

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Aseptische Herstellung und Prüfung applikations- fertiger Parenteralia

Stand der Revision: 13.11.2019

Der Kommentar dient der Information und als Empfehlung und ergänzt die Leitlinie zur Qualitätssicherung „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsverzeichnis

1	Prüfung der Verordnung auf Plausibilität	4
2	Ausgangsstoffe, Hilfsmittel und Primärpackmittel	5
2.1	Ausgangsstoffe	5
2.2	Hilfsmittel zur Herstellung und Anwendung	5
2.3	Primärpackmittel	6
3	Vorbereitung der Herstellung	6
3.1	Herstellungsanweisung	6
3.2	Elektronische Herstellungsprogramme	7
3.3	Hygienemaßnahmen	7
3.4	Arbeitsschutzmaßnahmen	8
4.	Herstellung	9
4.1	Herstellungsprotokoll	9
4.2	Inprozesskontrollen	10
4.3	Haltbarkeit	10
4.4	Kennzeichnung	10
4.5	Verwendung von Anbrüchen	11
5	Prüfung und Freigabe	11
5.1	Prüfung der applikationsfertigen Zubereitung	11
5.2	Freigabe der applikationsfertigen Zubereitung	12
6	Verpackung, Lagerung und Transport	12
7	Wiederverwendung	13
8	Selbstinspektion	13
9	Literaturverzeichnis	13
10	Weiterführende Literatur	16
11	Arbeitshilfen	17
ANHANG 1	Räume und Hilfsmittel	19
	Raumqualität	20
	Nachweis der Raumqualität	20
	Sicherheitswerkbänke, Isolatoren	22
ANHANG 2	Personal	23
	Qualifikation	23
ANHANG 3	Risikoeinstufung	24
	Risikogruppe 1 (niedriges Risiko):	24

Risikogruppe 2 (mittleres Risiko):.....	24
Risikogruppe 3 (hohes Risiko):	25
ANHANG 4 Hygiene	26
Bereichs-/Reinraumkleidung.....	27
Reinigung und Desinfektion.....	28
ANHANG 5 Arbeitsschutzmaßnahmen bei der Herstellung von Parenteralia mit gefährlichen Eigenschaften.....	30
Gefahrstoffverzeichnis	30
Gefährdungsbeurteilung.....	30
Technische Schutzmaßnahmen.....	31
Persönliche Schutzmaßnahmen	32
Betriebsanweisung	34
Beschäftigungsbeschränkungen	34
Unterweisungen	35
Arbeitsmedizinische Untersuchungen.....	35
Expositionsverzeichnis.....	36
Verhalten bei Unfällen.....	36
ANHANG 6 Qualifizierung, Validierung, Monitoring	37
Qualifizierung	37
Validierung	37
Monitoring.....	38
ANHANG 7 Entsorgung der Abfälle	41
Reste mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B, z. B. Zytostatikareste.....	41
Gering kontaminierte Abfälle.....	41
Reste von Fertigarzneimitteln ohne CMR-Eigenschaften.....	42
Arbeitskleidung	42
Anderer Abfall	42

1 Prüfung der Verordnung auf Plausibilität

Die Plausibilität der ärztlichen Verordnung muss überprüft werden. Es ist vorteilhaft, wenn die Gesamtmedikation des Patienten bekannt ist. Für die Zytostatikaherstellung muss das therapeutische Konzept 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). Zusätzlich zur Verschreibung/Anforderung empfiehlt sich die Verwendung eines ausführlichen standardisierten Anforderungsbogens.

Bei der Prüfung auf Plausibilität gemäß § 7 Abs. 1b in Verbindung mit § 35 Abs. 6 ApBetrO ist insbesondere zu berücksichtigen:

- Name, Vorname des Patienten
- Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten
- Indikation
- Körpergewicht, Körpergröße und ggf. Körperoberfläche des Patienten
- Laborwerte zur Beurteilung der Leber- und Nierenwerte (zur Dosisanpassung)
- Name und Zusammensetzung des gesamten Therapieschemas bei Zytostatika
- Gesamtmedikation des Patienten, wenn bekannt
- Interaktionen
- Verordnete Arzneimittel bzw. Wirkstoffe (Art und Menge)*
- Regeldosierung und daraus resultierende individuelle Dosis (Prüfung der Berechnung durch eine zweite Person)
- Angaben zur Trägerlösung (Art und Menge)
- Applikationsart, -zeitpunkt und -dauer (Bolus, Kurzinfusion oder Infusion), Applikationssystem
- Behandlungszeitraum
- Korrekturfaktor für die angezeigte Dosisreduktion
- Kompatibilität der verwendeten Ausgangsstoffe und Primärpackmittel/des Applikationssystems
- Stabilität der Lösung
- Haltbarkeit der Lösung (physikalisch-chemisch, mikrobiologisch)

*in der Regel Fertigarzneimittel

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

Bei Bedenken und/oder Unklarheiten muss Rücksprache mit dem verordnenden Arzt gehalten werden, um eine Entscheidung herbeizuführen. Dabei sind dem Arzt vorbereitete Lösungsvorschläge zu unterbreiten. Besteht der Arzt auf seiner Verordnung, hat der Apotheker die Herstellung in den Fällen abzulehnen, in denen es sich bei dem Rezepturarzneimittel um ein bedenkliches Arzneimittel gemäß § 5 AMG handelt oder die Qualität des Rezepturarzneimittels gemäß § 8 AMG erheblich gemindert ist, z. B. aufgrund von Instabilitäten oder Inkompatibilitäten. Es empfiehlt sich, die Rücksprache mit dem Arzt zu dokumentieren.

Die Durchführung der Plausibilitätsprüfung ist gemäß § 7 Abs. 1b ApBetrO zu dokumentieren, und vom prüfenden Apotheker mit Angabe des Datums zu unterschreiben [39, 41].

2 Ausgangsstoffe, Hilfsmittel und Primärpackmittel

Es gelten die Leitlinien zur Qualitätssicherung:

„Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“ [17]

„Prüfung und Lagerung der Fertigarzneimittel und apothekenpflichtigen Medizinprodukte“ [16]

2.1 Ausgangsstoffe

Als Ausgangsstoffe sind ausschließlich für die parenterale Anwendung vorgesehene sterile Fertigarzneimittel (arzneistoffhaltige und Infusionsträgerlösungen) und Medizinprodukte, wie z. B. Gelatinemikrosphären zur Chemoembolisation, zu verwenden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist. Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneistoffen und Trägerlösung ist zu prüfen [36, 43]. 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.

