

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B

Stand der Revision: 08.05.2012

Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Leitlinie zur Qualitätssicherung „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsübersicht

- I Herstellung und Prüfung der Rezepturen
 - I-1 Prüfung der Verordnung auf Plausibilität
 - I-2 Ausgangsstoffe
 - I-2.1 Hilfsmittel zur Herstellung und Anwendung
 - I-2.2 Prüfung der Qualität der Ausgangsstoffe
 - I-3 Herstellung
 - I-3.1 Zuordnung zu den Risikogruppen
 - I-3.1.1 Aseptische Herstellung mit niedrigem Risiko (Risikogruppe 1)
 - I-3.1.2 Aseptische Herstellung mit mittlerem Risiko (Risikogruppe 2)
 - I-3.1.3 Herstellung mit hohem Risiko (Risikogruppe 3)
 - I-3.2 Herstellungsanweisung
 - I-3.3 Elektronische Herstellungsprogramme
 - I-3.4 Hygienemaßnahmen
 - I-3.5 Arbeitsschutzmaßnahmen
 - I-4 Kennzeichnung
 - I-5 Herstellungsprotokoll
 - I-6 Endprüfung
 - I-7 Verpackung, Lagerung und Transport
- II Ergänzende Maßnahmen – Räumlichkeiten und Hilfsmittel
 - II-1 Raumqualität
 - II-2 Zytostatika-/Sicherheitswerkbänke
 - II-3 Hilfsmittel
 - II-4 Reinigung und Desinfektion
- III Ergänzende Maßnahmen – Personal
 - III-1 Qualifikation, Schulung, Unterweisung
 - III-2 Hygienemaßnahmen
 - III-3 Persönliche Schutzausrüstung
 - III-4 Arbeitsmedizinische Untersuchungen
 - III-5 Validierung des Verfahrens
 - III-5.1 Herstellung
 - III-5.2 Umgebungsprüfungen
 - III-6 Verhalten bei Unfällen
- IV Ergänzende Maßnahmen – Entsorgung und Reinigung
 - IV-1 Entsorgung der Abfälle

■ **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**

Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B

- IV-2 Reinigung
- V Selbstinspektion
- VI Hilfsmittel/Literatur
- VII Arbeitshilfen

I Herstellung und Prüfung der Rezepturen

I-1 Prüfung der Verordnung auf Plausibilität

Das therapeutische Konzept muss dem Apotheker aus der ärztlichen Verordnung und/oder begleitenden Informationen ersichtlich sein. Unklarheiten sind durch Rücksprache mit dem verordnenden Arzt zu beseitigen (§ 7 Abs. 1 ApBetrO). Neben dem üblichen Rezeptformular empfiehlt sich die Verwendung eines Anforderungsbogens, der die standardisierte Verordnung und Bearbeitung erlaubt.

Die Prüfung auf Plausibilität gemäß § 7 Abs. 1b in Verbindung mit § 35 Abs. 6 ApBetrO sollte insbesondere umfassen:

- Name, Vorname des Patienten
- Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten
- Körpergewicht, Körpergröße und ggf. Körperoberfläche des Patienten
- Patientenindividuelle Faktoren, wie z. B. Leber- und Nierenwerte, Diabetes mellitus
- Name und Zusammensetzung des gesamten Therapieschemas (wenn möglich Gesamtmedikation des Patienten)
- Verordnete Arzneimittel bzw. Wirkstoffe (Art und Menge)
- Regeldosierung und daraus resultierende individuelle Dosis
- Angaben zur Trägerlösung (Art und Menge)
- Applikationsart (Bolus, Kurzinfusion oder Infusion), Applikationssystem, Applikationszeiten
- Behandlungszeitraum
- Korrekturfaktor für eine angezeigte Dosisreduktion
- Mögliche Inkompatibilitäten der verwendeten Ausgangsstoffe und Primärpackmittel
- Mögliche Instabilität der Lösung
- Interaktionen
- Haltbarkeit der Lösung

Durch den Einsatz elektronischer Anforderungssysteme wird die Plausibilitätsprüfung erleichtert und gleichzeitig die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöht.

Die Plausibilitätsprüfung ist gemäß § 7 Abs. 1b ApBetrO von einem Apotheker zu dokumentieren.

I-2 Ausgangsstoffe

Als Ausgangsstoffe sollten ausschließlich für die parenterale Anwendung vorgesehene Fertigarzneimittel (arzneistoffhaltige und Infusionsträgerlösungen) und Medizinprodukte, wie z. B. Gelatinemikrosphären zur Chemoembolisation, verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist. Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneistoffen und Trägerlösung ist zu prüfen (6, 7). Glasampullen sollten nur verwendet werden, wenn das Fertigarzneimittel als Durchstechflasche nicht zur Verfügung steht. Fertigarzneimittel, bei denen die Primärverpackung zusätzlich durch eine bruchresistente Verpackung geschützt ist, sollten, wenn möglich, bevorzugt werden.

I-2.1 Hilfsmittel zur Herstellung und Anwendung

Bei der aseptischen Herstellung werden als Hilfsmittel ausschließlich sterile Einwegartikel verwendet, die für die Herstellung der Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B unter Berücksichtigung mikrobiologischer Qualitätsaspekte und hinsichtlich des erforderlichen Arbeitsschutzes geeignet sind. Auf Medizinprodukten muss eine CE-Kennzeichnung vorhanden sein.

Zur Herstellung der Arzneimittel dürfen gemäß § 13 ApBetrO nur primäre Verpackungsmaterialien verwendet werden, die gewährleisten, dass die Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt sind und die für den beabsichtigten Zweck geeignet sind.

Spezifikation der verwendeten Behältnisse und Medizinprodukte:

- Es werden sterile Behältnisse für Parenteralia nach Arzneibuch verwendet. Bevorzugt werden leere oder mit Trägerlösung vorgefüllte Kunststoffbehältnisse, z. B. Einmalspritzen, Infusionsbeutel und -flaschen, Reservoirs für tragbare Pumpen.
- Die pharmazeutische Qualität leerer Behältnisse soll durch ein CE-Kennzeichen oder ein Prüfzertifikat des Herstellers belegt sein.
- Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel, Trägerlösung und Primärpackmittel ist zu prüfen.
- Nach Befüllung wird die Dichtheit der Behältnisse in geeigneter Weise sichergestellt, z. B. durch einen Kombiverschluss bei Einmalspritzen mit Luer-Lock-Anschluss oder einen elastischen Wiederverschluss bei Infusionsbeuteln. Unter der Zytostatika-/Sicherheitswerkbank ist visuell auf Dichtigkeit zu prüfen.

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“

I-2.2 Prüfung der Qualität der Ausgangsstoffe

Zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist.

Die verwendeten Fertigarzneimittel werden regelmäßig gemäß § 12 ApBetrO stichprobenweise geprüft (4, 5). Das Ergebnis der Prüfung wird dokumentiert. Hinsichtlich der Gestaltung des Prüfprotokolls wird exemplarisch auf das Formblatt (siehe Kapitel VII „Arbeitshilfen“) hingewiesen.

Die stichprobenhafte Prüfung der Fertigarzneimittel sollte mindestens umfassen:

- Farbe
- Klarheit
- Unversehrtheit der Primärbehältnisse
- Verfallsdatum, ggf. Aufbrauchsfrist
- Partikelfreiheit der Lösung

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung der Fertigarzneimittel und apothekenpflichtigen Medizinprodukte“

I-3 Herstellung

Aus der Zuordnung der Zubereitung bzw. des Herstellungsverfahrens zu einer der folgenden Risikogruppen ergeben sich Anforderungen an die Raumqualität im Herstellungsbereich der Apotheke.

