



Bericht zum Kongress der PDA Europe über „Particles in Injectables“

Berlin, 10.-11.09.2015 und aktuelle Entwicklungen

In der Vergangenheit kam es immer wieder zu Meldungen in das CIRS-AINS bezüglich Verunreinigungen in Arzneimitteln mit Makropartikeln. Wir gingen daher den Problemen rund um die Verpackung und die Verabreichung von Parenteralia nach und sprachen in der Folge eine Empfehlung für die Verwendung von Filterprodukten aus.¹

Aus diesem Grund nahm der Autor als Vertreter des BDA am Kongress der Parenteral Drug Association zum Thema „Particles in Injectables“ teil, der vom 10. bis 11. September 2015 in Berlin statt fand.

Die Parenteral Drug Association ist eine gemeinnützige non-profit Gesellschaft. Ziel dieser Organisation ist die Vermittlung von Fachwissen rund um den gesamten Prozess der parenteralen Arzneimittelproduktion. Hierzu unterhält sie unter anderem ein Trainings- und Forschungszentrum in den USA. In diesem können, ähnlich wie in Flug- oder Patientensimulatoren, zum Beispiel Abläufe im Qualitätssicherungsprozess erlernt und trainiert werden. Durch Seminare, Workshops und Kongresse wird durch die PDA zudem eine Plattform bereitgestellt, die den Informationsaustausch zwischen Wissenschaftlern und Qualitätsbeauftragten der beteiligten pharmazeutischen Unternehmen, Zulieferern, Regulationsbehörden und -neu- ans Anwendern ermöglicht.

Die Problematik „Partikel in Parenteralia“ ist seit vielen Jahren bekannt und in zyklischen Abständen in der Literatur mal weniger mal mehr präsent. Meistens wird uns Anwendern das Problem bewusst, wenn Arzneimittelchargen wegen „Verunreinigungen“ zurückgerufen werden. Parenteralia sind ab Werk praktisch frei von Makro- oder Mikromartikeln, aber nicht komplett. Je genauer man untersucht und je kleiner (bis in den Nanometerbereich) die gesuchte Ziel-

größe wird, desto eher wird man in allen Arzneilösungen (Fremd-)materialien finden. Die in Arzneibüchern vorgeschriebenen Grenzwerte um Medikamente in Verkehr zu bringen zu dürfen, werden dabei trotzdem eingehalten.

Bei den Partikeln handelt es sich um Materialien, mit denen zum Beispiel die Ausgangsstoffe einer Arznei oder die Verpackung für das fertige Produkt in Berührung gekommen sind. Hierbei finden sich zumeist Cellulosefasern, Gummi, Silikonöle, aber auch intakte oder denaturierte Proteine, Glas und Metall.

Es wurde bei dem Kongress deutlich, dass sich sowohl die Experten der Arzneibuchkommissionen, als auch die Qualitätsverantwortlichen in der pharmazeutischen Industrie der Tatsache bewusst sind, dass die Produktion nicht 100% frei von Fremdmaterialien von statten gehen kann. Neu für den Autor war jedoch das Ausmaß der Anstrengungen, die von Seiten der Arzneimittelproduzenten unternommen werden, um die Partikelentstehung sehr deutlich unter die erlaubten Grenzwerte zu reduzieren. Gerade renommierte Hersteller gehen noch einen Schritt weiter und setzen sich noch strengere eigene Grenzwerte. Zusätzlich stufen einige Unternehmen bestimmte Defekte kritischer ein, als dies von den Aufsichtsbehörden gefordert wird. Sicherlich hat diese Herangehensweise auch finanzielle Gründe: Ausreißer in der Qualitätskontrolle über diese herstellereigenen Grenzwerte wirken wie ein Frühwarnsystem um eigene Prozesse rechtzeitig zu überprüfen, noch bevor behördlich vorgeschriebene Grenzwerte überschritten werden. So werden Rückrufaktionen ganzer Chargen, finanzielle Ausfälle und negative Publicity vermieden. Dieses Vorgehen hat dadurch aber auch einen unbestreitbaren Nutzen für Patienten: Neben der geringeren Partikel-

belastung, wird die Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln erhöht.

