Linie davon ab, ob der Wirkstoff an sich eines der genannten Risiken trägt.

Die Analyse der ABDA-Daten[8] sowie einer Gefahrstoff-DatenbankFehler! Textmarke nicht definiert. ergab, dass keines der beurteilten 165 Moleküle ein derzeit bekanntes mutagenes oder reproduktionstoxisches Risiko birgt.

Zusammenfassung Risikoanalyse

Unter Betrachtung der jeweiligen Risikofaktoren wurden L-Thyroxin (Analyse pharmakologisches Risiko) sowie das in allen Risikobereichen zu findende Enalapril (Analyse pharmakologisches und allergenes Risiko) als geeignete Marker zur Erfassung von Kreuzkontaminationen bei maschineller Verblisterung identifiziert.
Für die Festlegung von Markersubstanzen etwa zur Reinigungsvalidierung oder Bestückungssystematik von Blisterautomaten können damit erstmals valide Aussagen getroffen werden.

Worst-Case-Modell

Für die identifizierten Moleküle wurden entsprechend der üblichen Tageseinnahmezeitpunkte[12] die relativen Mengen an einnehmenden Patienten aus dem Gesamtpool der Untersuchung von Glaeske [7] berechnet.
Diese liegen:

- für L-Thyroxin bei 18,49%
- für Enalapril bei 14,80%

aller Patienten.
Die geplante Staubbelastung der Untersuchung in 500er-Schritten bis gesamt 3.000 Tabletten entspricht damit einer verblisterten Patientenmenge ohne Zwischenreinigung von:

Anwender/Woche	500	1000	1500	2000	2500	3000
Gesamtpatienten L-Thyroxin	2704	5408	8112	10817	13521	16225
Gesamtpatienten Enalapril	3378	6757	10135	13514	16892	20270

Tabelle 7: der provozierten Staubvorlast entsprechende Patientenmenge

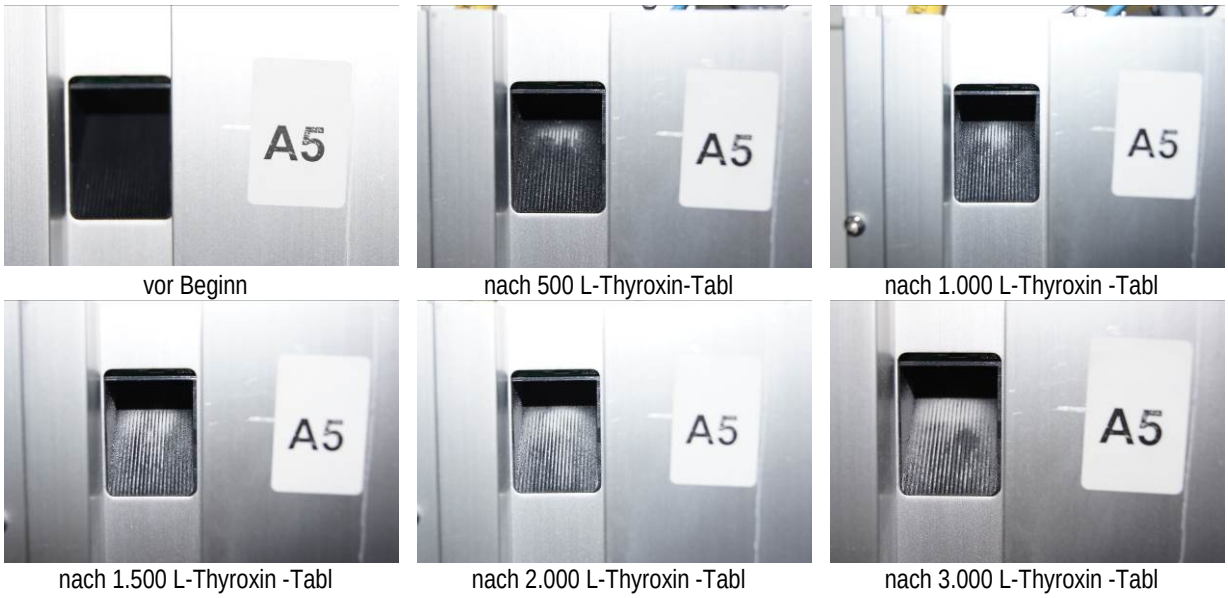
Entsprechend der Empfehlungen des Herstellers HD-Medi ist ein Automat geeignet zur Versorgung von etwa 1.500 Patienten pro Woche (HD-Medi)[4] . Davon ausgehend ist die verwendete Arzneistaub-vorlast folgenden Reinigungsintervallen äquivalent:

Vorlast Tabletten		500	1000	1500	2000	2500	3000
Reinigungsinter-vall [Wochen]	L-Thyroxin	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8
	Enalapril	2,3	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5

Tabelle 8: der Staubbelastung entsprechende Automatenreinigungs-Intervalle

Ergebnisse L-Thyroxin

Die Untersuchung mit L-Thyroxin als Hauptmarker für Kreuzkontaminationsgefahr mit pharmakologischer Relevanz ergab folgendes Bild:
Die Belastung des Automaten mit Tablettenabrieb erfolgte gemäß den Vorgaben durch L-Thyroxin 100µg ALIUD Tabletten in 500er Schritten:



vor Beginn | nach 500 L-Thyroxin-Tabl | nach 1.000 L-Thyroxin -Tabl
nach 1.500 L-Thyroxin -Tabl | nach 2.000 L-Thyroxin -Tabl | nach 3.000 L-Thyroxin -Tabl

Abb. 4-9: Staubrasenentwicklung am oberen Zufuhrschacht unter L-Thyroxin

Die Kontaminationsprüfung erfolgte mit Placebo-Tabletten, von denen jeweils drei Stück nach je 500 L-Thyroxin-Tabletten auf demselben Weg (über den entstandenen Staubrasen) durch den Automaten geschickt und verblistert wurden. Die eingesiegelten Prüfproben wurden nach der Fotodokumentation zur Analyse mittels HPLC eingesandt.
Die Analyse der Kontaminationsproben ergab folgendes Bild:

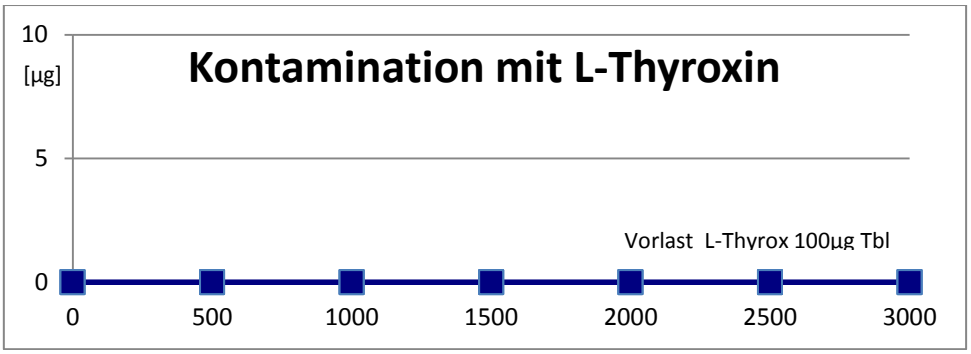


Diagramm 1: Trotz Vorbelastung des Automatenfallschachtes mit bis zu 3.000 L-Thyroxin 100µg-Tabletten entsprechend 16.225 Patienten/Woche konnte auf keinem der Prüftabletten eine L-Thyroxin-Belastung nachgewiesen werden.

Auch die höchste Staubbelastung mit L-Thyroxin führte nicht zu einer Kontamination der Placebotabletten.
Beispielhaft ist ein HPLC-Analyse-Resultat (Pressling 1 nach 3.000 Tabletten L-Thyroxin Vorlast) mit Überlagerung der HPLC-Kurve von L-Thyroxin im Bereich der Nachweisgrenze dargestellt.