I-3.1 Zuordnung zu den Risikogruppen

Beispiele für die Zuordnung zu den Risikogruppen (nach 1)

Risikogruppe 1 (niedriges Risiko):

- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung durch Überführung steriler Produkte aus sterilen Behältnissen in andere sterile Behältnisse mit Hilfe steriler Spritzen, Kanülen und Entnahmehilfen; werden Glasampullen verwendet, muss die Kontamination der Zubereitung mit Glaspartikeln ausgeschlossen werden
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung durch Überführung von nicht mehr als drei Einzelkomponenten in das Endbehältnis

Risikogruppe 2 (mittleres Risiko):

- Manuelle oder automatische Herstellung der Lösungen zur parenteralen Ernährung durch Mischung in sterilen Behältnissen
- Befüllung der Behältnisse mit sterilen Produkten und Entlüftung unter Erhalt der Sterilität und der Unversehrtheit der Zubereitung; die Konnexion eines Infusionsbestecks erfüllt diese Forderung nach Unversehrtheit nicht
- Befüllung der Behältnisse für tragbare Infusionspumpen, die über mehrere Tage Arzneimittel bei Temperaturen zwischen 25 und 40°C applizieren
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung durch Überführung von mehr als drei Einzelkomponenten in das Endbehältnis

Risikogruppe 3 (hohes Risiko):

- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung aus nicht sterilen Ausgangssubstanzen und anschließender Endsterilisation
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung unter Verwendung ursprünglich steriler Produkte, die außerhalb der Reinraumklasse A gelagert wurden, z. B. Anbrüche

I-3.1.1 Aseptische Herstellung mit niedrigem Risiko (Risikogruppe 1)

Die Anforderungen an den Herstellungsprozess orientieren sich an den Risikogruppen nach der USP-Monographie <797> (1). Das heißt:

- die fertige Zubereitung wird aus handelsüblich erhältlichen, sterilen Fertigarzneimitteln unter Verwendung steriler Medizinprodukte hergestellt
- die Herstellung umfasst nur einfache und möglichst wenige aseptische Arbeitsschritte, die unverzüglich abgeschlossen werden
- die Arbeitsschritte beschränken sich auf die aseptische Öffnung der Ampullen und die Verwendung steriler Medizinprodukte

I-3.1.2 Aseptische Herstellung mit mittlerem Risiko (Risikogruppe 2)

Die Anforderungen an den Herstellungsprozess orientieren sich an den Risikogruppen nach der USP-Monographie <797> (1). Das heißt:

- die Herstellung mehrerer steriler Zubereitungen in einem Arbeitsgang, die einem Patienten über mehrere Tage oder mehreren Patienten appliziert werden
- die Herstellung der sterilen Zubereitung umfasst mehrere komplexe Arbeitsschritte
- die Herstellung der sterilen Zubereitung dauert ungewöhnlich lange, z. B. aufgrund langwieriger Lösungs- oder Homogenisierungsvorgänge
- die fertige Zubereitung enthält keine Konservierungsmittel und wird über mehrere Tage appliziert
- intrathekale Applikation

I-3.1.3 Herstellung mit hohem Risiko (Risikogruppe 3)

Die Anforderungen an den Herstellungsprozess orientieren sich an den Risikogruppen nach der USP-Monographie <797> (1). Das heißt:

- die Zubereitung wird aus nicht sterilen Ausgangssubstanzen hergestellt und anschließend sterilisiert
- für die Zubereitung werden ursprünglich sterile Produkte verwendet, die außerhalb der Reinraumklasse A gelagert wurden, z. B. Anbrüche
- es werden offene Systeme verwendet, z. B. wenn nicht sterile Substanzen in offenen Gefäßen vor dem Abfüllen gemischt werden oder wenn Flüssigkeiten offen abgefüllt werden

I-3.2 Herstellungsanweisung

Gemäß § 7 Abs. 1a ApBetrO sind für die Zubereitungen unter Berücksichtigung der Fachinformationen und ggf. der Sicherheitsdatenblätter jeweils allgemeine Herstellungsanweisungen zu erstellen und von einem Apotheker der Apotheke zu unterschreiben. Dabei sollte nach einem einheitlichen Raster verfahren werden.

Inhalte der allgemeinen Herstellungsanweisung:

- Geltungsbereich
- Festlegung der Zuständigkeiten
- INN-Name des Wirkstoffes
- Bezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels
- Lagerort und Lagervorschriften des Fertigarzneimittels

- Verfahren bei der Zubereitung der Stammlösung
- Lagervorschrift für die Stammlösung einschließlich Angaben zur Stabilität (Angabe der Quelle)
- Benötigte Materialien
- Art und Bezeichnung der zu verwendenden Trägerlösung, Applikationssystem
- Verfahren bei der Herstellung der applikationsfertigen Lösung
- Angaben zur Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung (physikalisch-chemische und mikrobiologische Stabilität berücksichtigen; Angabe der Quelle)
- Endprüfung, inkl. Dichtigkeitsprüfung
- Art der Verpackung
- Art der Kennzeichnung (Musteretikett)

Aus den Daten der Verschreibung und der allgemeinen Herstellungsanweisung wird gemäß § 7 Abs. 1a ApBetrO die individuelle Herstellungsanweisung erstellt und vom Apotheker freigegeben. Gemäß § 35 Abs. 6 ApBetrO muss die Herstellungsanweisung auch die Kontrolle der Berechnungen, der Einwaagen und der einzusetzenden Ausgangsprodukte durch eine zweite Person oder durch ein validiertes elektronisches Verfahren vorsehen.

I-3.3 Elektronische Herstellungsprogramme

Für die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia empfiehlt sich die Verwendung einer geeigneten qualitätsgesicherten Software, mit der die Plausibilität der Verordnung überprüft werden kann, die die Herstellung des Arzneimittels unterstützt und den Herstellungsablauf dokumentiert.

I-3.4 Hygienemaßnahmen

Während der Herstellung darf nur die unbedingt notwendige Zahl Mitarbeiter im Herstellungsraum anwesend sein. Gemäß § 4a ApBetrO müssen geeignete Hygienemaßnahmen für Räume und Personal getroffen werden, die das Risiko einer Kontamination der Produkte mit Keimen und Partikeln minimieren und die mikrobiologische Qualität des Arzneimittels nach den Anforderungen des Arzneibuchs im Sinne von Sterilität gewährleisten. Für die erforderlichen Hygienemaßnahmen bei der aseptischen Herstellung ist eine Standardarbeitsanweisung zu erstellen.

Die Oberflächen unsteriler Gegenstände sollen vor Einbringen in die Sicherheitswerkbänke mit einem geeigneten Desinfektionsmittel desinfiziert werden. Unter der Werkbank sind mindestens die Konnexionsstellen zu desinfizieren. Es ist auf die ausreichende Einwirkzeit zu achten. Für Oberflächen geeignet sind z. B. Ethanol 80 % (V/V), Isopropylalkohol 70 % (V/V), sporenfiltriert, oder andere Oberflächendesinfektionsmittel (10). Es muss sichergestellt sein, dass das Desinfektionsmittel nicht in das Füllgut migriert.

I-3.5 Arbeitsschutzmaßnahmen

Gefahrstoffverzeichnis

Der Arbeitgeber ist nach § 6 Abs. 10 GefStoffV verpflichtet, ein Verzeichnis aller Gefahrstoffe zu führen, in dem u. a. auf die entsprechenden Sicherheitsdatenblätter verwiesen wird. Dies gilt laut TRGS 525 „Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung“ (17) auch für Arzneimittel mit gefährlichen Eigenschaften. Bei Zytostatika handelt es sich um gefährliche Arzneistoffe mit CMR-Eigenschaften (CMR = cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch). Da applikationsfertige Zytostatikallösungen aus Fertigarzneimitteln, die dem Arzneimittelgesetz unterliegen, hergestellt werden, stehen Sicherheitsdatenblätter für die meisten Fertigarzneimittel nicht zur Verfügung. In den entsprechenden Fachinformationen finden sich selten Angaben zu den gefährlichen Eigenschaften der Inhaltsstoffe. Deshalb ist die Beschaffung von Informationen zur gefahrstoffrechtlichen Einstufung der Arzneistoffe nicht unproblematisch. Die TRGS 905 „Verzeichnis krebserregender, erbgutverändernder und fortpflanzungsgefährdender Stoffe“ (20) enthält ein Verzeichnis von Stoffen, die auf Grundlage gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend der Kategorien 1, 2 oder 3 entsprechend den Kriterien des Anhangs VI der RL 67/548/EWG eingestuft wurden. Für die Einstufung der Zytostatika wird empfohlen, die Angaben der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege zu verwenden (21).

