

Titelthema

FDA WARNING LETTERS:

Risikoanalyse statt Pflichterfüllung

Die Regularien der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) sind auch für europäische Produzenten von großer Bedeutung. Besonders interessant: die berühmten „Warning Letters“. Desinfacts sprach mit Dr. Ingrid Walther, Leiterin der Business Unit Pharmaplan Services D / Validation & GMP Compliance, Pharmaplan Deutschland GmbH, Oberursel i. T., über das FDA-Procedure und welche Trends daraus ablesbar sind.

IN WELCHEN FÄLLEN ERFOLGT EINE FDA-INSPEKTION?

Die US-FDA ist verpflichtet bei Unternehmen, deren Produkte auf dem US-amerikanischen Markt vertrieben werden, alle 2 Jahre Routineinspektionen durchzuführen. Es gibt darüber hinaus u. U. die Notwendigkeit, eine Inspektion aufgrund eines aktuellen Anlasses durchzuführen. Eine OAI (Official Action Indicated) ist z. B. angezeigt, wenn Nebenwirkungen oder Reklamationen aufgetreten sind. Und natürlich, wenn bei einer Routineinspektion Mängel festgestellt wurden, die zu einem Warning Letter führten. Eine PAI (Pre-Approval Inspection) erfolgt, bevor eine Zulassung für den US-amerikanischen Markt erteilt wird.



Dr. Ingrid Walther, Leiterin der Business Unit Pharmaplan Services D / Validation & GMP Compliance, Pharmaplan Deutschland GmbH, Oberursel i. T.

IN WELCHER BRANCHE STELLT DIE FDA DIE HÄUFIGSTEN MÄNGEL FEST, DIE ZU EINEM WARNING LETTER FÜHREN?

- Innerhalb der USA gehen mehr Warning Letters an die Lebensmittelindustrie als an Arzneimittelhersteller. In diesen Warning Letters werden

sehr häufig hygienische Mängel in Nahrungsmittelbetrieben moniert und Fehler bei der korrekten Kennzeichnung von Lebensmitteln. Anzumerken ist allerdings, dass es sehr viel mehr Lebensmittel produzierende und einführende Betriebe gibt als Arzneimittelhersteller; aus diesem Grund ist die Anzahl der Inspektionen höher.

DIE TOP-TEN-LISTE DES CDER REPORT 2000 NENNT DIE HÄUFIGSTEN GRÜNDE FÜR EINEN MEDI- KAMENTEN-RÜCKRUF. WEL- CHE SIND DAS?

Die Liste wird angeführt von Mängeln bei der Einhaltung genereller cGMP-Anforderungen, wie sie im Code of Federal Regulations (21 CFR) festgelegt sind. Es folgen Mängel bei der Sterilitätsicherheit der Produkte, mikrobielle Kontamination nicht-steriler Produkte, chemische Verunreinigung, Kreuzkontamination mit anderen Produkten, z. B. durch Penicillin, sowie fehlende oder nicht-adequate Prozessvalidierungen. Auch nicht bestehende Produktzulassungen waren ein Rückrufgrund.



Die FDA verlangt von der Pharmaindustrie adäquate Prozessvalidierungen

WELCHE INSTRUMENTE STEHEN DER FDA BEI BEANSTANDUN- GEN ZUR VERFÜGUNG?

Die FDA erstellt am Ende einer Inspektion einen Mängelbericht, den so genannten „Form 483“, in dem alle Abweichungen aufgelistet werden. Jede Beanstandung muss klar und spezifisch erläutert werden und von regulatorischer Bedeutung sein. „483er“ werden der Öffentlichkeit nicht zugänglich gemacht, bis die inspizierte Firma darauf geantwortet hat. Auch dann werden nur manche oder Auszüge auf der FDA-Homepage veröffentlicht. Sofern schwerwiegende Mängel aufgefallen sind, kann daraus ein „Warning Letter“ resultieren. Innerhalb der USA steht der FDA zusätzlich die Möglichkeit zur Verfügung, die betroffene Produktionsanlage zu schließen. Sofern eine bestimmte Problematik eine gesamte Branche oder einen gesamten Bereich betrifft, kann ein „Untitled Letter“ genutzt werden, um Korrekturmaßnahmen in die Wege zu leiten.