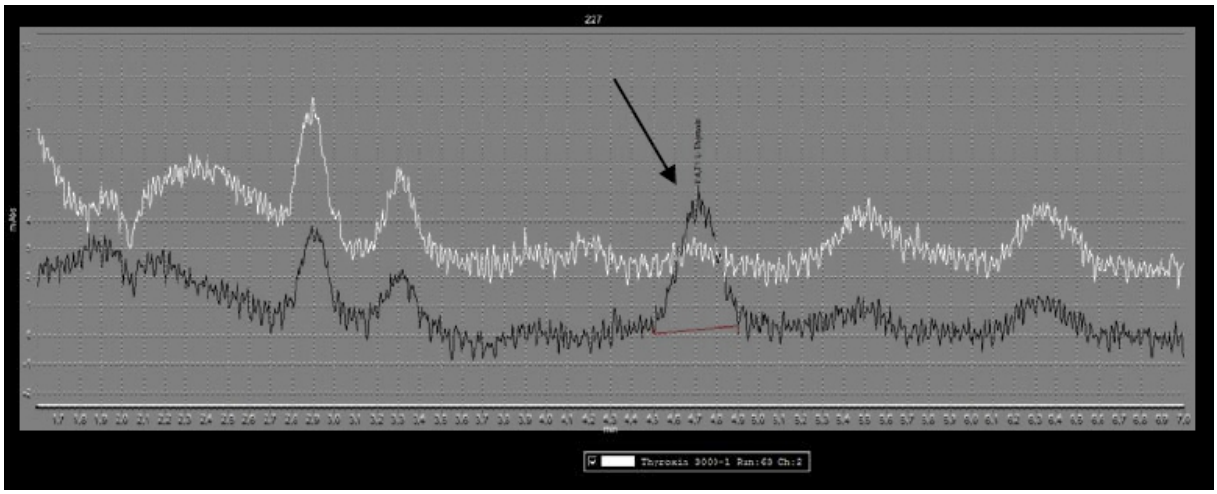


Abb. 10: HPLC-Fingerprint der Probe 3000-1 (weiße Kurve) im Vergleich zum Fingerprint einer Standardprobe mit 0,1µg L-Thyroxin / Tablette (Schwarze Kurve, Wirkstoffpeak mit Pfeil markiert)

Ergebnisse Enalapril

Enalapril diente entsprechend der Resultate der Gefährdungsanalyse als Marker für Kreuzkontamination mit allergenem Potential und - neben L-Thyroxin – als zweiter Marker für potentielle unerwünschte pharmakologische Aktivitäten.
Auch hier wurde die Anlegung eines kontaminierenden Staubrasens im Automaten abschnittsweise fotografisch dokumentiert:

vor Beginn | nach 500 Enalapril-Tabl | nach 1.000 Enalapril-Tabl

nach 1.500 Enalapril-Tabl | nach 2.000 Enalapril-Tabl | nach 3.000 Enalapril-Tabl

Abb. 11-16: Staubrasenentwicklung am oberen Zufuhrschacht unter Enalapril

Die Zufuhrschächte weisen wie erwartet einen mit der Anzahl der durchfallenden Enalapril-Tabletten zunehmenden Staubrasen auf.
Die Placebo-Presslinge wurden nach ihrem Fall durch den Automaten eingesiegelt und extern zur HPLC-Analyse eingesandt. Die Analyse ergab, dass in keinem der Beutel Enalapril nachgewiesen werden konnte:

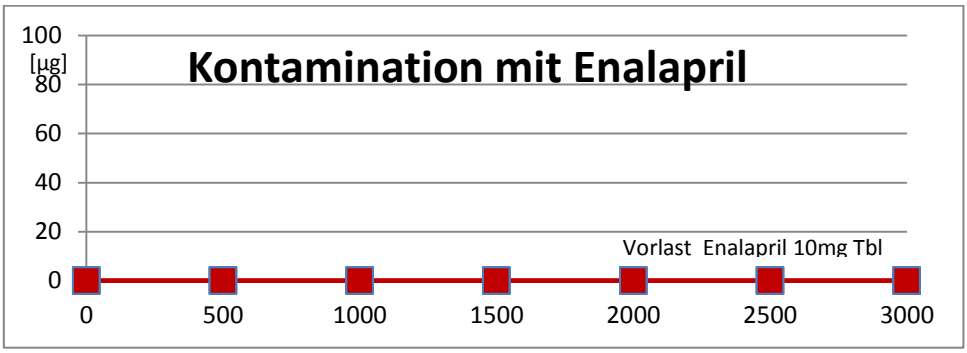


Diagramm 2: Trotz Vorbelastung des Automatenfallschachtes mit bis zu 3.000 Enalapril 10mg-Tabletten entsprechend 20.270 Patienten/Woche konnte auf keinem der Prüftabletten eine Enalapril-Belastung nachgewiesen werden.

