



Schlussbericht des BAG: Zubereitung und Qualitätskontrolle der Kit-basierten, ^{99m}Tc -markierten radiopharmazeutischen Produkte

Inhalt

1.	Einleitung	2
1.1.	Hintergrund.....	2
1.2.	Zweck des Audits	2
1.3.	Ablauf und Inhalt des Audits	2
1.4.	Aufbau des Berichts.....	2
2.	Verwendung und Qualitätskontrolle des ^{99m}Tc -Generators.....	3
3.	Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Endprodukte	3
4.	Unterhalt der Messgeräte.....	4
5.	Arbeitsplatz und Arbeiten unter aseptischen Bedingungen.....	4
6.	Auditergebnisse.....	5
6.1.	Verwendung und Qualitätskontrollen des ^{99m}Tc -Generators.....	5
6.2.	Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte	6
6.3.	Unterhalt der Messgeräte.....	8
6.4.	Arbeitsplatz und Arbeiten unter aseptischen Bedingungen.....	11
7.	Analyse der Ergebnisse und geplante Massnahmen	12
7.1.	Verwendung und Qualitätskontrollen des ^{99m}Tc -Generators.....	13
7.2.	Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte	13
7.3.	Unterhalt der Messgeräte.....	14
7.4.	Arbeitsplatz und Arbeiten unter aseptischen Bedingungen.....	14
8.	Schlussfolgerungen	15
9.	Dokumentation.....	15

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

In der Revision der Strahlenschutzverordnung (StSV [1]) vom 1. Januar 2008 wurden die gesetzlichen Grundlagen für die Anforderungen an die aseptische Zubereitung der Kit-basierten radiopharmazeutischen Produkte eingeführt (Art. 31a Abs. 1); diese Anforderungen stützen sich auf die Richtlinien cGRPP der EANM vom März 2007 [2]. Für die Umsetzung dieser Anforderungen wurde eine Frist von vier Jahren eingeräumt. Im Merkblatt L-10-06 «Anforderungen an die Zubereitung von Radiopharmazeutika» [3] wurden anschliessend die technischen und operativen Massnahmen festgehalten, die zur Erfüllung dieser Anforderungen umgesetzt werden müssen.

1.2. Zweck des Audits

2014–2015 führte das BAG eine Auditkampagne zur Zubereitung und Qualitätskontrolle der Kit-basierten, Technetium-99m (Tc-99m oder ^{99m}Tc) -markierten radiopharmazeutischen Produkte durch. Diese Auditkampagne sollte einen Überblick über die heutige Situation der schweizerischen Zentren für Nuklearmedizin verschaffen, die diese radiopharmazeutischen Produkte zubereiten. Gleichzeitig sollte die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften zum Strahlenschutz und zur Zubereitung unter aseptischen Bedingungen kontrolliert werden. Durch die Identifikation von Bereichen, in denen die gängigen Praktiken von den gesetzlichen Vorschriften abwichen, sollten nötige Verbesserungen und allenfalls der Bedarf an Aussprachen zwischen den verschiedenen interessierten Kreisen aufgezeigt werden. Auf diese Weise sollten eine hochwertige Versorgungsqualität und ein optimaler Strahlenschutz für die Patientinnen und Patienten sowie das Personal unter Beachtung der geltenden gesetzlichen Vorschriften sichergestellt werden.

1.3. Ablauf und Inhalt des Audits

Die Audits wurden in Zusammenarbeit mit den für den Strahlenschutz und für die Zubereitung der radiopharmazeutischen Produkte zuständigen Personen (Sachverständige für den Strahlenschutz bzw. Fachleute für medizinisch-technische Radiologie mit Spezialisierung in Nuklearmedizin) durchgeführt. In manchen Fällen war auch der für die Applikation am Menschen verantwortliche Nuklearmediziner anwesend. Das Audit umfasste 27 Fragen zu folgenden Themen (in Kapitel 2 bis 5 dieses Berichts wird im Einzelnen auf die behandelten Punkte eingegangen):

- Verwendung und Qualitätskontrolle des ^{99m}Tc-Generators;
- Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Endprodukte;
- Unterhalt der Messgeräte;
- Arbeitsplatz und Arbeiten unter aseptischen Bedingungen.

Dem Audit unterzogen wurden die 51 Institute für Nuklearmedizin, die diese Produkte in der Schweiz zubereiten. Im Anschluss an das Audit stellte das BAG dem Bewilligungsinhaber einen Bericht zu, der die eventuell zu treffenden Massnahmen und die dazugehörigen Fristen enthielt.

1.4. Aufbau des Berichts

Kapitel 2 bis 5 dieses Berichts befassen sich mit den Good Practices und den geltenden gesetzlichen Anforderungen für die vier Themen, die im Audit behandelt wurden: 1) Verwendung und Qualitätskontrolle des Generators, 2) Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Endprodukte, 3) Unterhalt der Messgeräte und 4) Verwendung des Arbeitsplatzes und Einhaltung der aseptischen Bedingungen. In Kapitel 6 werden die Auditergebnisse dargestellt. Kapitel 7 enthält deren Analyse und die damit verbundenen geplanten Massnahmen, Kapitel 8 die Schlussfolgerung.

2. Verwendung und Qualitätskontrolle des ^{99m}Tc-Generators

2014–2015 waren drei mit verschiedenen Kalibrationsaktivitäten verfügbare ^{99m}Tc-Generatoren von Swissmedic zugelassen [4]. Dabei handelt es sich um Elumatic III (2–20 GBq) und Tekcis (2–50 GBq) des Unternehmens CBI Medical Products Vertriebs GmbH und um UltratechneKow FM (2–43 GBq) des Unternehmens Mallinckrodt Schweiz AG.

Die Europäische Pharmakopöe legt zuhanden der Hersteller die Qualitätsanforderungen fest, denen die ^{99m}Tc-Generatoren genügen müssen. In der Fachinformation beschreibt der Hersteller die Qualitätskontrollen, die der Endverbraucher vor der Anwendung am Menschen durchführen muss. Die in der Fachinformation für die verschiedenen Generatoren beschriebenen Qualitätskontrollen können sich voneinander unterscheiden. Da die Fachinformationen verschieden aufgebaut sind und die Angaben zu den Qualitätskontrollen manchmal als Empfehlung und manchmal als Weisung formuliert sind, ist es für den Verbraucher unter Umständen schwierig, die durchzuführenden Qualitätskontrollen genau festzulegen. Ausserdem erfordern bestimmte Qualitätskontrollen Einrichtungen, die nicht alle Institute für Nuklearmedizin besitzen.

