

## Erläuterungen zur Durchführung der Dosisverteilungsmessung



Die Durchführung von Dosisverteilungskartierungen dient (neben der mikrobiologischen Festlegung und Wirksamkeitsprüfung der Sterilisationsdosis) der Entwicklung und Validierung der Strahlensterilisation. Ziel ist dabei der Nachweis, dass die erforderliche Sterilisationsdosis erreicht und die maximal zu akzeptierende (= produktunschädliche) Dosis nicht überschritten wird.

Vor der Durchführung einer Dosisverteilungsmessung muss sowohl die erforderliche Sterilisationsdosis als auch die maximal akzeptable Dosis ermittelt und spezifiziert werden. Weiterhin ist die Packanordnung der Produkte innerhalb des Produktkartons und des Bestrahlungsbehälters festzulegen.

*Anmerkung: Bei den Spezifikationen und der Packanordnung handelt es sich um QM-Dokumente, die dem Dokumenten- und Changemanagement im Rahmen des QM-Systems des Auftraggebers unterliegen.*

Die Anforderungen und Vorgehensweisen sind in unterschiedlichen ISO-/ASTM-/und AAMI-Standards beschrieben. Die drei wichtigsten sind unseres Erachtens die ISO 11137-1, ISO 11137-3 und AAMI TIR29.

Vor den weiteren Ausführungen seien an dieser Stelle einige Definitionen gegeben, um die nachfolgenden Ausführungen etwas verständlicher zu machen.

Dosisgrenzwerte	Sind gegeben durch die Sterilisationsdosis und die maximal akzeptable Dosis		
Dosisfenster	Das Dosisfenster gibt den Bereich von minimaler bis maximaler Dosis an, der in einer Bestrahlungseinheit an verschiedenen Stellen innerhalb des Gebindes auftreten kann. Teilweise wird der Begriff des Dosisfensters auch mit den durch die Dosisgrenzwerte definierten Sollwerten gleichgesetzt (d.h. Sterilisationsdosis und maximal akzeptable Dosis).		
Sterilisationsdosis	Mindestdosis, die an allen Stellen einer Bestrahlungseinheit mindestens erreicht werden muss, um das Erreichen von Sterilität sicherzustellen		
Maximal akzeptable Dosis	Die höchste Dosis, mit der ein Produkt bestrahlt werden kann, ohne über die vorgesehene Lebensdauer hinweg Integritäts- oder Funktionseinbußen zu erleiden.		
Referenzdosis	Die während der Routinebestrahlung an einer definierten Stelle des Bestrahlungsgebindes gemessene Dosis, die in einer proportionalen Beziehung zur Sterilisationsdosis und zur maximal zu akzeptierenden Dosis steht.		
Routinemesspunkt (RMP)	Bezeichnet die Stelle innerhalb des Bestrahlungsgebindes, an der die Referenzdosis gemessen wird.		
RMP Mindestdosis	Bezeichnet den unteren Verfahrensgrenzwert der Referenzdosis, der nicht unterschritten werden darf, damit die Sterilisationsdosis eingehalten wird.		
RMP Maximaldosis	Bezeichnet den oberen Verfahrensgrenzwert der Referenzdosis, der nicht überschritten werden darf, damit die maximal akzeptable Dosis eingehalten wird.		
Coverage Faktor k	Es handelt sich um einen Multiplikator der Standardabweichung, der das Vertrauensniveau einer Messung bestimmt. Es gelten folgende Beziehungen:		
	Coverage factor	Einseitiges Vertrauensniveau	Zweiseitiges Vertrauensniveau
	k=1	ca. 84%	ca. 68%
	k=2	ca. 98%	ca. 95%
	k=3	ca. 99,5%	ca. 99%

Gemäß ISO 11137-3 (D.3) geht man bei der Berechnung der Verfahrensgrenzwerte von einem jeweils einseitigen Vertrauensniveau aus, da die Anforderung in der Einhaltung der Grenzwerte und nicht in deren Unter- bzw. Überschreitung liegt.