Auch die optisch am stärksten kontaminierte Placebo-Tablette 3000-2 (siehe Abbildung unten) ergab in der HPLC-Analytik einen Enalapril-Gehalt unterhalb der Nachweisgrenze von 2µg.
Als Untergrenze einer potentiell allergen einzustufenden Menge wurde gemäß der Reinigungsvorschriften des GMP die Menge an Wirkstoff definiert, die einem 1.000stel der minimal pharmakologisch wirksamen Dosierung entspricht. Im Falle des als Marker für Kreuzkontaminationsgefahr durch Allergene isolierten Enalapril liegt die Grenze damit bei einem 1.000stel von 2,5mg = 2,5µg.
Die Nachweisgrenze der verwendeten Untersuchungsmethode für Enalapril lag bei 2µg. Die als minimal allergen einzustufende Enalaprilmenge ist also innerhalb des Detektionsfensters und lag bei keinem der Prüf-Tabletten, die den Belastungstest durchlaufen hatten, vor.
Damit liegt die mögliche maximale Kontamination mit dem Marker Enalapril sowohl unter der minimalen als pharmakologisch wirksam zu bewertenden Dosis als auch unter der minimalen allergenen Dosierung.

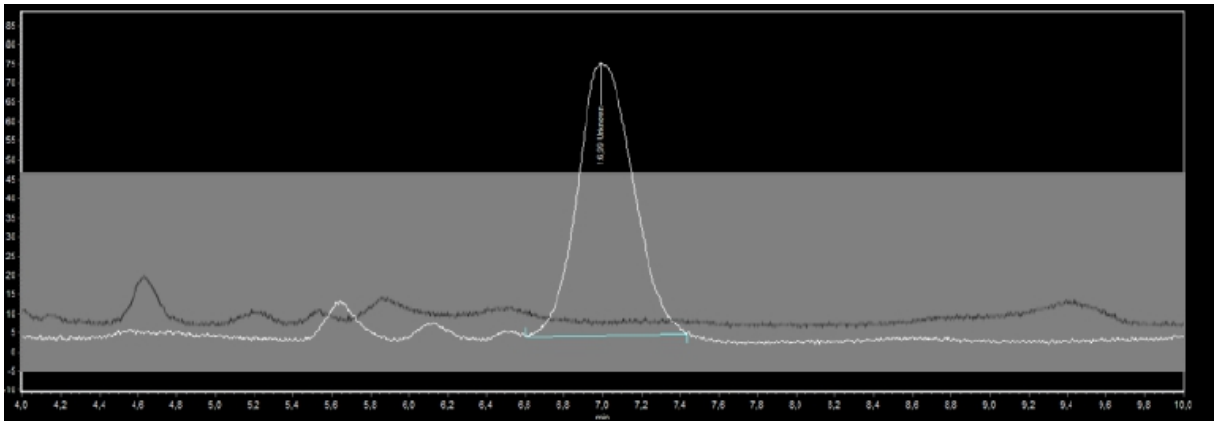


Abb. 17: Überlagerung der HPLC-Graphen von Enalapril Standard mit 735µg/Tablette (weiße Kurve) und Prüftablette 3000-2 (schwarze Kurve). In der Kontaminationsprobe liegt eine eventuell vorhandene Enalapril-Verunreinigung weit unter der Nachweisgrenze (2µg/Tablette)