So empfiehlt die Fachinformation zum Elumatic III dem Verbraucher, die Klarheit der Lösung, den pH-Wert, die Radioaktivität und das Gamma-Spektrum des Produkts nachzuprüfen, sowie die Prüfung auf Molybden-99 (⁹⁹Mo)-Durchbruch. Für den Generator Tekcis verlangt der Hersteller, dass die Klarheit der Lösung, der pH-Wert, die Radioaktivität und das Gamma-Spektrum vor der Verabreichung kontrolliert werden und der Anwender eine Prüfung auf ⁹⁹Mo-Durchbruch vornimmt. In der Fachinformation für den Generator UltratechneKow schliesslich wird allgemein angegeben, dass Eluate, die nicht klar und farblos sind, nicht verwendet werden dürfen und zu verwerfen sind. Wenn die Verpackung von UltratechneKow während des Transportes beschädigt worden ist, muss das Generatorsystem mit besonderer Vorsicht behandelt und vor Gebrauch auf Beschädigungen und Strahlenlecks geprüft werden. In diesem Fall müsse besondere Betonung auf den Nachweis von ⁹⁹Mo im Eluat gelegt werden, bevor entsprechende Mengen der zu applizierenden Dosis hergestellt werden.

Um die Zubereitung der radiopharmazeutischen Produkte genau zurückverfolgen zu können, sind der Name der Person, welche die Messungen und Prüfungen vornimmt, und die Mess- und Prüfergebnisse in einem gesicherten Dossier festzuhalten. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um Abnahmeprüfungen von neuen Generatoren oder um Prüfungen bei den einzelnen Elutionen handelt.

Schliesslich empfiehlt der Hersteller bestimmter Kits (Maasol, Nanocoll, TechneScan MAG3) ausdrücklich, dass die vorausgehende Elution des Generators nicht länger als 24 Stunden zurückliegen sollte. Die Einhaltung dieser Empfehlung ist in manchen Fällen schwierig, beispielsweise bei einer Lieferung des Generators am Montag oder der dringenden Durchführung von Tests.

3. Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Endprodukte

Um optimale Markierungsbedingungen sicherzustellen, muss das Kit vor Gebrauch den Vorgaben des Herstellers entsprechend gelagert worden sein; in manchen Fällen bedeutet dies eine Lagerung bei Temperaturen zwischen 2 und 8 °C. Auch das Gebrauchsdatum muss regelmässig kontrolliert werden. Für eine zuverlässige Qualitätskontrolle sind unter anderem auch die Lagerbedingungen der Laufmittel (Lagerung im Dunkeln) und Dünnschichten (trockene Lagerung) sowie die Gebrauchsdaten zu beachten. Für die Durchführung der Qualitätskontrolle des radiopharmazeutischen Endprodukts gilt die vom Hersteller in der Fachinformation vorgegebene Methode als zu verwendende Referenzmethode. In manchen Fällen ist allerdings das zur Durchführung dieser Qualitätskontrolle benötigte Material und Ausrüstung nicht vorhanden; es wurde auch berichtet, dass die Reproduzierbarkeit der Qualitätskontrollen beeinträchtigt und vom für die Zubereitung zuständigen Mitarbeitenden abhängig sein konnte.

Für sämtliche durchgeführten Markierungen müssen der Name des Kits, das Datum der Markierung, die Aktivität, die radiochemische Reinheit sowie der/die Name(n) der Person(en), welche die Markierung und Qualitätskontrolle durchgeführt hat (haben), und die Ergebnisse der Qualitätskontrollen in einer nachvollziehbaren Art und Weise dokumentiert und gesichert werden.

Schliesslich muss sichergestellt werden, dass die für die radiopharmazeutischen Produkte empfohlenen Lagerbedingungen zwischen Zubereitung und Applikation eingehalten werden und die zubereiteten Radiopharmazeutika nur innerhalb der vom Hersteller angegebenen Zeit appliziert werden.

4. Unterhalt der Messgeräte

Die richtige und genaue Messung der Radioaktivitätsmenge ist bei der Zubereitung radiopharmazeutischer Produkte und der Durchführung der Qualitätskontrollen wesentlich. Deshalb muss das Aktivimeter in einer ausreichenden Entfernung von anderen Quellen (Generator, Abfälle), die eine Messung verfälschen könnten, platziert sein. Das Aktivimeter muss ausserdem hinreichend abgeschirmt werden.

Für jedes Aktivimeter muss ein technisches Dossier mit den Unterlagen zu den verschiedenen durchgeführten Prüfungen vorhanden sein. Das Dossier muss insbesondere die Ergebnisse der vom Hersteller oder Lieferanten durchgeführten und nicht länger als sechs Jahre zurückliegenden Abnahmeprüfung und Zustandsprüfungen gemäss Merkblatt L-09-02 [5] enthalten. Weiter muss das Aktivimeter mindestens alle drei Jahre geeicht werden. Das Aktivimeter muss jährlich einer Vergleichsmessung (oder einer Eichung) durch ein vom METAS [6] anerkanntes Labor unterzogen werden.

Für die Durchführung der täglichen Konstanzprüfung gemäss der Weisung L-09-01 [7] müssen der Referenzwert der ¹³⁷Cs-Quelle und die maximal zulässigen Fehlergrenzen, die bei der Abnahme- oder Zustandsprüfung der Aktivimeter bestimmt werden, klar definiert sein und innerhalb der gesetzlichen Vorgaben ($\pm 10\%$, StMmV SR 941.210.5, Anhang 4) liegen. Sind diese Werte direkt in der Betriebssoftware des Aktivimeters integriert, so wird die Konstanzprüfung auf zuverlässige Art und Weise durchgeführt und die Ergebnisse werden gesichert, was eine gute Rückverfolgbarkeit gewährleistet. Weiter müssen auch die Mittel vorhanden sein, um einen Molybdän-Durchbruch zu detektieren (Abschirmmanschette aus Blei) und um die Aktivimeter zu testen (in der Regel mindestens 4 MBq ¹³⁷Cs).

Die Untergrundmessung und die Aktivitätsmessung einer radioaktiven Quelle mit langer Halbwertszeit sind täglich durchzuführen. Wöchentlich kontrolliert wird der Kalibrierungsfaktor für ^{99m}Tc (und die übrigen verwendeten Radioisotope). Die Linearität muss halbjährlich überprüft und für typische Aktivitätsbereiche der zubereiteten Endprodukte (Hunderte MBq) und Qualitätskontrollen (Dutzende kBq) sichergestellt werden.

Im Audit wurde eine Messung mithilfe einer ⁵⁷Co-Quelle mit einer Aktivität von rund 50 kBq durchgeführt, welche typisch ist für allgemein zulässige maximale Unreinheiten (von etwa 5 %) in einem Tropfen des markierten Endprodukts, der rund 1 MBq ^{99m}Tc enthält. Die Energie der Hauptemission von ⁵⁷Co (122 keV) ist mit der Energie von ^{99m}Tc (141 keV) vergleichbar. So wurde kontrolliert, ob das Aktivimeter hinreichend empfindlich für eine zuverlässige Durchführung der Qualitätskontrollen ist.

