Monitoring, meer dan een getal

Claudia Paalvast-Wever
Apotheek Haagse Ziekenhuizen

8 oktober 2010

AHZ
Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Centrum voor farmaceutische dienstverlening

Wat is monitoring?

- **Monitoring** is het controleren van omgevingsfactoren die effect kunnen hebben op het handhaven van de steriliteit van een geneesmiddel (Z3).
  - Microbiologische monitoring (onderwerp workshop)
  - Fysische monitoring (drukverschil, integriteit HEPA filters, temperatuur, luchtvochtigheid e.d.)

Waarom monitoring?

- Onderdeel procesbewaking
  - →parametrische vrijgifte (GMP-z)
    - →Het vrijgeven van een productiecharge op basis van procesparameters die gedurende het productieproces gemeten en gedocumenteerd zijn (i.p.v. steriliteitstest).
  - →onderbouwing van langere houdbaarheid (KNMP).
    - →Door het uitvoeren van aseptische handelingen kunnen steriele producten besmet raken met micro-organismen. De houdbaarheid van deze producten is daarom beperkt.
    - →Met het bewaken van de aseptische handelingen - monitoring, validatie en kwalificatie - kan onderbouwing van langere houdbaarheden gegeven worden (KNMP).

Plan van aanpak monitoring bij VTGM

- Inventariseren
  - Welke soorten aseptische handelingen worden er uitgevoerd?
  - Waar worden deze handelingen uitgevoerd? (afdeling vs. apotheek)
  - Welke faciliteiten zijn er om contaminatie te beperken?
  - Moet een gereed product bewaard worden?

Aseptische handelingen

- Onderverdeling complex/eenvoudig
- Eenvoudig (afdeling en apotheek):
  - Optrekken vloeistof uit ampul/flacon in spuit
  - Oplossen poeder voor injectie en optrekken in spuit
  - Vullen van spuit voor perfusorpomp
- Complex (apotheek):
  - Bereiden TPV
  - Klaarmaken medicatiecassette

Niveau van productbescherming

Niveaus van productbescherming	Kleding en handhygiëne	Werkruimte	Achtergrond-ruimte	Luchtbehandeling achtergrondruimte
beperkte productbescherming (= op de afdeling)	dagelijks schone kleding; per sessie handschoenen voor eenmalig gebruik; handhygiëne volgens WIP-richtlijn	werkblad per sessie schoon en gedesinfecteerd	rustig	geen eis
verhoogde productbescherming (= apotheek)	dagelijks schoon broekpak of schone overjas; per sessie steriele handschoenen, haarbedekking, mond-neusmasker; handhygiëne volgens LNA-procedure	horizontale LAF-kast, veiligheids-werkbank, isolator met overdruk	afgescheiden; beperkt toegankelijk; goed schoon te houden	geen eis
maximale productbescherming (=apotheek)	dagelijks schoon broekpak of schone overjas; per sessie steriele handschoenen, haarbedekking, mond-neusmasker; apart schoeisel; handhygiëne volgens LNA-procedure	horizontale LAF-kast	afgescheiden; beperkt toegankelijk; goed schoon te houden, sluis, gladde afwerking	klasse D
		veiligheids-werkbank		klasse D
		isolator met overdruk		Geen eis

←←←←Strenger regime←←←←

Bron: Tabel 1. Productbeschermingsniveaus bij aseptische handelingen: eisen aan kleding en ruimten, GMPZ 2005 herziening Z3

Productbescherming en houdbaarheid

Complexiteit	Productbescherming	Personeel	Validatie en monitoring	Maximale bewaartermijn voor de toediening		Bewaartermijn van start tot einde toediening	
				Tijd	Conditie	Tijd	Conditie
Eenvoudig	Beperkt	Passend bij mate van productbescherming		8 uur	Kamertemp.	24 uur	Kamertemp.
	Verhoogd			7 dagen	2-8 °C	24 uur	Kamertemp.
	Maximaal			1 maand	2-8 °C	7 dagen	Kamertemp.
Complex	Maximaal			7 dagen	2-8 °C	7 dagen	Kamertemp.