Das Gefahrstoffverzeichnis der in der Apotheke verwendeten Zytostatika muss den Mitarbeitern, die in diesem Bereich tätig sind, zugänglich sein.

Gefährdungsbeurteilung

Der Arbeitgeber ist nach § 6 Abs. 1 GefStoffV verpflichtet, vor Aufnahme der Tätigkeiten eine Gefährdungsbeurteilung vorzunehmen und die erforderlichen Schutzmaßnahmen entsprechend §§ 8 bis 11 GefStoffV zu treffen. Dabei sollten die folgenden Arbeitsbereiche berücksichtigt werden, in denen Tätigkeiten mit Zytostatika vorgenommen werden:

- Wareneingang
- Herstellung der Zytostatikazubereitungen
- Transport der fertigen Zubereitungen
- Vorbereitung zur Applikation
- Verabreichung der Zubereitungen
- Entsorgung

Eine inhalative und dermale Gefährdung für die Mitarbeiter kann durch Kontamination mit Zytostatika entstehen infolge von

- Stäuben (defekte Injektionsflasche mit Trockensubstanz, Außenkontamination der Fertigarzneimittel),
- Leckagen (beschädigte Originalverpackungen, beim Aufziehen, Umfüllen, Dosieren der Lösungen),
- Aerosolbildung (beim Auflösen der Trockensubstanz und beim Aufziehen der Spritzen durch fehlenden Druckausgleich),
- versehentlichem Fallenlassen zytostatikahaltiger Behältnisse.

Da es sich bei den meisten Arzneistoffen um Gefahrstoffe mit CMR-Eigenschaften der Kategorien 1A oder 1B handelt, sind bei Tätigkeiten mit diesen Substanzen besondere Schutzmaßnahmen erforderlich (11, 15).

Eine Hilfestellung bei der Durchführung der Gefährdungsbeurteilung sind die Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen (24), die BGW-Expertenschrift (3) sowie der Baustein 508 zur Gefährdungsbeurteilung der BGW für die Vorbereitung und Applikation der Zytostatika (22).

Werdende sowie stillende Mütter sind nach dem Mutterschutzgesetz nicht mit der Herstellung von Zubereitungen mit Arzneistoffen mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B zu betrauen. Das gilt auch für Jugendliche, es sei denn, das Erlernen bestimmter Tätigkeiten ist zur Erreichung des Ausbildungsziels erforderlich und es ist ein ausreichender Schutz des Jugendlichen durch die Aufsicht eines Fachkundigen gewährleistet.

Beim Umgang mit brennbaren Flüssigkeiten, wie z. B. bestimmten Desinfektionsmitteln, besteht potenziell Brand- und Explosionsgefahr. Die zu treffenden Schutzmaßnahmen sind im Explosionsschutzdokument festzulegen (§ 6 BetrSichV).

Betriebsanweisung

Auf Grundlage der Gefährdungsbeurteilung hat der Arbeitgeber schriftlich arbeitsplatz-, arbeitsbereichs- oder tätigkeitsbezogene Betriebsanweisungen zu erstellen.

Die Betriebsanweisung muss unter anderem die folgenden Punkte enthalten:

- Informationen über die Gefahrstoffe
- Informationen über potenzielle Gefahren, die bei Tätigkeiten mit den Gefahrstoffen auftreten können
- Informationen über angemessene Vorsichtsmaßregeln und Schutzmaßnahmen
 - Allgemeine Schutzmaßnahmen
 - Hygienevorschriften
 - Maßnahmen zur Expositionsverhütung
 - Informationen zum Tragen und Benutzen von Schutzausrüstungen und Schutzkleidung (Persönliche Schutzausrüstung – PSA)
- Maßnahmen zum Explosionsschutz
- Maßnahmen bei Betriebsstörungen, Unfällen und Notfällen

Die Betriebsanweisung ist in einer für die Beschäftigten verständlichen Form und Sprache abzufassen und an geeigneter Stelle in der Arbeitsstätte bekannt zu machen und zur Einsichtnahme auszulegen oder auszuhängen. Die Betriebsanweisung ist zu erneuern, wenn die Gefährdungsbeurteilung aufgrund von Änderungen in Art, Menge oder Umfang der Tätigkeit aktualisiert wurde (11, 15). Zur Erstellung der Betriebsanweisungen für die verschiedenen Arbeitsbereiche, in denen Tätigkeiten mit Zytostatika durchgeführt werden, können die Musterbetriebsanweisungen in der BGW-Expertenschrift (3) verwendet werden.

Außerdem muss der Arbeitgeber gemäß § 14 Abs. 3 Nr. 3 GefStoffV ein Verzeichnis der Mitarbeiter führen, die Tätigkeiten mit Gefahrstoffen mit CMR-Eigenschaften der Kategorien 1A oder 1B durchführen. Dieses Verzeichnis muss dem mit der Vorsorgeuntersuchung be-

auftragten Arzt zugänglich sein. Jeder Mitarbeiter muss darüber hinaus Zugang zu seinen persönlichen Daten haben.

Zur Unterweisung der Mitarbeiter siehe Kapitel III-1.

I-4 Kennzeichnung

Die hergestellten Produkte müssen vor der Abgabe in gut lesbarer und dauerhafter Schrift unter Berücksichtigung von § 14 ApBetrO gekennzeichnet werden (4, 5). Die erforderlichen Angaben werden auf Etiketten gedruckt, die dauerhaft auf die Primärpackmittel aufgebracht werden. Bei der Auswahl der Etiketten sollte darauf geachtet werden, dass die Klebstoffe der Etiketten nicht in das Produkt permeieren. Ein Hinweis auf die Eignung von Klebstoffen gibt beispielsweise die ISEGA-Zulassung (Unbedenklichkeitserklärung für Lebensmittelverpackungen).

Kennzeichnung der Arzneimittel:

- Name und Anschrift der herstellenden Apotheke
- Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten
- Ggf. Name der anfordernden Praxis bzw. Krankenhausstation
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Alle wirksamen Bestandteile nach Art und Menge, ggf. Antioxidanzien, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, bzw. Name des Fertigarzneimittels
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Art und ggf. Dauer der Applikation (Gebrauchsanweisung)
- Ggf. Anwendungshinweise, z. B. Anwendung über einen Steril- und/oder Partikelfilter
- Lagerungshinweise
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Datum und Uhrzeit der vorgesehenen Applikation
- Aufbrauchsfrist
- Sonstige qualitätssichernde Hinweise, z. B. zum Transport (Kühlkette)
- Herstellungsnummer der Dokumentation (zur einwandfreien Identifizierung)

Im Falle sehr kleiner Primärverpackungen, z. B. Spritzen, ist es zulässig, Mindestangaben zu machen und das vollständige Etikett auf die Sekundärverpackung aufzukleben. Die Sekundärverpackung soll, sofern erforderlich, auch Lichtschutz gewährleisten.

Mindestangaben auf dem Primärpackmittel, wenn weitere Angaben aus Platzgründen nicht möglich sind:

- Name des Patienten, Geburtsdatum
- Wirksame Bestandteile nach Art und Menge
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Aufbrauchsfrist
- Herstellungsnummer

Bei der Kennzeichnung der Lösungen sollten standardisierte Etiketten verwendet werden, um Therapiefehlern vorzubeugen. Mit den an der Versorgung der Patienten beteiligten Personen sollten die Gestaltung und die zu verwendenden Maßeinheiten abgestimmt werden.