Falls ein Chromatograph zur Durchführung der Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte verwendet wurde, hat man überprüft, ob dieser regelmässigen Konstanzprüfungen unterzogen wird.

5. Arbeitsplatz und Arbeiten unter aseptischen Bedingungen

Die Verbindung von Strahlenschutz und aseptischen Arbeitsbedingungen ist nicht immer einfach. Da die mikrobiologischen Sicherheitswerkbänke (MSW) nicht immer mit Bleiglas oder Abschirmungen ausgerüstet sind, müssen diese in manchen Fällen nachträglich angebracht werden, um eine kleinstmögliche Exposition der Mitarbeitenden sicherzustellen. Die Frage des ausreichenden Schutzes durch die Abschirmung und einer möglichen Erhöhung der akkumulierten Dosis (Ganzkörperdosis und Extremitätendosis) nach der Installation der MSW wurden beim Audit geprüft und diskutiert.

Gemäss Merkblatt L-10-06 «Anforderungen an die Zubereitung von Radiopharmazeutika» [3] sind MSW mit mindestens zwei HEPA-Filtern auszurüsten, die eine Luftversorgung in der Reinheitsklasse A (EU-GMP) gewährleisten. Zwei Klassen von MSW erfüllen diese Voraussetzungen. Dabei handelt es sich zum einen um MSW der Klasse II mit Frontöffnung. Diese sind so konstruiert, dass der Benutzer oder die Benutzerin geschützt ist, das Risiko einer Produkt- und einer Kreuzkontamination gering ist und der Austritt von innerhalb der Werkbank verbreiteten luftgetragenen Schwebstoffverunreinigungen unter

Kontrolle bleibt. Es kann sich auch um MSW der Klasse III handeln, die vollständig abgeschlossen sind.

Da MSW für die Sicherstellung aseptischer Arbeitsbedingungen zentral sind, müssen sie einer Abnahmeprüfung unterzogen und dann jährlich gewartet werden, um eine optimale Funktionstüchtigkeit zu gewährleisten. Falls der Arbeitsbereich nicht vollständig abgeschlossen ist, darf die Luftströmung durch Objekte in der Zelle, beispielsweise Abschirmungen, nicht übermässig gestört werden. Im Audit konnte anhand einer Messung die Einhaltung der Geschwindigkeit des sinkenden Luftflusses am Handhabungsplatz der MSW der Klasse II bei Arbeitsbedingungen (festgelegt auf 0,36 bis 0,54 m/ s) geprüft werden.

Die Einhaltung der aseptischen Bedingungen wird unter anderem durch eine regelmässige Reinigung des Arbeitsplatzes, z.B. täglich vor und nach der Arbeit, gewährleistet. Die Reinigung und Desinfektion müssen mit geeigneten Produkten, beispielsweise Alkohol 70 %, vorgenommen werden.

Die spezifischen Arbeitstechniken für aseptisches Arbeiten müssen beherrscht werden. Wo die Grundbildung diese Aspekte nicht abdeckte, sind sie durch eine Weiterbildung zu erwerben. Die Qualifizierung der Mitarbeitenden durch Media-Fills ist eine Möglichkeit sicherzustellen, dass sie die aseptischen Arbeitsbedingungen beherrschen. Dadurch wird das Gesamtsystem aus Räumlichkeit, Ausrüstung und Personal ganzheitlich überprüft. Diese Tests müssen in regelmässigen Abständen durchgeführt werden.

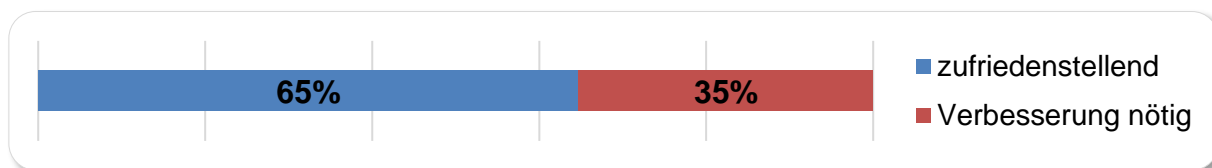
6. Auditergebnisse

Für jeden der unten beschriebenen Punkte bewertet das BAG, ob die gesetzlichen Anforderungen vollständig, teilweise oder gar nicht erfüllt sind. Dabei orientiert es sich an den Antworten auf die Fragen des Audits und prüft gegebenenfalls die Unterlagen. Werden die gesetzlichen Vorschriften nicht oder nicht vollständig umgesetzt, verfügt das BAG entsprechende Massnahmen. In der Regel sind diese Massnahmen innerhalb von drei Monaten zu treffen und dem BAG zu melden.

Nachfolgend werden die Punkte aufgeführt, die im Audit geprüft wurden. In diesem Kapitel werden nur die Auditergebnisse dargestellt. Die Analyse der Ergebnisse und die geplanten Massnahmen werden in Kapitel 7 aufgeführt.

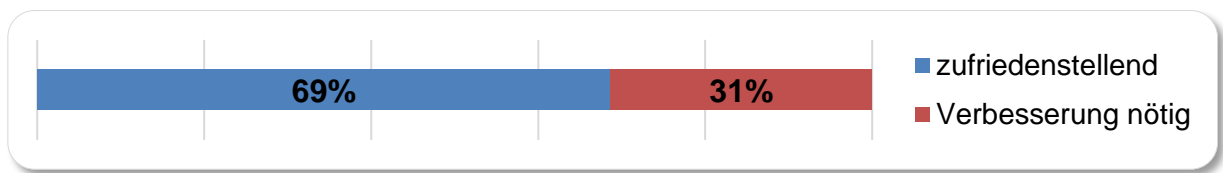
6.1. Verwendung und Qualitätskontrollen des ^{99m}Tc-Generators

6.1.1 Qualitätskontrollen bei der Abnahme des Generators



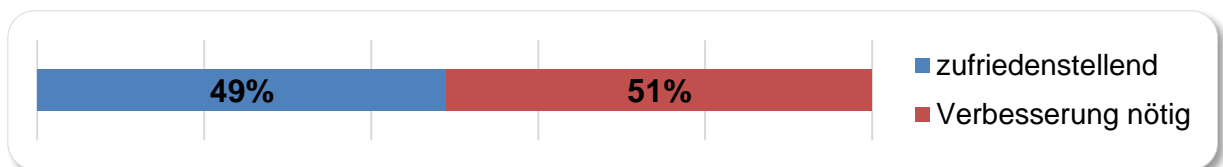
In 35 % der Fälle wurde mindestens eine der folgenden Kontrollen nicht durchgeführt oder das erforderliche Element nicht in einem Dossier protokolliert: Name der Person, welche die Kontrollen durchgeführt hat, Datum der Kontrollen, Ergebnisse der Qualitätskontrollen (Farblosigkeit und Ungetrübtheit des Eluats, pH-Kontrolle, Messungen der Radioaktivität von ^{99m}Tc und von ⁹⁹Mo).