Im persönlichen Gespräch mit den Wissenschaftlern, die Arzneimittel entwickeln wird aber auch deren individueller Anspruch deutlich, qualitativ hochwertige Medikamente zu liefern. Die Frage des Autors, ob die Anforderungen in den Arzneibüchern zu lax sind, wurde dahingehend beantwortet, dass es sich bei diesen Vorgaben um allgemeine Verfahrensanweisungen handelt. Es ist nicht möglich das Herstellungsverfahren eines jeden Pharmakons in den Arzneibüchern abzubilden. Die zulässigen Grenzwerte können aber im Speziellen unterschritten werden. Sofern machbar obliegt dies jedoch dem Verantwortungsbereich eines jeden einzelnen Produzenten.

Für die Kongressteilnehmer aus der pharmazeutischen Branche war das Vorhandensein von Partikeln in Parenteralia ab Werk per se nichts Unbekanntes. Einzelne Teilnehmer aus der Qualitätskontrolle gingen daher davon aus, dass in den Kliniken standardmäßig bei der Verabreichung der Medikamente Filterprodukte zum Einsatz kommen. Eine irriige Annahme, die bei dem Kongress einmal mehr die Informationslücke zwischen Entwicklern und Anwendern offenbarte, die bisher nur durch Marketingvertreter (z.B. Pharmareferenten) überbrückt wird. Bisher reichte der Blick der Entwickler nur bis zum Werkstor. Was mit ihrem Produkt weiter geschieht, wie es in der Klinik angewandt und/oder kombiniert wird, welche neuen Partikel dadurch entstehen können und welche Gefahren sich hieraus für die Patienten ergeben, war für die meisten Teilnehmer neu. Die Tatsache, dass im weiteren Verlauf durch uns Anwender (Ärzte, Pflegekräfte) erneut Partikel entstehen, z.B. durch Aufbrechen der Ampulle, Verzicht auf Filter, Unkenntnis von Inkompatibilitätsreaktionen, Missachtung

¹ Günther, W et al.: „Partikelkontamination nach dem Aufziehen von Arzneimitteln – Ein relevantes, aber lösbares Problem“; ZEFQ 2013; 107:352-355.

von Herstellerangaben aus Unkenntnis oder Ignoranz etc. stand bisher nicht im Fokus. Weder bei den Qualitätsverantwortlichen der Hersteller, noch bei den Arzneibücherkommissionen und schon gar nicht bei uns Anwendern.

Dass wir uns um diese Faktoren aber kümmern müssen und zudem noch weitere Forschungen anstellen sollten, wurde bei den Vorträgen von Dr. Michael Sasse, Leitender Oberarzt der Pädiatrischen Intensivstation an der Medizinischen Hochschule Hannover deutlich. Herr Dr. Sasse erläuterte zunächst für die zumeist nicht-ärztlichen Teilnehmer die allgemeinen Abläufe und medizinischen/organisatorischen Dimensionen auf einer Intensivstation.

Nur einfach Filter bei der Verabreichung von Arzneimitteln zu verwenden, greift zu kurz. Bei weiterhin unreflektierter Verabreichung von Medikamenten werden diese Filter schnell okkludieren und zum Verdruss bei den Anwendern führen. „Der Filter taugt nichts und verstopft ständig.“, wird dann zumeist die Reaktion sein. Der Filter macht jedoch genau das, was er soll. Er schützt Katheter und Patienten. Keiner würde auf die Idee kommen und sagen, „Das Auto taugt nichts: der Airbag hat ausgelöst und jetzt fährt es nicht mehr.“ Daher muss das vorzeitige Verstopfen eines Filters zum Anlass genommen werden, das eigene Handeln zu überprüfen.

