

Onkologische Pharmazie

14. Jahrgang
Nr. 3/2012
ISSN-Nr. 1437-8825

ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT UND PRAXIS



Schwerpunktthema:

Arbeitssicherheit

© iStockphoto.com/CAP33

Prüfkonzept
Zytostatika-
Isolator

4

Schutzkleidung
und Verhalten
im Reinraum

7

PSA versus
Reinraumkleidung
in der Zytostatika-
Herstellung

20

ASCO 2012

32

4. NZW-Dresden

35

Schweizer Spital-
apotheker gründen den
Verein für onkologische
Pharmazie – afop

46

PSA versus Reinraumkleidung in der Zytostatika-Herstellung

Von Guido Maik, Elmshorn

Bei der patientenindividuellen Herstellung von Zytostatika-Lösungen in der Apotheke sind die Anforderungen an den Produktschutz durch die Novellierung der Apothekenbetriebsordnung im Juni diesen Jahres weiter gestiegen. Geht diese Entwicklung zu Lasten des Personenschutzes?

Historisch gesehen war zunächst der Personenschutz der zentrale Punkt beim Umgang mit den CMR-Arzneimitteln (Cancerogen = krebserzeugend; Mutagen = erbgutverändernd; Reproduktionstoxisch = fortpflanzungsgefährdend). Aufgrund der Toxizität der Substanzen (z.B. Zytostatika, Virustatika, monoklonale Antikörper), auch gegenüber gesunden Zellen kamen beim Umgang zunächst Schutzmaßnahmen wie die Persönliche Schutzausrüstung (PSA) und einfache Sicherheitswerkbänke wie z.B. die „Berner-Box“ (Abb. 1) zum Einsatz.

Um eine Verschleppung von Partikeln und mikrobiologischen Kontaminationen in den Innenraum beim Einbringen der Materialien zu vermeiden, wuchsen auch die An-

Sicherheitswerkbänke in Apothekenlaboren der Reinheitsklassen C oder B integriert.

Die Anforderungen an die aseptische Herstellung von Zytostatika-Lösungen in der Apotheke sind dabei in einer Reihe von Gesetzen und verbindlichen Vorschriften festgelegt [1-6]. Auch wenn normalerweise zwischen dem „üblichen“ Apothekenbetrieb (bei



Abb. 1: Berner Box aus dem Jahr 1990

Mit den steigenden Anforderungen an den Produktschutz wurden immer bessere Sicherheitswerkbänke entwickelt. Die heutigen Geräte verfügen normalerweise über ein 3-fach HEPA-Filter-System (High Efficiency Particulate Air Filter = Schwebstofffilter gem. DIN

EN 1822-1) und erzeugen im Inneren einen Reinraum der Reinheitsklasse A nach GMP-Leitfaden (Tab. 1).



Abb. 2: Zytostatika-Isolator mit vorgeschalteter Sicherheitswerkbank und Schleuse

forderungen an die Umgebung. Während die ersten Berner-Boxen in Nischen auf den Stationen zu finden waren, sind die heutigen

Abgabe an Endverbraucher, Kunden oder Ärzte) und den Apotheken mit Herstellungserlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes (für die Produktion bestimmter hochsensibler Wirkmittel bzw. bei Abgabe an Gewerbebetriebe) unterschieden wird, so müssen diese in beiden Fällen beachtet werden.

Für den üblichen Apothekenbetrieb lieferte in der Vergangenheit vor allem der entsprechende Kommentar der Bundesapotheker-

Klasse	maximal erlaubte Partikelzahl pro m ³ (gleich oder größer als die aufgeführte Größe)			
	Ruhezustand		Betriebszustand	
	0,5 µm	5,0µm	0,5µm	5,0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Tab. 1: Klassifizierung von Reinräumen, Quelle: GMP-Leitfaden, Anhang 1 [1]

kammer einen konkreten Handlungsrahmen mit Angaben zu Technik und Raumqualität bei der keimfreien Herstellung von CMR-Parenteralia. Seit Inkrafttreten der neuen ApBetrO in diesem Jahr gelten jedoch verschärfte, am Anhang 1 des GMP-Leitfadens orientierte Reinheitsanforderungen für beide Arten von Apotheken. Auch die aktualisierte Leitlinie der BAK beruft sich nunmehr eindeutig auf die in der ApBetrO aufgestellten Anforderungen an die Raumqualität.