Bron: Tabel 4. Voorwaarden en bewaartermijnen bij het uitvoeren van aseptische handelingen, GMPZ 2005 herziening Z3

Monitoring, wat?

- Omgevingsfactoren
  - lucht (sedimentatieplaat)
  - contactafdrukken (hand, oppervlak)
- Persoonlijke kwalificatie
  - simulatiebereiding m.b.v bouillon: 30 handelingen
- Validatie aseptische werkwijze:
  - continue monstername i.p.v. media fill (grote charge)
  - Simulatiebereiding :1 handeling

Monitoring en productbescherming

Niveaus van productbescherming	Validatie van de aseptische werkwijze	Persoonsgebonden kwalificatie	Monitoring directe omgeving		
			lucht	handen	werkblad
beperkt	-	-	-	-	-
verhoogd	-	+	-	+	+
maximaal	+	+	+	+	+

Bron: Tabel 3. Niveaus van productbescherming en microbiologisch onderzoek, GMPZ 2005 herziening Z3

Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Centrum voor farmaceutische dienstverlening

Hoe vaak? Een voorbeeld

Monitoring	Per sessie	Dagelijks	Wekelijks	Maandelijks
Sedimentatieplaat werkruimte	X	X		
Sedimentatieplaat klasse C			X	
Sedimentatieplaat klasse D				X
Contactafdruk dominante hand	X	X		
Contactafdruk werkblad			X	
Simulatiebereiding bouillon	X	X		

Monitoring per sessie: in beginfase monitoring, daarna frequentie verlagen tot dagelijks.

Jaarlijks onderhoud werkruimte: rustmeting ruimte (klasse) conform GMP/GMP-z: ventilatie, luchtsnelheid werkplek, deeltjes, LAF kast/HEPA filters

Waar? Hoe? Wat? Platen

- Lucht
  - Sedimentatieplaat (TSA + Tween80 + lecithine)
    - op kritische plaats (= onder de handen)
    - achtergrondruimte (meestal drukste plaats)
- Contactafdrukken
  - Hand (sedimentatieplaat)
    - 5 vingers van de dominante hand
    - Voorzichtig i.v.m. beschadiging agar
  - Oppervlak (RODAC (TSA + Tween80 + lecithine))
    - Werkblad, op kritische plaats (30 cm van de rand)

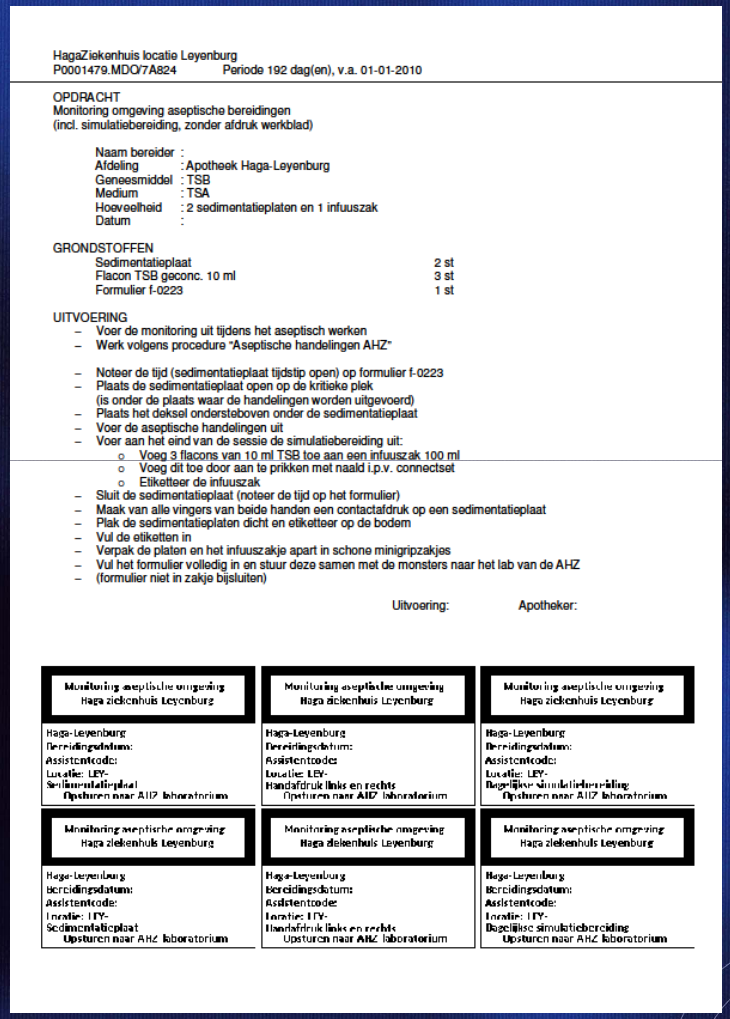
Na contactafdrukken: handschoenen uittrekken, werkoppervlak reinigen en desinfecteren i.v.m. residu medium