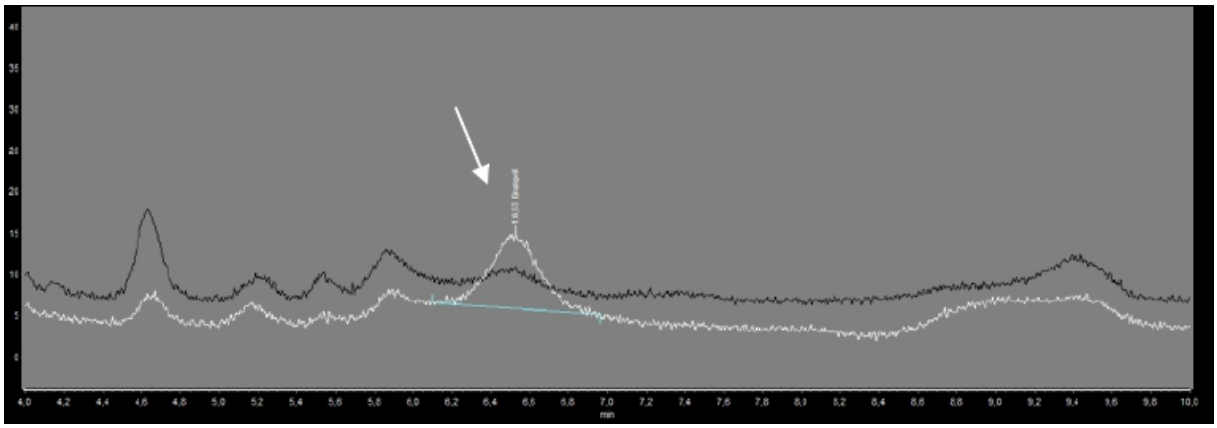


Abb. 18: Überlagerung der HPLC-Graphen von Enalapril Standard mit 2µg/Tablette (weiße Kurve, Wirkstoff-Peak mit Pfeil gekennzeichnet) und Prüftablette 3000-2 (schwarze Kurve). Eindeutig erkennbar ist, dass in der Kontaminationsprobe eine Enalapril-Verunreinigung weit unter der Nachweisgrenze (2µg/Tablette) liegt

Um einen optischen Vergleich für die als Limit zu bewertenden Mengen einer Kreuzkontamination zu erhalten, wurden Vergleichsbeutel mit gesammeltem Enalapril-Abrieb erstellt. Vergleichsbeutel V-1 entspricht der minimalDosis an Abrieb, die eine klinische Wirkung hervorrufen könnte, Vergleichsbeutel V-2 der Menge an Abrieb, die als Grenze einer allergieauslösenden Dosierung gilt. Die gravimetrisch hergestellten Vergleichsbeutel wurden zur Gegensicherung ebenfalls mittels HPLC auf ihren Enalapril-Gehalt hin untersucht. Für Vergleichsbeutel V-1 (Abb. 19) ergab die HPLC-Analytik einen Gehalt von 735µg und damit leicht unter der Grenzdosierung für klinische Wirksamkeit von 833µg, für Vergleichsbeutel V-2 (Abb. 20) einen Gehalt von 8µg und damit 5,5mg über der geplanten Dosis für allergische Auslöser, was der in diesen geringen Mengen zunehmenden Unschärfe bei Einwwaagen geschuldet ist. Als optischer Vergleich kann V-2 unter Berücksichtigung dieser Differenz dennoch eingesetzt werden.

Bedingt durch die unterschiedliche Färbung von Placebo-Pressling (weiß) und Abrieb der Enalapril-Tabletten (rosa) ließen sich auch kleinste Verunreinigungen auf der Placebo-Oberfläche erkennen. Daher wurden alle Placebo-Tabletten nach ihrem Durchlauf fotografisch dokumentiert. Auch diese optische Auswertung der Placebo-Tabletten nach der Kontamination ergab eine Nicht-Belastung.

Bis einschließlich der Vorlast-Stufe von 2.500 Enalapril-10mg-Tabletten entsprechend 16.892 Patientenwochendosen konnte keine optische Verunreinigung festgestellt werden. Eine einzige optisch erkennbare Verunreinigung einer Prüf-Tablette trat nach 3.000 Enalapril-Tabletten Vorlast entsprechend 20.270 Patientenwochen ohne Zwischenreinigung auf (Probe 3000-2; Abb. 19-22). Diese würde einen Teil der Vorgaben von Fourman und Mullen[14] auf keine sichtbaren Verunreinigungen, nach denen sich

die Mehrzahl der amtlichen Herstellvorschriften mittlerweile orientiert, nicht erfüllen: Neben der Limitierung auf 1/1.000 der Dosis fordern diese Autoren noch eine maximale Verunreinigung von 10ppm in Folgeprodukten und das Fehlen sichtbarer Verunreinigungen.
Der Vergleich zu den mittels Analysenwaage hergestellten Referenz-Kontaminationen zeigt jedoch, dass selbst nach dem Vorlauf von 3000 Wirkstofftabletten die Wirkstoffverschleppung nicht einmal annähernd die allergene Dosis erreicht.