I-5 Herstellungsprotokoll

Gemäß § 7 Abs. 1c ApBetrO ist die Herstellung des Arzneimittels von der herstellenden Person zu dokumentieren (schriftlich oder elektronisch).

Die Dokumentation umfasst mindestens:

- Kopie der Verordnung bzw. Anforderung des Arztes
- Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten
- Körpergewicht, -größe, Körperoberfläche
- Ergebnis der Plausibilitätsprüfung
- Bezeichnung des hergestellten Arzneimittels
- Alle wirksamen Bestandteile nach Art und Menge, ggf. Antioxidanzien, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe
- Bezeichnung der verwendeten Fertigarzneimittel nach Art und Menge, Chargen-Bezeichnung, Verfallsdatum
- Darreichungsform
- Art und ggf. Dauer der Applikation (Gebrauchsanweisung)
- Ggf. Wägeprotokoll
- Ergebnisse der Inprozesskontrollen, soweit vorgesehen
- Apothekeninterne Herstellungsnummer
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Lagerungshinweise
- Verwendbarkeitsdatum bzw. -zeitraum
- Name des herstellenden pharmazeutischen Mitarbeiters

Es wird empfohlen, einen Ausdruck des für das aseptisch hergestellte Produkt verwandten Etiketts der Dokumentation beizufügen. Die gesonderte Auflistung der auf dem Etikett enthaltenen Informationen, die auch in der Herstellungsdocumentation zu machen sind, ist dann nicht erforderlich. Analog § 22 ApBetrO sollten die Daten mindestens fünf Jahre archiviert werden (4, 5).

I-6 Endprüfung

Bei der rezepturmäßigen Zubereitung kann von der Prüfung des Endproduktes abgesehen werden, sofern die Qualität durch das Herstellungsverfahren, die organoleptische Prüfung und soweit vorgesehen, durch die Ergebnisse der Inprozessprüfungen gewährleistet ist (§ 7 Abs. 2 ApBetrO). Gleichwohl sollte die Endprüfung die folgenden Sachverhalte berücksichtigen.

Möglichkeiten der Endprüfung (1):

- Prüfung auf Unversehrtheit des Behältnisses
- Sichtprüfung des Arzneimittels, z. B. Farbe, Klarheit, Abwesenheit sichtbarer Partikel, Phasentrennung, Verklumpung
- Prüfung der Berechnungen durch eine zweite Person oder validiertes elektronisches Verfahren
- Wägung von Stichproben

Insbesondere ist zu prüfen:

- Übereinstimmung der Angaben über den Patienten auf dem Etikett mit der ärztlichen Verschreibung bzw. Anforderung
- Übereinstimmung der Angaben über den Arzneistoff auf dem Etikett mit der ärztlichen Anforderung bzw. der Herstellungsvorschrift
- Wahl der richtigen Trägerlösung nach Art und Menge
- Wahl des richtigen Behältnisses
- Falls erforderlich, Hinweis auf Verwendung eines Filters, Lichtschutzbesteckes oder PVC-freien Besteckes
- Vollständigkeit der Etikettierung
- Lagerbedingungen

Eine nach Risikogruppen unterteilte Auflistung möglicher Endproduktprüfungen findet sich in (1). Die Ergebnisse der Endprüfung sowie die Freigabe des Apothekers sind zu dokumentieren, z. B. auf dem Herstellungsprotokoll.

I-7 Verpackung, Lagerung und Transport

Applikationsfertige Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B sollten einzeln flüssigkeitsdicht verpackt werden. Es sollten Primärpackmittel aus Kunststoff verwendet werden, sofern nicht Inkompatibilitäten zwischen den Rezepturbestandteilen und dem Kunststoff auftreten. Es empfiehlt sich, die abgefüllten Zubereitungen zusätzlich in Folien einzuschweißen oder Tüten mit dicht sitzendem Adhäsionsverschluss zu verwenden. Letztere können nach der Applikation als Entsorgungstüten dienen. Die Angaben auf dem Etikett müssen deutlich lesbar sein.

Die Kühlung ist zu bevorzugen, wenn es die physikalisch-chemische Stabilität der Zubereitung zulässt. Bei längeren Lagerungszeiten muss die physikalisch-chemische und mikrobiologische Stabilität für den gesamten Zeitraum gewährleistet sein. Falls erforderlich, müssen die Zubereitungen darüber hinaus lichtgeschützt gelagert werden.

Anbrüche von Fertigarzneimitteln müssen kontaminationsgeschützt und hinsichtlich der physikalisch-chemischen Stabilität im entsprechenden Temperaturbereich gelagert und mit dem Anbruchsdatum und ggf. Uhrzeit gekennzeichnet werden. Die Verwendbarkeit nach Anbruch muss schriftlich mit Angabe der Quelle festgelegt werden.

Als Transportbehältnisse werden bruch- und auslaufsichere, verschließbare Behältnisse verwendet. Das Transportpersonal sollte regelmäßig unterwiesen werden, insbesondere über notwendige Maßnahmen bei Unfällen. Es empfiehlt sich, für die Kennzeichnung des Transportbehältnisses den Zytostatika-Aufkleber der ESOP (European Society of Oncology) zu verwenden, der deutliche Hinweise zum sorgfältigen Umgang mit hochwirksamen Arzneimitteln und eindeutige Verhaltensregeln bei Bruch und Austritt gibt (<http://www.esop.li/downloads/yellowhand/Empfehlungen.pdf>).

Kennzeichnung der Transportbehältnisse:

- Name und Adresse des Patienten oder der Praxis bzw. Krankenhausstation
- Beschriftung: „Zytostatika“ und ggf. „Öffnen nur durch Fachpersonal“
- Ggf. Etikett: „Kühlschrankware“

Bei Straßentransporten von zytostatikahaltigen Arzneimitteln muss beim Verladen auf eine korrekte Ladungssicherung geachtet werden. Außerdem empfiehlt es sich, den Fahrer über Art und Eigenschaften des zu befördernden Gutes sowie richtiges Verhalten bei Unfällen bzw. Leckagen zu informieren und ihm schriftliche Hinweise an die Hand zu geben (3).

II Ergänzende Maßnahmen – Räumlichkeiten und Hilfsmittel

Es wird darauf hingewiesen, dass die nachfolgend aufgelisteten Anforderungen an die Räumlichkeiten, an die Raumqualität sowie an die Sicherheitswerkbänke lediglich orientierenden Charakter haben. Im Bedarfsfalle müssen die einschlägigen Vorschriften herangezogen werden (1, 2, 4, 5).

Die Herstellung der Zubereitungen mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B, wie z. B. Zytostatikazubereitungen, erfordert besondere infrastrukturelle Voraussetzungen. Deren Schaffung ist nach § 4 Abs. 6 ApBetrO der dafür zuständigen Behörde vorher anzuzeigen, damit die notwendigen Voraussetzungen für die Herstellung geprüft werden können. Gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO ist die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia in einem separaten Raum angemessener Größe vorzunehmen, der – mit Ausnahme der Herstellung anderer steriler Arzneimittel nur für diese Zwecke genutzt werden darf.

Mindestanforderungen an die Räumlichkeiten:

- Wände, Decken, Fußböden und Arbeitsflächen müssen glatte Oberflächen haben und gut zu reinigen bzw. zu desinfizieren sein
- Bodenbeläge sollten fugenlos sein
- Belüftungsanlagen müssen mit Filtern angemessener Wirksamkeit, z. B. HEPA-Filter, betrieben werden
- Waschbecken und Abflüsse sollten im kontrollierten Bereich nicht vorhanden sein

Der Herstellungsbereich muss bei Tätigkeiten mit Ausgangstoffen mit CMR-Eigenschaften der Kategorien 1A oder 1B gemäß GefStoffV deutlich abgegrenzt und mit Warn- und Sicherheitszeichen (Rauchen verboten, Essen und Trinken verboten) gekennzeichnet werden. Die Räumlichkeiten dürfen nicht von Unbefugten betreten werden. Fenster und Türen sind während der Herstellung geschlossen zu halten.