Waar? hoe? wat? Simulatiebereidingen

- Bereidingsvoorschrift(en) moeten representatief zijn voor “echte” bereidingen.
  - Neem net zoveel kritische handelingen op.
  - Gebruik dezelfde materialen

Voorbeeld simulatiebereiding

- Simuleert bereiding die bestaat uit opzuigen van de inhoud van een flacon en bijspuiten aan een infuuszak.



HagaZiekenhuis locatie Leyenburg
P0001479.MDO/7A824 Periode 192 dag(en), v.a. 01-01-2010

OPDRACHT
Monitoring omgeving aseptische bereidingen
(incl. simulatiebereiding, zonder afdruk werkblad)

Naam bereider :
Afdeling : Apotheek Haga-Leyenburg
Geneesmiddel : TSB
Medium : TSA
Hoeveelheid : 2 sedimentatieplaten en 1 infuuszak
Datum :

GRONDSTOFFEN

Sedimentatieplaat	2 st
Flacon TSB geconc. 10 ml	3 st
Formulier f-0223	1 st

UITVOERING
- Voer de monitoring uit tijdens het aseptisch werken
- Werk volgens procedure "Aseptische handelingen AHZ"

- Noteer de tijd (sedimentatieplaat tijdstip open) op formulier f-0223
- Plaats de sedimentatieplaat open op de kritieke plek (is onder de plaats waar de handelingen worden uitgevoerd)
- Plaats het deksel ondersteboven onder de sedimentatieplaat
- Voer de aseptische handelingen uit
- Voer aan het eind van de sessie de simulatiebereiding uit:
  - Voeg 3 flacons van 10 ml TSB toe aan een infuuszak 100 ml
  - Voeg dit toe door aan te prikken met naald i.p.v. connectset
  - Etiketteer de infuuszak
- Sluit de sedimentatieplaat (noteer de tijd op het formulier)
- Maak van alle vingers van beide handen een contactafdruk op een sedimentatieplaat
- Plak de sedimentatieplaten dicht en etiketteer op de bodem
- Vul de etiketten in
- Verpak de platen en het infuuszakje apart in schone minigripzakjes
- Vul het formulier volledig in en stuur deze samen met de monsters naar het lab van de AHZ
- (formulier niet in zakje bijsluiten)

Uitvoering: Apotheker:

Monitoring aseptische omgeving Haga ziekenhuis Leyenburg	Monitoring aseptische omgeving Haga ziekenhuis Leyenburg	Monitoring aseptische omgeving Haga ziekenhuis Leyenburg
Haga-Leyenburg Bereidingsdatum: Assistentcode: Locatie: LEY- Sedimentatieplaat Opsturen naar AHZ laboratorium	Haga-Leyenburg Bereidingsdatum: Assistentcode: Locatie: LEY- Handafdruk links en rechts Opsturen naar AHZ laboratorium	Haga-Leyenburg Bereidingsdatum: Assistentcode: Locatie: LEY- Dagelijkse simulatiebereiding Opsturen naar AHZ laboratorium
Monitoring aseptische omgeving Haga ziekenhuis Leyenburg	**Monitoring aseptische omgeving Haga ziekenhuis Leyenburg**	**Monitoring aseptische omgeving Haga ziekenhuis Leyenburg**
Haga-Leyenburg Bereidingsdatum: Assistentcode: Locatie: LEY- Sedimentatieplaat Opsturen naar AHZ laboratorium	Haga-Leyenburg Bereidingsdatum: Assistentcode: Locatie: LEY- Handafdruk links en rechts Opsturen naar AHZ laboratorium	Haga-Leyenburg Bereidingsdatum: Assistentcode: Locatie: LEY- Dagelijkse simulatiebereiding Opsturen naar AHZ laboratorium

En dan?