6.1.2 Qualitätskontrollen bei jeder Elution



In 31 % der Fälle wurde mindestens eine der folgenden Kontrollen nicht durchgeführt oder das erforderliche Element nicht in einem Dossier protokolliert: Name der Person, welche die Elution durchgeführt hat, Datum der Elution, Aktivität (^{99m}Tc) des Eluats. In 10 % der Fälle wurde die Etikette mit den Informationen nach Verwendung des Eluats weggeworfen.

6.1.3 Tägliche Elution



Für bestimmte Kits (Maasol, Nanocoll, TechneScan MAG3) empfiehlt der Hersteller explizit, dass die vorausgehende Elution nicht länger als 24 Stunden zurückliegen sollte. In 51 % der Fälle wurde dies nicht eingehalten. Grund dafür war hauptsächlich, dass man den Generator am Montag erhalten hatte oder ein Test notfallmässig durchgeführt werden musste, beispielsweise für eine Lungenszintigraphie mit Maasol.

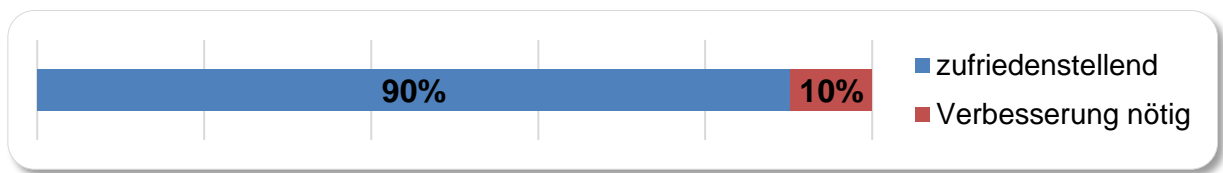
6.2. Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte

6.2.1 Kits vor der Zubereitung



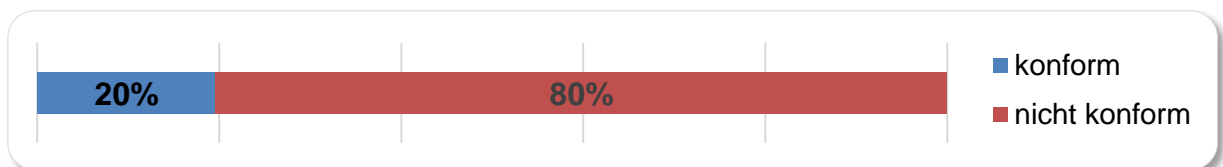
In der Hälfte der nicht zufriedenstellenden Fälle (8 %) wurden bei den Kits, die kühl gelagert werden sollten, die Lagertemperaturen nicht eingehalten. Bei der anderen Hälfte wurden Kits verwendet, deren Gebrauchsdatum überschritten worden war.

6.2.2 Vorgaben zur Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte



In 10 % der Fälle waren die Vorgaben für die Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte unvollständig oder entsprachen, weil sie nicht nachgeführt worden waren, nicht den zum Zeitpunkt des Audits geltenden Anforderungen an die Zubereitung oder Durchführung der Qualitätskontrolle.

6.2.3 Verwendete Methoden für die Qualitätskontrollen



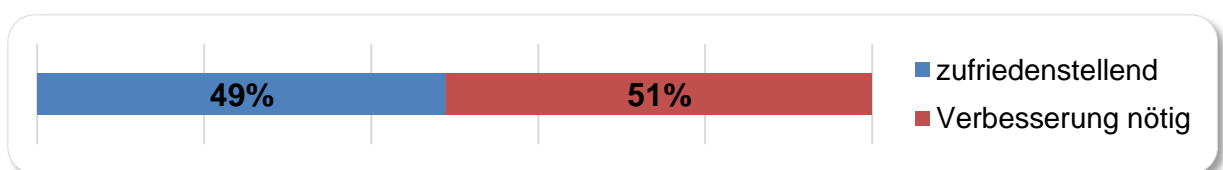
In 80 % der Institute unterschied sich mindestens eine der für die Qualitätskontrollen verwendeten Methoden von den vom Hersteller empfohlenen. In der Mehrheit der Fälle waren diese Methoden von Instituten mit einer grossen Erfahrung entwickelt und von den Anwendern der verschiedenen Zentren für Nuklearmedizin übernommen worden. In 15 % der Fälle handelte es sich um Methoden eines Unternehmens, das seine eigenen Methoden für die Qualitätskontrolle entwickelt hatte.

6.2.4 Material für die Qualitätskontrolle



In 4 % der Fälle wurden die vorgeschriebenen Lagerbedingungen für die Laufmittel (Lagerung im Dunkeln) und Dünnschichten (trockene Lagerung) nicht beachtet. In 2 % der Fälle wurden die Gebrauchsdaten überschritten.

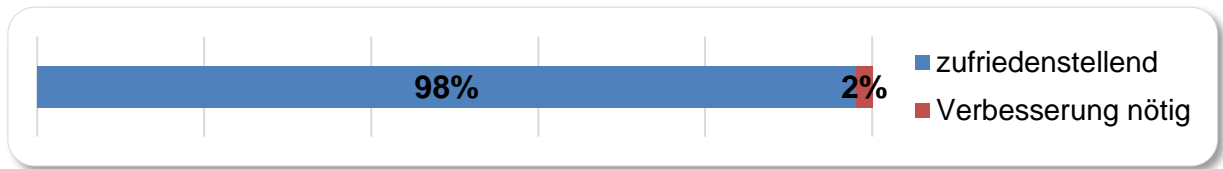
6.2.5 Rückverfolgbarkeit der Markierungen



In 51 % der Fälle müsste die Rückverfolgbarkeit der Markierungen verbessert werden. So wurden die Qualitätskontrollen in 12 % der Fälle nur chargenweise durchgeführt. In den übrigen Fällen waren die Informationen unvollständig. In manchen Fällen befand sich ein Teil der Angaben nur auf der Etikette

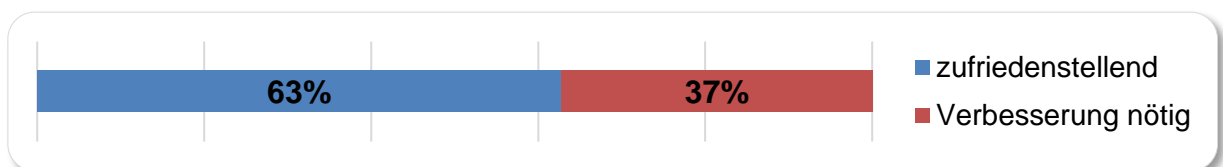
des Fläschchens, das nach der Applikation entsorgt wurde.

6.2.6 Freigabe der Markierungen



In 2 % der Fälle wurde die Freigabe der markierten Kits vor der Anwendung nicht in einem Dossier festgehalten.