II-1 Raumqualität

Die Anforderungen an die Reinheit des Raumes (Zahl der Partikel in der Luft / Mikroorganismen) orientieren sich am PIC/S-Leitfaden und der ApBetrO (2). Alle kritischen Arbeitsschritte müssen in einem Bereich der Reinraumklasse A (Zytostatika-/Sicherheitswerkbank) durchgeführt werden. Für die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B muss eine Sicherheitswerkbank nach DIN 12 980 oder ein Isolator eingesetzt werden (3). Mikrobiologische Sicherheitswerkbanken nach DIN 12 950 Teil 10, die bereits bei der aseptischen Herstellung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B eingesetzt werden, dürfen weiter verwendet werden.

Sofern die Präparate im Isolator hergestellt werden, muss der Raum gemäß § 35 Abs. 4 Nr. 2c ApBetrO mindestens die Reinraumklasse D haben. Werden Zubereitungen in der Zytostatika-/Sicherheitswerkbank hergestellt, ist ein Reinraum der Klasse B erforderlich. Abweichend von Klasse B ist gemäß § 35 Abs. 4 Nr. 2b ApBetrO ein Reinraum der Klasse C ausreichend, wenn die Arzneimittelqualität durch das verwendete Verfahren nachweislich gewährleistet und dies durch entsprechende mikrobiologische Validierung des Verfahrens belegt ist.

Der Zugang sowie das Einbringen von Material in den kontrollierten Bereich hat gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO über einen Raum mit Schleusenfunktion zu geschehen. Im Schleusenbereich ist die spezielle Bereichskleidung anzulegen und die hygienische Händedesinfektion vorzunehmen. Es muss sichergestellt sein, dass die Türen der Schleuse nicht gleichzeitig geöffnet werden können. Wenn möglich, sollte Material getrennt vom Personal eingeschleust werden. Durch organisatorische oder bauliche Maßnahmen ist sicherzustellen, dass die Funktion der Sicherheitswerkbank beim Öffnen der Tür zum Arbeitsraum nicht beeinträchtigt wird (3).

II-2 Zytostatika-/Sicherheitswerkbanken

Die Zytostatika-/Sicherheitswerkbanken sind sachgerecht aufzustellen, zu betreiben, zu prüfen und zu warten. Vor der ersten Inbetriebnahme sowie nach jedem Filterwechsel oder sonstigen Veränderungen des Aufstellungsortes, jeder baulichen Veränderung, jedoch mindestens einmal jährlich muss die Funktionsfähigkeit nach DIN 12 980 durch Sachkundige überprüft werden.

Zytostatika-/Sicherheitswerkbanken sollten vorzugsweise kontinuierlich in Betrieb sein. Ist dies nicht der Fall, muss eine ausreichende Vorlaufzeit entsprechend den Herstellerangaben gewährleistet werden, um die erforderlichen Reinheitsbedingungen zu erreichen.

Die Reinigung und Desinfektion der Zytostatika-/Sicherheitswerkbanken muss nach einem schriftlich festgelegten Plan durchgeführt werden. Die Werkbank sollte nur mit Desinfektionsmitteln behandelt werden, die vom Hersteller empfohlen werden.

II-3 Hilfsmittel

Zu den Schutzmaßnahmen für die Mitarbeiter gehört neben der Herstellung in Zytostatika-/Sicherheitswerkbanken die Benutzung von Druckentlastungs- und Überleitsystemen, wie

z. B. Entnahme-Spikes. Die Verwendung spezieller Überleitsysteme beim Arbeiten in der Werkbank kann zu einer weiteren Reduzierung der Umgebungsbelastung beitragen (14). Ist die Benutzung eines Überleitsystems mit integriertem Druckausgleich nicht möglich, muss bei der Entnahme der Zytostatikalösung aus der Injektionsflasche durch langsames Hin- und Herpumpen für ausreichenden Druckausgleich gesorgt werden. Darüber hinaus empfiehlt sich die Verwendung von Spritzen mit Luer-Lock-Anschlüssen, damit sich die Kanüle bei einem etwaigen Druckaufbau nicht von der Spritze lösen kann. Zur Vermeidung von Spritzern und Aerosolbildung sollten Luft und überschüssige Zytostatikalösung unter Verwendung eines sterilen Tupfers vorsichtig und langsam aus der aufgezogenen Spritze herausgedrückt werden. Aufgezogene Spritzen sollten für den Transport am Luer-Lock-Anschluss mit einer aufschraubbaren Kappe sorgfältig verschlossen werden (3).

II-4 Reinigung und Desinfektion

Alle Bereiche sind nach schriftlich festgelegten Reinigungs- und Desinfektionsplänen regelmäßig zu reinigen. Die kritischen Bereiche sollten von Personal gereinigt werden, das im Herstellungsbereich tätig ist. Für Oberflächen geeignet sind z. B. Ethanol 80% (V/V), Isopropylalkohol 70 % (V/V), sporenfiltriert, oder andere Oberflächendesinfektionsmittel (10). Es ist auf die ausreichende Einwirkzeit zu achten.

III Ergänzende Maßnahmen – Personal

III-1 Qualifikation, Schulung, Unterweisung

Mitarbeiter, die in der Apotheke Zytostatikazubereitungen herstellen oder auf andere Weise mit Zytostatika in Kontakt kommen, z. B. PKA in der Warenannahme, müssen gemäß § 14 Abs. 2 GefStoffV anhand der Betriebsanweisung über die auftretenden Gefahren, die Einhaltung der getroffenen Schutzmaßnahmen und das Tragen persönlicher Schutzausrüstung unterwiesen werden. Die Unterweisung ist vor Aufnahme der Tätigkeit mündlich und arbeitsplatzbezogen durchzuführen und mindestens einmal jährlich zu wiederholen. Inhalt und Zeitpunkt der Unterweisung sind schriftlich festzuhalten und von den Unterwiesenen durch Unterschrift zu bestätigen.

Darüber hinaus muss im Rahmen dieser Unterweisung auch eine allgemeine arbeitsmedizinisch-toxikologische Beratung erfolgen, in der die Mitarbeiter über Angebotsuntersuchungen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen informiert und auf besondere Gesundheitsgefahren bei Tätigkeiten mit bestimmten Gefahrstoffen hingewiesen werden müssen. Zeitpunkt und Gegenstand der Unterweisungen sind schriftlich festzuhalten und vom Unterwiesenen durch Unterschrift zu bestätigen.

Die aseptische Herstellung darf gemäß § 3 Abs. 1 sowie § 35 Abs. 2 ApBetrO nur von ausreichend geschultem pharmazeutischem Personal durchgeführt werden. Das Personal ist über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt regelmäßig zu unterweisen. Insbesondere der Ersteinweisung der Mitarbeiter muss größte Aufmerksamkeit gewidmet werden, z. B. durch praktische Übungen zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia, die nicht für die Anwendung bestimmt sind. Es empfiehlt sich, einen Einarbeitungsplan zu erstellen und vom Mitarbeiter abzeichnen zu lassen.

Die Qualifikation der Mitarbeiter sollte einmal jährlich durch interne und ggf. externe Schulungen, bei denen die Vorgaben der BGW zu berücksichtigen sind, erhalten werden. Die Schulungsmaßnahmen sind zu dokumentieren. Die Teilnahme an den Schulungen ist von den Mitarbeitern schriftlich zu bestätigen.