Aufgrund solcher und weiterer Erkenntnisse wurden in Hannover eine SOP für das Infusionsmanagement erarbeitet und anschließend das ärztliche sowie pflegerische Personal gleichermaßen intensiv geschult, wie die sichere, hygienische und korrekte Verordnung, Zubereitung und Verabreichung von Arzneimitteln abzulaufen hat. Dr. Sasse berichtet zudem über den Einsatz der Planungssoftware KiK („Kompatibilität im Katheter“), anhand der die Verabreichung der Parenteralia samt Trägerlösungen und Infusionswege geplant werden kann. Die Rate an Filterverstopfungen als Messlatte für den Erfolg dieser Schulungen reduzierte sich in der Folge.

Da, wie von Dr. Sasse erläutert, 50% der Kosten auf einer Intensivstation mit der Verabreichung von Medikamenten assoziiert sind (Medikamente, Katheter, Infusionssysteme, Spritzen, Arbeitszeit, Verabreichungsgeräte etc.) ist die kritische Betrachtung des gesamten Prozesses der Medikamentengabe sicher lohnenswerter, als die ausschließliche Fokussierung auf den möglichst günstigen Einkauf von Pharmazeutika. Schließlich kann der geschickt ausgehandelte Kostenvorteil eines Medikaments zunichte gemacht werden, wenn zum Beispiel dessen pH-Wert bei gleichzeitigen Gabe mit anderen Substanzen nicht beachtet wird, der Wirkstoff ausfällt und den ZVK verstopft. Die Wirkung des Medikaments setzt nicht ein und die Neuanlage eines unter Umständen erst kurz zuvor gelegten ZVK wird notwendig. Von den sich aus Medikationsfehlern ergebenden Zwischenfällen und Risiken für Patienten ganz zu schweigen.

Hiernach berichtete Dr. Sasse über die Ergebnisse seiner Studie² bezüglich der Filterung von Parenteralia, die bereits in unserem CIRS-AINS Spezial 2013³ Eingang gefunden hatten. Zur Erinnerung: Statistisch signifikant konnte durch den Filtereinsatz die Gesamtkomplikationsrate (SIRS, Sepsis, Thrombose, ARDS, Kreislaufversagen etc.) um 10% reduziert werden. Obwohl die Studie nicht ausgelegt war, um Reduktionen in einzelnen Komplikationen zu detektieren, konnte für das SIRS trotzdem eine statistisch signifikante Reduktion um 7,9% beobachtet werden. Die anderen Komplikationen bis hin zur Mortalität waren in der Filtergruppe ebenfalls geringer, aber nicht statistisch signifikant. Die Verweildauer auf der pädiatrischen Intensivstation konnte in der Filtergruppe signifikant um 23% reduziert werden.

Die sich anschließende, sehr offen geführte Diskussion darf als hoch spannend beschrieben werden. Viele Aspekte kamen dabei zur Sprache, die wir unter anderem im Vorfeld der Veröffentlichung des CIRS-AINS-Spezials nicht oder nur unzureichend durch die Ansprechpartner

der kontaktierten Pharmaunternehmen klären konnten. Einzelne Forscher und Qualitätsbeauftragten reagierten dabei mit verständnislosem Kopfschütteln, über die vom Autor vorgetragene Antworten ihrer eigenen Unternehmen. Angefangen von der Filterbarkeit von Emulsionen wie Propofol, bis hin zu den deutlichen Qualitätsunterschieden von Gummistopfen, die sehr wohl Fragmentierung begünstigen oder erschweren können. In den Diskussionsrunden, wie auch in den Pausen wurde sehr deutlich, dass die Kommunikation der Unternehmen mit uns Anwendern leider primär über die Marketing-Abteilung zu laufen scheint. Der direkte Austausch zwischen Anwendern und Entwicklern findet bisher quasi nicht statt. Ein Manko, dass von allen Beteiligten als Problem angesehen wurde.

Das Europäische Arzneibuch regelt die Prüfung auf Partikelkontaminationen und unterscheidet bisher lediglich in sichtbare ($>150\mu\text{m}$) und nicht-sichtbare ($>1\mu\text{m}$) Partikel. Partikel, die kleiner als $1\mu\text{m}$ sind, wurden bisher nicht berücksichtigt.