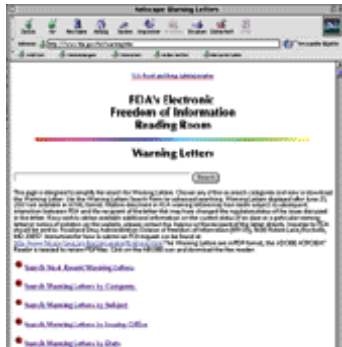
Fortsetzung auf Seite 2

Titelthema

Fortsetzung

WAS BEDEUTET EIN WARNING LETTER FÜR DAS BETROFFENE UNTERNEHMEN?

Der Warning Letter bietet die Grundlage, weitere rechtliche Konsequenzen, u.U. die Schließung einer Anlage oder ein Einfuhrverbot umzusetzen. Er zeigt dem betroffenen Unternehmen an, dass ein oder mehrere Produkte, Produktionspraktiken oder -prozesse entgegen den Anforderungen des Federal FD&C Act oder anderen Gesetzen stehen und dass die Verantwortlichen unverzüglich und lückenlos diese Mängel zu beheben haben. Und zwar ohne eine weitere Aufforderung seitens der FDA. Die Firmen müssen sich dazu äußern und erläutern, wie sie die Mängel innerhalb von 15 Werktagen beheben werden. Für jede Beanstandung, die nicht innerhalb dieser Frist behoben wird, sind ausführliche Begründungen erforderlich. Warning Letters werden auf der FDA Homepage veröffentlicht, vertrauliche Informationen sind im Interesse des Unternehmens selbstverständlich geschwärzt.



Öffentlichkeit gemäß Freedom of Information Act: Warning Letters auf der FDAHomepage

Die Warning letters sind allerdings ohne spezifisches Hintergrundwissen oft nicht eindeutig interpretierbar, denn sie gehen auf spezifische Gegebenheiten im jeweiligen Betrieb und auf beanstandete Details ein.

WIE ERFOLGREICH IST DAS FDA-INSTRUMENTARIUM IM HINBLICK AUF DIE QUALITÄTSSICHERUNG UND DEN VERBRAUCHERSCHUTZ?

Wenn man berücksichtigt, dass FDA-Inspektionen allgemein „gefürchtet“ sind, kann man daraus ableiten, dass die FDA sehr erfolgreich in der Umsetzung ihrer Anforderungen ist. Das führt allerdings in einigen Fällen dazu, dass Unternehmen bestimmte Dinge tun „um die FDA-Anforderungen zu erfüllen“. Manchmal wird ein besonderer Fokus auf „perfekte Dokumentation“ gelegt - und die Prozessanforderungen stehen nicht unbedingt im Vordergrund. Man findet durchaus die Einstellung: „Wir machen es so, weil wir annehmen, dass die FDA es so will – sinnvoll finden wir es nicht unbedingt.“ – Dabei sollte es in erster Linie die pharmazeutische oder ethische Verantwortung sein, die Unternehmen veranlasst, alles für sichere Arzneimittel oder Lebensmittel von zuverlässiger Qualität zu tun. Dieses Bestreben sollte „von innen“

getrieben sein und nicht motiviert durch eine Inspektion „von außen“.

LASSEN SICH AUS DEN FDA-SZENARIEN TENDENZEN ABLESEN?

Die Warning Letters nennen oft Abweichungen von gängigen und allgemein bekannten GMP-Anforderungen, daraus lassen sich keine Tendenzen ableiten. Allerdings zeigt sich auch zunehmend ein Trend: Die FDA fordert immer stärker von Unternehmen, sich mit der ganzheitlichen, vernetzten Betrachtung ihrer Produktionsabläufe auseinandersetzen. Dazu gehören so elementare Fragen wie z. B.: Welche Auswirkungen das Betreiben der einen Anlage auf eine andere hat, wie ein bestimmter Prozess die Abläufe bei einem anderen Prozess beeinflussen kann oder wie nachgewiesen werden kann, dass alle für den Prozess relevanten Parameter bei der Qualifizierung berücksichtigt wurden. Diese prozessspezifischen Analysen, meist in Form von Risikoanalysen, sind in den EU-GMP-Guidelines bereits seit einiger Zeit gefordert und gewinnen auch bei FDA-Inspektionen zunehmend an Bedeutung. Unternehmen, die sich mit ihren eigenen Prozessen und Abläufen kritisch auseinandersetzen und bestehende Regularien auf dieser Basis erfüllen, statt in „vorausilendem Gehorsam“ vermutete Anforderungen umzusetzen, stellen sicher, dass sie „das Richtige“ tun und sichern sich durch diesen offensiven Umgang mit bestehenden Anforderungen ein Stück Zukunftsfähigkeit.

