

# **Klein maar fijn, als ze er niet zijn - onzichtbare kwaliteit !**

**R. Lange, ziekenhuisapotheker  
Meander Medisch Centrum, Amersfoort**



# Microbiologie

- Wetenschap die micro-organismen (eencelligen) bestudeert
- Micro-organismen (MO): niet zichtbaar met blote oog, wel met microscoop
- MO komen overal voor
- Meeste MO zijn niet pathogeen en soms zelfs onmisbaar (b.v. voedselproductie, biotechnologie)



# Medische microbiologie

- Pathogene micro-organismen
- Isoleren, kweken, determineren
- Infectiebestrijding
  - antibiotica
  - antimycotica
  - antivirale middelen
- Infectiepreventie



# Farmaceutische microbiologie

- Kennis van contaminatiebronnen bij bereiden, opslag en toediening geneesmiddelen
- Gedrag van MO tijdens productieprocessen, opslag en toediening
- Kiemreductie
- Sterilisatie
- Microbiologische kwaliteitscontrole



# Recente casus

- Augustus 2010: 3 baby's op de ICU in Mainz overlijden na toedienen voedinginfuus
- Darmbacteriën in TPV gekweekt
- Oorzaak: (onzichtbare) barstjes in flessen aminozuuroplossing

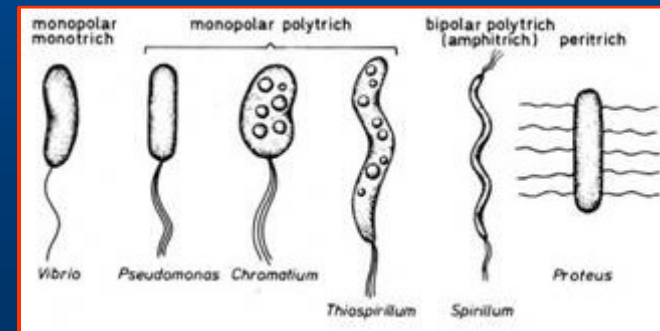


# Bacteriën

- 0,0003 – 0,01 mm, ofwel 0,3 – 10  $\mu\text{m}$
- Vele vormen en rangschikkingen:



- Soms met zweeppdraden



# Hoe klein is een bacterie?

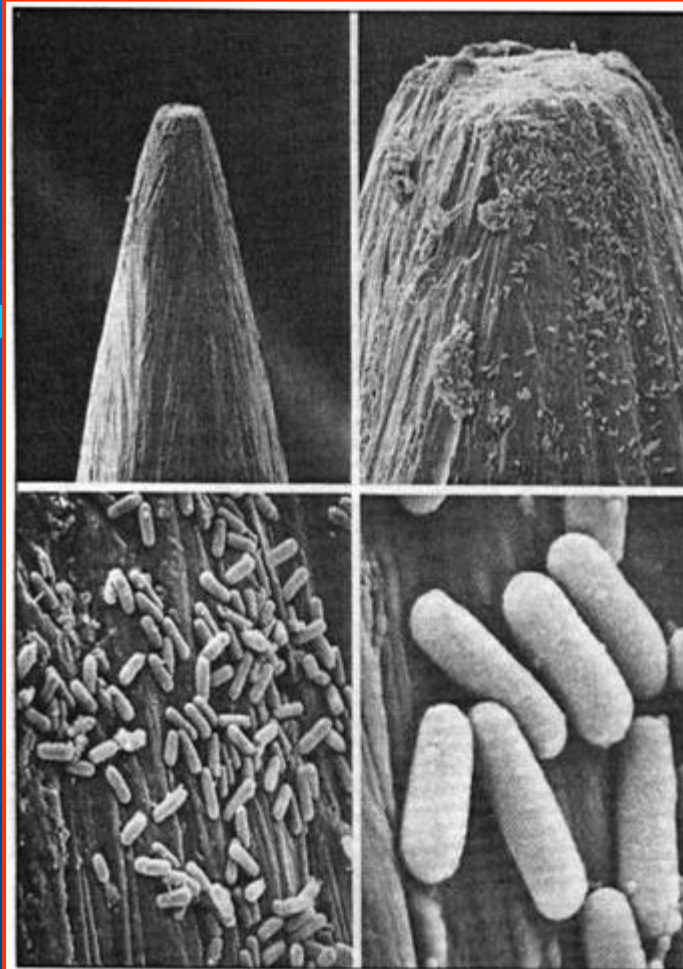


Fig. 4 Een poging om diversen schalen van grootte uit te beelden. De opnamen zijn gemaakt met een elektronen-microscoop. Steeds sterker vergrotingen onthullen uiteindelijk bacteriën op de punt van een potlood.



# Groeibeïnvloedende factoren

- **Temperatuur: optimum voor elk MO anders**
  - daaronder en daarboven ook groei mogelijk!
- **Water: obligaat voor groei**
  - wateractiviteit  $< 0,5 \rightarrow$  geen groei
- **Voedingsstoffen, b.v. C, N, Ca, K, P**
  - echter ook in gezuiverd water kan groei optreden
- **Zuurgraad: buiten pH 3-9 geen groei**
- **Zuurstof: aerob of anaerob**
- **Osmotische waarde: hoog  $\rightarrow$  minder groei**





# Bacteriegroei en temperatuur

| tijd    | 25°C (delingstijd 20 min) | 5°C (delingstijd 1 uur) |
|---------|---------------------------|-------------------------|
| 10.00 u | 1                         | 1                       |
| 11.00 u | 8                         | 2                       |
| 12.00 u | 64                        | 4                       |
| 13.00 u | 512                       | 8                       |
| 14.00 u | 4096                      | 16                      |
| 15.00 u | 32.768                    | 32                      |
| 16.00 u | 262.144                   | 64                      |
| 17.00 u | 2.097.152                 | 128                     |
| 18.00 u | 16.777.216                | 256                     |



# Sporevorming bij bacteriën

- Sommige staafvormige bacteriën kunnen onder ongunstige omstandigheden sporen vormen
- Geen vorm van voortplanting
- Sporen zeer resistent
- Sporen kunnen na lange tijd weer uitgroeien tot bacteriën
- Voorbeeld: *Bacillus stearothermophilus*