## Packanordnung

Der Erfolg der Strahlensterilisation ist davon abhängig, dass die Strahlen die zu sterilisierenden Produkte tatsächlich erreichen. In der Tat wird die Gammastrahlung beim Durchgang durch Materie abgeschwächt. Diese Abschwächung ist umso stärker ausgeprägt, je dichter die zu durchstrahlende Materie ist, d.h., je höher deren spezifisches Gewicht ist. Ein (teilweise) mit Luft gefüllter Bestrahlungskarton weist demnach nur eine geringe Schwächung der Strahlung auf, während ein z.B. dicht mit Metallteilen gefüllter Karton einen großen Teil der auftreffenden Strahlung absorbiert.

Dies führt dazu, dass Bestrahlungseinheiten mit niedriger Packungsdichte im Allgemeinen höhere Bestrahlungsdosen erhalten, als Einheiten mit hoher Packungsdichte. Außerdem zeigen Produkte mit hoher Packungsdichte ein größeres Dosisfenster als Produkte mit niedriger Packungsdichte.

In unserer kontinuierlich arbeitenden Bestrahlungsanlage, in der immer in wechselnden Konfigurationen 2 Bestrahlungseinheiten hintereinander im Strahlengang stehen, hat dies zudem weitere Auswirkungen. Produkte mit einer geringen Packungsdichte lassen einen vergleichsweise hohen Strahlungsanteil auf die dahinterstehenden Einheiten durchdringen, während Einheiten mit hoher Packungsdichte nur geringe Strahlungsmengen auf die dahinterstehenden Einheiten durchlassen. Dies mag zwar auf den ersten Blick für Ihre eigenen Produkte von untergeordneter Bedeutung sein, führt aber in der Summe dazu, dass die Prozessfähigkeit des Verfahrens leidet, weil sich die Streubreite der Messergebnisse erhöht.

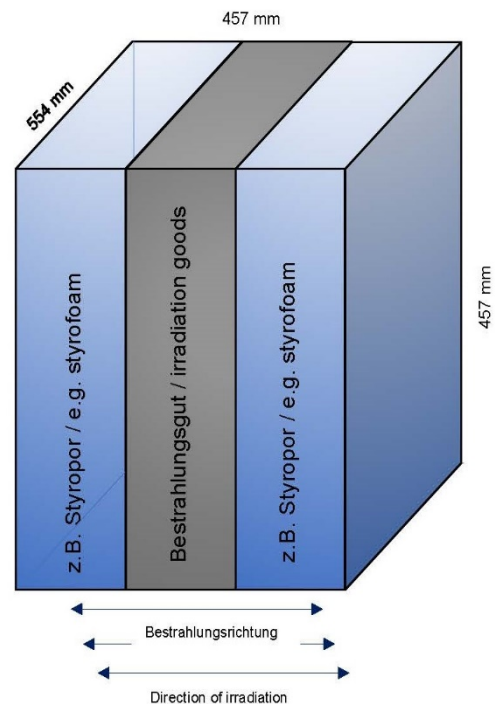
Dies vorausgeschickt, möchten wir Ihnen folgende Hinweise für die Erstellung der Packanordnung an die Hand geben: Wie oben ausgeführt, bewirkt eine hohe Packungsdichte niedrigere Bestrahlungsdosen. Im Regelfall sollte die Packungsdichte der Kartons deshalb auf einen Wert von  $0,20 \text{ g/cm}^3$  begrenzt werden<sup>1</sup>.

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass die Packungsdichte nicht einfach mit dem Kartongewicht korreliert. Entscheidend ist vielmehr, dass sich das Gewicht gleichförmig über das Volumen des Kartons verteilt. Leerbereiche innerhalb des Kartons sollen vermieden werden. Wenn sich Leerbereiche nicht vermeiden lassen (z.B. weil die Masse der Produktverpackungen eine gleichmäßiger Befüllung nicht zulassen oder weil nicht genügend Produkte zur Verfügung stehen) sollen diese möglichst mit Dummy-Material gleicher oder zumindest ähnlicher Dichte aufgefüllt werden.

Bei Produkten mit hoher Dichte kann als Füllmaterial vorzugsweise Styropor oder Styrodur (anstelle von Material mit gleicher Dichte) verwendet werden. Eine senkrechte Anordnung des Füllmaterials entlang beider Längsseiten der Bestrahlungskartons (und damit senkrecht zur Bestrahlungsrichtung) ist dringend vorzuziehen, weil diese Anordnung in der Regel zu kleineren Dosisfenstern führt (siehe nebenstehende Abbildung eines Standardkartons).