6.2.7 Lagerung der markierten Kits vor der Anwendung



In 37 % der Fälle wurden Kits, die gemäss Hersteller nach der Markierung gekühlt zu lagern sind, zwischen Markierung und Applikation bei Raumtemperatur aufbewahrt.

6.2.8 Applikation während der Aufbewahrungsdauer



In 2 % der Fälle wurde die maximale Aufbewahrungsdauer nach der Markierung nicht überprüft und hätte zu einer Anwendung nach der vom Hersteller garantierten Haltbarkeitsdauer führen können.

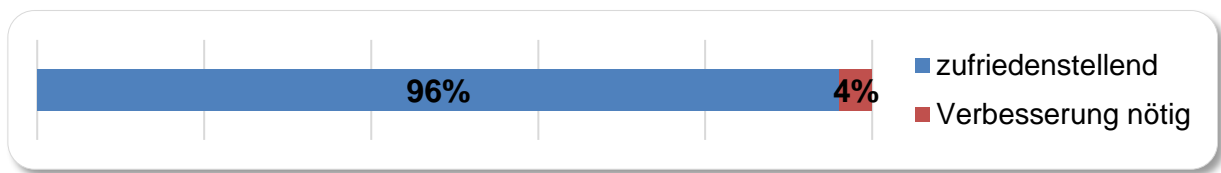
6.3. Unterhalt der Messgeräte

6.3.1 Platzierung des Aktivimeters



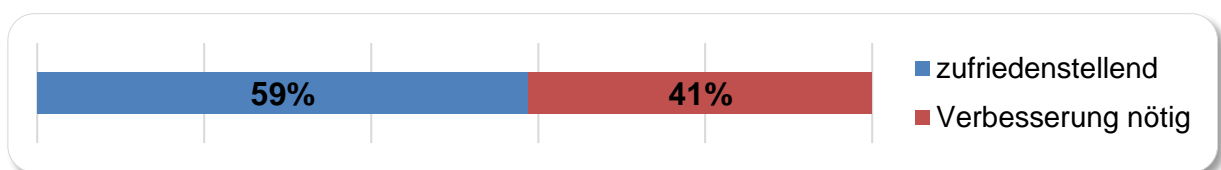
In 4 % der Fälle führte die Anwesenheit des Generators oder der Kalibrationsquelle zu einer Erhöhung des Nulleffekts, welche die Messgenauigkeit verringern kann; dies gilt insbesondere bei der Messung tiefer Aktivität für die Qualitätskontrolle.

6.3.2 Technisches Dossier des Aktivimeters



Das Dossier des Aktivimeters fehlte in 4 % der Fälle oder war sehr unvollständig.

6.3.3 Abnahme- und Zustandsprüfung des Aktivimeters



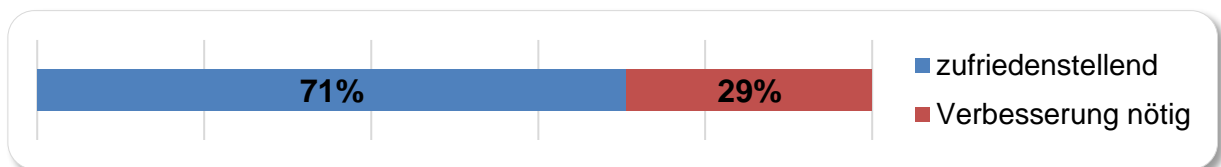
In 41 % der Fälle war kein vollständiges Protokoll der Abnahme- oder Zustandsprüfung des Aktivimeters vorhanden. Diese Prüfungen sind spätestens sechs Jahre nach der vorherigen Abnahme- oder Zustandsprüfung durchzuführen.

6.3.4 Eichung und Vergleichsmessung des Aktivimeters



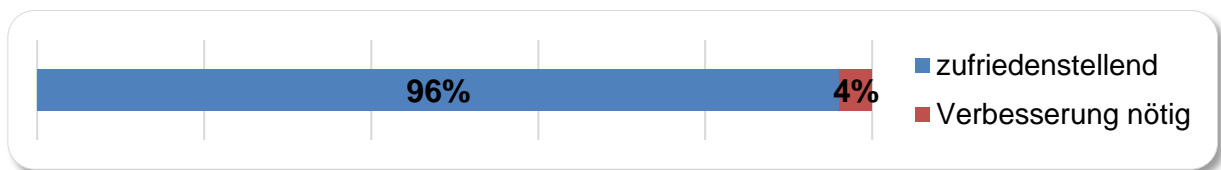
In 20 % der Fälle war die Eichung oder Vergleichsmessung des Aktivimeters nicht im erforderlichen zeitlichen Abstand durchgeführt worden (mindestens eine Eichung alle drei Jahre und eine jährliche Vergleichsmessung zwischen zwei Eichungen; anstelle der Vergleichsmessung kann auch eine Eichung durchgeführt werden).

6.3.5 Referenzwert der Prüfquelle



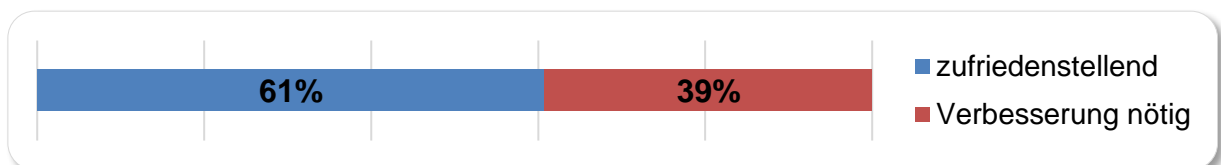
In 29 % der Fälle war nicht der korrekte Wert der bei der Abnahme- oder Zustandsprüfung festgelegten Aktivität der Referenzquelle in die Software des Aktivimeters eingegeben worden (oder war anschließend fälschlicherweise geändert worden), was zu einer verfälschten Konstanzprüfung führte, oder das Messergebnis wurde nicht mit dem Referenzwert verglichen oder die Kontrolle wurde nicht systematisch durchgeführt.

6.3.6 Prüfquelle und Bleimanschette



In 4 % der Fälle war die Aktivität der Quelle zu gering für eine zuverlässige Messung und die Quelle musste ersetzt werden. Die Bleimanschette für die Prüfung auf Mo-99-Durchbruch war in allen Instituten vorhanden.