- Platen: ondersteboven in broedstoof plaatsen i.v.m. condens.
  - kan zowel vals positieve als vals negatieve uitslagen geven…
  - Bebroed platen 7 dagen bij 30 °C
  - Tel na 3 en 7 dagen het aantal KVE/plaat

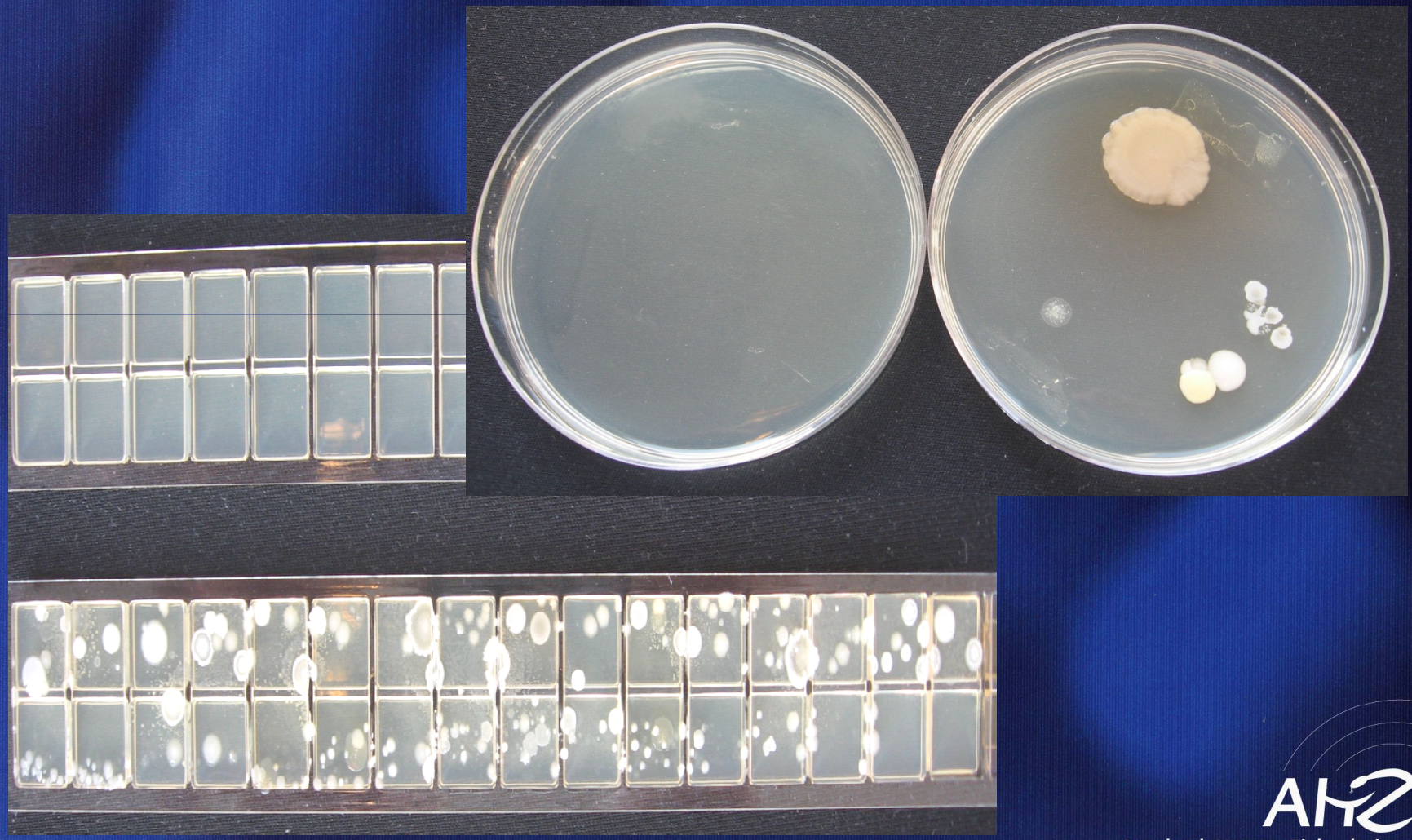
En de bouillon dan?