Die verwendeten Fertigarzneimittel müssen regelmäßig bei der Prüfung gemäß § 12 ApBetrO berücksichtigt werden [39, 41]. Das Ergebnis der Prüfung wird dokumentiert. Hinsichtlich der Gestaltung des Prüfprotokolls wird exemplarisch auf das Formblatt (siehe Kapitel 10 „Arbeits-hilfen“) hingewiesen.

Es ist sicherzustellen, dass die verwendeten Fertigarzneimittel durch Scannen des Data Matrix Codes verifiziert worden sind und dass darüber hinaus der Originalitätsverschluss unversehrt ist.

Vor der Verwendung ist eine Sichtprüfung der Fertigarzneimittel vorzunehmen und zu dokumentieren. Sie umfasst mindestens:

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

2.2 Hilfsmittel zur Herstellung und Anwendung

Bei der aseptischen Herstellung werden ausschließlich sterile Einwegartikel verwendet, die für die Herstellung der Parenteralia unter Berücksichtigung mikrobiologischer Qualitätsaspekte und hinsichtlich des erforderlichen Arbeitsschutzes und der Dosiergenauigkeit geeignet sind. Soweit es sich um Medizinprodukte handelt, ist auf Konformität mit dem Medizinproduktegesetz, z.B. CE-Kennzeichnung, zu prüfen. Die Hilfsmittel sind vor der Verwendung einer Sichtprüfung zu unterziehen, um zu gewährleisten, dass sie der geforderten Spezifikation entsprechen.

Vor der Verwendung ist eine Sichtprüfung der sterilen Hilfsmittel (Medizinprodukte) vorzunehmen und zu dokumentieren. Sie umfasst mindestens:

- Unversehrtheit der sterilen Umverpackung
- Unversehrtheit der Primärbehältnisse
- Haltbarkeitsdatum

2.3 Primärpackmittel

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 [39, 41].

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.
- Zum Schutz gegen Bruch sollten Primärpackmittel aus Kunststoff verwendet werden, sofern nicht Inkompatibilitäten zwischen den Rezepturbestandteilen und dem Kunststoff auftreten.
- Die pharmazeutische Qualität leerer Behältnisse muss durch ein Prüfzertifikat des Herstellers belegt sein. Soweit es sich um Medizinprodukte handelt, ist auf Konformität mit dem Medizinproduktegesetz, z. B. CE-Kennzeichnung, zu prüfen.
- Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel, Trägerlösung und Primärpackmittel ist zu prüfen.

Die Primärpackmittel sind vor der Verwendung einer Sichtprüfung zu unterziehen, um zu gewährleisten, dass sie der geforderten Spezifikation entsprechen.

Vor der Verwendung ist eine Sichtprüfung der sterilen Packmittel (Medizinprodukte) vorzunehmen und zu dokumentieren. Sie umfasst mindestens:

- Unversehrtheit der sterilen Umverpackung
- Unversehrtheit der Primärbehältnisse
- Nichtvorhandensein von Partikeln
- Haltbarkeitsdatum

3 Vorbereitung der Herstellung

3.1 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 [39, 41]. Dabei sollte nach einem einheitlichen Raster verfahren werden.

Inhalte der allgemeinen Herstellungsanweisung:

- Geltungsbereich
- Festlegung der Zuständigkeiten
- INN-Name des Wirkstoffes/der Wirkstoffe
- Bezeichnung des/der verwendeten Fertigarzneimittel/s
- Lagerort und Lagervorschriften des/der Fertigarzneimittel/s
- Verfahren bei der Zubereitung der Stammlösung
- Lagervorschriften für die Stammlösung/en einschließlich Angaben zur Stabilität (Angabe der Quelle)
- Herstellungstechnik und Ausrüstungsgegenstände
- Primären Verpackungsmaterialien
- Art und Bezeichnung der zu verwendenden Trägerlösung, Applikationssystem
- Verfahren bei der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung
- Inprozesskontrollen
- Angaben zur Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung (physikalisch-chemische und mikrobiologische Stabilität berücksichtigen; Angaben der Quelle)
- Endprüfung inkl. Dichtigkeitsprüfung
- Art der Verpackung
- Kennzeichnung (Musteretikett)
- Freigabeproofung und Dokumentation

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 validierte elektronische Verfahren vorsehen [39, 41].

3.2 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. Nach flächendeckender Anbindung der Apotheken an die Telematikinfrastruktur sollte die Software die elektronische Signatur mit dem elektronischen Heilberufsausweis ermöglichen.

3.3 Hygienemaßnahmen

Während der Herstellung darf nur die unbedingt notwendige Zahl von Mitarbeitern im Herstellungsraum anwesend sein. Weiterhin darf die Anzahl der Personen in dem Herstellungsraum in keinem Fall die Zahl überschreiten, für die der Raum qualifiziert wurde. 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 [39, 41]. Die erforderlichen Hygienemaßnahmen für Personal und Betriebsräume müssen schriftlich in Hygieneplänen festgelegt und die Durchführung dokumentiert werden.

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“ [15]

Näheres zur Hygiene in Reinräumen siehe Anhang 4.

Die erforderlichen Hygienemaßnahmen bei der aseptischen Herstellung sind festzulegen

Die Oberflächen unsteriler Gegenstände sollen vor Einbringen in die Sicherheitswerkbanken/Isolatoren mit einem geeigneten Desinfektionsmittel desinfiziert werden [45]. Unter der Sicherheitswerkbank/dem Isolator 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), sporenfrei und steril, oder VAH-gelistete Oberflächendesinfektionsmittel [45]. Es muss sichergestellt sein, dass das Desinfektionsmittel nicht in das Füllgut migriert.

3.4 Arbeitsschutzmaßnahmen

Bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen in der Apotheke sind das Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG), die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), die Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) sowie die Betriebssicherheitsverordnung (BetrSichV) zu beachten. Für die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia gilt darüber hinaus die TRGS 525 „Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung“ [12]. Gefahrstoffe im Sinne dieser TRGS sind auch Arzneistoffe und Arzneimittel, die im Hinblick auf die vorgesehene Tätigkeit gefährliche Eigenschaften entsprechend § 3 GefStoffV aufweisen.

Der Arbeitgeber ist verpflichtet, ein Verzeichnis aller als Gefahrstoffe erkannten Stoffe, Gemische oder Erzeugnisse zu führen. Dazu gehören auch Arzneistoffe, Arzneimittel, Antiseptika.