6.3.7 Konstanzprüfungen des Aktivimeters



In 39 % der Fälle wurden die Konstanzprüfungen des Aktivimeters nicht systematisch oder vollständig durchgeführt. Diese Prüfungen umfassen:

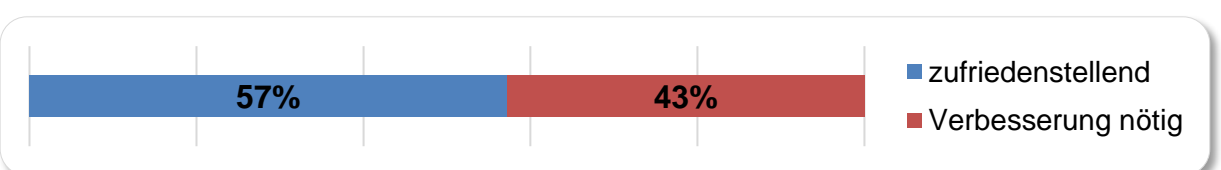
- täglich die Untergrundmessung und Aktivitätsmessung einer Quelle mit langer Halbwertszeit (z.B. ¹³⁷Cs);
- wöchentlich die Prüfung des Kalibrierungsfaktors für ^{99m}Tc;
- halbjährlich eine Kontrolle der Linearität der Aktivitätsbereiche, die bei der Markierung (Hundert MBq) und bei der Qualitätskontrolle verwendet werden (Dutzende kBq).

6.3.8 Messung der tiefen Aktivitäten mit dem Aktivimeter



Im Audit wurde eine Messung mit einer Referenzquelle durchgeführt, deren Aktivität bekannt (50 kBq) und für die bei der Qualitätskontrolle vorliegende tiefe Aktivität repräsentativ war. In 2 % der Fälle wurde die Aktivität der Referenzquelle durch das Aktivimeter nicht korrekt bewertet, so dass die Zuverlässigkeit der Messung für die Qualitätskontrolle fraglich war.

6.3.9 Chromatograph



13 % der geprüften Institute verwendeten einen Chromatographen. In 43 % der Institute, die einen Chromatographen verwendeten, wurde keine tägliche oder wöchentliche Konstanzprüfung durchgeführt.

6.4. Arbeitsplatz und Arbeiten unter aseptischen Bedingungen

6.4.1 Mit Bleiglas ausgerüsteter Arbeitsplatz



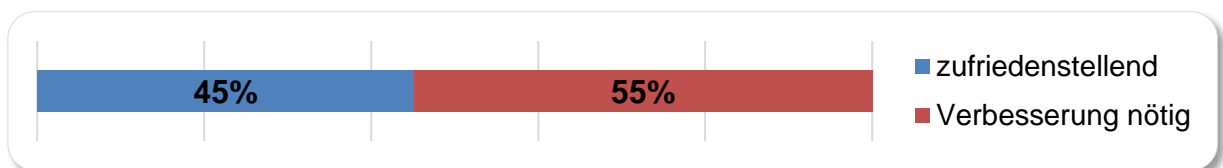
100 % der geprüften Institute verfügten über einen Arbeitsplatz, der mit Bleiglas von ausreichender Dicke für einen effizienten Strahlenschutz beim Umgang mit ^{99m}Tc ausgerüstet war.

6.4.2 Erhöhung der Dosis im Zusammenhang mit der Nutzung der mikrobiologischen Sicherheitswerkbank



Keines der geprüften Institute hatte infolge der Nutzung der MSW eine Erhöhung der akkumulierten Ganzkörper- oder Extremitätendosis beim Personal festgestellt.

6.4.3 Mikrobiologische Sicherheitswerkbank



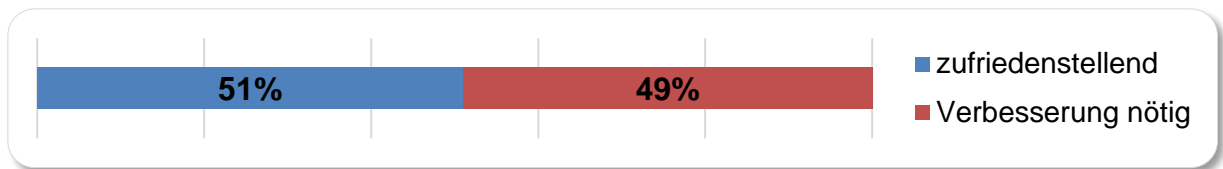
In 6 % der Fälle war keine MSW installiert; in 4 % der Fälle entsprach der Arbeitsplatz nicht den Anforderungen des Merkblatts L-10-06. In 4 % der Fälle wurde die MSW für die Markierung der Kits nicht systematisch verwendet. In 41 % der Fälle schliesslich war die Abnahmeprüfung nicht verfügbar und/oder es wurde keine jährliche Wartung vorgenommen.

6.4.4 Laminarität des Luftstroms und behindernde Objekte



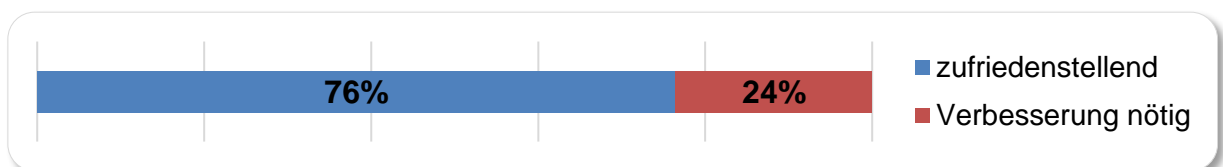
In 6 % der Fälle konnten den Luftstrom behindernde Objekte oder ein zu rascher Luftstrom zu Turbulenzen führen, welche die Laminarität des Luftstroms stören konnten.

6.4.5 Reinigung des Arbeitsplatzes



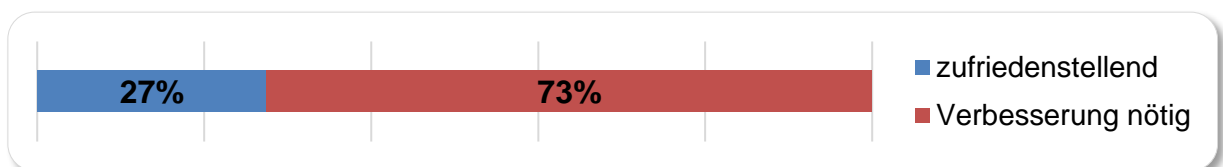
Das BAG empfiehlt die Reinigung der MSW mindestens vor und nach der Arbeit. In 49 % der Fälle wurde die MSW nur einmal täglich bis einmal wöchentlich gereinigt. Häufig wurde nur der sichtbare Teil der Arbeitsfläche gereinigt und die verschiedenen im Strom vorhandenen Objekte wurden nicht verschoben.

6.4.6 Arbeitstechniken für aseptisches Arbeiten



In 24 % der Fälle waren die spezifischen Techniken für aseptisches Arbeiten unzureichend, und die Mitarbeitenden mussten noch für diese Techniken geschult werden.

6.4.7 Qualifizierung durch Media-Fills



In 73 % der Fälle musste die Qualifizierung sämtlicher Mitarbeitenden durch Media-Fills noch durchgeführt werden, damit sichergestellt ist, dass sie die Bedingungen für aseptisches Arbeiten beherrschen.