Prof. Cornelia Keck, Professorin für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie und Dr. Markus Lankers, Miterfinder der bildgesteuerten Spektroskopie und Gründer der Firma rap.id, gaben auf dem Kongress einen Überblick über aktuelle Erkenntnisse bezüglich Nanopartikeln in Infusionslösungen.

Partikelgrenzwerte, egal ob im Arzneibuch vorgeschrieben oder herstellereigene, bedeuten nicht, dass enthaltene Partikel immunologisch unbedenklich wären. Im Gegenteil, wie die Studien von Sasse et al. vermuten lassen. Zudem ist das Verhalten der unvorstellbar kleinen Nanoartikel weder abschließend untersucht noch vorhersehbar. In Abhängigkeit von Material, Form, Ladung, Lösbarkeit und vielem mehr können Nanopartikel ohne Schaden anzurichten verstoffwechselt und ausgeschieden werden (z.B. Nanopartikel aus Lipiden). Sie können aber auch, wenn sie nicht abgebaut und ausgeschieden werden, oxy-

2 Sasse, M et al.: „In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial“; Intensive Care Med. 2012 Jun;38(6):1008-1016.

3 CIRS-AINS Spezial: Partikelkontamination nach dem Aufziehen von Arzneimitteln – Ein relevantes, aber lösbares Problem, Anästh Intensivmed 2013;54:607-611

dativen Stress bewirken, Entzündungsreaktionen zum Beispiel am Endothel vermitteln und so Thrombosen begünstigen. Sie könnten zudem bis in Zellkerne vordringen und dort mit der DNS interagieren. In wie weit dies mit einer akuten oder chronifiziert-schleichenden Schädigung für den Patienten vergesellschaftet ist und um welche Zeiträume es sich dabei handelt, ist noch völlig unklar. Ebenso wie die Mikro- und Makropartikel, stammen auch die Nanopartikel aus Produktions-, Verpackungs- und Verteilungsprozessen. Sie können aber zum Beispiel auch durch Inkompatibilitäten, richtigen oder unsachgemäßen Umgang mit Medikamenten entstehen.

Prof. Keck und Dr. Lankers stellten bei dem Kongress ihre geplante Studie mit der Fragestellung „Wie viele Nanopartikel erhält ein Patient während einer Infusionstherapie?“ vor. In einem intensivmedizinischen Setting mit Infusionen, Spritzenpumpen, Leitungen, Dreiwegehähnen etc. wird ein von Dr. Sasse zusammengestelltes Infusionsregim eines catecholaminpflichtigen pädiatrischen Patienten verabreicht. Die in einer Glasflasche als Patient gesammelten Partikel werden analysiert.

Diese beim Kongress noch in Planung befindliche Studie wurde mittlerweile durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zwar noch nicht veröffentlicht, liegen jedoch dankenswerter Weise dem Autor in Auszügen vor. Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass dem Testpatienten bei nur drei Tagen Therapiedauer 69 Milliarden (69×10^9) Nanopartikel verabreicht wurden. Und das bei, aus Erwachsenen-intensivmedizinischer Sicht, nur 3 Litern Infusionsvolumen.

Im Filter-Arm der Studie, wurde durch den Einsatz eines handelsüblichen Filters diese Zahl um 97,1% reduziert.

Die von Prof. Keck gewonnenen Daten konnten dabei die Ergebnisse einer teilweise ähnlichen Untersuchung von Ernst et al. aus dem Jahr 2012 (Pharm. Ind. 74 (12), S. 2009-2020) bestätigen.

Fazit 1:

Es ist bekannt, dass Makro, Mikro und Nanopartikel in Parenteralia vorkommen, bei der Anwendung neu entstehen und sich, insbesondere bezogen auf Nanopartikel, die Entstehung auch nicht vermeiden lässt. Die Infusion dieser Partikel lässt sich jedoch durch den Einsatz von Filtern deutlich reduzieren. Hierdurch konnte die Morbidität teilweise signifikant reduziert werden.