Grundsätzlich ungeeignet für das Dose Mapping bzw. für die Festlegung der Bestrahlungsgrenzwerte sind einzelne oder unvollständig gefüllte Bestrahlungskartons, wengleich die Norm fordert, dass auch solche Situationen mit den ermittelten Grenzwerten abzugleichen sind.

*Vor diesem Hintergrund möchten wir darauf hinweisen, dass wir künftig keine Dosisverteilungsstudien mehr durchführen, wenn uns die zugrundeliegende Packanordnung (nebst deren Bruttogewicht) nicht vorliegt. Dies ist einmal den Normvorgaben geschuldet, zum anderen aber auch der Tatsache, dass fehlende Packanordnungen häufig zu Misserfolgen beim Dose Mapping und zu unnötigen Rückfragen führen.*



<sup>1</sup> Zur Orientierung: die Dichte von  $0,2 \text{ g/cm}^3$  entspricht einem maximalen Kartongewicht von 22 kg. Ob mit dieser Dichte dann tatsächlich die erforderliche Mindestdosis (=Sterilisationsdosis) erreicht werden kann, muss das Dose Mapping zeigen. Im Zweifelsfall empfehlen wir, eine geringere Dichte einzuhalten.



### Bearbeitungsklassen

Die einschlägigen Normen lassen die Bildung von Bearbeitungsklassen zu. Dabei handelt es sich um Gruppen unterschiedlicher Produkte, die gemeinsam sterilisiert werden können. Basis solcher Bearbeitungsklassen ist meist eine vergleichbare (homogene) Packungsdichte der Bestrahlungskartons. Entsprechende Dose Mapping Studien müssen sicherstellen, dass alle zu einer Bearbeitungsklasse gehörenden Produkte mit der gleichen Taktzeit (=Bestrahlungsdauer) und innerhalb eines gemeinsamen RMP-Dosisfensters erfolgreich sterilisiert werden können.

In der Regel werden dazu die Produkte mit der geringsten Packungsdichte und die Produkte mit der höchsten Packungsdichte im Dose Mapping je dreimal mit vollständig und homogen gefüllten Bestrahlungseinheiten geprüft.

Wir empfehlen dringend, die Bereiche der Packungsdichte nicht zu weit zusetzen, da dies in aller Regel zu sehr engen Dichtegrenzwerten für das RMP-Dosisfenster führt, das dann häufig nicht eingehalten werden kann.

### Validierung / Basisvalidierung:

Für eine erfolgreiche Validierung der Packanordnung und eine zuverlässige Sterilisation sind im Rahmen der Dosisverteilungsmessungen zwei Punkte entscheidend:

- A) Die Festlegung eines zulässigen Dosisfensters für den Routinemesspunkt
- B) Eine Aussage dazu, ob bzw. mit welcher Zuverlässigkeit dieses Dosisfenster im Routinebetrieb eingehalten werden kann.

### Die Festlegung eines zulässigen Dosisfensters für den Routinemesspunkt

Wir werden die Dosisverteilungsmessungen künftig gemäß dem Beispiel im Annex A.4 von AAMI TIR29 auswerten. Demnach sind zwingend 3 Bestrahlungseinheiten zu prüfen, die an unterschiedlichen Tagen bestrahlt werden. Unter Berücksichtigung der Messunsicherheit werden aus diesen 3 Messreihen auf der Basis von  $k=2$  die RMP-Mindestdosis und die RMP-Maximaldosis berechnet, die der jeweiligen Sterilisationsdosis bzw. der maximal zu akzeptierenden Dosis (z.B. 25-50 kGy) entsprechen. Um darüber hinaus sicherzustellen, dass die Referenzdosis zuverlässig oberhalb der RMP-Mindestdosis liegt, muss zudem die Variabilität der gemessenen Referenzdosis berücksichtigt werden. Unter Verwendung von  $k=2$  wird dazu die erweiterte Messunsicherheit der Referenzdosis aus deren Standardabweichung ermittelt und der ermittelten RMP-Mindestdosis zugeschlagen.

Wenn bei der Routinebestrahlung die Referenzdosis innerhalb des so ermittelten Sollbereichs liegt, kann mit ca. 98%iger Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Dosisgrenzwerte (z.B. 25-50 kGy) eingehalten werden.