Es gelten:

Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen [14]

Darüber hinaus empfehlenswert sind:

- BGW-Themenheft „Zytostatika im Gesundheitsdienst“ [9]
- Baustein 509 zur Gefährdungsbeurteilung der BGW für die Vorbereitung und Applikation der Zytostatika [7]

Arbeitsgeräte, wie z. B. Abfüllgeräte, Rolliergeräte, Einschweißgeräte, Compounder, dürfen nur bestimmungsgemäß verwendet und müssen fachgerecht bedient werden, um potenzielle Gefahren, z. B. durch elektrischen Strom, rotierende Maschinen, zu minimieren. Die Bedienungsanleitungen der Geräte sollen griffbereit aufbewahrt werden. Es empfiehlt sich zusätzlich eine Geräteliste zu führen, aus der die durchzuführenden Wartungsmaßnahmen und -intervalle hervorgehen.

Näheres zum Arbeitsschutz bei der Herstellung von Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B siehe Anhang 5.

4. Herstellung

Während der Herstellung ist das „4-Augen-Prinzip“ zu berücksichtigen, insbesondere zur Kontrolle der volumetrischen Dosierung und um Verwechslungen zu vermeiden. Das richtige Verhalten im Reinraum ist zu beachten. Bei der Festlegung der Herstellungstechnik muss sichergestellt sein, dass sowohl die pharmazeutische Qualität der Zubereitung als auch der Arbeitsschutz gewährleistet sind.

4.1 Herstellungsprotokoll

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

Die Dokumentation umfasst mindestens:

- Name, Vorname des Patienten und Name des verschreibenden Arztes bzw. eine auf die Kopie der Rezepturverordnung/des Anforderungsbogens Bezug nehmende Herstellungsnummer
- Geburtsdatum des Patienten
- Geschlecht
- Therapieplan
- Körpergewicht, -größe, -oberfläche
- Ergebnis der Plausibilitätsprüfung
- Bezeichnung des hergestellten Arzneimittels
- die 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)
- 4-Augen-Prinzip, ggf. Wägeprotokoll
- Ergebnisse der Inprozesskontrollen
- Apothekeninterne Herstellungsnummer
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Lagerungshinweise
- Verwendbarkeitsdatum bzw. –zeitraum
- Ergebnisse der Endkontrolle
- Name der herstellenden pharmazeutischen Mitarbeiter (4-Augen-Prinzip)

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 [39, 41].

4.2 Inprozesskontrollen

Während oder direkt nach der Herstellung der applikationsfertigen Zubereitung sind geeignete Inprozesskontrollen durchzuführen.

Beispiele für Inprozesskontrollen:

Visuelle Prüfung auf

- Aussehen
- Farbe
- Klarheit
- Abwesenheit sichtbarer Partikel
- Phasentrennung
- Trübung
- Verklumpung, Ausfällungen
- Dichtigkeit des Primärbehältnisses

Werden Mängel festgestellt, ist der diensthabende Apotheker hinzuzuziehen.

4.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsfrist der applikationsfertigen Zubereitungen richtet sich bei Fertigarzneimitteln nach der Fachinformation des Herstellers. Davon abweichende Festlegungen zur physikalischen und mikrobiologischen Haltbarkeit sind durch valide Daten zu belegen. Die Festlegung der Haltbarkeitsfristen liegt in der Verantwortung des Apothekers.

4.4 Kennzeichnung

Die hergestellten Produkte müssen vor der Abgabe in gut lesbarer und dauerhafter Schrift unter Berücksichtigung von § 14 ApBetrO gekennzeichnet werden [39, 41]. Die erforderlichen Angaben werden auf Etiketten gedruckt, die dauerhaft auf die Primärpackmittel aufgebracht werden.

Kennzeichnung der Arzneimittel:

- Name und Anschrift der herstellenden Apotheke
- Ggf. Name und Anschrift der abgebenden Apotheke
- Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten
- Ggf. Name der anfordernden Praxis bzw. Krankenhausstation
- Bezeichnung des Fertigarzneimittels
- Die wirksamen Bestandteile nach Art und Menge, ggf. Antioxidanzien, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe
- Charge des Fertigarzneimittels

- Name des pharmazeutischen Unternehmers 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
- Verwendbarkeitsfrist mit dem Hinweis „verwendbar bis“
- Sonstige qualitätssichernde Hinweise, z. B. zum Transport (Kühlkette, Lichtschutz)
- Hinweise auf besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung oder für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um die Gefahr für die Umwelt zu vermeiden
- Herstellungsnummer der Dokumentation (zur einwandfreien Identifizierung)

Im Falle sehr kleiner Primärverpackungen, z. B. Spritzen, empfiehlt es sich, mindestens die im Kasten aufgeführten Angaben zu machen. Das vollständige Etikett ist auf die Sekundärverpackung aufzukleben.

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

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

Die Sekundärverpackung sollte, sofern erforderlich, auch Lichtschutz gewährleisten.

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.

4.5 Verwendung von Anbrüchen

Sollen Anbrüche weiterverwendet werden, ist eine Risikobeurteilung durchzuführen und zu dokumentieren. Die Haltbarkeit nach Anbruch muss schriftlich mit Angabe der Quelle festgelegt werden. Das festgelegte Verfahren muss validiert sein (siehe Anhang 6).

5 Prüfung und Freigabe

5.1 Prüfung der applikationsfertigen Zubereitung

Bei der rezepturmäßigen Zubereitung kann von der Prüfung des Endproduktes abgesehen werden, sofern die Qualität durch das Herstellungsverfahren, die organoleptische Prüfung und

durch die Ergebnisse der Inprozessprüfungen gewährleistet ist (§ 7 Abs. 2 ApBetrO). Gleichwohl sind bestimmte Sachverhalte zu überprüfen .

Inbesondere 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
- Überprüfung der Berechnungen durch eine zweite Person, wenn kein qualifiziertes elektronisches Verfahren angewendet wird
- 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
- Prüfung auf Unversehrtheit des Behältnisses
- Sichtprüfung des Arzneimittels, z. B. Farbe, Klarheit, Abwesenheit sichtbarer Partikel, Phasentrennung, Verklumpung
- Lagerbedingungen

Die Ergebnisse der Prüfung der applikationsfertigen Zubereitung sind zu dokumentieren, z. B. auf dem Herstellungsprotokoll.

5.2 Freigabe der applikationsfertigen Zubereitung

Auf Grundlage der Inprozesskontrollen, der Herstellungs- und Prüfdokumentation, nach sensorischer Prüfung und nach Prüfung der Kennzeichnung und ggf. erforderlicher Applikationshilfen wird die applikationsfertige Zubereitung vom Apotheker freigegeben. Der Apotheker muss bestätigen, dass das Arzneimittel den Anforderungen gemäß § 7 ApBetrO entspricht [39, 41]. Die Freigabe ist mit Datum, Namen und Unterschrift des verantwortlichen Apothekers zu dokumentieren, z. B. auf dem Herstellungsprotokoll.