# Eisen aan microbiologische kwaliteit

- **Steriel:**

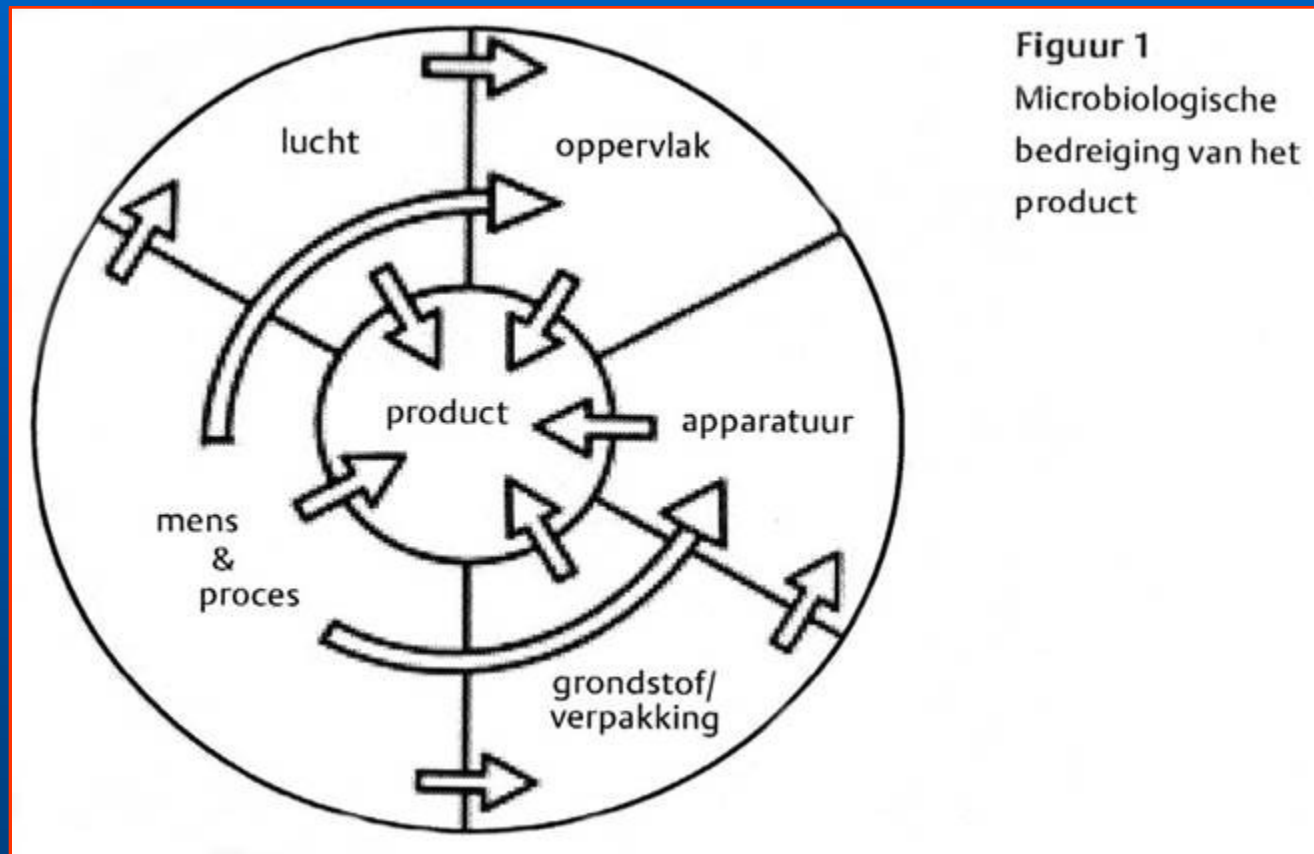
- parenteralia en spoelvloeistoffen (blaas en wond)
- oogdruppels en druppels binnenoor

- **Kiemarm:**

- dermatica, inhalatiepreparaten:
  - < 100 bacteriën of schimmels per ml of g
  - geen *P. aeruginosa* en *S. aureus*
- producten voor orale of rectale toediening:
  - < 1000 bacteriën en < 100 schimmels per ml of g
  - geen *E. coli*



# Microbiologische invloeden



Figuur 1  
Microbiologische  
bedreiging van het  
product



# Aseptisch werken

- Werkwijze met minimale kans op besmetting (SAL  $10^{-3}$ , ofwel max. 1 op de 1000 besmet)
- Producten die niet in hun uiteindelijke verpakking kunnen worden gesteriliseerd
  - thermolabel geneesmiddel
  - thermolabele verpakking
- Kwaliteit van de lucht erg belangrijk
- Mens: kleding, hygiëne, rustig werken (mens geeft  $10^5$ - $10^7$  deeltjes/min af)



# Kiemreducerende methoden

- Beïnvloeden groeiomstandigheden MO
- Desinfecteren of ontsmetten (fysisch of chemisch)
- Filtreren
- Conserveren (houdbaarheid na openen)
- Naverwarmen bij 100°C:
  - Effectiviteit niet betrouwbaar vast te leggen
  - Niet goed valideerbaar
  - Alleen indien sterilisatie niet mogelijk is!



# Welke methode wordt het meest gebruikt?

- **Hittestерilisatie:**
  - afstervingsgedrag van MO goed bekend
  - processen goed beheersbaar
- **Bij voorkeur vochtige warmte:**
  - effectievere warmte-overdracht (vgl. sauna)
  - effectiever dodingsmechanisme
    - **coagulatietemperatuur kippe-eiwit:**
      - bij 0% vocht 170°C, bij 6% vocht 145°C,  
bij 20% vocht 85°C, bij 50% vocht 50°C



# Sterilisatieduur

| benodigde sterilisatietijd in min. (z = 6) |       |       |       |               |
|--|-------|-------|-------|---------------|
| 134°C                                      | 121°C | 115°C | 110°C | 100°C         |
| 0,02                                       | 3     | 27    | 186   | 8617 (6 d.)   |
| 0,04                                       | 6     | 54    | 371   | 17233 (12 d.) |
| 0,07                                       | 12    | 109   | 743   | 34467 (24 d.) |
| 0,09                                       | 15    | 136   | 929   | 43085 (30 d.) |
| 0,11                                       | 18    | 163   | 1114  | 51701 (36 d.) |





# Steriliteit

- Ph. Eur.: de kans op het aantreffen van levende micro-organismen op of in het product is kleiner dan 1 op 1 miljoen; SAL is  $10^{-6}$
- Er moeten zeer veel monsters onderzocht worden om steriliteit betrouwbaar vast te stellen (zie tabel en grafiek)
- Steriliteit is niet direct meetbaar, maar statistisch begrip



# Uitvoering steriliteitstest

- **Filtreren product**
  - Micro-organismen blijven op membraan achter
- **Spoelen membraan**
  - Wegspoelen product i.v.m. groeiremming
- **Toevoegen voedingsbodem**
- **Bebroeden**
  - 14 dagen bij 20 of 32°C
- **Validatie uitvoeren met 6 verschillende micro-organismen**
  - 3 aerobe bacteriën, 1 anaerobe bacterie, 2 schimmels
- **18 testen per product**



