Qualitätsansprüche bei der Zytostatikazubereitung

Immer noch wie ein rohes Ei behandeln

Bereits vor knapp zwei Jahren analysierten wir in dieser Zeitung [1] auftretende Probleme in der Zubereitung von Infusionen mit monoklonalen Antikörpern (monoclonal antibodies MAB). Wir postulierten nach detaillierten Überlegungen und einigen Analysen, dass diese Wirkstoffgruppe potenziell hochempfindlich gegenüber einer Vielzahl äußerer Einflüsse ist, und empfahlen eine Liste von Maßnahmen, um in der Herstellungspraxis die bestmögliche Qualität der Zubereitungen zu gewährleisten.

In einer aktuellen internationalen Studie [2] wurden nun zwei der zentralen Forderungen experimentell eindrücklich bestätigt. Das in dieser Studie als Leitmolekül verwendete Trastuzumab (Originalname Herceptin) ist der bisher wohl am besten untersuchte monoklonale Antikörper. Die Autoren betrachteten die Bildung von Partikeln in Größen unterhalb des sichtbaren Bereichs. Dabei wurde untersucht, welchen Einfluss Erschütterungen durch unterschiedliche Transportmethoden haben. Ein zweiter Parameter war der Einfluss vorhandener oder fehlender Luft im Infusionsbeutel (der sogenannte headspace). Zusätzlich wurde die Wirkung eines zugesetzten Lösungsvermittlers (Polysorbat) auf die Agglomeration untersucht. Die Ergebnisse waren eindeutig:
Während sich die Partikelzahlen vor dem Transport zwischen den verschiedenen Zubereitungsarten nahezu nicht unterschieden, wiesen die Beutel, bei denen die Luft im Infusionsbeutel entfernt worden war, nach dem Transport um den Faktor 3 bis 5 niedrigere Gesamtpartikelzahlen auf. Vor allem bei Partikelgrößen < 2,5 um – also im Bereich der potenziell stark immunogenen Agglomerate – war der Effekt ausgeprägt. Der Einfluss des zugesetzten Lösungsvermittlers beschränkte sich auf die Bildung großer Partikel, hatte aber bei entfernter Luft keinen zusätzlichen Vorteil. Transporterschütterungen führten in praktisch jedem Fall zu vermehrter Partikelbildung.
Vor dem Hintergrund dieser Studie und der damaligen Ergebnisse [2, 3] sollten die Empfehlungen zur Zubereitung von Infusionslösungen mit monoklonalen Antikörpern erneut aufgeführt werden:

- Strikte Einhaltung der Angaben der jeweiligen Fachinformationen. Stabilitätsstudien Dritter sind mit Vorsicht zu genießen, falls sie nicht möglichst viele Aspekte der Proteinstabilität untersuchen. Nur eine Kenngröße zu bestimmen, ist für verlässliche Aussagen definitiv zu wenig. Zudem sind Schlussfolgerungen möglicherweise nicht auf jede Situation übertragbar, und das Risiko einer Instabilität der monoklonalen Antikörper besteht fort.
- Transportwege sind so schonend und damit so kurz wie möglich zu halten. Jede Erschütterung erhöht das Risiko der Bildung potenziell immunogener Agglomerate der monoklonalen Antikörper.
- Der Luftrest im Infusionsbeutel sollte zu Beginn der Zubereitung entfernt werden (Grenzflächenreduzierung und Verringerung des inhärenten Energiepotenzials). Konkret sollte der headspace vor der Zugabe des Wirkstoffkonzentrates entnommen werden, um Wirkstoff-Verschleppung in die Umwelt zu vermeiden
- Jede Form von unnötiger Energiezufuhr ist zu vermeiden (Licht, Wärme, mechanischer Stress etc.). Dabei ist auch der Faktor Zeit zu berücksichtigen und zu minimieren.
- LED-Lampen im Reinraum und die Anbringung von UV- Schutzfolien an den Fenstern der Reinräume sind zur Reduzierung einer durch Licht ausgelösten Proteindegradation empfehlenswert.
- Möglichst wenige Manipulationen am Infusionsbeutel oder mit den Hilfsmitteln. Das heißt, der Eintrag von Partikeln, die als Keimzellen der Aggregatsbildung dienen könnten (Stopfenabriebe, Silikontröpfchen etc.), sollte bei der Zubereitung so gering wie möglich sein. Verwendete Spritzen sind (einmal) mit Träger-Lösung vorzuspülen. Dies lässt sich im Alltag problemlos im Zuge der Entnahme überschüssiger Lösung aus dem Beutel umsetzen (subtraktive Zubereitung).
- Die Zeitspanne zwischen Zubereitung der Infusionen und deren Anwendung sollte so kurz wie möglich gehalten werden. In Lösung neigen Proteine in vielen Fällen bereits aufgrund der Molekularbewegung zu Agglomeration, daher muss auch die Zeit der Lagerung als qualitätsrelevant betrachtet werden.

Das Ziel bei der Zubereitung muss sein, möglichst viele dieser Empfehlungen einzuhalten. So kann nicht nur die Wirksamkeit gewährleistet werden, sondern auch nach heutigem Wissen unerwünschte Reaktionen wie etwa eine Immunsystemaktivierung gegen die Wirkstoffe bestmöglich vermieden werden. Dies verhindert nicht nur Nebenwirkungen, sondern vor allem auch ein vorzeitiges Nachlassen der Wirksamkeit der Therapie. •

Die Entfernung von Luftresten (headspace) ist bei Infusionszubereitungen mit monoklonalen Antikörpern wichtig für den Qualitätserhalt.

Foto: T. Wellenhofer

Literatur

[1] Stadler F, Wellenhofer T. (Fast) wie ein rohes Ei. DAZ 2023; Nr. 32; S. 38-41

[2] Kjellström A et al. Pneumatic tube transport of trastuzumab in IV bags – Effect of headspace and surfactant on subvisible particle formation. J Pharm Sciences 2025;114:1142-1151

[3] Abdel-Tawab M, Banerjee S, Kirchner R, Wellenhofer T, Hahn L, Meinel L, Holzgrabe U, Schubert-Zsilavecz M, Seidl A, Stadler F. An exploratory study on the effect of mechanical stress on particle formation in monoclonal antibody infusions. Arch Pharm 2023, e2300101, http://doi.org/10.1002/ardp.202300101

Apotheker Dr. Franz Stadler und Apotheker Dr. Thomas Wellenhofer
daz@deutscher-apotheker-verlag.de

Anzeige 1/2 hoch