6 Verpackung, Lagerung und Transport

Applikationsfertige Parenteralia sollten einzeln flüssigkeitsdicht verpackt werden. Die Angaben auf dem Etikett müssen deutlich lesbar sein. Es empfiehlt sich, applikationsfertige Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B zusätzlich in Folien einzuschweißen.

Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B sind getrennt von anderen Arzneimitteln zu lagern und zu transportieren [12].

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. Zur Lagerung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B, z. B. im Kühlschrank,

sollen flüssigkeitsundurchlässige Unterlagen oder herausnehmbare Auffangwannen verwendet werden, die bei unbeabsichtigtem Substanzaustritt leicht gereinigt werden können.

Zum Transport der einzeln und flüssigkeitsdicht verpackten Zubereitungen applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B müssen bruchsichere, flüssigkeitsdichte und geschlossene Behältnisse benutzt werden. Es empfiehlt sich, das Transportbehältnis mit ausreichend saugfähigem Material auszukleiden, um evtl. austretende Flüssigkeit zu binden [12]. Der Transport darf nur durch unterwiesene Personen erfolgen. Die Unterweisung beinhaltet insbesondere Informationen über die Art und Eigenschaften des zu befördernden Gutes, richtiges Verhalten bei Unfällen und Leckagen und notwendige Maßnahmen bei Unfällen. Außerdem empfiehlt es sich, dem Fahrer schriftliche Hinweise an die Hand zu geben [9]. Für die Kennzeichnung des Transportbehältnisses wird idealerweise ein Zytostatika-Aufkleber verwendet, der deutliche Hinweise zum sorgfältigen Umgang mit hochwirksamen Arzneimitteln und eindeutige Verhaltensregeln bei Bruch und Austritt gibt.

Kennzeichnung der Transportbehältnisse:

- Name und Adresse des Patienten oder der Praxis bzw. Krankenhausstation oder auftraggebende Apotheke
- Telefonnummer einer Ansprechperson für den Fall eines Zwischenfalls oder der Freisetzung von CMR-Stoffen
- Beschriftung: „Zytostatika“ und ggf. „Öffnen nur durch Fachpersonal“
- Ggf. Etikett: „Kühlschrankware“
- Ggf. Etikett „Vorsicht Glas“ sowie eine Anweisung für den Fall eines Bruchs

Bei Straßentransporten von zytostatikahaltigen Arzneimitteln muss beim Verladen auf eine korrekte Ladungssicherung geachtet werden.

7 Wiederverwendung

Die Umarbeitung einer bereits hergestellten Zubereitung zur parenteralen Anwendung für einen anderen Patienten ist aus rechtlichen Gründen nicht zulässig. Näheres ist mit der zuständigen Überwachungsbehörde zu klären [3].

8 Selbstinspektion

Durch die Selbstinspektion sollte der Arbeitsbereich (Räume, Ausstattung, Personal, Validierung usw.) zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia regelmäßig überprüft werden [29].

9 Literaturverzeichnis

- [1] ADKA Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. Zytostatika-Transportverpackungen. Empfehlungen zur eindeutigen Kennzeichnung. Poster.
- [2] ADKA Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. 2012. *Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia*.
- [3] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands. 2018. Vom Abholfach über TCM-Granulate bis zur Zytostatikaherstellung. *Pharm. Ztg.* 163, 41, 76–77.

- [5] Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AATB), Ed. 2014. *Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) - Fragen und Antworten zu § 35 ApBetrO.*
- [6] Baumann, L. and Maurer, J. 2003. Retrospektive Revalidierung. *Krankenhauspharmazie* 24, 241–249.
- [7] Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege. *Baustein 509 "Vorbereitung und Applikation von Arzneimitteln mit krebserzeugenden, erbgutverändernden, fruchtschädigenden und fruchtbarkeitsgefährdenden (CMR) Eigenschaften durch pflegendes oder ärztliches Personal".*
- [8] Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege. 2018. *Gefahrstoffrechtliche Kennzeichnung von Arzneistoffen in der Tumorthapie.*
- [9] Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege. 2018. *Zytostatika im Gesundheitsdienst - Informationen zur sicheren Handhabung/BGW 09-19-042/M620, Hamburg.*
- [10] Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Abfall. 2015. *Mitteilung der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA) 18 Vollzugshilfe zur Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes.*
- [11] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. *TRGS 410 Expositionsverzeichnis bei Gefährdung gegenüber krebserzeugenden oder keimzellmutagenen Gefahrstoffen der Kategorien 1A oder 1B.*
- [12] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. *TRGS 525 Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung.*
- [13] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. *TRGS 905 Verzeichnis krebserzeugender, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe.*
- [14] Bundesapothekerkammer. *Empfehlungen der BAK zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen.*
- [15] Bundesapothekerkammer. *Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Hygienemanagement.*
- [16] Bundesapothekerkammer. *Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Prüfung und Lagerung der Fertigarzneimittel und apothekenpflichtigen Medizinprodukte.*
- [17] Bundesapothekerkammer. *Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel.*
- [18] *Datenbank des C&L-Verzeichnisses.* European Chemicals Agency (ECHA).
- [19] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN 12980:2017-05 Laboreinrichtungen - Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und sonstige CMR-Arzneimittel.* Beuth Verlag GmbH.
- [20] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN 149:2009-08 Atemschutzgeräte - Filtrierende Halbmasken zum Schutz gegen Partikeln - Anforderungen, Prüfung, Kennzeichnung; Deutsche Fassung EN 149:2001+A1:2009.* Beuth Verlag GmbH.
- [21] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN 16523-1:2018-12 Bestimmung des Widerstands von Materialien gegen die Permeation von Chemikalien - Teil 1: Permeation durch potentiell gefährliche flüssige Chemikalien unter Dauerkontakt; Deutsche Fassung EN 16523-1:2015+A1:2018.* Beuth Verlag GmbH.