# Kans op goedkeuring steriliteitstest

*Tabel I. Relatie tussen de kans op goedkeuring en het aantal produkteenheden in de steekproef bij een verschillend percentage gecontamineerde produkteenheden (Brewer, 1957).*

| N <sup>1</sup> | percentage gecontamineerd |     |     |     |      |      |     |     |      |     |     |      |      |
|----------------|---------------------------|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|------|-----|-----|------|------|
|                | 0.1                       | 0.3 | 0.5 | 1   | 2    | 3    | 4   | 5   | 10   | 15  | 20  | 30   | 40   |
| 10             | .99                       | .98 | .96 | .91 | .82  | .74  | .67 | .60 | .34  | .19 | .10 | .02  | .006 |
| 20             | .98                       | .94 | .90 | .82 | .67  | .54  | .44 | .35 | .11  | .04 | .01 | .001 |      |
| 50             | .95                       | .86 | .78 | .61 | .36  | .22  | .13 | .08 | .005 |     |     |      |      |
| 100            | .91                       | .74 | .61 | .37 | .13  | .05  | .02 | .01 | .00  |     |     |      |      |
| 200            | .82                       | .55 | .36 | .13 | .02  | .002 |     |     |      |     |     |      |      |
| 300            | .74                       | .41 | .22 | .05 | .002 |      |     |     |      |     |     |      |      |
| 400            | .67                       | .30 | .13 | .02 | .000 |      |     |     |      |     |     |      |      |
| 500            | .61                       | .22 | .08 | .01 |      |      |     |     |      |     |     |      |      |

<sup>1</sup> N = aantal produkteenheden in de steekproef.



# Parametrische vrijgifte

- Vrijgifte op basis van gemeten, vastgelegde en beoordeelde procesgegevens op basis van tevoren vastgelegde criteria
- In plaats van steriliteitstest
- Voorwaarden: werken volgens GMP, met gevalideerde processen
- Basis: Annex 17 GMP

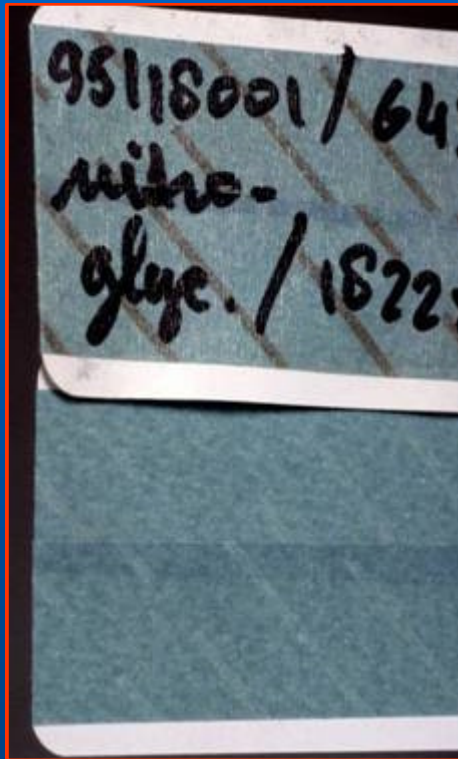


# Annex 17 GMP

- Ruime ervaring met processen/producten
- Geclassificeerde ruimten en monitoring
- Risico-inventarisatie uitgevoerd
- Kennis van GMP-z en microbiologie
- Kiemgetallen en endotoxinen in WFI en producten laag
- Autoclaven goed onderhouden en gevalideerd
- Absolute scheiding steriel en niet-steriel



# Indicatoren



# Rol farmaceutisch laboratorium

- **Uitgangscontaminatie (kiemgetal)**
- **Endotoxinen**
- **Rol bij parametrische vrijgifte:**
  - beoordelen sterilisatiegrafiek
  - beoordelen indicatoren
- **Rol bij validaties, b.v. sterilisatoren**
- **Monitoring aseptisch werken**



# Uitgangscontaminatie

- Ook wel: kiemgetal
- Mate van besmetting vóór sterilisatie
- Moet zo laag mogelijk zijn:
  - om parametrisch vrij te mogen geven
  - om endotoxinevorming te beperken
  - om sterilisatieduur te beperken ( $F_0$ )
  - om zo nodig 30 min bij  $100^\circ\text{C}$  na te kunnen verwarmen (geen sterilisatie!)





# Lage uitgangscontaminatie

- Geschikte ruimten en apparatuur
- Hygiëne, schoonmaken, drooghouden
  - huid:  $10^3$ - $10^6$  bact./cm<sup>2</sup>
  - speeksel:  $10^9$  bact./ml
  - faeces:  $10^{12}$  bact./g
- Kiemarme grondstoffen
- Aseptisch werken (LAF-kast)
- Filtratie door bacteriefilter (filtertest)
- Tijd tussen uitvullen en steriliseren kort



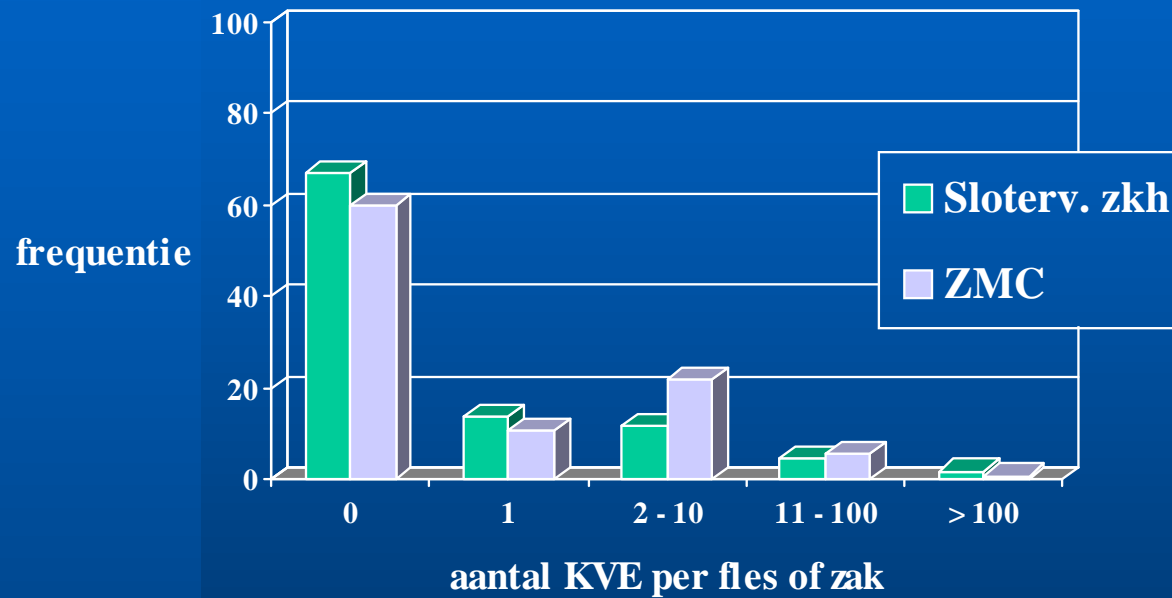
# Kiemgetalbepaling



- **Utensiliën:**
  - filtratieopstelling, voedingsbodem, stoof
- **Werkwijze**
  - monstername (+ markering!), filtratie, overbrengen op voedingsbodem, incubatie
- **Aflezen en resultaatverwerking**
- **Waarschuwinglimiet 1 kve/ml (LNA)**



# Gegevens F. Boom



D-waarde bij 121 °C is 1 min

$N_0$  is 10  $\rightarrow N_t = 10^{-14}$

**N.B.: steriliteitstest levert een SAL van maximaal  $10^{-2}$  !**



# Wanneer ga je determineren?

- Berekening SAL bij 100°C-proces:
  - max. 0,1 kve/container (totaal)
  - max. 1% sporevormers (literatuur)
  - max. 0,001 kve sporevormers/container
  - kans op groei evt. sporen klein (koelkast)
  - overige MO sterven af → SAL  $10^{-3}$
- Huisflora moet bekend zijn!