Neue Produkte

BODE DIP SLIDES COMBI

Gut genährt

Ab sofort bietet BODE Nährböden aus eigener Produktion zum Nachweis aerober Bakterien, Pilze und Hefen. BODE Dip Slides Combi ersetzen in vielen Fällen externe Laborprüfungen und verfügen über eine breite Nachweisspanne.

BODE Dip Slides Combi erlauben eine separate Bestimmung der Gesamtkeimzahl von Bakterien sowie Hefen und Pilzen in einem Arbeitsschritt. Dafür wurden die beiden Seiten des Nährbodenträgers mit unterschiedlichen Agar-Typen ausgerüstet. Zur Bestimmung der Keimzahl in flüssigen Medien werden BODE Dip Slides Combi in das Prüfmedium getaucht. Von Flächen bzw. Pulver werden Abstriche oder Abklatschproben entnommen. Die Auswertung ist denkbar einfach und auch von mikrobiologisch wenig geschultem Personal durchzuführen. Nach der Inkubationszeit gibt ein

direkter Vergleich der Koloniedichte auf den Agarflächen und mitgelieferten Musterbildern Aufschluss über die Gesamtkeimzahl. Mit 102 KBE/ml bis 107KBE/ml wird eine große Konzentrationspanne für Bakterien abgedeckt. Das gesamte Produktprogramm umfasst BODE Dip Slides Combi im 2-Kammer-System, BODE Dip Slides S zum Nachweis sulfidbildender anaerober Bakterien und einen Kleinbrutschrank für die Inkubation.



Das 2-Kammer-System von BODE Dip Slides Combi erlaubt den gleichzeitigen Nachweis von Bakterien sowie Hefen und Pilze.



Teil III. Planung ist alles

Von aktuellen, bzw. besonderen betrieblichen Vorkommnissen abgesehen, lässt sich jede Hygieneschulung langfristig planen. Doch bevor die beliebte Powerpoint-Präsentation zum Einsatz kommt, lohnt es sich, grundsätzliche Überlegungen zum Vorgehen anzustellen.



Tipp: Mitarbeiter in Gruppen mit gleichem Wissensstand zusammenfassen

Für interne Schulungsleiter spricht:

- Die Schulung hat einen höheren Praxiswert, da sie an den konkreten betrieblichen Erfordernissen ausgerichtet werden kann.
- Schulung und Referent sind kostengünstiger.
- Professionelle, aktuelle Unterlagen können zugekauft und ggf. den betrieblichen Erfordernissen angepasst werden.
- Die Erfolgskontrolle lässt sich besser gewährleisten

Für externe Schulungsleiter spricht:

- Betriebliche Schwachstellen werden nicht unbewusst kaschiert.
- Distanz des Referenten hilft, über den eigenen „Tellerrand“ zu blicken.
- Externe Referenten genießen eine höhere Glaubwürdigkeit.
- Der Zukauf von Dienstleistung entlastet Hygienebeauftragte und schafft Kapazität für andere Aufgaben.

Nächste Ausgabe: Hygieneschulung – Durchführung und Erfolgskontrolle

Vorbereitung und Planung sind das A und O einer erfolgreichen Schulung. Doch ehe die konkrete Ausarbeitung der Themen erfolgt, sollten grundlegende Punkte geklärt sein:

WIE OFT UND WIE LANGE?

Selbstverständlich müssen Mitarbeiter bei der Arbeitsaufnahme eine Einführungsschulung erhalten. Diese kann als Einzelunterweisung direkt am Arbeitsplatz erfolgen. Zur Auffrischung des Hygienewissens empfehlen sich Wiederholungsschulungen für alle Mitarbeiter, die mindestens ein Mal im Jahr erfolgen. Wann und in welchem Umfang Hygieneschulungen durchgeführt werden sollten, ist auch branchenabhängig

● Beispiel Lebensmittelindustrie:

Die in der DIN 10514 festgelegten, zu schulenden Themen sind ausgesprochen umfangreich. Wer den praktikablen einjährigen Turnus einhalten will, muss je Schulung zwei Themen bearbeiten. Die Schulung sollte dann nicht länger als 4 Stunden dauern und ausreichende Pausen beinhalten.



Reinraum: hohes Hygienierisiko – mehr Schulungsbedarf

INTERN ODER EXTERN?