Unsere Empfehlung Filterprodukte zu verwenden bleibt daher bestehen und wird, aufgrund der vorliegenden Studien und klinischen Erfahrungen, ausgeweitet. So sollten sämtliche Parenteralia (mit Ausnahme von Blutprodukten, Plasmaproteine und Gefrierplasma) nur noch über Filter verabreicht werden. Die Etablierung eines Infusionsmanagements einhergehend mit der intensiven Schulung aller am Prozess der Medikamentenverabreichung beteiligten Ärzte, Pflegekräfte und Pharmazeuten wird als zwingend notwendig erachtet.

Fazit 2:

Die Interaktionsmöglichkeiten von Nanopartikeln sind sehr komplex. Sie können Barrieren (z. B. Blut-Hirn-Schranken) überwinden und so bis ins Zentrale Nervensystem vordringen: eine Eigenschaft, die man sich gerne in der Markierung und Therapie von Tumoren zu Nutzen machen möchte.⁴ So ist es aber auch durchaus vorstellbar, dass – wie auch schon bei den Mikropartikeln – unerwünschte Nanopartikel im Rahmen von Infusionstherapien an Entzündungsreaktionen, in welcher Form auch immer, beteiligt sind.^{5,6} Gerade Sepsis-Patienten könnten hiervon betroffen sein.⁷

Ob es dabei eine kritische Größen- oder Massenschwelle gibt, ab der es wahrscheinlich wird, dass das Immunsystem auf die Partikel reagiert, ob die Immunsysteme eines gesunden und eines kritisch kranken Menschen dabei unterschiedlich reagieren,

ob unterschiedliche Verabreichungswege unterschiedliche Toxizitäten bedingen, all das und noch viele weitere Fragen sind bisher völlig ungeklärt und bedürfen dringend weiterer Forschung, da die Verbreitung von Nanopartikeln in der Medizin aber auch in Industrie und Haushalt immer weiter zunimmt.

Wir, als Vertreter des Fachgebietes der Anästhesiologie und Intensivmedizin, sollten ein besonderes Interesse an der Beantwortung dieser Fragen – auch durch eigene Forschung – haben.

Fazit 3:

Allen Teilnehmern ist bei diesem Kongress klar geworden, dass es auf der Hersteller- und Anwenderseite einen Bedarf an Fortbildungen und Austausch gibt. Die Informationslücke zwischen Entwicklern und Anwendern, vom Labor ans Patientenbett und zurück muss deutlich kleiner werden. Diese Aufgabe, wie bisher, nur den Mitarbeitern der Marketingabteilungen zu überlassen, bedeutet einen fortdauernden immensen Informationsverlust auf beiden Seiten. Ein Kongress wie dieser könnte die Plattform für einen optimierten Austausch darstellen.

Als einziger Kliniker unter den Kongressteilnehmern, war für den Autor besonders interessant zu erleben, dass, obwohl alle vertretenen Pharmaunternehmen im Wettbewerb zu einander stehen, sich über die teilnehmenden Mitarbeiter auf diesem Kongress in vertrauter und sachlicher Atmosphäre über eigene Erfahrungen, Probleme und Lösungen im Qualitätssicherungsprozess ausgetauscht haben, fernab von jeglichem grell-bunten „Markt-Geschrei“.

Interessenskonflikt:

Der Autor versichert, dass kein Interessenskonflikt vorliegt. Kongressgebühr und Reisekosten wurden vom Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V. getragen.

4 Yu MZ, "Systemic delivery of siRNA by T7 peptide modified core-shell nanoparticles for targeted therapy of breast cancer.", Eur J Pharm Sci. 2016 Jun 26. pii: S0928-0987(16)30234-2

5 Lehr, et al.: "Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle."; Am J Respir Crit Care Med. 2002 Feb 15;165(4):514-20

6 Rueda-Romero C, "Titanium dioxide nanoparticles induce the expression of early and late receptors for adhesion molecules on monocytes.", Part Fibre Toxicol. 2016 Jun 23;13(1):36

7 Oberdörster G, et al, "Nanoparticles and the brain: cause for concern?", J Nanosci Nanotechnol. 2009 Aug;9(8):4996-5007.