# Pyrogenen en endotoxinen

- Pyrogenen: koortsverwekkende stoffen
- Endotoxinen: pyrogenen die ontstaan uit celwand Gram-negatieve bacteriën
- Zeer thermostabiel
- Mogen niet voorkomen in parenteralia
- Vóór sterilisatie geen endotoxinen en geen Gram-neg. bacteriën in product!



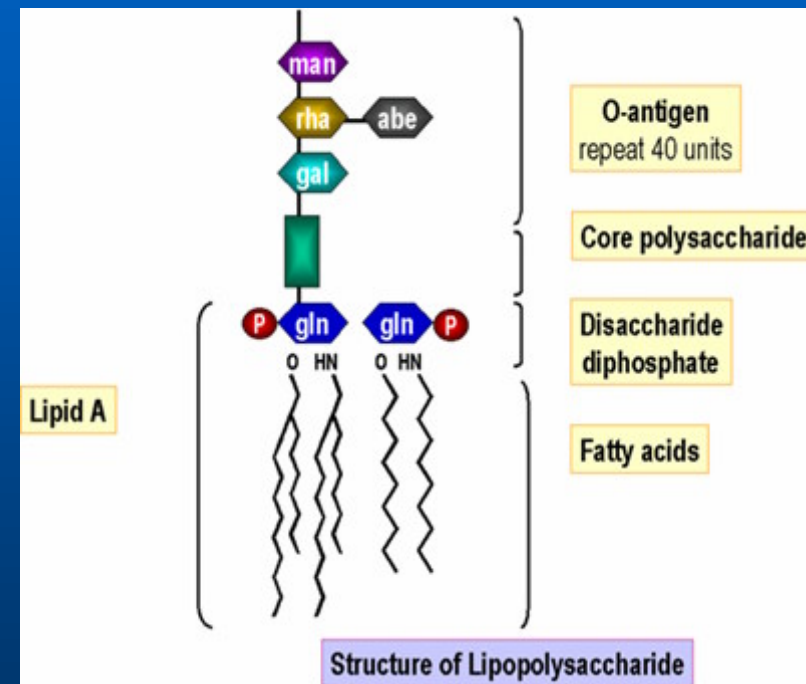
# Voorkomen van endotoxinen

- Bron: grondstoffen, water
- Aantonen:
  - injecteren bij konijnen
  - LAL-test: verschillende methoden
- Voorkomen:
  - pyrogeenvrije grondstoffen, WVI
  - hygiëne en andere maatregelen
  - pyrogeenvrij maken (hitte, spoelen, ultrafiltratie)



# Endotoxine

- Endotoxine = LPS
- Lipide-A: pyrogeen
- PS-zijketen uniek
- Endotoxine-eenheid:  
1 EU = 100 pg E. coli-  
endotoxine EC-5



# Endotoxinebepaling

- *In vitro*-test m.b.v. LAL (Limulus Amoebocysten Lysaat)
- Contact met endotoxinen  
→ gelvorming
- Andere testen hiervan afgeleid



*Limulus polyphemus*





# Endotoxinebepalingsmethoden

- **Gelclotmethode (referentiemethode):**
  - limiet-test of semi-kwantitatief
- **Chromogeen substraat-test (splitsen van chromogeen peptide, kwantitatief):**
  - eindpunt of kinetisch
- **Turbidimetische test (troebeling, kwant.):**
  - eindpunt of kinetisch



# Kwaliteitsborging aseptisch werken

- **Procesvalidatie**
  - bouillonsimulatie, continue monsternamen
- **Persoonlijke controle: bouillonexamen**
- **Monitoring ruimten en werkbladen**
  - lucht (sed.plaat), werkbladen (Rodac-plaat), handschoenen (sed.plaat)
  - signaleren van trends
  - cumulatieve somanalyse
  - grenswaarden voor alertheid en actie



# Grenswaarden micr.monitoring (annex I)

| klasse | lucht<br>kve/m <sup>3</sup> | sed. 90 mm<br>kve/4 uur | cont. 55 mm<br>kve/plaat | handschoen<br>kve/handsch. |
|--------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| A      | < 1                         | < 1                     | < 1                      | < 1                        |
| B      | 10                          | 5                       | 5                        | 5                          |
| C      | 100                         | 50                      | 25                       | --                         |
| D      | 200                         | 100                     | 50                       | --                         |