Mögliche Themen für Schulungen, Unterweisungen:

- Theorie und Anwendung des Qualitätsmanagementsystems
- Besonderheiten der Arzneimittel
- Wirkungen und Nebenwirkungen der Ausgangsstoffe mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B
- Tätigkeit mit Ausgangsstoffen mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B (Lagerung, Herstellung, Transport) einschließlich Gefahrenquellen
- Räumlichkeiten, Ausstattung (Geräte, Hilfsmittel) – Funktionsweise, Pflege, Reinigung
- Aseptische Arbeitstechniken und Hygiene
- Verhalten bei Bruch oder Unfällen
- Entsorgung von Resten der Ausgangsstoffe mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B und kontaminierten Materials

III-2 Hygienemaßnahmen

Bei allen Herstellungsprozessen müssen gemäß § 4a ApBetrO geeignete Hygienemaßnahmen getroffen werden, die die mikrobiologische Qualität des Arzneimittels sicherstellen. Die erforderlichen Hygienemaßnahmen für Personal und Betriebsräume müssen schriftlich in Hygieneplänen festgelegt und die Durchführung dokumentiert werden. Für den Herstellungsbereich müssen Festlegungen getroffen werden zu:

- Häufigkeit und Art der Reinigung
- Häufigkeit der Desinfektion, soweit erforderlich
- Einzusetzenden Mitteln und Geräten
- Hygienischem Verhalten am Arbeitsplatz
- Schutzkleidung des Personals

Spezielle qualitätssichernde Hygienemaßnahmen bei der Parenteraliaherstellung sind z. B.:

- Bereichskleidung ist gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO täglich zu wechseln.
- Handschuhe Für die Personalhygiene ist eine Anweisung zu erstellen, in die die Mitarbeiter einzuweisen sind.
- Der Herstellungsbereich ist nur mit spezieller, keimarmer und partikelfreier Bereichskleidung mit langen Ärmeln und eng anliegenden Bündchen sowie geeigneten Schuhen zu betreten. Eine Kopfbedeckung muss die Haare und ggf. den Bart vollständig abdecken. Es sind sterile Einmalhandschuhe sowie ggf. ein geeigneter Mund- und Nasenschutz anzulegen. Schmuck und Uhren sind vor der Reinigung der Hände abzulegen.
- Die hygienische Händedesinfektion ist vor Betreten des Reinraumes vorzunehmen.
- Die spezielle Bereichskleidung ist gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO täglich zu wechseln.
- Handschuhe sind regelmäßig zu wechseln.

III-3 Persönliche Schutzausrüstung (3, 17)

Bei der Herstellung der Zytostatikazubereitungen in einer Zytostatika-/Sicherheitswerkbank ist hinsichtlich des Arbeitsschutzes folgende persönliche Schutzausrüstung zu tragen und bei Verunreinigung oder Beschädigung sofort zu wechseln:

- Schutzhandschuhe, ggf. mit Stulpen und
- Hochgeschlossener Kittel mit langen Ärmeln und eng anliegenden Armbündchen

Bei der Wahl geeigneter Schutzhandschuhe sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- sterile Einmalhandschuhe mit langer Stulpe und gegebenenfalls Rollrand, die einen sicheren Schluss über dem Ärmelbündchen gewährleisten
- Handschuhmaterial sollte sichere Handhabung der Arbeitsmittel nicht einschränken (gutes Tastgefühl, Griffigkeit, hohe Festigkeit)
- Empfehlenswerte Materialien Latex (puderfrei, allergenarm), Nitrilkautschuk, Neopren
- Qualitätsanforderungen der DIN EN 374 (Schutzhandschuhe gegen Chemikalien und Mikroorganismen)
- Doppelte Wandstärke im Fingerbereich
- Das Handschuhmaterial sollte eingefärbt sein, um schneller und sicherer Fehler, Löcher, Einrisse vor und während des Gebrauchs zu erkennen
- Ggf. zwei Paar Handschuhe übereinander

Die Handschuhe müssen sofort gewechselt werden, wenn sie vor oder bei der Anwendung so beschädigt werden, dass Flüssigkeit direkt in Kontakt mit der Haut kommen kann. Unabhängig von sichtbarer Verschmutzung oder Beschädigung sollten die Handschuhe spätestens alle 30 Minuten gewechselt werden, um die Aufnahme nicht sichtbarer Verunreinigungen oder unsichtbarer Beschädigungen zu vermeiden. Die Handschuhe sollten immer nach außen gekrempelt ausgezogen werden, um eine Kontamination der ungeschützten Hände zu vermeiden.

Reinigungsarbeiten in der Sicherheitswerkbank, die über das bloße Abwischen der Arbeitsfläche hinausgehen, z. B. Reinigung nach Wartungs- und Instandsetzungsarbeiten oder nach unbeabsichtigter Freisetzung, sind mit folgender persönlicher Schutzausrüstung auszuführen:

- Flüssigkeitsdichter Schutzkittel mit langem Arm und eng anliegenden Bündchen
- Schutzbrille mit Seitenschutz
- Schutzhandschuhe mit Stulpen
- Atemschutzmaske mindestens der Schutzstufe P2 gemäß den berufsgenossenschaftlichen Regeln für den Einsatz von Atemschutzgeräten (BGR 190)

III-4 Arbeitsmedizinische Untersuchungen

Gemäß der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) (27) hat der Arbeitgeber auf Grundlage der Gefährdungsbeurteilung für eine angemessene arbeitsmedizinische Vorsorge zu sorgen. Es wird zwischen Pflicht- und Angebotsuntersuchung unterschieden. Für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen in der Apotheke ist in der Regel davon auszugehen, dass Pflichtuntersuchungen nicht zu veranlassen sind. Da die Mitarbeiter jedoch Parenteralia mit krebserzeugenden, erbgutverändernden und fruchtbarkeitsgefährdenden Stoffen oder Zubereitungen der Kategorie 1A oder 1B herstellen, hat der Arbeitgeber den Beschäftigten Angebotsuntersuchungen anzubieten.

Angebotsuntersuchungen sind als Erstuntersuchung und als Nachuntersuchung in regelmäßigen Abständen sowie im Falle einer Erkrankung, die ursächlich mit der Tätigkeit des Beschäftigten in Zusammenhang gebracht wird, anzubieten. Der Apothekenleiter hat dafür einen Facharzt für Arbeitsmedizin oder einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ zu beauftragen. Näheres regelt § 5 ArbMedVV.

Untersuchungen der Umgebung im Herstellungsbereich (Wischproben) sind empfehlenswert, um potentielle Kontaminationsquellen für die im Herstellungsbereich beschäftigten Mitarbeiter zu erkennen und zu beseitigen. Bezugsquellen für Probenahme-Sets und Hinweise zur Durchführung der Wischproben sind im BGW-Expertenheft (3) aufgeführt.

III-5 Validierung des Verfahrens

Die Sterilität einer Zubereitung kann nicht durch eine Prüfung sichergestellt werden; Sterilität muss durch die Anwendung eines geeigneten Herstellungsverfahrens gewährleistet sein. Das Herstellungsverfahren muss validiert werden, bevor es in der Praxis angewendet wird. Eine Revalidierung (26) wird immer dann durchgeführt, wenn erhebliche Änderungen stattgefunden haben, aber mindestens einmal jährlich für Tätigkeiten, die der Risikogruppe 1 oder 2 zugeordnet werden, und halbjährlich bei Tätigkeiten der Risikogruppe 3 (1).