- Simulatiebereidingen:
  - Bebroed 14 dagen bij 30 °C (LNA)
  - Beoordeel na 7 en 14 dagen de helderheid.
    - Troebel: mogelijk groei → determineren
    - Helder: geen groei

Condens

Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Centrum voor farmaceutische dienstverlening

Platen met en zonder groei



Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Centrum voor farmaceutische dienstverlening

Simulatiebereidingen met en zonder groei

Eisen bij monitoring

- Annex 1 **GMP** in operation

Klasse	Lucht	Sed. plaat	Werkblad	Hand
	Gemiddeld KVE/m^3	Gemiddeld KVE/4 hr	Gemiddeld KVE/pl	Gemiddeld KVE/5V
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	1000	100	50	-

Eisen: alert en actie limieten

- Meten
- Methode
  - Gemiddelde + 2xSD (alert) + 3xSD(actie)
  - 95e percentiel (alert), 99e percentiel (actie)
  - Cumulatieve som (trendanalyse)
- Definieer acties bij afwijkingen!

- Voorbeeld AHZ

Voorbeeld AHZ

n = 362	Sedimentatieplaat	
KVE/4h	**Aantal**	**Cumulatief**
0	300	82,9
1	0	82,9
2	7	84,8
3	15	89,0
4	10	91,7
5	5	93,1
6	10	95,9
7	3	96,7
8	2	97,2
9	3	98,1
≥ 10	7	100,0

Berekening o.b.v. gem + SD	
Gemiddelde	1
Std dev.	2
Gem + 2SD	**6**
Gem + 3SD	**8**

Berekening o.b.v. percentiel	
95% van n	344
95e percentiel	**6**
99% van n	358
99e percentiel	**10**