- [22] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN 374-3:2003-12 Schutzhandschuhe gegen Chemikalien und Mikroorganismen - Teil 3: Bestimmung des Widerstandes gegen Permeation von Chemikalien; Deutsche Fassung EN 374-3:2003*. Beuth Verlag GmbH.
- [23] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN 455-1:2001-01 Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch - Teil 1: Anforderungen und Prüfung auf Dichtheit; Deutsche Fassung EN 455-1:2000*. Beuth Verlag GmbH.
- [24] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN ISO 14644-1:2016-06 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration*. Beuth Verlag GmbH.
- [25] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN ISO 14644-2:2016-05 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bezüglich Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-2:2015); Deutsche Fassung EN ISO 14644-2:2015*. Beuth Verlag GmbH.
- [26] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN ISO 14644-3:2006-03 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 3: Prüfverfahren*. Beuth Verlag GmbH.
- [27] Deutsche Institut für Normung e.V. *DIN EN ISO 14644-5:2005-03 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 5: Betrieb (ISO 14644-5:2004)*. Beuth Verlag GmbH.
- [28] Deutsche Institut für Normung e.V. *ISO 21501-4:2018-05 Bestimmung der Partikelgrößenverteilung - Partikelmessung durch Lichtstreuung an Einzelpartikeln - Teil 4: Luft-Streulichtpartikelzähler für Reinräume*. Beuth Verlag GmbH.
- [29] Diedrich, R. 2016. *Selbstinspektion in Apotheken. Fragebogen zur Eigenrevision*. Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, s.l.
- [30] Dt. Gesetzliche Unfallversicherung. 2011. *DGUV Regel 112-190 Benutzung von Atemschutzgeräten*.
- [31] European Commission. 2008. *EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products"*.
- [32] European Commission. 2008. *EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines Annex 15 "Qualification and validation"*.
- [33] European Directorate for the Quality of Medicines. 2019. *Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use*.
- [34] European Parliament, European Commission. 2008. *Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (CLP-Verordnung)*.
- [35] Klein, M., Hinrichs, T., Wörl, R., and Krämer, I. 2016. Novellierung der DIN 12980 für Sicherheitswerkbänke und Isolatoren in der Zytostatikazubereitung. Gibt es Neuerungen für den Apothekenbetrieb. *Krankenhauspharmazie* 37, 4, 128–137.
- [36] Krämer, J. 2000. Stabilität applikationsfertiger Zytostatikazubereitungen. In *PZ Prisma. Themenband 1 Zytostatika*, 39–46.
- [37] Lücker, V., Baumann, H. G., and Schorn, G. 1995. *Medizinprodukte-Recht. Recht - Materialien - Kommentar*. Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart.
- [38] Maik, G. and Hinrichs, T. 2010. Persönliche Schutzausrüstung – eine elementare Barriere zum Schutz der Gesundheit beim Umgang mit CMR-Arzneimitteln. Teil 1: Rechtliche Grundlagen und Schutzhandschuhe. *Onkologische Pharmazie* 12, 3, 10–16.

- [39] Pfeil, D., Pieck, J., and Blume, H., Eds. 2017. *Apothekenbetriebsordnung. Kommentar mit Textsammlung*. Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn.
- [40] Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme. 2014. *PE 010-4 PIC/S - Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*.
- [41] Rotta, C. and Cyran, W., Eds. 2012. *Apothekenbetriebsordnung. Kommentar*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- [42] Stapel, U. 2018. *Betriebsanweisungen und Gefährdungsbeurteilung. Arbeitsschutz in Apotheken bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen*. Govi (Imprint) in der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn.
- [43] Trissel, L. A. 2011. *Handbook on injectable drugs*. American Soc. of Health-System Pharmacists, Bethesda, Md.
- [44] 2018-2019. *USP 42, NF 37. The United States Pharmacopeia, the National Formulary*. <797> Pharmaceutical compounding - sterile preparations. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD.
- [45] Verbund für Angewandte Hygiene e. V. *VAH-Liste der Desinfektionsmittel*.
- [46] Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland, Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV), 2008.

10 Weiterführende Literatur

- [47] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung - AMWHV).
- [48] 2. Europäisches Arzneibuch 9.0 - 9.1: Amtliche deutsche Ausgabe. 1. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2018.
- [49] Bundesapothekerkammer. Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe [Stand: 14.03.2019]. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/themen/apotheke/qualitaetssicherung0/leitlinien/leitlinien0/>.
- [50] Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege. Hilfe zur arbeitsplatz- und tätigkeitsbezogenen Expositionsbeurteilung [Stand: 13.03.2019]. Verfügbar unter: https://www.bgw-online.de/DE/Arbeitssicherheit-Gesundheitsschutz/Gefaehrdungsbeurteilung/Gefahrstoffe/Expositionsdatenbank/Expositionsdatenbank_node.html.
- [51] TRGS 510 Lagerung von Gefahrstoffen in ortsbeweglichen Behältern [Stand: 19.03.2019]. Verfügbar unter: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-510.html>.
- [52] TRGS 555 Betriebsanweisung und Information der Beschäftigten [Stand: 13.03.2019]. Verfügbar unter: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-555.html>.
- [53] Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. ADKA-Leitlinie Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia [Stand: 14.03.2019]. Verfügbar unter: <https://www.krankenhauspharmazie.de/adka/adka-leitlinien.html>.

- [54] Deutsche Institut für Normung e.V. (DIN). DIN EN 374-2:2015-03 Schutzhandschuhe gegen gefährliche Chemikalien und Mikroorganismen - Teil 2: Bestimmung des Widerstandes gegen Penetration; Deutsche Fassung EN 374-2:2014: Beuth Verlag GmbH.
- [55] Deutsche Institut für Normung e.V. (DIN). DIN EN ISO 14644-4:2003-06 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme (ISO 14644-4:2001): Beuth Verlag GmbH.
- [56] Deutsche Institut für Normung e.V. (DIN). DIN EN ISO 374-1:2018-10 Schutzhandschuhe gegen gefährliche Chemikalien und Mikroorganismen - Teil 1: Terminologie und Leistungsanforderungen für chemische Risiken (ISO 374-1:2016 + Amd. 1:2018); Deutsche Fassung EN ISO 374-1:2016 + A1:2018: Beuth Verlag GmbH.
- [57] Dt. Gesellschaft für Onkologische Pharmazie, Hrsg. Qualitätsstandard für den pharmazeutisch Onkologischen Service (QuapoS); 2014.
- [58] DGUV Vorschrift Grundsätze der Prävention; 2009 [Stand: 13.03.2019]. Verfügbar unter: https://publikationen.dguv.de/dguv/udt_dguv_main.aspx?FDOCUID=24132.
- [59] Jahangiri H, Norouzi A, Mobaraki A. Jahangiri's Handbook on Injectable intravenous Drugs: LAP Lambert Academic Publishing; 2018.
- [60] Kramer A, Assasian O. Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2008.
- [61] Schorn G. MPG: Medizinproduktegesetz ; Einführung in das europäische und deutsche Medizinprodukterecht und in angrenzende Rechtsbereiche ; Rechtstexte des Medizinproduktegesetzes mit Anmerkungen zur Anwendung der Verordnungen und des Akkreditierungsstellengesetzes ; EG-Richtlinien und EG-Verordnungen sowie weitere wichtige Informationen sowie Anwendungs- und Entscheidungshilfen ; [vom 2. August 1994, in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002, zuletzt geändert durch Artikel 1, 6 und 7 des Gesetzes vom 29. Juli 2009. 4. Aufl., Stand: August 2009. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2009.
- [62] Schulz A. Hörath gefährliche Stoffe und Gemische: Gesetzes- und Gefahrstoffkunde, Sachkundeprüfung nach Chemikalien-Verbotsverordnung: mit 93 Abbildungen und 84 Tabellen und farbigen Gefahrstoffpiktogrammen: mit CD-ROM Gefahrstoffrecht: Verordnungen und Gesetze (Chemikalien, Biozide, Pflanzenschutz). 8., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016.
- [63] Thiesen J, Krämer I. Die STABIL-Liste©: Physikalisch-chemische Stabilität, Kompatibilität und Inkompatibilität parenteral applizierbarer Zytostatika, Virustatika und Supportivtherapeutika. Bergisch Gladbach: ADKA, Bundesverband Dt. Krankenhausapotheker e. V.; 2017.