III-5.1 Herstellung

Validierungsverfahren:

- Für jede Produktgruppe sollte eine geeignete Simulation erarbeitet werden (Beispiele finden sich in der USP [1]).
- Die Simulation des Herstellungsprozesses mit sterilem Nährmedium muss gemäß § 35 Abs. 1 Nr. 4 ApBetrO am Ende eines Arbeitstages durchgeführt werden.
- Als Flüssignährmedium wird Sojapepton-Caseinpepton nach Ph. Eur. empfohlen.
- Die befüllten Behältnisse werden 14 Tage bei 30 bis 35 °C bebrütet und dürfen nach diesem Zeitraum keine Trübung haben.
- In einem Validierungsverfahren ist eine dem Produktionsumfang angemessene Zahl von Produktsimulationen zuzubereiten.
- Als Eingangsvalidierung für jeden neuen Mitarbeiter dürfen in mindestens drei aufeinander folgenden Validierungsverfahren keine Kontaminationen der Testansätze nachgewiesen werden.

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B

- Bei der Revalidierung dürfen in einem Validierungsverfahren keine Kontaminationen der Testansätze nachgewiesen werden.
- Wird eine Kontamination festgestellt, ist eine erneute Eingangsvalidierung erforderlich.

Das Validierungsverfahren ist schriftlich festzulegen.

III-5.2 Umgebungsprüfungen

Die Umgebungsbedingungen während der aseptischen Herstellung sollten nach einem festgelegten Prüfplan regelmäßig überprüft werden. Die Prüfungsintervalle sind in Abhängigkeit vom Herstellungsumfang festzulegen. Hinweise zu Prüfungsintervallen sind dem PIC/S-Leitfaden zu entnehmen (2). Besondere Aufmerksamkeit bei den Umgebungsprüfungen sollte dabei auf Luft, kritische Oberflächen und Personal (Finger) gelegt werden. Für die Oberflächen- und Personaluntersuchungen eignen sich Abklatschtests. Nach der Verwendung von Abklatschplatten müssen die entsprechenden Oberflächen gereinigt werden. Für die Luftuntersuchung können Sedimentationsplatten als halbquantitative Methode verwendet werden. Die Ergebnisse der Umgebungsprüfungen sind zu dokumentieren und regelmäßig zu kontrollieren, um negative Abweichungen im Sinne einer unerwünschten Erhöhung der Keimbelastung rechtzeitig feststellen und geeignete Maßnahmen einleiten zu können.

Vorschlag für Probennahmen bei Umgebungsprüfungen

- Luft: Sedimentationsplatten (\varnothing 90 mm, Expositionszeit der Arbeitsdauer entsprechend)
- Kritische Oberflächen: Abklatschplatten (\varnothing 55 mm)
- Personal (Finger, Bereichskleidung): Abklatschplatten (\varnothing 55 mm)

Als Nährmedium eignet sich Agarmedium mit Caseinpepton und Sojapepton. Die Abklatschplatten sollten Zusätze enthalten, um antimikrobiell wirkende Stoffe zu neutralisieren. Die Bebrütung sollte 5 Tage bei Raumtemperatur (Pilze) und anschließend 3 Tage bei 30 bis 35 °C erfolgen. Die koloniebildenden Einheiten werden ausgezählt und je Platte bzw. Expositionszeit ausgewertet.

Die Umgebungsbedingungen werden durch ein Basismonitoring qualifiziert. Dazu wird eine angemessene Zahl repräsentativer Messpunkte definiert und über einen begrenzten Zeitraum mindestens zehn Messwerte pro Messpunkt genommen. Anhand der Mittelwerte können kritische Stellen evaluiert werden. Ziel-, Warn- und Aktionsgrenzen sollten auf Grundlage der empfohlenen Grenzen der mikrobiologischen Kontamination des PIC/S-Leitfadens festgelegt werden (2).

	Empfohlene Grenzen ¹ für mikrobiologische Kontamination nach (2)			
Reinraumklasse	Luftkeimsammlung (KBE/m ³)	Sedimentationsplatten (Luft) \varnothing 90 mm (KBE/4h)	Abklatschplatten Oberfläche \varnothing 55 mm (KBE/Platte)	Abklatschplatten Handschuhe, 5 Finger (KBE/Handschuh)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

¹ Durchschnittswerte

Nach Festlegung der Prüffrequenz durch den verantwortlichen Apotheker wird ein Plan für die laufenden Prüfungen (Routinemonitoring) erstellt.

III-6 Verhalten bei Unfällen

Für den Fall der unbeabsichtigten Freisetzung von Zytostatika außerhalb der Sicherheitswerkbank, beim Transport oder vor und während der Applikation muss ein Notfall- und Reinigungsset (Spill-Kit) bereitgehalten werden, das Folgendes enthält (3):

- Überschuhe, flüssigkeitsdichter Schutzkittel mit langem Arm und eng anliegenden Bündchen, Schutzbrille und Schutzhandschuhe
- Atemschutzmaske mindestens der Schutzstufe P2 gemäß den berufsgenossenschaftlichen Regeln für den Einsatz von Atemschutzgeräten (BGR 190)
- Geschnittener Zellstoff in ausreichender Menge oder andere geeignete, saugfähige Materialien
- Aufnahme- und Abfallbehältnis, Handschaufel
- Utensilien zur Aufnahme von Glasbruch, z. B. Zange, Schieber, Schaufel
- Flüssigkeit zum Binden von Stäuben
- Warnschild

Die mit der Herstellung betrauten Mitarbeiter sind über Maßnahmen bei unbeabsichtigter Freisetzung von Substanzen mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B einschließlich Maßnahmen der Ersten Hilfe zu unterweisen. Hierzu sind im Rahmen der vorgeschriebenen regelmäßigen Unterweisung Übungen zum Verhalten bei Unfällen durchzuführen.

IV Ergänzende Maßnahmen – Entsorgung und Reinigung

IV-1 Entsorgung der Abfälle

Neben den einschlägigen rechtlichen Vorschriften des Bundes zum Abfallrecht sind darüber hinaus die jeweils landesrechtlichen und kommunalen Bestimmungen zu beachten. Die Bundesländer orientieren sich an der Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes der Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA) (23). In Hinblick auf die Entsorgung der bei der Herstellung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B anfallenden Abfälle ist zwischen Resten mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B, z. B. Zytostatikaresten, und gering kontaminierten Abfällen zu unterscheiden.

Reste mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B, z. B. Zytostatikarreste

Dazu zählen z. B. angebrochene, nicht aufgebrauchte Originalverpackungen aus der Werkbank, Zytostatika, deren Verfallsdatum abgelaufen ist, und nicht oder nicht vollständig aufgebrauchte applikationsfertige Zubereitungen immer dann, wenn der Restinhalt 20 ml überschreitet. Darüber hinaus ist nachweislich durch Freisetzung mit großen Flüssigkeitsmengen oder Feststoffen bei der Zubereitung oder Anwendung der zytostatikahaltigen Arzneimittel kontaminiertes Material, wie z. B. Unterlagen, stark kontaminierte persönliche Schutzausrüstung als gefährlicher Abfall zu entsorgen.

Zytostatikareste müssen getrennt von den übrigen Altarzneimitteln gesammelt und in dichtschließenden Einmalbehältnissen eingesiegelt werden. Die Behälter sind mit der Angabe der Abfallbezeichnung „AS 18 01 08* – Zytotoxische und zytostatische Abfälle“, dem Absender und mit dem Symbol für giftiges Gefahrgut (Raute mit schwarzem Totenkopf auf weißem Grund) zu kennzeichnen. Sie sind über autorisierte Unternehmen der Sonderabfallentsorgung zuzuführen. Es ist ein Entsorgungsnachweis zu führen.

Gering kontaminierte Abfälle

Dazu zählen u. a. sichtbar leere Flaschen, die Arzneistoffe mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B enthielten, benutzte Tupfer, leere Fertigarzneimittelpackungen, benutzte leere Spritzen, Kanülen, Spikes, Handschuhe, Arbeitsunterlagen.