In der Praxis bedeutet dies, dass die Herstellung in einer Sicherheitswerkbank für Zytostatika (SFZ) zu erfolgen hat, die in einem Reinraum der GMP-Klasse B aufgestellt wurde. Die bisher häufig zu findende Variante einer SFZ in einem Reinraum der Klasse C ist nur noch in Ausnahmefällen mit einer entsprechenden mikrobiologischen Validierung zulässig. Ist z.B. aus baulichen Gründen der Umbau eines Reinraums der Klasse B nicht möglich, kann als Alternative ein CMR-Isolator (Abb. 2) eingesetzt werden. Dieser darf, je nach Ausstattung auch in Reinräumen der Klassen C und D betrieben werden.

Da in vielen Apotheken in Zukunft in einem Reinraum der Klasse B gearbeitet wird, gilt es den hohen Anforderungen an die Partikelzahlen gerecht zu werden. Das im Reinraum arbeitende Personal gilt dabei als eine der größten Kontaminationsquellen. Durch den Einsatz von sogenannter Reinraumkleidung (als Einweg- oder Mehrwegbekleidung), die nahezu keine Fasern oder Partikel abgibt und vom Körper abgegebene Partikel zurückhält, soll dieser Eintrag weitestgehend reduziert werden [9].

Doch welche Kleidung ist nun die Richtige für den sicheren Einsatz in der Apotheke?

Generell gibt es keine Normen oder andere Regularien über die Zuordnung von Reinraumkleidungs- oder Schutzkleidungsqualitäten zu Reinraumklassen. Hier wird im Allgemeinen gern auf den Anhang 1 der amerikanischen IEST-RP-CC014.2 [7] oder auf die Erfahrungswerte der Hersteller verwiesen.

Mehrwegbekleidungskonzepte werden in diesem Bereich gern als die optimale Lösung dargestellt. Für den Rückhalt von Partikeln ist dies bei den eingesetzten Materiali-

Tab. 2: Kategorisierung und Unterschiede bei PSA gem. EG-Richtlinien 89/686/EWG

Kategorie	Schutz	EG-Qualitätssicherung	EG-Baumusterprüfung	Kennzeichnung
I	Gegen geringfügige Risiken	-	-	CE
II	Gegen mittlere Risiken	-	√	CE
III	Vor tödlichen Gefahren oder ernststen irreversiblen Gesundheitsschäden	√	√	CE + Kennnummer*

* Nummer der notifizierten Prüfstelle. <http://europa.eu.int>

Tab. 3: Einteilung von Chemikalienschutzkleidung nach Anwendungsfall gem. DIN EN 14605

Kategorie	Schutzkleidungstyp
Typ 3	Chemikalienschutzanzüge mit flüssigkeitsdichten Verbindungen
Typ 4	Chemikalienschutzanzüge mit spraydichten Verbindungen
Typ PB [3]	Schutzkleidung für Teile des Körpers mit flüssigkeitsdichten Verbindungen
Typ PB [4]	Schutzkleidung für Teile des Körpers mit spraydichten Verbindungen

en auch unbestritten. Jedoch stellt die Arbeit im Apothekenlabor durch den Umgang mit CMR-Arzneimitteln höhere Anforderungen als der „normale Reinraum“ in der Industrieproduktion.