11 Arbeitshilfen

FORMBLÄTTER

- Prüfprotokoll für Fertigarzneimittel
- Prüfprotokoll für apothekenpflichtige Medizinprodukte

CHECKLISTEN

- Prüfkriterien für Fertigarzneimittel

■ **Prüfkriterien für apothekenpflichtige Medizinprodukte**

ANHANG 1 Räume und Hilfsmittel

Die aseptische Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung, wie Zytostatika-zubereitungen, erfordert besondere infrastruktureller Voraussetzungen. Deren Schaffung sowie wesentliche Änderungen in der Ausstattung und Nutzung 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 gemäß Arzneibuch - nur für diese Zwecke genutzt werden darf [39, 41].

Reinräume müssen so beschaffen sein, dass die festgelegte Reinraumklasse eingehalten wird. Die Anforderungen an den Reinraum sollten in einem Raumbuch beschrieben sein. Die Reinraumbereiche inklusive Sicherheitswerkbank/Isolator müssen entsprechend DIN EN ISO 14644-3 [24] bzw. DIN 12980 [17] jährlich gewartet und klassifiziert werden (Partikelzahl, Keimzahl, Luftwechselzahl und Filterintegrität). Nach der Wartung ist die erneute Qualifizierung des Raumes in Ruhe und in Betrieb vorzunehmen.

Anforderungen an den Reinraum, Beispiele:

- Wände, Decken, Fußböden und Arbeitsflächen müssen zur Vermeidung von Partikelablagerungen glatte, porenfreie Oberflächen haben, die frei von Fugen oder Rissen sind. Sie müssen beständig gegen Alterung und Korrosion sein (Rissbildung, Absplittern, Erosion und Abrieb), um beispielsweise das Eindringen von Substanzen, das Anlagern von Keimen und Partikeln und die Abgabe von Partikeln zu verhindern. Sie müssen gut zu reinigen bzw. zu desinfizieren sein und sollten beständig gegen Wirk- und Hilfsstoffe, Reinigungs- und Desinfektionsmittel sein. Darüber hinaus sollten die Oberflächen anti-statisch und geerdet sein.
- Die Übergänge zwischen Decken, Wänden und Böden sollten abgerundet sein, damit die Reinigung einfach und zuverlässig möglich ist.
- Kabel sollten in geschlossenen Kanälen verlegt werden.
- Einbauten, wie Türrahmen und Beleuchtung, sollten flächenbündig und spaltfrei eingebaut werden
- Belüftungsanlagen müssen mit Filtern angemessener Wirksamkeit, z. B. HEPA-Schwebstofffilter (**H**igh **E**fficiency **P**articulair **A**irfilter) , betrieben werden.
- Waschbecken dürfen in kontrollierten Bereichen nicht vorhanden sein. In den Reinraumbereichen C und D sind Abflüsse mit Rückstauklappen oder Verschlüssen zu versehen.

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, Zytostatika-Zubereitung o.ä.) gekennzeichnet werden. Die Räumlichkeiten dürfen nicht von Unbefugten und nicht ohne entsprechende Reinraumkleidung betreten werden. Das Betreten der Räume ist während der Herstellung auf ein Minimum zu reduzieren. Fenster dürfen nur im Notfall geöffnet werden können.

Raumqualität

Die Anforderungen an die Reinheit des Raumes (Zahl der Partikel in der Luft / Mikroorganismen) orientieren sich am EU-GMP-Leitfaden, Annex 1 [31] und § 35 ApBetrO. Alle kritischen Arbeitsschritte müssen in einem Bereich der Reinraumklasse A (Sicherheitswerkbank/Isolator) durchgeführt werden. Für die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B muss eine Sicherheitswerkbank oder ein Isolator nach DIN 12 980 eingesetzt werden [19, 35].

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 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 (siehe Anhang 5).

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 Bereichs-/Reinraumkleidung anzulegen und die hygienische Händedesinfektion vorzunehmen. Im Schleusenbereich darf sich Personal nicht dauerhaft aufhalten, und mit Ausnahme der Bereichs-/Reinraumkleidung dürfen dort keine Materialien gelagert werden.

Getrennte Material- und Personalschleusen sind Stand von Wissenschaft und Technik. Im Einzelfall kann auf der Grundlage einer Risikobewertung davon abgewichen werden, wenn beispielsweise bei geringer Herstellertätigkeit nur wenig Material eingebracht wird [5]. Ausgangsmaterialien dürfen nur ohne Kartonagen in den Herstellungsraum eingeschleust werden. Vor Einbringen in die (Material)schleuse müssen diese desinfiziert und ggf. mit gefilterter Luft überspült werden. Es muss sichergestellt sein, dass die Türen der Schleuse nicht gleichzeitig geöffnet werden können. Durch organisatorische oder bauliche Maßnahmen ist sicherzustellen, dass die Funktion der Sicherheitswerkbank beim Öffnen der Tür zum Arbeitsraum nicht beeinträchtigt wird.

Die Schleuse zum Herstellungsbereich soll im Ruhezustand der Reinraumklasse des Herstellungsraumes entsprechen. Sie soll aktiv belüftet werden. Druckkaskaden und Luftwechselzahl müssen den Räumen angepasst sein [5].

Nachweis der Raumqualität

	Maximal erlaubte Partikelzahl pro m ³ (gleich oder größer als die aufgeführte Größe) nach Annex 1, EU-GMP-Leitfaden [31]			
	Ruhezustand („at rest“)		Betriebszustand („in operation“)	
Reinraumklasse	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
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

Es muss mindestens alle 3 Monate für die Reinraumklassen A, alle 6 Monate für Reinraumklasse B und mindestens einmal jährlich für die Reinraumklassen C und D nachgewiesen werden, dass die maximal erlaubten Partikelzahlen pro m³ Luft nicht überschritten werden. Die Ergebnisse der Partikel-Bestimmungen sind zu dokumentieren. Die DIN EN ISO 14644-1 definiert zum Zweck der Klassifizierung die Messmethode, die Mindestzahl der Sammelpunkte der Probe, die Stichprobengröße auf der Grundlage der größten Partikelgröße, die Anforderungen an die Messtechnik sowie die Art der Auswertung der gesammelten Daten [24].