Sie werden nach Beendigung der Arbeiten in der Werkbank in die Arbeitsunterlage eingeschlagen oder in eine Plastiktüte gepackt, die in eine feste Plastiktonne verbracht wird. Gering kontaminierte Zytostatikaabfälle werden unter Verwendung der offiziellen Bezeichnung „AS 18 01 04 – Abfälle, an deren Sammlung und Entsorgung aus infektionspräventiver Sicht keine besonderen Anforderungen gestellt werden (zum Beispiel Wund- und Gipsverbände, Wäsche, Einwegkleidung, Windeln)“ beseitigt. Sie sollten getrennt gesammelt werden, können aber zusammen mit dem Krankenhausmüll bzw. mit dem Hausmüll entsorgt werden. Dabei ist zu beachten, dass scharfe und/oder spitze Gegenstände mit einem Risiko für Schnitt- oder Stichverletzungen (Kanülen, Überleitungschanülen, Spikes, Glasscherben) unter den Abfallschlüssel „AS 18 01 01 – Spitze oder scharfe Gegenstände“ fallen und in stich- und bruchfesten Einwegbehältnissen, wie z. B. Kanülenabwurfbehältern, am Entstehungsort gesammelt, fest verschlossen, sicher vor unbefugtem Zugriff gelagert, transportiert und entsorgt werden müssen. Eine gemeinsame Entsorgung mit anderen gering kontaminierten Abfällen ist möglich.

Arbeitskleidung

Einmalkittel werden nach dem Abfallschlüssel „AS 18 01 04 – Abfälle, an deren Sammlung und Entsorgung aus infektionspräventiver Sicht keine besonderen Anforderungen gestellt werden (zum Beispiel Wund- und Gipsverbände, Wäsche, Einwegkleidung, Windeln)“ entsorgt. Stoffkittel werden in einem separaten Wäschesack gesammelt und separat gewaschen. Dabei sind die Angaben bezüglich des Waschens der flüssigkeitsdicht imprägnierten Kittel des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Anderer Abfall

Sonstige Abfälle werden getrennt nach Materialsorte gesammelt, der Rest zum Hausmüll gegeben.

IV-2 Reinigung

Das mit der Reinigung beauftragte Personal muss eine geeignete Schulung durchlaufen. Diese Schulung sollte die Besonderheiten der sterilen Herstellung und die daraus resultierenden Anforderungen für das Reinigungspersonal zum Inhalt haben. Eine Hygieneanweisung für den Herstellungsbereich ist schriftlich zu erstellen.

Inhalt der Hygieneanweisung:

- Geltungsbereich
- Festlegung der Zuständigkeiten
- Personalhygiene (Hygieneplan) (siehe I-3.3)
- Raumhygiene (Reinigungs- und Desinfektionsplan)
- Liste der verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmittel mit Angaben der erforderlichen Konzentration und Reinigungsgeräte

Die durchgeführten Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen sind schriftlich zu dokumentieren.

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“.

V Selbstinspektion

Durch die Selbstinspektion sollte der Arbeitsbereich (Räume, Ausstattung, Personal, Validierung usw.) zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B regelmäßig überprüft werden (16).

VI Hilfsmittel/Literatur

- (1) Council of experts: <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations. In: The United States Pharmacopeial Convention (Hrsg.) USP NF 2011. USP 34– The United States Pharmacopeia/NF29 – The National Formulary, Rockville 2010.
- (2) Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme (PIC/S): PIC/S-Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-3, October 2008. <http://www.picscheme.org/publication.php?p=guides>
- (3) Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) (Hrsg.): BGW-Expertenschrift. Zytostatika im Gesundheitsdienst – Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika. Hamburg 2008. http://www.bgw-online.de/internet/generator/Inhalt/OnlineInhalt/Medientypen/bgw_20themen/M620_Zytostatika_im_Gesundheitsdienst.property=pdfDownload.pdf
- (4) Pfeil, D., Pieck, J., Blume, H.: Apothekenbetriebsordnung. Kommentar mit Textsammlung. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn in der jeweils gültigen Fassung.
- (5) Cyran, W., Rotta, C.: Apothekenbetriebsordnung – Kommentar. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (6) Krämer, I., Sattler, A., Thiesen, J., Heni, J.: Stabil. Datenbank zur physikalisch-chemischen Stabilität und In-/Kompatibilität von rekonstituierten und applikationsfertigen Zytostatikallösungen. ADKA-Service-Abteilung, Bergisch-Gladbach 1998.
- (7) Trissel, L.: Handbook on Injectable Drugs. 16th ed. American Society of Health System Pharmacists®.
- (8) Krämer, J.: Qualitätssicherung bei der Herstellung und Applikation von Zytostatikazubereitungen. PZ Prisma. Themenband 1 „Zytostatika“ (2000) 32-38.
- (9) Krämer, J.: Stabilität applikationsfertiger Zytostatikazubereitungen. PZ Prisma. Themenband 1 „Zytostatika“ (2000) 39-46.

- (10) Desinfektionsmittel-Liste des VAH (Verbund für Angewandte Hygiene), www.vah-online.de.
- (11) Stapel, U.: Betriebsanweisungen und Gefährdungsbeurteilung. Arbeitsschutz in Apotheken beim Umgang mit Gefahrstoffen. 8. Auflage. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2010.
- (12) Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) in der aktuellen Fassung.
- (13) Institut for Applied Healthcare Sciences (Hrsg.): Qualitätsstandards für den pharmazeutisch-onkologischen Service (Quapos 4). Januar 2009.
- (14) Schorn, G.: Medizinproduktrecht. Recht-Materialien-Kommentar. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, in der jeweils gültigen Fassung.
- (15) Gebler, H., Diedrich, R.: Gifte und gefährliche Stoffe – praxisnah. 3. Aufl., Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2008.
- (16) Diedrich, R.: Selbstinspektion in Apotheken. Fragebogen zur Eigenrevision. 5. Aufl. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2009.
- (17) TRGS 525: Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung. Stand: Mai 1998. <http://www.baua.de> (Rubrik: Themen von A-Z/Gefahrstoffe/TRGS).
- (18) TRGS 555: Betriebsanweisung und Information der Beschäftigten. Stand: Februar 2008. <http://www.baua.de> (Rubrik: Themen von A-Z/Gefahrstoffe/TRGS).
- (19) BGV A1: Unfallverhütungsvorschrift. Grundsätze der Prävention. Stand: 1. Januar 2004. <http://www.bgw-online.de>
- (20) TRGS 905: Verzeichnis krebserregender, erbgutverändernder und fortpflanzungsgefährdender Stoffe. Stand: Mai 2008. <http://www.baua.de> (Rubrik: Themen von A-Z/Gefahrstoffe/TRGS).
- (21) Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) (Hrsg.): Gefahrstoffrechtliche Kennzeichnung von antineoplastisch wirksamen Arzneistoffen (ATC Code L01 und L02). <http://www.bgw-online.de>
- (22) Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) (Hrsg.): Baustein 508 zur Gefährdungsbeurteilung für Gefahrstoffe. Vorbereitung und Applikation von Arzneimitteln mit krebserzeugenden, erbgutverändernden, fruchtschädigenden und Fruchtbarkeitsschädigenden Eigenschaften durch pflegendes oder ärztliches Personal. <http://www.bgw-online.de>
- (23) Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA): Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes. Stand: Januar 2002 <http://laga-online.de/> (Rubrik: Publikationen/Mitteilungen)
- (24) Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen. <http://www.abda.de> (Rubrik Die Apotheke/Arbeitsschutz)
- (25) Kramer, A., Assasian, O. (Hrsg.): Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung. Thieme-Verlag, Stuttgart 2008.
- (26) Baumann, L., Maurer, J.: Retrospektive Revalidierung. Krankenhauspharmazie. 24. Jhg. (2003) S. 471ff.
- (27) Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) vom 18. Dezember 2008.

VII Arbeitshilfen

FORMBLATT

Prüfprotokoll für nicht in der Apotheke hergestellte Fertigarzneimittel und apothekenpflichtige Medizinprodukte gemäß § 12 ApBetrO