Gemäß der EU-Richtlinie 89/686/EWG [8], häufig auch als PSA-Richtlinie bezeichnet, hat der Arbeitgeber für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen eine Gefährdungsbeurteilung zum Schutz der Arbeitnehmer durchzuführen. Die Kategorie der benötigten und vom Arbeitgeber zu stellenden Schutzausrüstung leitet sich dabei aus dem Gefahrenpotential der Substanzen und den Tätigkeiten ab. CMR-Arzneimittel sind z.B. der Kategorie III der Richtlinie zugeordnet (Tab. 2).

Zum Schutz der Mitarbeiter muss also während der Arbeit laut Gesetzgeber geeignete Persönliche Schutzausrüstung getragen werden, die durch eine externe Zertifizierungsstelle (notified body) einer detaillierten Baumusterprüfung unterzogen und entsprechend zertifiziert wurde. Eine weitere Anforderung dieser Richtlinie ist die regelmäßige, im Allgemeinen jährliche Überprüfung des Herstellers und der Produkte. Diese regelmäßige Überprüfung durch die Zertifizierungsstelle dient dabei der Einhaltung der Produktqualität hinsichtlich der Schutzfunktion und Dokumentation.

Hier zeigt sich nun die aktuelle Problematik der am Markt verfügbaren Produkte für die Arbeit in der Apotheke. Unter dem Gesichtspunkt des Personenschutzes werden bevorzugt Einmalprodukte eingesetzt. Ein wesentlicher Punkt ist dabei die dokumentierte Unversehrtheit des Produkts, insbesondere in Bezug auf die beschriebene Schutzfunktion. Ein weiterer Vorteil ist der geringe logistische Aufwand bei der Entsorgung der gebrauchten, (potentiell) kontaminierten Schutzkleidung. Durch Ausstattung mit permeationsdichten Beschichtungen oder Folien, wobei Permeation (lat. permeare) die Durchdringung auf molekularer Ebene beschreibt, lässt sich ein zuverlässiger Schutz vor Spritzern und Aerosolen sicher und kostengünstig auch in sterilen Varianten realisieren.

Die Schutzfunktion führt aber leider auch zu einer geringeren Atmungsaktivität. Dies kann z.B. durch einen Verzicht der Schutzfunktion im nicht exponierten Rückenbereich oder den Einsatz von partieller Schutzkleidung (z.B. Schutzkittel, Schutzarmstulpen) ausgeglichen werden. Diese zuletzt genannten Gestaltungsmerkmale sowie die bei Einmalprodukten unübliche - da im Verhältnis zum Produktpreis kostenaufwendige - Vorreinigung zur Beseitigung freisetzbarer Partikel macht Zytostatika-PSA des oben beschriebenen „klassischen“ Typs

in vielen Fällen ungeeignet für einen alleinigen Einsatz in hochreinen Räumen.

Unter aseptischen Bedingungen besteht die größte Herausforderung in der Eindämmung der vom Personal ausgehenden Partikelemission. Dementsprechend bietet nur eine möglichst vollständige Personeneinhüllung die Voraussetzung für einen effektiven Produktschutz. Allerdings stellt dabei weniger der Schutz des Trägers, als vielmehr die Filtrationswirkung der verwendeten Bekleidung das entscheidende Leistungsmerkmal dar. Nur eine Kombination aus hohem Rückhaltevermögen und ausreichender Luftdurchlässigkeit erlaubt es, unter Wahrung des Tragekomforts die Freisetzung von körpereigenen Partikeln und Keimen zu unterbinden.

Im Hinblick auf den Produktschutz kommt daher vornehmlich Bekleidung aus speziellen - meist dünnen und leicht gehaltenen - Webmaterialien zum Einsatz. Kostenvorteile ergeben sich trotz des hohen Bereitstellungspreises aus der Möglichkeit, die Produkte mehrfach zu verwenden. Geeignete Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren sorgen dafür, dass weitere essentielle Eigenschaften wie Partikelarmut und Sterilität geschaffen werden bzw. gewahrt bleiben.