Der Ruhezustand („at rest“) sollte in Hinsicht auf die angegebenen Partikelgrenzwerte max. 20 Minuten nach Abschluss der Arbeiten und Verlassen des Reinraumes erreicht werden.

Zum Zweck der Einstufung in die Reinraumklasse A ist ein Mindestprobenvolumen von 1 m³ pro Probe zu nehmen.

Die Anzahl der Messpunkte richtet sich nach der Raumgröße (Grundfläche). Die Mindestanzahl von Messpunkten je Fläche wird über eine Tabelle in der DIN EN ISO 14644-1 [24] vorgegeben.

Anzahl Messpunkte im Raum

Fläche in m ²	Mindestanzahl MP	Fläche in m ²	Mindestanzahl MP
1	1	36	9
2	1	52	10
4	2	56	11
6	3	64	12
8	4	68	13
10	5	72	14
24	6	76	15
28	7	104	16
32	8	108	17

Jeder Messpunkt wird einzeln betrachtet. Liegt der Mittelwert eines jeden Messpunktes unter den Grenzwerten, dann erfüllt der vermessene Raum die Anforderungen. Die Messpunkte sind nach einer Risikoanalyse schriftlich festzulegen und in einer Raumskizze zu vermerken. Es ist zu beachten, dass zur Klassifizierung repräsentative Messpunkte und „worst-case“-Szenarien berücksichtigt werden, z. B. Messung an Arbeitsflächen, Laufwegen, im Bereich der Türen und vor der Sicherheitswerkbank.

In den Reinräumen der Klassen A und B sollen (tragbare) Partikelzähler mit kurzen Probenahmerohren eingesetzt werden. Die Schlauchlänge zwischen Messgerät und Punkt der Probenentnahme sollte kürzer als einen Meter sein, damit es keine messtechnischen Verluste bei der Messung von (wenigen) Makropartikeln gibt. Da es in den Reinraumklassen C und D nicht zu einer signifikanten Ablagerung von Partikeln kommt, können in diesen Bereichen auch andere Schlauchlängen angewendet werden.

Zur Messung der Partikel sollen bevorzugt Streulichtpartikelzähler verwendet werden, da diese jeden einzelnen Partikel zählen. Die Kalibriermethode für Streulichtpartikelzähler wird in der ISO 21501-4 beschrieben [28].

Die Erstklassifizierung im Betriebszustand kann während simulierter Arbeitsabläufe oder während eines Media Fills erfolgen, Reklassifizierungen können auch während des normalen Betriebs vorgenommen werden.

Sicherheitswerkbänke, Isolatoren

Die Sicherheitswerkbänke/Isolatoren sind entsprechend den Herstellerangaben 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 [19, 35].

Sicherheitswerkbänke 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.

Vor dem Beginn der Arbeit am Isolator ist eine optische Prüfung der integrierten Handschuhe auf Unversehrtheit durchzuführen. Über die integrierten Handschuhe müssen spezielle Zytostatikahandschuhe für die Herstellung gezogen werden. Diese müssen mindestens alle 30 Minuten gewechselt werden.

Für die physikalische Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Sicherheitswerkbänke und der Raumumgebung empfehlen sich folgende Frequenzen:

- Kontrolle der Druckunterschiede zwischen den Räumen: vor Beginn der Arbeit, in der Regel täglich
- Kontrolle der Druckdifferenzen über HEPA-Filter (Arbeitsplatz): vor Beginn der Arbeit, in der Regel täglich
- Kontrolle der Partikelzahlen: jeweils quartalsmäßig im Betriebszustand, in offenen Systemen während der Herstellung

Für die physikalische Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Isolatoren empfehlen sich folgende Frequenzen:

- Kontrolle der Druckdifferenzen über HEPA-Filter: vor Beginn der Arbeit, in der Regel täglich
- Sicht-Kontrolle der integrierten Isolator-Handschuhe: bei jeder Arbeitssitzung
- Durchführung des Druckhaltetests (mit den integrierten Handschuhen): wöchentlich

Die Reinigung und Desinfektion der Sicherheitswerkbänke/Isolatoren muss nach einem schriftlich festgelegten Plan durchgeführt und auf Wirksamkeit überprüft werden. Die Werkbank sollte nur mit Desinfektionsmitteln behandelt werden, die vom Hersteller empfohlen werden. Näheres zu Desinfektionsmitteln siehe Anhang 4.

ANHANG 2 Personal

Qualifikation

Die aseptische Herstellung darf gemäß § 3 Abs. 1 sowie § 35 Abs. 2 ApBetrO nur von ausreichend geschultem pharmazeutischen Personal durchgeführt werden. Das Personal ist über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt regelmäßig zu unterweisen. Insbesondere der Ersteinweisung der Mitarbeiter vor Tätigkeitsbeginn 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 [39, 41]. Zur Eingangsvalidierung siehe Anhang 6.

Die Qualifikation der Mitarbeiter sollte einmal jährlich durch interne und bei Bedarf externe Schulungen erhalten werden, da sich beispielsweise die Technik weiterentwickelt. Dabei sind die Vorgaben der BGW zu berücksichtigen. Ein Schulungsplan ist zu erstellen und die Schulungsmaßnahmen sind zu dokumentieren. Die Teilnahme an den Schulungen ist von den Mitarbeitern schriftlich zu bestätigen [9].

Mögliche Themen für Schulungen, Unterweisungen:

- Gesetzliche Grundlagen
- 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 und Maßnahmen zur Expositionsvermeidung
- Räumlichkeiten, Ausstattung (Geräte, Hilfsmittel) – mit Funktionsweise, Pflege, Reinigung
- Aseptische Arbeitstechniken
- Ggf. Risikoeinstufung der verschiedenen Zubereitungen
- Mikrobiologische Verfahren
- Hygienevorschriften, Reinigungs- und Desinfektionsverfahren
- Tragen und Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung und Schutzkleidung, Umkleidevorgang für den Sterilbereich mit mikrobiologischer Erfolgskontrolle
- Verhaltensregeln und Maßnahmen bei Betriebsstörungen, Unfällen und Notfällen
- Erste-Hilfe Maßnahmen
- Entsorgung von Resten der Ausgangsstoffe mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B und kontaminierten Materials und Geräten
- Verwendungs- und Beschäftigungsbeschränkungen
- Meldepflichtige Krankheiten
- Arbeitsmedizinische Vorsorge

Fremdpersonal, wie Reinigungspersonal, Transportmitarbeiter und Handwerker, sind vor Aufnahme der Tätigkeit im Reinraum entsprechend zu schulen. Die Schulung muss dokumentiert werden.