Abb. 19: Vergleichsdarstellung einer Placebotablette mit der Menge an Abrieb, die 1/3 der minimalen Enalaprildosis (0,83mg Enalapril-maleat) entspricht

Abb. 20: Vergleichsdarstellung einer Placebotablette mit der Menge an Abrieb, die in etwa der Allergiedosis an Enalapril (8µg Enalapril-maleat) entspricht

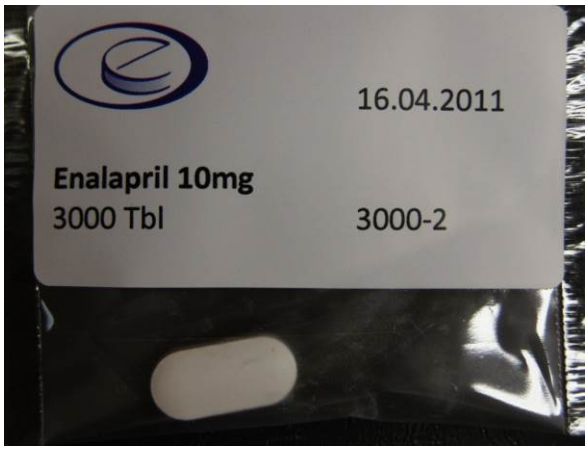


Abb. 21: tatsächliche Maximalkontamination der gesamten Untersuchung

Abb. 22: Maximalkontamination in zehnfacher Vergrößerung

Die Verunreinigungen der Placebo-Presslinge im Worst-Case-Versuch lagen in jedem Fall unter der Nachweisgrenze von 2µg Enalapril / Tablette und damit sowohl unter der minimalen pharmakologisch aktiven Dosierung als auch unter der minimalen als allergen einzustufenden Dosis.

Zusammenfassung Worst-Case-Untersuchung

Bei keinem der gemäß der Ergebnisse der Risikoanalyse durchgeführten 42 Kontaminationsläufe konnte trotz bewusst unrealistisch hoher Staubrasenbelastung eine Verschleppung der Marker-Moleküle L-Thyroxin oder Enalapril nachgewiesen werden.
Sowohl in pharmakologischer Hinsicht als auch in Bezug auf ein Allergiepotential ist damit eine Kreuzkontamination als vernachlässigbar einzustufen.

Diskussion

Die Resultate der Untersuchung zeigen mehrere Aspekte auf:

- Die Problematik von Kreuzkontamination ist mehrdimensional
- Es ist möglich, über Gefährdungsanalyse für jede Hauptgefahr Leitsubstanzen zu identifizieren
- Die tatsächliche Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen und ausgelöster Allergien wird überschätzt
- Ein wie vom Hersteller empfohlenes Reinigungsintervall im Wochenrhythmus reicht aus, um Kreuzkontaminationsgefährdung auszuschließen

Interessant wird die Fragestellung zu Kreuzkontamination allerdings im Hinblick auf die unterschiedlichen im Markt zu findenden Methoden der Arzneimittelstellung in Heimen und in Pflegeambulanzen. Während im Fall der automatisierten Verblisterung die theoretische Gefahr einer Wirkstoff-Verschleppung aufgrund gemeinsamer Fallwege offensichtlich ist, kann man sie beim manuellen Stellen in Einmalbehältnisse (Kartonblister) weitgehend ausschließen, sofern die Regelungen sauberem Arzneimittelhandlings eingehalten werden.