*Anmerkung: Alternativ können wir übergangsweise und auf ausdrücklichen Kundenwunsch die Auswertung ohne Berücksichtigung der statistischen Messunsicherheit lediglich auf der Basis der Mittelwerte von 3 Messreihen auswerten. Dies wird jedoch in den entsprechenden Dose Mapping Berichten ausgewiesen. Aussagen zur Prozesssicherheit (d.h. zu der Wahrscheinlichkeit, mit der die ermittelten RMP-Dosisgrenzwerte eingehalten werden können) sind in diesem Fall nicht möglich.*

### Zuverlässigkeit der Einhaltung des ermittelten Dosisfenster

Entscheidend für die Zuverlässigkeit des Prozesses ist, ob die Referenzdosis unter Berücksichtigung ihrer Messunsicherheit in den ermittelten Sollbereich des RMP-Dosisfensters fällt. Um dies zu prüfen wird die erweiterte Messunsicherheit der Routine- oder Referenzdosis ermittelt. Vorzugsweise wenden wir dafür einen Coverage Faktor von  $k=3$  an, was in Anbetracht eines zweiseitigen Vertrauensbereichs einer Wahrscheinlichkeit von 99% entspricht (gemäß den einschlägigen Normen reicht dafür allerdings auch ein Faktor von  $k=2$  mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 95%).

Im Idealfall sollte der Streubereich (Mittelwert  $\pm k \cdot sd$ ) der Referenzdosis ohne Überschneidungen innerhalb des durch das RMP-Dosisfenster definierten Sollbereichs liegen. Ist dies nicht der Fall, muss bei den Routinebestrahlungen mit einem höheren Anteil an Referenzdosiswerten gerechnet werden, die außerhalb des RMP-Dosisfensters liegen.

### Revalidierung:

Während die PQ einmalig mit mindestens drei Bestrahlungseinheiten durchzuführen ist, wird empfohlen, die Dosisverteilungsmessung mindestens jährlich an einer Bestrahlungseinheit zu wiederholen, um sicherzustellen dass der produktspezifische Bestrahlungsprozess nach wie vor innerhalb der ermittelten Grenzen verläuft. Die Bewertung erfolgt dementsprechend gegen das in der Basisvalidierung ermittelte RMP-Dosisfenster.

Weiterhin werden wir der besseren Übersichtlichkeit halber künftig in den Dose Mapping Berichten die Validierungshistorie in Form einer Referenz auf die Basisvalidierung und der vorangegangenen Revalidierung ausweisen



### Einzelchargenvalidierung

Sofern keine Basisvalidierung vorliegt und weniger als drei Bestrahlungseinheiten für das Dose Mapping verfügbar sind, werden wir die Auswertung wie bei der Revalidierung vornehmen, wobei die ermittelten Parameter jedoch nicht auf weitere Bestrahlungschargen übertragbar sind. Eine normkonforme Auswertung ist in diesem Fall nicht möglich. Unter Umständen besteht allerdings die Möglichkeit, drei zu verschiedenen (nicht zu weit zurückliegenden) Zeitpunkten durchgeführte Dosisverteilungsmessungen nachträglich zu einer Basisvalidierung zusammenzufassen.

Um eine reibungslose Abwicklung der Dosisverteilungskartierungen zu ermöglichen, bitten wir in Zukunft bei jedem entsprechenden Auftrag um folgende Angaben:

1. Die Angabe der Berichtsnummer der zugrunde liegenden Basisvalidierung (diese finden Sie rechts oben auf jeder Seite des Dose Mapping Berichts);  
Alternativ den Hinweis, dass keine Basisvalidierung vorliegt.
2. Falls Sie die Absicht haben, mehrere Einzelchargenvalidierungen zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Basisvalidierung zusammenzufassen: die Angabe der Berichtsnummern aller bisher bereits erstellten Einzelchargenvalidierungsberichte
3. Die Referenz zur geprüften Packanordnung (einschließlich Revisionsstand);
4. bei Basisvalidierungen die Vorlage der Packanordnung (und deren ermitteltes Bruttogewicht)

Wir hoffen, mit diesen Ausführungen zu einem besseren Verständnis der Dose Mapping-Berichte beitragen zu können.