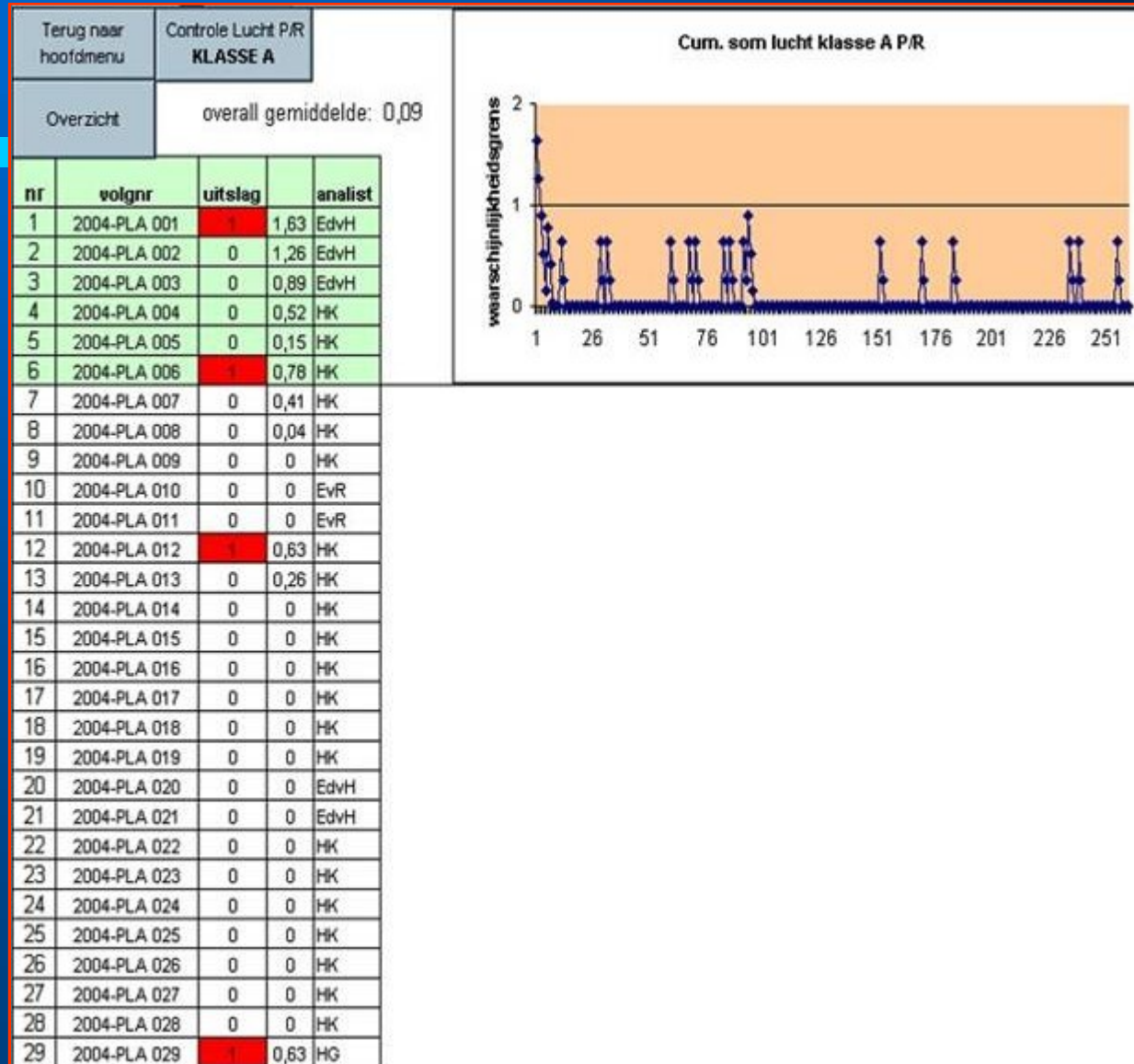
# Positieve sedimentatieplaat



# Negatieve en positieve bouillonzak



# Monitoring luchtkwaliteit




# Monitoring handschoenen

| Hoofdmenu        | KLASSE A (in LDF-kasten)                |          | Niet-verdeelde gegevens                      |                  |        |             |
|------------------|---|----------|--|------------------|--------|-------------|
| Totaal-overzicht | Controle HANDSCHOENEN CHRISTINE MARSMAN |          | verdeelblad per ass. (door hoofdanalist KFL) |                  |        |             |
|                  | Locatie: EZ (productie/receptuur)       |          | Grafiek handschoenen                         |                  |        |             |
|                  | Gemiddeld kve / plaat:                  | 0,4      |  |                  |        |             |
|                  | Norm gem. kve / plaat:                  | <1       |  |                  |        |             |
|                  | Aantal:                                 | 300      |  |                  |        |             |
| Naam             | volgnr                                  | datum    | datum + 7d                                   | aantal kve/plaat | paraaf | opmerkingen |
| CD               | 2010PLH089                              | 14-10-10 | 21-10-10                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2010PLH090                              | 15-10-10 | 22-10-10                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2010PLH014                              | 29-10-10 | 05-11-10                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2010PLH093                              | 18-10-10 | 25-10-10                                     | 1                | AD     |             |
| CD               | 2010PLH016                              | 01-11-10 | 08-11-10                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2010PLH024                              | 05-11-10 | 12-11-10                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2010PLH038                              | 15-11-10 | 22-11-10                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2010PLH051                              | 19-11-10 | 26-11-10                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2010PLH061                              | 25-11-10 | 02-12-10                                     | 1                | WvE    |             |
| CD               | 2010PLH008                              | 22-12-10 | 29-12-10                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2010PLH011                              | 23-12-10 | 30-12-10                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2010PLH022                              | 31-12-10 | 07-01-11                                     | 0                | WvE    |             |
| CD               | 2010PLH079                              | 08-12-10 | 15-12-10                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2010PLH102                              | 16-12-10 | 23-12-10                                     | 2                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH015                              | 10-01-11 | 17-01-11                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH037                              | 21-01-11 | 28-01-11                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH045                              | 26-01-11 | 02-02-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH048                              | 28-01-11 | 04-02-11                                     | 1                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH055                              | 02-02-11 | 09-02-11                                     | 0                | HK     |             |
| CD               | 2011PLH056                              | 03-02-11 | 10-02-11                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH057                              | 03-02-11 | 10-02-11                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH061                              | 07-02-11 | 14-02-11                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH080                              | 18-02-11 | 25-02-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH085                              | 23-02-11 | 02-03-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH095                              | 02-03-11 | 09-03-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH098                              | 04-03-11 | 11-03-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH011                              | 11-03-11 | 18-03-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH036                              | 30-03-11 | 06-04-11                                     | 0                | HG     |             |
| CD               | 2011PLH046                              | 06-04-11 | 13-04-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH048                              | 07-04-11 | 14-04-11                                     | 1                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH050                              | 07-04-11 | 14-04-11                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH056                              | 13-04-11 | 20-04-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH060                              | 15-04-11 | 22-04-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH070                              | 21-04-11 | 28-04-11                                     | 0                | AD     |             |
| CD               | 2011PLH082                              | 29-04-11 | 06-05-11                                     | 0                | SV     |             |
| CD               | 2011PLH085                              | 03-05-11 | 10-05-11                                     | 0                | AD     |             |



# Kwalificatie aseptisch werken ("bouillonexamen")

| Terug naar hoofdmenu     | verdeelblad bouillon-examen<br>(P/R & radiofarmacie) |                | aantal<br>aantal positieve uitslagen 0  | 7 |
|--------------------------|--|----------------|---|---|
| <b>Christine Marsman</b> |  |                |  |   |
| Datum                    | uitslag  | uitslag examen |   |   |
| 16-6-2004                | 0  | geslaagd       |   |   |
| 4-11-2005                | 0  | geslaagd       |   |   |
| 10-11-2006               | 0  | geslaagd       |   |   |
| 30-11-2007               | 0  | geslaagd       |   |   |
| 20-11-2008               | 0  | geslaagd       |   |   |
| 22-1-2010                | 0  | geslaagd       |   |   |
| 7-4-2011                 | 0  | geslaagd       |   |   |
|                          |  |                |   |   |
|                          |  |                |   |   |
|                          |  |                |   |   |
|                          |  |                |   |   |
|                          |  |                |   |   |
|                          |  |                |   |   |
|                          |  |                |   |   |