7. Analyse der Ergebnisse und geplante Massnahmen

Die Audits haben gezeigt, dass die Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte insgesamt vorschriftsmässig und zuverlässig durchgeführt werden. Allgemein entsprechen die Infrastrukturen sowohl bezüglich Strahlenschutz als auch hinsichtlich der Bedingungen einer aseptischen Zubereitung den Anforderungen der StSV und der Verordnung über den Umgang mit offenen radioaktiven Strahlenquellen. Dennoch konnten in den Audits bestimmte verbesserungsfähige Punkte ermittelt werden, die noch korrigiert werden können, um eine hochwertige nuklearmedizinische Versorgung in der Schweiz sicherzustellen. Im Anschluss an das Audit übermittelte das BAG jedem Zentrum für Nuklearmedizin einen Bericht, der die jeweils zu treffenden Massnahmen mit der entsprechenden Frist erläuterte.

Untenstehend wird nur auf diejenigen Punkte eingegangen, welche die Mehrheit der Zentren für Nuklearmedizin betreffen und von den Beteiligten besprochen wurden oder zu besprechen sind.

7.1. Verwendung und Qualitätskontrollen des ^{99m}Tc-Generators

Die Empfehlungen zur pH-Kontrolle und zur Prüfung des Vorliegens von Partikeln bei der Abnahme des Generators unterscheiden sich je nach Art des Generators. Die gegenwärtig auf dem Markt erhältlichen Generatoren weisen aber identische Herstellungsmethoden und Risiken auf. Für den Anwender ist es deshalb unter Umständen schwierig, die Gründe für diese unterschiedlichen Empfehlungen und den Sinn der durchzuführenden Qualitätskontrollen zu erkennen; letztere können in manchen Fällen zur Akkumulation einer relativ hohen Dosis bei Mitarbeitenden führen, beispielsweise bei der Überprüfung der Abwesenheit von Partikeln im ersten Eluat.

Für bestimmte Kits (Maasol, Nanocoll, TechneScan MAG3) rät der Hersteller explizit, dass die vorausgehende Elution des Generators nicht länger als 24 Stunden zurückliegen sollte. Die Einhaltung dieser Empfehlung ist in manchen Fällen schwierig, beispielsweise bei einer Lieferung des Generators am Montag oder der dringenden Durchführung von Tests. In bestimmten Nachbarländern, in denen ähnliche Standards für die pharmazeutische Qualität wie in der Schweiz gelten, ist diese Empfehlung in den Fachinformationen zu diesen Produkten aber nicht enthalten. Das Institut für Radiophysik in Lausanne wurde beauftragt, den Einfluss der Verwendung «alter» Eluate (länger als 24 Stunden zurückliegende vorausgehende Elution) auf die Qualität der Markierung und des radiopharmazeutischen Endprodukts zu untersuchen. Gemäss ersten Ergebnissen ist kein negativer Einfluss festzustellen. Die Studie wird aber weitergeführt, um statistisch signifikante Ergebnisse zu liefern.

Obwohl die Relevanz bestimmter von den Herstellern empfohlener Qualitätskontrollen oder Messungen in den beiden genannten Fällen umstritten ist, gilt die Fachinformation als gesetzliche Referenz, die vom Endanwender einzuhalten ist. Um 1) ein hochwertiges Endprodukt, 2) einen optimalen Strahlenschutz für Mitarbeitende sowie Patientinnen und Patienten, 3) die Einhaltung der Herstellervorschriften und 4) die Vermeidung unnötiger Einschränkungen für die Organisation der Zentren für Nuklearmedizin sicherzustellen, wurden Gespräche mit der Fachkommission für Radiopharmazeutika (FKRP), Swissmedic und den Zulassungsinhabern aufgenommen. Dabei geht es um eine mögliche Anpassung der Fachinformation für ^{99m}Tc-Generatoren und für bestimmte Kits.

7.2. Verwaltung der Kits, Zubereitung und Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte

Bestimmte Kits müssten laut ihren für die Schweiz geltenden Fachinformationen vor der Verwendung zwischen 2 und 8 °C gelagert werden; Fachinformationen in anderen Ländern enthalten diese Anforderungen nicht immer. Zwischen der Pflicht zur Beachtung der Herstelleranweisungen und ihrer wissenschaftlichen Begründung besteht daher eine offensichtliche Diskrepanz. Deshalb sind Gespräche mit der FKRP, Swissmedic und den Zulassungsinhabern über eine mögliche Anpassung der Fachinformation für die betroffenen Kits im Gange.

In vielen Fällen ist die für die Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Produkte verwendete Methode nicht konform, d.h. sie unterscheidet sich von der vom Hersteller empfohlenen Methode. Obwohl die verwendeten Methoden in der Regel fest etabliert sind und zu befriedigenden Ergebnissen führen, bleibt die in der Fachinformation beschriebene Methode die Referenz und als einzige gesetzlich zulässig. Das BAG, Swissmedic, die FKRP und die Kit-Hersteller haben Gespräche über mögliche Verbesserungen begonnen, um ein hochwertiges Endprodukt und die Einhaltung der verbindlichen Vorschriften des Herstellers sicherzustellen.

Die von den Zentren für Nuklearmedizin im Laufe der Jahre gesammelte Erfahrung hat gezeigt, dass die Markierung bestimmter Kits sehr robust ist. Auf dieser Basis führen bestimmte Zentren für diese Kits eine Qualitätskontrolle pro Charge und nicht bei jeder Rekonstitution durch. Mit der FKRP wird gegenwärtig diskutiert, ob die Fachinformation dieser Kits eine Qualitätskontrolle pro Charge erlaubt und welche Massnahmen gegebenenfalls getroffen werden müssen, um die Repräsentativität der Kontrolle pro Charge sicherzustellen.

7.3. Unterhalt der Messgeräte

Die richtige und genaue Messung der Aktivität, mit der umgegangen wird, ist bei der Zubereitung radiopharmazeutischer Produkte und der Durchführung der Qualitätskontrollen wesentlich. Deshalb muss anhand eines umfassenden Wartungsprogramms sichergestellt werden, dass die Messungen dauerhaft zuverlässig sind. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in einem Dossier zu protokollieren, damit die Qualitätskontrolle rückverfolgbar ist. Beim Audit wurde festgestellt, dass die Abnahme- und Zustandsprüfungen, die Eichungen oder die Vergleichsmessungen der Aktivimeter häufig nicht innerhalb der vorgeschriebenen Fristen durchgeführt worden waren.

Ausserdem sind tägliche, wöchentliche oder halbjährliche Prüfungen durchzuführen. Diese Prüfungen finden nicht immer statt. In manchen Fällen war bei der täglichen Konstanzprüfung der korrekte Wert der zugelassenen Aktivität der Referenzquelle, der bei der Abnahme- oder Zustandsprüfung festgelegt worden war, in der Software des Aktivimeters fälschlicherweise verändert worden. Das Messergebnis wurde somit nicht mit dem Referenzwert verglichen. Die Softwarekonfiguration bestimmter Aktivimeter ermöglichte eine vom Anwender vorgenommene und als Referenzwert gespeicherte Messung zu verwenden. Dadurch kann der tatsächliche Wert der Referenzquelle ersetzt werden, was bei Unaufmerksamkeit möglicherweise unbemerkt bleibt. Die Hersteller der betroffenen Aktivimeter werden schriftlich auf diesen Mangel aufmerksam gemacht werden, damit ungewollte Änderungen des Referenzwerts vermieden werden.