Für die Schulung sollten Mitarbeiter nach Möglichkeit in Gruppen gleichen Wissensstands zusammengefasst werden. Hilfreich ist eine Einteilung nach Arbeitsbereichen wie z. B. Reinräume, Technik, Reinigung. Wesentlich heikler ist die Frage nach dem Schulungsleiter: Die Anforderungen sind hoch: der „Stoff“ muss möglichst perfekt beherrscht werden und ein gewisses Talent, andere Menschen zu überzeugen oder

gar mitzureißen wäre auch von Vorteil. Der Akzeptanz der Mitarbeiter sollte man sich zudem auch sicher sein. Zumindest bei Wiederholungsschulungen empfehlen Fachleute daher die Einbindung externer Referenten. Dies sollte wohl überdacht werden:



Die Tätigkeit im Lager erfordert ein bis zwei Schulungen jährlich

- **Beispiel Pharmaindustrie:** Neben der obligaten Ersts Schulung stehen vertiefende und fortlaufende Schulungen für Mitarbeiter an. Turnus und Umfang sollten in Zusammenhang mit dem Hygienierisiko gesehen werden: Beschäftigte in Reinräumen sollten jährlich mindestens ein halb-

Buchtipp

Kleiner GMP-Berater

Durch den großen Einfluss der behördlichen Überwachung der FDA auch auf den europäischen Markt, gewinnen die US-amerikanischen GMP-Regeln immer mehr an Bedeutung. Der **Maas & Peither GMP Verlag** veröffentlicht in der 2. und 3. Auflage die wichtigsten Gesetze und Richtlinien für die Kontrolle von Arzneimitteln durch die FDA in einer handlichen deutsch-englischen Ausgabe. Inhalt Band I: Der Code of Federal Regulations Title 21 Part 210 und 211 (**21 CFR 210/211**) „Aktuelle Herstellungspraxis für



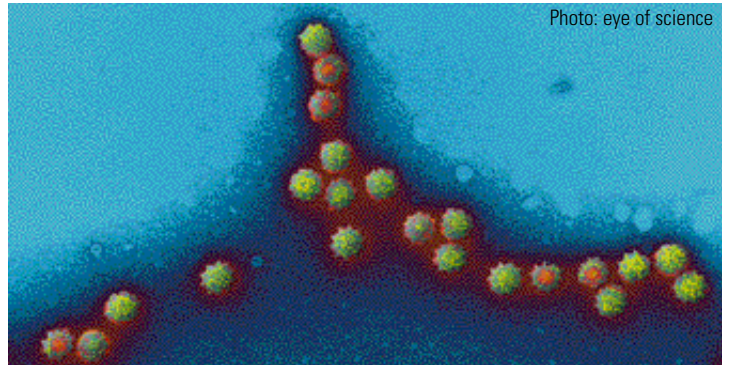
Fertigarzneimittel“ und der 21 Code of Federal Regulations Part 11 (**21 CFR 11**) „Elektronische Dokumente; elektronische Unterschrift“. Inhalt Band II: **ICH Q7A GMP für Wirkstoffe**. Die Ausgaben sind mit einem Stichwortverzeichnis versehen und kosten je Band € 16,90. Infos unter www.gmp-berater.de

Mikroorganismen

NORWALK-/NORWALK-LIKE-VIREN

Zäher Gegner

Im Winter haben nicht nur Grippeviren Saison. Auch virale Erreger von Gastroenteritiden treten in der kalten Jahreszeit gehäuft auf. Das erst 1972 beschriebene Norwalk-Virus steht dabei an zweiter Stelle. Umweltresistenz und Infektionspotenzial machen das Virus zu einem besonderen Risiko für Gemeinschaftseinrichtungen.



Norwalk-/Norwalk-ähnliche Viren gehören zur Gruppe der humanen Caliciviren. Der Name geht auf die becherförmigen (lat. Calix) Einziehungen ihrer Seitenflächen zurück. Molekularbiologisch sind Caliciviren noch wenig untersucht. Ihr Aufbau dagegen wird als klein, rund und strukturiert beschrieben. SRSV (small round structured viruses) lautet daher auch eine andere Bezeichnung für die RNA-Viren.

HOCH ANSTECKEND

Ein Ausbruch an einer Schule in Norwalk, Ohio, gab dem Norwalkvirus seinen Namen. Als Verursacher von Lebensmittelinfektionen verfügen die unbehüllten Viren über eine außerordentliche Ansteckungsfähigkeit. Die minimale Infektionsdosis liegt bei 10 bis 100 Viruspartikeln. Als wichtige Quellen gelten Lebensmittel, vor allem Meeresfrüchte, die unzureichend gegart wurden, aber auch Salate und verunreinigtes Wasser. Norwalkviren sind ausgesprochen umweltresistent und überleben z. B. in Miesmuscheln durchaus eine 30minütige Zubelebenszeit bei 60 °C. Da der Mensch als einzi-



Das hohe Infektionspotenzial begünstigt Ausbrüche in Gemeinschaftseinrichtungen

ges Reservoir für Norwalkviren gilt, wird das Virus auch von Person zu Person übertragen – meist fäkal-oral. Dabei werden die Viren in großen Mengen ausgeschieden. Die sehr schnelle und große Ausbreitung von Norwalkinfektionen spricht auch für andere Übertragungswege, z. B. durch Aerosole im Zusammenhang mit Erbrechen.