# Monitoring oppervlakken

| Controle punt | Omschrijving             | ruimte             | klasse | norm  | aantal meetpunten | frequentie per jaar | gemiddeld aantal kve/plaat |
|---------------|--------------------------|--------------------|--------|-------|-------------------|---------------------|----------------------------|
| 1             | deur                     | steriele ruimte    | C      | ≤ 50  | 37                | 2                   | 2,00                       |
| 2             | vloer                    | steriele ruimte    | C      | ≤ 50  | 37                | 2                   | 32,03                      |
| 3             | vloer                    | steriele ruimte    | C      | ≤ 50  | 37                | 2                   | 36,81                      |
| 4             | wand                     | steriele ruimte    | C      | ≤ 50  | 35                | 2                   | 3,29                       |
| 5             | wand                     | steriele ruimte    | C      | ≤ 50  | 35                | 2                   | 0,14                       |
| 6             | ampullen-machine         | steriele ruimte    | C      | ≤ 25  | 37                | 2                   | 7,46                       |
| 7             | werkblad                 | steriele ruimte    | C      | ≤ 25  | 37                | 2                   | 3,14                       |
| 8             | uitvul-machine           | steriele ruimte    | C      | ≤ 25  | 38                | 2                   | 9,24                       |
| 9             | vloer                    | bereidingscabine   | C      | ≤ 50  | 37                | 2                   | 22,32                      |
| 10            | infuustank               | bereidingscabine   | C      | ≤ 25  | 37                | 2                   | 6,68                       |
| 11            | vloer                    | aseptische ruimte  | C      | ≤ 50  | 35                | 2                   | 13,89                      |
| 12            | deur aseptische ruimte   | aseptische ruimte  | C      | ≤ 25  | 35                | 2                   | 2,60                       |
| 13            | wand                     | aseptische ruimte  | C      | ≤ 50  | 34                | 2                   | 0,47                       |
| 14            | werkblad                 | aseptische ruimte  | C      | ≤ 25  | 35                | 2                   | 3,00                       |
| 15            | werkblad LDF-kast        | aseptische ruimte  | A      | ≤ 1   | 74                | 12                  | 0,00                       |
| 16            | ruit LDF-kast            | aseptische ruimte  | A      | ≤ 1   | 74                | 12                  | 0,01                       |
| 17            | werkblad kleine LDF-kast | aseptische ruimte  | A      | ≤ 1   | 68                | 12                  | 0,25                       |
| 18            | ruit kleine LDF kast     | aseptische ruimte  | A      | ≤ 1   | 67                | 12                  | 0,54                       |
| 19            | deur                     | cytostatica ruimte | C      | ≤ 25  | 35                | 2                   | 2,37                       |
| 20            | vloer                    | cytostatica ruimte | C      | ≤ 50  | 35                | 2                   | 10,54                      |
| 21            | wand                     | cytostatica ruimte | C      | ≤ 50  | 35                | 2                   | 1,17                       |
| 22            | werkblad                 | cytostatica ruimte | C      | ≤ 25  | 36                | 2                   | 3,22                       |
| 23            | werkblad LDF-kast        | cytostatica ruimte | A      | ≤ 1   | 76                | 12                  | 0,18                       |
| 24            | ruit LDF-kast            | cytostatica ruimte | A      | ≤ 1   | 74                | 12                  | 0,20                       |
| 25            | sluis groot steriel      | steriele ruimte    | D      | ≤ 100 | 19                | 2                   | 33,42                      |
| 26            | sluis aseptisch          | aseptische ruimte  | D      | ≤ 100 | 14                | 2                   | 20,36                      |
| 27            | sluis cytostatica        | cytostatica ruimte | D      | ≤ 100 | 13                | 2                   | 40,23                      |



# Procesvalidatie (aseptisch)

Validatie aseptische werkwijze TPV, met ingang van 01-11-2006 (na samenvoeging met aseptisch overig): ASEPТИSCH

Norm: in 300 monsters geen besmetting (dan met 95% zekerheid kans op contaminatie < 1%)

Cumulatieve besmetting: 0 Aantal monsters: 1429

Gemiddelde besmetting per 300 0,00

Bij een besmetting teamleider P/R inlichten.

| Volgnr | Datum controle | initialen bereider | chargenr TSB | chargenr NaCl | datum d = 14 | resultaat | paraaf analist | Opmerkingen |
|--------|----------------|--------------------|--------------|---------------|--------------|-----------|----------------|-------------|
| 1414   | 02-03-11       | AR                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 16-03-11     | negatief  | SV             |             |
| 1415   | 02-03-11       | OH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 16-03-11     | negatief  | SV             |             |
| 1416   | 04-03-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 18-03-11     | negatief  | SV             |             |
| 1417   | 08-03-11       | ES                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 22-03-11     | negatief  | AD             |             |
| 1418   | 09-03-11       | ES                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 23-03-11     | negatief  | SV             |             |
| 1419   | 10-03-11       | CD                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 24-03-11     | negatief  | AD             |             |
| 1420   | 10-03-11       | ED                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 24-03-11     | negatief  | AD             |             |
| 1421   | 11-03-11       | ED                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 25-03-11     | negatief  | SV             |             |
| 1422   | 14-03-11       | ED                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 28-03-11     | negatief  | AD             |             |
| 1423   | 17-03-11       | MMO                | KV269H019GH  | 10H22G61      | 31-03-11     | negatief  | AD             |             |
| 1424   | 18-03-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 01-04-11     | negatief  | AD             |             |
| 1425   | 23-03-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 06-04-11     | negatief  | HG             |             |
| 1425   | 24-03-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 07-04-11     | negatief  | AD             |             |
| 1426   | 25-03-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 08-04-11     | negatief  | SV             |             |
| 1427   | 28-03-11       | ED                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 11-04-11     | negatief  | SV             |             |
| 1428   | 31-03-11       | ED                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 14-04-11     | negatief  | AD             |             |
| 1429   | 01-04-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 15-04-11     | negatief  | AD             |             |
| 1430   | 04-04-11       | ED                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 18-04-11     | negatief  | AD             |             |
| 1431   | 06-04-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 20-04-11     | negatief  | SV             |             |
| 1432   | 06-04-11       | SH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 20-04-11     | negatief  | SV             |             |
| 1433   | 07-04-11       | CD                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 21-04-11     | negatief  | AD             |             |
| 1434   | 08-04-11       | MMO                | KV269H019GH  | 10H22G61      | 22-04-11     | negatief  | SV             |             |
| 1435   | 13-04-11       | MH                 | KV269H019GH  | 10H22G61      | 27-04-11     | negatief  | SV             |             |
| 1436   | 15-04-11       | MMO                | KV269H019GH  | 10H22G61      | 29-04-11     | negatief  | SV             |             |
| 1437   | 20-04-11       | MH                 | K260F0100K   | 10H22G61      | 04-05-11     | negatief  | SV             |             |
| 1438   | 21-04-11       | MMO                | K260F0100K   | 10H22G61      | 05-05-11     | negatief  | SV             |             |
| 1439   | 22-04-11       | MG                 | K260F0100K   | 11C01G62      | 06-05-11     | negatief  | SV             |             |
| 1440   | 26-04-11       | ES                 | K260F0100K   | 11C01G62      | 10-05-11     | negatief  | AD             |             |
| 1441   | 28-04-11       | MMO                | K260F0100K   | 11C01G62      | 12-05-11     | negatief  | AD             |             |
| 1442   | 29-04-11       | SH                 | K260F0100K   | 11C01G62      | 13-05-11     | negatief  | SV             |             |
| 1443   | 29-04-11       | CD                 | K260F0100K   | 11C01G62      | 13-05-11     | negatief  | SV             |             |
| 1444   | 02-05-11       | MG                 | K260F0100K   | 11C01G62      | 16-05-11     | negatief  | AD             |             |
| 1445   | 03-05-11       | MMO                | K260F0100K   | 11C01G62      | 17-05-11     | negatief  | SV             |             |
| 1446   | 04-05-11       | SH                 | K260F0100K   | 11C01G62      | 18-05-11     | negatief  | SV             |             |
| 1447   | 04-05-11       | OH                 | K260F0100K   | 11C01G62      | 18-05-11     | negatief  | SV             |             |