Die wöchentliche Prüfung mit der Referenzquelle der Ausbeute für alle verwendeten Nuklide, insbesondere für ^{99m}Tc, dient der Prüfung der Kalibrierungsfaktoren. Beim Audit wurde festgestellt, dass die Gründe für diese Massnahme nicht immer verstanden wurden und sie nicht in jedem Fall durchgeführt und in einem Dossier festgehalten wurde.

Die halbjährlich durchzuführende Linearitätsprüfung sollte für bei der Markierung (Hunderte MBq) und bei der Qualitätskontrolle (Dutzende kBq) verwendete Aktivitätsbereiche vorgenommen werden. Diese beiden Bereiche wurden aber nicht systematisch geprüft und die Ergebnisse wurden nicht immer archiviert.

Die Auditkampagne hat gezeigt, dass 13 % der geprüften Institute einen Chromatographen verwenden. In 43 % dieser Fälle wurde keine tägliche oder wöchentliche Konstanzprüfung durchgeführt. Es werden Gespräche mit den Nutzenden und den Herstellern aufgenommen, damit eine Konstanzprüfung erfolgt, die eine genaue Messung bei der Qualitätsprüfung garantiert.

7.4. Arbeitsplatz und Arbeiten unter aseptischen Bedingungen

Sämtliche geprüften Institute verfügten über einen Arbeitsplatz, der mit Bleiglas von ausreichender Dicke für einen effizienten Strahlenschutz bei der Handhabung von ^{99m}Tc ausgerüstet war. Ausserdem hatte keines der geprüften Institute infolge der Nutzung der MSW eine Erhöhung der akkumulierten Ganzkörper- oder Extremitätendosis beim Personal festgestellt.

In 90 % der Fälle war eine den Anforderungen des Merkblatts L-10-06 entsprechende MSW installiert. In 4 % der Fälle wurde die MSW aber nicht systematisch für die Kitmarkierung verwendet. In 41 % der Fälle schliesslich war die Abnahmeprüfung nicht verfügbar, und/oder es wurde keine jährliche Wartung vorgenommen. Da die technische Funktionstüchtigkeit der MSW, in denen die ^{99m}Tc-Kits generiert werden, eine Voraussetzung für die Einhaltung der Asepsis darstellt, ist die Durchführung der Abnahme- und Zustandsprüfung wesentlich. Ausserdem muss die MSW so benutzt werden, dass Luftstrom behindernde Objekte oder ein zu rascher Luftstrom nicht zu Turbulenzen führen können, welche die Laminarität des Luftstroms stören. Das BAG empfiehlt ausserdem, dass die Arbeitsfläche der MSW täglich vor und nach der Arbeit gereinigt bzw. desinfiziert und regelmässig eine vollständige Reinigung durchgeführt wird.

Damit die Asepsis der MSW garantiert ist, müssen auch die spezifischen Techniken für aseptisches Arbeiten erworben und angewendet werden. Um der mangelnden Schulung in diesem Bereich abzu- helfen, hat das BAG die Schweizerische Gesellschaft für Radiopharmazie / Radiopharmazeutische Chemie (SGRRC) und das Institut für Radiophysik beauftragt, theoretische und praktische Kurse zu organi-

sieren, die auf die Bedürfnisse der Zentren für Nuklearmedizin zugeschnitten sind. Aufgrund der grossen Nachfrage konnten nicht alle Technikerinnen und Techniker, die ^{99m}Tc-Kits zubereiten, vor der Durchführung der Audits an diesen Kursen teilnehmen. Damit alle betroffenen Personen eine angemessene Schulung erhalten können, werden die Kurse in den nächsten Jahren weitergeführt. An diesen Kursen wurde auch die Möglichkeit der Qualifizierung sämtlicher Mitarbeitenden durch Media-Fills vorgestellt. Diese Media-Fills sollen sicherstellen, dass die Mitarbeitenden die Bedingungen für aseptisches Arbeiten beherrschen. Zum Zeitpunkt des Audits hatten nur 27 % der Institute sämtliche betroffenen Mitarbeitenden durch Media-Fills qualifizieren lassen. Das BAG hat zusammen mit dem Unternehmen Scitec Research SA ein vollständiges Kit entwickelt, das per Post verschickt werden kann und den Instituten ermöglicht, die Media-Fills auf einfache Weise durchzuführen.

8. Schlussfolgerungen

Die 2014–2015 durchgeführte Auditkampagne zur Zubereitung und Qualitätskontrolle der Kit-basierten, ^{99m}Tc-markierten radiopharmazeutischen Produkte verschaffte einen Überblick über die heutige Situation der schweizerischen Institute für Nuklearmedizin, die diese Produkte zubereiten.

Kontrolliert wurde die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften zum Strahlenschutz und zur Zubereitung unter aseptischen Bedingungen. Durch die Identifikation von Bereichen, in denen die gängigen Praktiken von den gesetzlichen Vorschriften abweichen, konnten nötige Verbesserungen aufgezeigt werden.

In bestimmten Fällen wurden bereits Gespräche zwischen den verschiedenen interessierten Kreisen angeregt, um eine hochwertige Versorgungsqualität und einen optimalen Strahlenschutz für die Patientinnen und Patienten sowie das Personal unter Beachtung der geltenden gesetzlichen Vorschriften und Herstellerangaben sicherzustellen.

Das BAG wird die Anforderungen und Empfehlungen, die sich aus diesen Gesprächen ergeben, an die Institute für Nuklearmedizin weiterleiten.

9. Dokumentation

[1] [Strahlenschutzverordnung](#), SR 814.501

[2] [Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice](#), veröffentlicht von der European Association of Nuclear Medicine

[3] [Merkblatt L-10-06](#): Anforderungen an die Zubereitung von Radiopharmazeutika

[4] Die vollständige Liste der heute zugelassenen radiopharmazeutischen Produkte ist auf der Website <https://www.swissmedic.ch/arzneimittel/00156/00221/00222/00230/index.html?lang=de> unter «Excel-Version erweiterte Präparatliste» verfügbar. Es handelt sich um die Präparate, deren ATC-Code mit «V09» und «V10» beginnt.

[5] [Merkblatt L-09-02](#): Abnahmeprüfung, Wartung und Zustandsprüfung von Aktivimetern

[6] Eidgenössisches Institut für Metrologie, <http://www.metas.ch/>

[7] [Weisung L-09-01](#): Konstanzprüfungen von Aktivimetern