Abb. 23: Fremdabrieb in Dosett

Abb. 24: Abriebsammlung in gestellter Medikamentenration

Für das Stellen in Mehrweg-Primärpackmittel allerdings stellt sich die Frage durchaus. So fallen bei Begehungen von Heimen regelmäßig Häuser ins Auge, bei denen die Mehrweg-Medikamenten-behältnisse hohe Abriebmengen beeinhalten. Soweit diese aus dem Arzneibedarf desselben Patienten bestehen, könnte man zumindest in der Mehrzahl der Fälle die Problematik auf mangelnde Hygiene reduzieren. Diese Einschränkung ist jedoch kaum statthaft, da ebenso regelmäßig die Primärpackmittel unter den Bewohnern nachweislich ausgetauscht werden. Offen bleibt, ob und - wenn ja – welches gesundheitliche Risiko aus derlei Missständen für die Betreuten tatsächlich resultiert.

Auch wenn unsere Ergebnisse zweifelsfrei Risiken im Bereich der Kreuzkontamination ausschließen lassen, sofern sich die Produzenten an die wöchentlichen Reinigungsintervalle aller produktberührenden Teile halten, die von Herstellerseite vorgegeben sind, sollte dennoch im Zuge der GMP weiterhin spätestens bei erkennbaren Verunreinigungen auf der Fallbahn vorsorglich gereinigt werden. Dies bedeutet, dass Bereiche mit konzentrierter Kontaktintensität wie etwa die Sammeltrichter auch häufiger (täglich) von allen sichtbaren Verunreinigungen zu säubern sind, was Kriterien der PIC und GMP-Guidelines widerspiegelt. Im Einklang dazu stehen auch die Forderungen von Walsh [13], der sich mit der Thematik intensiv auseinandergesetzt hat, ebenso die Resultate der detaillierten Untersuchung von Klein et al [2].

Zusammenfassung

Für die Bewertung der Gefahr einer Kreuzkontamination während der maschinellen Verblisterung wurden mittels Gefährdungsanalyse über die Parameter Verordnungshäufigkeit, Coating, kumulierte Verordnungsdosis und Abriebpotential Leitsubstanzen anhand der Dauermedikationsdaten von 120.000 Patienten ermittelt.
Diese sind L-Thyroxin für eine mögliche pharmakologisch wirksame Kreuzkontamination und Enalapril sowohl für eine mögliche allergene Kreuzkontamination als auch für eine mögliche pharmakologische Wirkung.
Für beide Substanzen wurden in einem worst-Case-Szenario die Kreuzkontaminationen im Blisterautomaten nach Durchlauf von bis zu 16.000 Patientenwochendosen entsprechend zehn Wochen ohne Reinigung des Automaten provoziert und anschließend mittels HPLC und optischer Kontrolle ausgewertet.
Keine der untersuchten Proben wies eine Kreuzkontamination oberhalb 1/1000stel der allergenen bzw. pharmakologisch wirksamen Dosis auf.
Damit kann die wöchentliche Reinigung von Blisterautomaten als geeignet zum Ausschluss einer Kreuzkontaminationsgefahr bewertet werden.

[1] Henke E: Vortrag maschinelle Verblisterung ; MVPiVP der AOK Bayern; 2008
[2] Klein S, Damiani C, Teichmann W: Kreuzkontamination und Reinigung von Dijkstra – Verblisterungsautomaten. Abschlussbericht. Uni Lübeck; 2008
[3] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands: Resolution zum patientenindividuellen Stellen von Arzneimitteln; Münster; 14.10.2009
[4] http://www.hdmedi.de
[5] http://www.tosho.org/
[6] http://www.automedrx.com
[7] Glaeske G: Analyse der Verordnungen in einer GKV-Population im Hinblick auf die Eignung für eine individuelle Verblisterung; Pharmafacts; Berlin; 2007
[8] ABData: ABDA Datenbank; 2010
[9] Haffner F, Schultz OE, Schmid W, Braun R: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Stuttgart; 2009
[10] Platt D, Mutschler E: Pharmakotherapie im Alter; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Stuttgart; 1999
[11] www.rote-liste.de
[12] www.fachinfo.de
[13] Walsh A: Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part II; Pharmaceutical Engineering; 09/10/2011; 44-8
[14] Fourrman GL, Mullen MV: Determining Cleaning validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. Pharmaceutical Technology 17 (4). 54-60; 1993