Gereed



# Evaluatie microbiologische kwaliteit

### Monitoring P/R

**Controle LUCHT P/R klasse A**

Aantal uitslagen 3526  
 Gemiddeld aantal kve / plaat / 4 uur (laatste 100 platen) 0,00  
 Overall gemiddeld aantal kve / plaat / 4 uur **0,18**  
**Norm overall gemiddelde kve / plaat / 4 uur <1**  
 Cumulatieve som **0,00**  
**Norm cumulatieve som <1**

Grafiek  
cumulatieve som

**Controle LUCHT P/R klasse C**

Aantal uitslagen 1981  
 Gemiddeld aantal kve/plaat/ 4 uur (laatste 25 platen) 19,48  
 Overall gemiddeld aantal kve / plaat / 4 uur **8,26**  
**Norm overall gemiddelde kve / plaat / 4 uur <50**

**Controle LUCHT P/R klasse D (per 01-10-2007 "lucht steriele ruimte klasse C")**

Aantal uitslagen 33  
 Gemiddelde aantal kve / 4 uur (laatste 12 plaatjes) 14,22  
 Overall gemiddeld aantal kve plaat / 4 uur **0,00**  
**Norm overall gemiddelde kve / plaat / 4 uur <100**

**Controle LUCHT Steriele ruimte P/R klasse C**

Aantal uitslagen 235  
 Gemiddeld aantal kve/plaat/ 4 uur (laatste 25 platen) 9,15  
 Overall gemiddeld aantal kve / plaat / 4 uur **9,1**  
**Norm overall gemiddelde kve / plaat / 4 uur <50**

**Controle HANDSCHOENEN P/R klasse A**

Aantal uitslagen 3547  
 Gemiddeld aantal kve / plaat (laatste 100 platen) 0,54  
 Overall gemiddeld aantal kve **0,53**  
**Norm overall gemiddelde kve / plaat / 4 uur laatste 100 platen <1**

Verdeling per  
assistent

Grafiek  
handschoenen

### Validatie P/R

**Aseptische werkwijze CYTOSTATICA**

Aantal monsters 1739  
 Gemiddelde besmetting (per 300) **1,21**  
**Norm: in 300 monsters geen besmetting**

**Aseptische werkwijze TPV, per 01-II-2006: ASEPTISCH**

Aantal monsters 1429  
 Gemiddelde besmetting (per 300) **0,00**  
**Norm: in 300 monsters geen besmetting**

**Aseptische werkwijze aseptisch (beëindigd per 01-II-2006)**

Aantal monsters 103  
 Gemiddelde besmetting (per 300) **0,00**  
**Norm: in 300 monsters geen besmetting**

**Aseptische werkwijze handelingen op voorraad**

Aantal series 3  
 Aantal malen 1 of meerdere besmettingen per serie **0**  
**Norm: per serie geen besmetting**

**Bouillon-examen (jaarlijks door medewerkers van P/R en radiofarmacie)**

Aantal testen 89  
 Aantal positieve resultaten **0**

Overzicht  
medewerkers  
bouillonexamens

### Monitoring P/R

Overzicht oppervlakken

**Controle OPPERVLAKKEN P/R Klasse A / C / D**

| Controlepunt | klasse | norm  | aantal | gem.  |
|--------------|--------|-------|--------|-------|
| 1            | C      | ≤ 50  | 37     | 2,00  |
| 2            | C      | ≤ 50  | 37     | 32,03 |
| 3            | C      | ≤ 50  | 37     | 36,81 |
| 4            | C      | ≤ 50  | 35     | 3,29  |
| 5            | C      | ≤ 50  | 35     | 0,14  |
| 6            | C      | ≤ 25  | 37     | 7,46  |
| 7            | C      | ≤ 25  | 37     | 3,14  |
| 8            | C      | ≤ 25  | 38     | 9,24  |
| 9            | C      | ≤ 50  | 37     | 22,32 |
| 10           | C      | ≤ 25  | 37     | 6,68  |
| 11           | C      | ≤ 50  | 35     | 13,89 |
| 12           | C      | ≤ 25  | 35     | 2,60  |
| 13           | C      | ≤ 50  | 34     | 0,47  |
| 14           | C      | ≤ 25  | 35     | 3,00  |
| 15           | A      | ≤ 1   | 74     | 0,00  |
| 16           | A      | ≤ 1   | 74     | 0,01  |
| 17           | A      | ≤ 1   | 68     | 0,25  |
| 18           | A      | ≤ 1   | 67     | 0,54  |
| 19           | C      | ≤ 25  | 35     | 2,37  |
| 20           | C      | ≤ 50  | 35     | 10,54 |
| 21           | C      | ≤ 50  | 35     | 1,17  |
| 22           | C      | ≤ 25  | 36     | 3,22  |
| 23           | A      | ≤ 1   | 76     | 0,18  |
| 24           | A      | ≤ 1   | 74     | 0,20  |
| 25           | D      | ≤ 100 | 19     | 33,42 |
| 26           | D      | ≤ 100 | 14     | 20,36 |
| 27           | D      | ≤ 100 | 13     | 40,23 |

### Kiemgetallen P/R

**Kiemgetal INFUSEN**

Aantal monsters 91  
 Gemiddelde kiemgetal **0,01**  
 Aantal boven norm 0  
**Norm < 1 kve / ml**