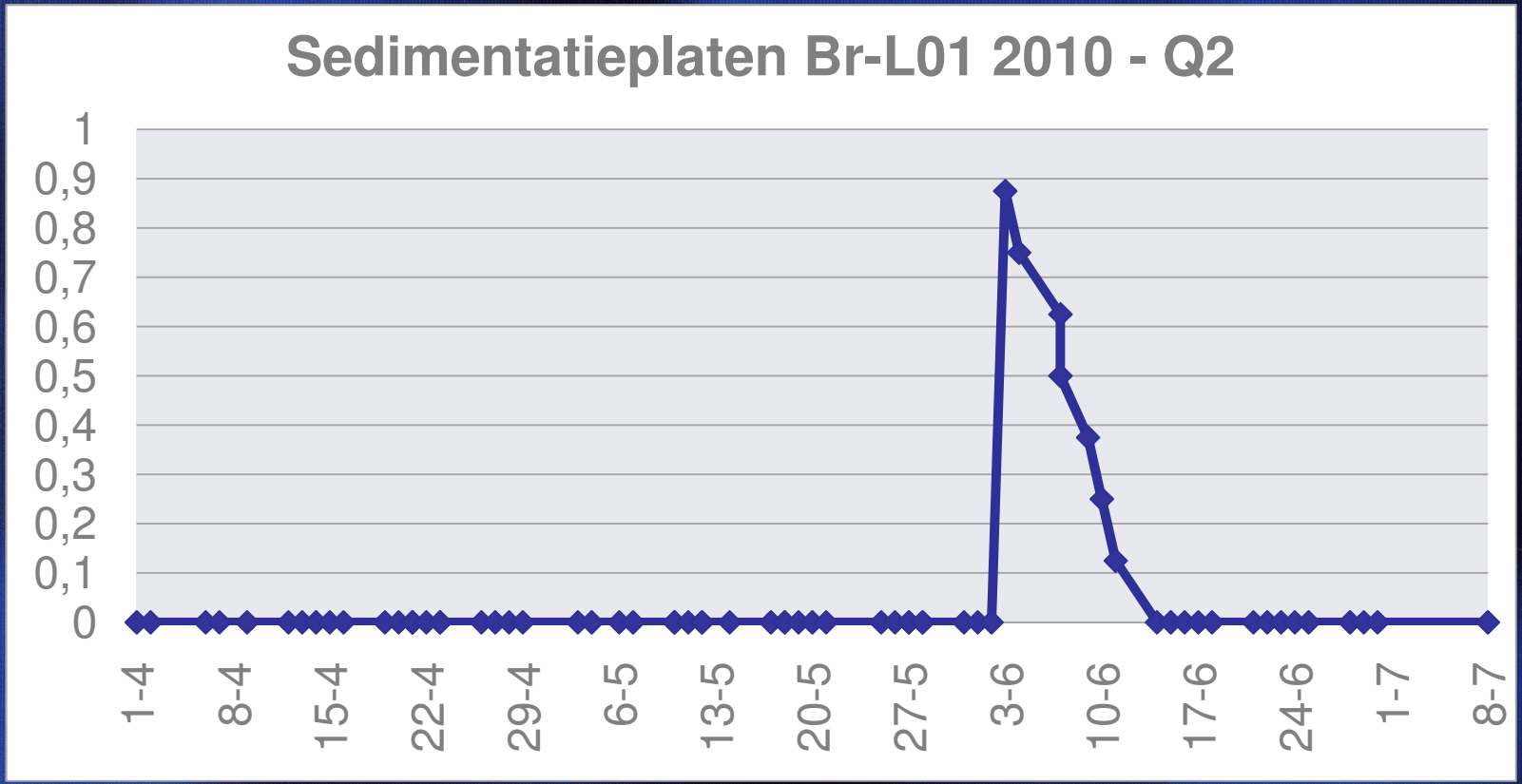
Alert limiet: gemiddeld 6 KVE/4h
Actie limiet: gemiddeld 8 KVE/4h

Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Centrum voor farmaceutische dienstverlening

Qsum

- Zie LNA procedure: microbiologische monitoring lucht, beleid en uitvoering
  - Bereken gemiddelde blootstelling van de plaat (bijv. 30 minuten per sessie (a))
  - Stel gemiddelde contaminatiegraad op 1 besmetting per b minuten (b = 240 min)
  - C = a/b, bijv. 30/240 = 0,125
- Uitslag > 0: Qsum + 1-c (= Qsum + 0,875)
- Uitslag = 0: Qsum – c, nooit <0
- Eisen: kijken wat per locatie haalbaar is, bijvoorbeeld:
  - Alert limiet: Qsum > 1, Action limiet: Qsum > 2