Die zur Partikelfiltration genutzte Gewebestruktur von Mehrwegprodukten erschwert jedoch die gleichzeitige Ausbildung einer ausreichend permeationsdichten Oberfläche. Lediglich ein gewisser, zeitlich begrenzter Penetrationsschutz (lat. penetrare: Durchdringung durch Mikrolöcher) konnte in diesem Bereich bisher erzielt werden.

Chemikalien-Schutzkleidung des Typs 4 bzw. Typ PB 4 gemäß DIN EN 14605 [10] verfügt über spraydichte Verbindungen und bietet den vorgeschriebenen Schutz (Tab. 3).

► Fazit

Aktuell verfügbare, als PSA konzipierte Einweg-Schutzoveralls sind für die Arbeit



Abb. 3: Armstulpen

in einer hochreinen Umgebung eher ungeeignet. Gleichzeitig bietet Reinraum-Mehrwegbekleidung zurzeit keinen ausreichenden Permeationsschutz beim Umgang mit hochtoxischen Substanzen wie z.B. CMR-Arzneimitteln.

Um den gesetzlichen Anforderungen an Produkt- und Personenschutz im Reinraum der Klasse B Rechnung zu tragen, ist daher zur Zeit eigentlich nur ein Weg empfehlenswert:

Der Einsatz eines Bekleidungskonzeptes, welches zum einen durch die Verwendung von Reinraumkleidung dem Produktschutz Rechnung trägt und zum anderen durch den zusätzlichen Einsatz von partiellen PSA-Produkten des Typs PB-4 (z.B. Schutzarmstulpen, Schutzkittel) den Mitarbeiter entsprechenden Schutz bietet.

AUTOR:

Dipl. oec. Guido Maik,
Elmshorn
Berner International GmbH

LITERATUR

- 1 Klassifikation gemäß GMP-Leitfaden, Anhang 1, EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis. Stand: 18.07.2008. Bundesministerium für Gesundheit, <http://www.bmg.bund.de/minis->

[terium/aufgaben-und-organisation/gesetz-und-verordnungen/bekanntmachungen.html](http://www.bmg.bund.de/minis-terium/aufgaben-und-organisation/gesetz-und-verordnungen/bekanntmachungen.html) (06.07.2012).

- 2 Gesetz über das Apothekenwesen (Apothekengesetz - ApoG). Stand: 28.05.2008. Bundesministerium der Justiz, <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/apog/gesamt.pdf> (06.07.2012).
- 3 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Stand: 22.12.2011. Bundesministerium der Justiz, http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf (06.07.2012).
- 4 Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). Stand: 05.06.2012. Bundesministerium der Justiz, http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/apobetro_1987/gesamt.pdf (06.07.2012)
- 5 Leitlinie und Kommentar der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung. Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B. Stand der Revision: 08.05.2012. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände - ABDA. <http://www.abda.de/leitlinien0.html> (06.07.2012).
- 6 Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments (PE 010-3). Stand: 01.10.2010. The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf (06.07.2012).
- 7 IEST-RP-CC014: Calibration and characterization of optical airborne particle counters, IEST-Institute of Environmental Science and Technology, Arlington Heights, www.iest.org
- 8 Richtlinie 89/686/EWG des Rates vom 21. Dezember 1989 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für persönliche Schutzausrüstungen, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1989L0686:20031120:de:PDF>
- 9 Schad M: Schutzkleidung und Verhalten im Reinraum. Onkologische Pharmazie 14 (2012) Nr. 3: NN-NN
- 10 DIN EN 14605, Schutzkleidung gegen flüssige Chemikalien – Leistungsanforderungen an Chemikalienschutzanzüge mit flüssigkeitsdichten (Type 3) oder spraydichten (Typ 4) Verbindungen zwischen den Teilen der Kleidung einschließlich der Kleidungsstücke, die nur einen Schutz für Teile des Körpers gewähren (Typen PB [3] und PB [4]); 08.2009