**Kiemgetal AMPULLEN**

Aantal monsters 97  
 Gemiddelde kiemgetal **0,00**  
 Aantal boven norm 0  
**Norm < 1 kve / ml**

**Kiemgetal DOGDRUPPELS**

Aantal monsters 39  
 Gemiddelde kiemgetal **0,00**  
 Aantal boven norm 0  
**Norm < 1 kve / ml**

**Kiemgetal BEREIDINGSYAT INFUUSBEREIDINGEN**

Aantal monsters 13  
 Gemiddelde kiemgetal **0,01**  
 Aantal boven norm 0  
**Norm < 1 kve / ml**



# Houdbaarheid aseptische bereidingen (GMP-z Z3)

| Complexiteit | Productbescherming | Maximale bewaartermijn niet aangebroken verpakking |           | Bewaartermijn (KT) na start toediening |
|--------------|--------------------|--|-----------|--|
|              |                    | Tijd   | Conditie  |  |
| Eenvoudig    | beperkt            | 8 uur  | kamertemp | 24 uur                                 |
|              | verhoogd           | 7 dagen  | koelkast  | 24 uur                                 |
|              | maximaal           | 1 maand  | koelkast  | 7 dagen                                |
| Complex      | maximaal           | 7 dagen  | koelkast  | 7 dagen                                |



# Casus bouillonsimulatie cytostatica

## Validatie aseptische werkwijze CYTOSTATICA

Norm: in 300 monsters geen besmetting (dan met 95% zekerheid kans op contaminatie < 1%)

Cumulatieve besmetting: 12 Aantal monsters: 1739

Gemiddelde besmetting per 300 2,07

Bij een besmetting teamleider P/R inlichten!

| Volgnr | Datum controle | initialen bereider | chargenr TSB | chargenr NaCl | datum d = 14 | resultaat | paraaf analist | Opmerkingen                                |
|--------|----------------|--------------------|--------------|---------------|--------------|-----------|----------------|--|
| 1233   | 02-09-09       | MH                 | 904025040    | 09E26G61      | 16-09-09     | negatief  | SV             |  |
| 1234   | 03-09-09       | JP                 | 904025040    | 09E26G61      | 17-09-09     | negatief  | AD             |  |
| 1235   | 04-09-09       | CD                 | 904025040    | 09E26G61      | 18-09-09     | negatief  | SV             |  |
| 1236   | 07-09-09       | JP                 | 904025040    | 09E26G61      | 21-09-09     | negatief  | AD             | sput tegen plaatje gevallen.               |
| 1237   | 08-09-09       | MH                 | 904025040    | 09E26G61      | 22-09-09     | positief  | SV             | gefiltreerd; determ. MB: difteroide staven |
| 1238   | 09-09-09       | AR                 | 904025040    | 09E26G61      | 23-09-09     | negatief  | SV             |  |
| 1239   | 10-09-09       | CD                 | 904025040    | 09E26G61      | 24-09-09     | negatief  | AD             |  |
| 1240   | 11-09-09       | MH                 | 904025040    | 09E26G61      | 25-09-09     | negatief  | SV             |  |
| 1241   | 14-09-09       | JP                 | 904025040    | 09E26G61      | 28-09-09     | negatief  | AD             |  |
| 1242   | 15-09-09       | JS                 | 904025040    | 09E26G61      | 29-09-09     | positief  | AD             | determinatie MB: Bacillus species          |
| 1243   | 16-09-09       | JS                 | 904025040    | 09E26G61      | 30-09-09     | negatief  | HK             |  |
| 1244   | 17-09-09       | JP                 | 904025040    | 09E26G61      | 01-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1245   | 18-09-09       | CD                 | 904025040    | 09F30G61      | 02-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1246   | 21-09-09       | JP                 | 904025040    | 09H19G62      | 05-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1247   | 22-09-09       | JP                 | 904025040    | 09H19G62      | 06-10-09     | positief  | AD             | determinatie MB: Bacillus species          |
| 1248   | 23-09-09       | AR                 | 904025040    | 09H19G62      | 07-10-09     | positief  | SV             | determinatie MB: Bacillus species          |
| 1249   | 24-09-09       | SH                 | 904025040    | 09H19G62      | 08-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1250   | 25-09-09       | AR                 | 904025040    | 09H19G62      | 09-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1251   | 28-09-09       | JP                 | 904025040    | 09H19G62      | 12-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1252   | 29-09-09       | AR                 | 904025040    | 09H19G62      | 13-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1253   | 30-09-09       | AR                 | 904025040    | 09H19G62      | 14-10-09     | negatief  | SV             |  |
| 1254   | 01-10-09       | MH                 | 904025040    | 09H19G62      | 15-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1255   | 02-10-09       | SH                 | 904025040    | 09H19G62      | 16-10-09     | negatief  | SV             |  |
| 1256   | 05-10-09       | JS                 | 904025040    | 09H19G62      | 19-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1257   | 06-10-09       | JS                 | 904025040    | 09H19G62      | 20-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1258   | 07-10-09       | MH                 | 914826094    | 09H19G62      | 21-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1259   | 08-10-09       | MH                 | 914826094    | 09H24G62      | 22-10-09     | negatief  | SV             |  |
| 1260   | 09-10-09       | MH                 | 914826094    | 09H24G62      | 23-10-09     | negatief  | SV             |  |
| 1261   | 12-10-09       | JP                 | 914826094    | 09H24G62      | 26-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1262   | 13-10-09       | JP                 | 914826094    | 09H24G62      | 27-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1263   | 14-10-09       | MH                 | 914826094    | 09H24G62      | 28-10-09     | negatief  | SV             |  |
| 1264   | 15-10-09       | JP                 | 914826094    | 09H24G62      | 29-10-09     | positief  | AD             | zwak troebel + vlokken, MB: Bac. species   |
| 1265   | 16-10-09       | MH                 | 914826094    | 09H19G62      | 30-10-09     | negatief  | AD             |  |
| 1266   | 19-10-09       | MH                 | 914826094    | 09H24G62      | 02-11-09     | negatief  | AD             |  |
| 1267   | 20-10-09       | SH                 | 914826094    | 09H24G62      | 03-11-09     | negatief  | SV             |  |

Gereed



# Oorzaak (na onderzoek)

- Gebruikte steriele vials niet steriel...
- Gekocht bij gespecialiseerde firma
- Sterilisatieproces niet geborgd
- Nu: gammasterilisatie



# Nieuwe ontwikkeling: sneltest

## Milliflex® Quantum Rapid Detection System

An easy-to-use, non-destructive, fluorescent staining-based system  
for faster microbial detection



# Conclusie

- Farmaceutische microbiologie is boeiend vak
- Mens zal altijd moeten (samen)leven met micro-organismen
- Microbiologische kwaliteit van bereidingen is goed beheersbaar