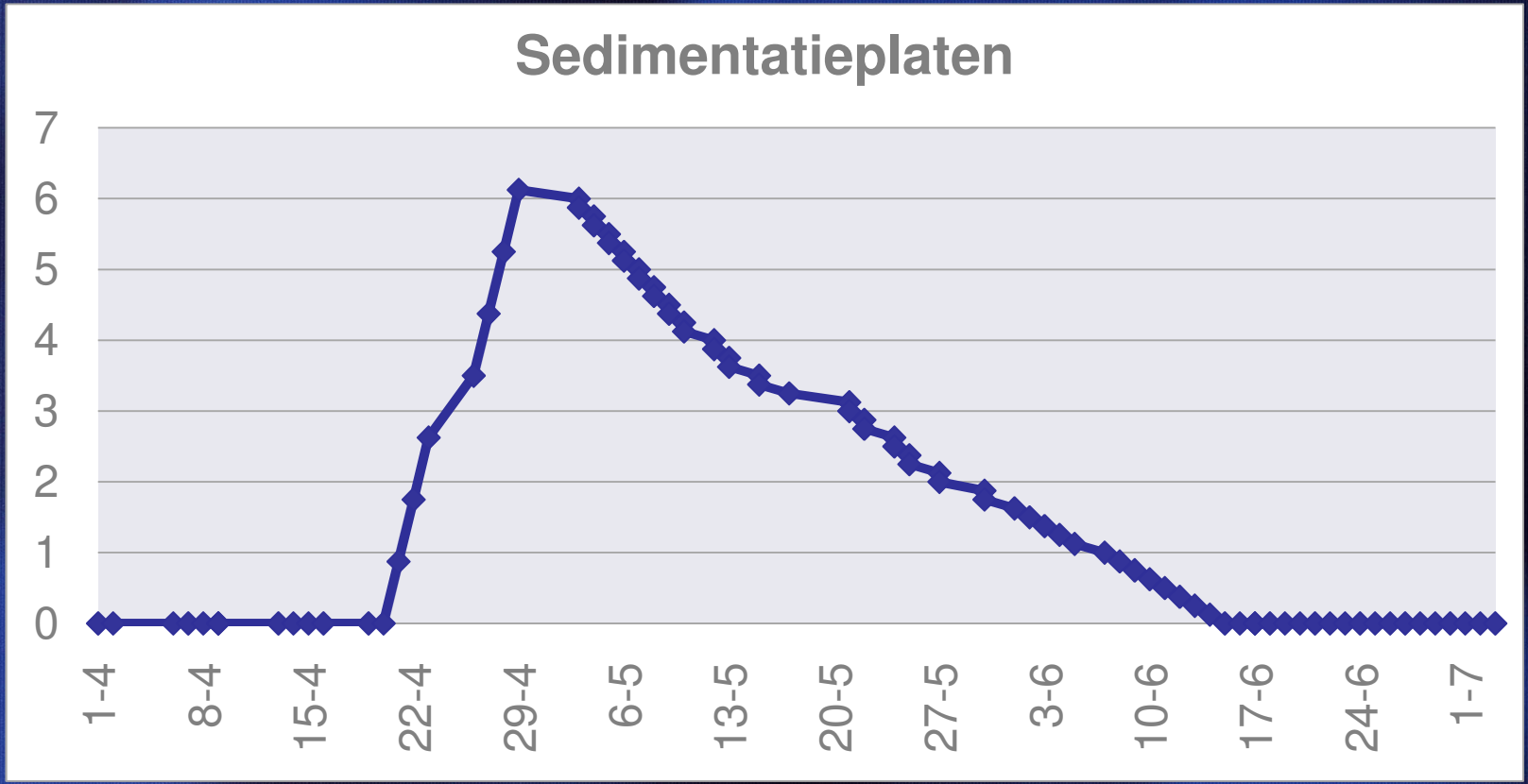
Voorbeeld 1 Qsum grafiek



Incident, geen verdere actie

Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Centrum voor farmaceutische dienstverlening

Voorbeeld 2 Qsum grafiek



Structureel probleem, scherpe toename Qsum
Gevolgd door actie en verscherpte monitoring

Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Centrum voor farmaceutische dienstverlening

Validatie aseptische werkwijze

- Iedere niet-steriele simulatie is overschrijding alert-limiet
- GMP: kans op contaminatie <1:1000, minimaal 3000 eenheden nodig.
- GMP-z: continue monstername, kleinere aantallen.

Aantal	Kans op contaminatie(95%betr)
0:300	≤1,0%
1:300	≤1,6%
2:300	≤2,1%
0:300	≤3,0%
1:100	≤4,7%
2:100	≤6,3%

Afwijkingen

- Mogelijke acties bij overschrijding:
  - Schoonmaken / bewustwording
  - Training
  - Herkwalificatie
  - Verplaatsing werkzaamheden
  - Onderhoud
  - Vervanging
  - Verbouw

Samenvatting

- Monitoring is essentieel onderdeel van kwaliteit
  - Omgevingsparameters
  - Personeelsparameters
- Alert en actie limieten
- Actie bij overschrijding