TYPISCHE SYMPTOME

Die Inkubationszeit einer Norwalkvirusinfektion beträgt 12 bis 48 Stunden, dabei sind Patienten während der akuten Erkrankung und mindestens bis 48 Stunden nach dem Auftreten der Symptome noch ansteckungsfähig. Die Symptome sind typisch für Gastroenteritiden: starker Durchfall, Erbrechen begleitet von Bauchschmerzen, Übelkeit, Kopf- und Muskelschmerzen, Mattigkeit sowie gelegentlich erhöhter Temperatur. Für Kinder und Immungeschwächte stellt der erhebliche Flüssigkeitsverlust eine Gefahr dar. Die Beschwerden halten ca. 12 bis 72 Stunden an. Da keine Impfung zur Verfügung steht, ist die wichtigste Prävention die konsequente Einhaltung der

Lässt sich nicht auf Kulturzellen vermehren: Das Norwalk-Virus

Hygienemaßnahmen, vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen.

VERBESSERTE DIAGNOSTIK

Die wachsende Bedeutung der Norwalk-/Norwalk-like-Viren als Verursacher von Lebensmittelinfektionen geht vor allem auf verbesserte Diagnoseverfahren zurück. Der Nachweis ist z. Zt. nur in Speziallabors mit Hilfe des Elektronenmikroskops oder durch die Amplifikation (Vervielfältigung) viraler Nukleinsäuren, der so genannten Polymerase-Kettenreaktion nach reverser Transkription (RT-PCR) möglich. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) hat in den letzten Jahren die Arbeit in den molekularbiologischen und medizinischen Labors entscheidend verbessert. Gemessen wird die Menge der RNA (Erbsubstanz des Virus), die direkt mit der Anzahl der Viren korreliert. Die virale RNA wird im RT-PCR über enzymatische Schritte in DNA umgewandelt und vervielfältigt (amplifiziert), um so eine gut messbare Menge viraler Erbsubstanz zu erhalten. Zur Zeit wird ein kommerzielles Antigen-Testverfahren geprüft. Damit wäre einer breiteren und einfacheren Diagnostik von Norwalkvirusinfektionen der Weg geebnet.

Norwalk-Viren: Die wichtigsten Maßnahmen

Das Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt bei Ausbrüchen:

- Isolation der erkrankten Personen (ggf. auch Gruppenisolation)
- Zuweisung eigener WC
- Einsatz eines viruziden Hände-Desinfektionsmittels gemäß RKI-Liste, Wirkungsbereich B (Sterillium® Virugard als einziges alkoholisches Hände-Desinfektionsmittel in dieser Kategorie)
- Unterweisung der Patienten in der Hände-Desinfektion
- korrekte Hände-Desinfektion nach Ablegen der Handschuhe und vor verlassen des Isolationszimmers

- bei Pflege/Betreuung der Patienten: Einweghandschuhe, Schutzkittel, ggf. Mund-Nasenschutz (bei Kontakt mit Erbrochenem)
- Kontaminationen sofort desinfizierend reinigen
- tägliche Scheuerwischdesinfektion aller patientennahen Kontaktflächen inkl. Türgriffe etc. mit RKI-gelistetem viruswirksamen Flächen-desinfektionsmittel (Wirkungsbereich B, z. B. Dismozon® pur, Kohrsolin®)
- Bett- und Leibwäsche in geschlossenem System transportieren und chemo-thermisch (mind. 60 °C) reinigen
- Kontaktpersonen informieren (Hände-Desinfektion, Übertragungsmöglichkeiten)

Redaktion: Scicom Public Relations, Hamburg
Tel.: 040 / 25 32 86-05, Fax: -08,
E-mail: info@scicom-pr.de, ISSN 1618-8292
Desinfacts erscheint im Auftrag der
BODE CHEMIE HAMBURG



BODE CHEMIE HAMBURG

Melanchthonstraße 27 · 22525 Hamburg
Telefon (+49-40) 54006-0 · Telefax -200
www.bode-chemie.de · info@bode-chemie.de