ANHANG 3 Risikoeinstufung

Zubereitungen bzw. Herstellungsverfahren können gemäß USP Monographie 797 „Pharmaceutical-Compounding – Sterile Preparations“ [44] bestimmten Risikogruppen zugeordnet werden. Die Risikoeinstufung ist für die verschiedenen Zubereitungen vorzunehmen. Diese Risikoeinstufung ist bei der Auswahl des angewendeten Herstellungsverfahrens zu berücksichtigen und dieses entsprechend zu validieren.

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 Glasparkeln ausgeschlossen werden
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung durch Überführung von nicht mehr als drei Einzelkomponenten in das Endbehältnis

Beispiele:

- 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.

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

Beispiele:

- 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

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

Beispiele:

- 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.

Zur Entscheidung, ob die Rekonstitution eines Arzneimittels zur parenteralen Anwendung in der Apotheke oder im klinischen Bereich stattfinden sollte, steht in der Resolution CM/Res(2016)2¹ [33] eine entsprechende Checkliste zur Verfügung. Anhand verschiedener Kriterien kann das Risiko der Rekonstitution von Arzneimitteln in klinischen Bereichen identifiziert, bewertet und verringert werden.

¹ Bei der CM/Res(2016)2 handelt es sich um eine europäische Empfehlung über die Gute Rekonstitutionspraxis für Arzneimittel zur parenteralen Anwendung in Gesundheitseinrichtungen mit dem Ziel, eine größere Einheitlichkeit im Bereich der öffentlichen Gesundheit innerhalb der EU zu erreichen.

ANHANG 4 Hygiene

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 [39, 41].

Für den Herstellungsbereich müssen insbesondere Festlegungen getroffen werden zu:

- Häufigkeit und Art der Reinigung
- Festlegung zum Personal (hauseigenes Personal, Fremdpersonal)
- Meldung von Erkrankungen, Ausschluss von der Herstellung
- Raucher, dekorative Kosmetik
- Verhalten im Reinraum (Hautkontakt mit den Handschuhen, Niesen)
- 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.:

- Die Bereichs-/Reinraumkleidung richtet sich nach der Reinraumklasse (siehe nächster Kasten)
- Handschuhe
- Für die Personalhygiene ist eine Anweisung zu erstellen, in die die Mitarbeiter einzuweisen sind.
- Die hygienische Händedesinfektion ist vor Betreten des Reinraumes vorzunehmen.
- Die spezielle Bereichskleidung ist gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO täglich zu wechseln.
- Masken und Handschuhe sind mindestens zu jeder Arbeitssitzung zu wechseln.
- Die Handschuhe sind während der Tätigkeit regelmäßig (alle 30 min) zu wechseln [9]

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia

Bereichs-/Reinraumkleidung

Die Bekleidung ist abhängig von der Reinraumklasse [5]:

Klasse	A,B	C	D	Anmerkung
Kleidung	Overall, Ärmel und Hosenbeine in Handschuhe bzw. Stiefel gesteckt	hoher Kragen, geschlossene Bündchen an Handgelenken und Knöcheln	geschlossene Bündchen empfehlenswert	kurze Ärmel sind nicht zulässig
Material	sterilisierbare Kunstfaser oder sterile 1xOveralls	Baumwolle oder Mischgewebe, keine Partikel- und Faserabgabe	Baumwolle oder Mischgewebe, fusselarm	
Außentaschen	nicht zulässig	nicht empfehlenswert	nicht empfehlenswert	
Wechsel der Kleidung	mind. täglich	mind. täglich, wenn A in C, sonst mind. 1 – 2 x wöchentlich	mind. 1 – 2 x wöchentlich	bei Verschmutzung sofort
Kopfhauben	integrierte Kapuze	Vliesgewebe, Wechsel bei jedem neuen Einschleusen	Vliesgewebe, täglicher Wechsel	alle Haare müssen umschlossen sein
Mundschutz/ Bartbinde	permanentes Tragen, mehrfacher Wechsel je Arbeitsperiode	permanentes Tragen, Bartbinde bei Barträgern	permanentes Tragen, Bartbinde bei Barträgern	Wechsel bei Durchfeuchtung
Handschuhe	steril, permanentes Tragen, Wechsel alle 30 min	desinfizierbar, permanentes Tragen, Wechsel je Arbeitsperiode	permanentes Tragen empfehlenswert	bei Produktwechsel und Beschädigung obligat
Schuhwerk	sterile Überziehtiefel	desinfizierbare Produktionsschuhe	Produktionsschuhe	Rutschsicher, aber ohne Profil wegen möglicher Produktverschleppung
Kosmetik	nicht zulässig	nicht empfehlenswert	nicht empfehlenswert	Ausnahme: rein pflegende Kosmetik
Schmuck, Armbanduhr, künstliche Fingernägel/ Wimpern	nicht zulässig	nicht zulässig	nicht zulässig	

Achtung:

Damit die mikrobiologische Sicherheit der Zubereitung auch bei einer Herstellung in Reinraumklasse A in C gewährleistet wird, sind in Reinraumklasse C die gleichen Bekleidungsregeln sinnvoll wie für die Herstellung A in B.

Umkleideräume, die der Reinraumklasse B und C entsprechen, dürfen nicht in Straßenbekleidung betreten werden. Die jeweiligen Bekleidungsregeln gelten auch für das Fremdpersonal.

Reinigung und Desinfektion

Alle Bereiche sind nach schriftlich festgelegten Reinigungs- und Desinfektionsplänen regelmäßig zu reinigen. Die erforderlichen Einwirkzeiten auf Flächen und Packmittel müssen festgelegt sein. Auf Anbrüchen von Desinfektionsmitteln ist das Anbruchdatum zu vermerken. 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), sporenfrei, oder andere VAH-gelistete Oberflächendesinfektionsmittel [45]. Es ist auf die ausreichende Einwirkzeit zu achten. Die Wirksamkeit der Maßnahmen wird über das regelmäßige mikrobiologische Monitoring überprüft.

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. Ein Hygieneplan für den Herstellungsbereich ist schriftlich zu erstellen.

Inhalt des Hygieneplans:

- Geltungsbereich
- Festlegung der Zuständigkeiten
- Personalhygiene
- Raumhygiene (Reinigung und Desinfektion)
- Liste der verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmittel mit Angabe der erforderlichen Konzentrationen, Einwirkzeiten und Reinigungsgeräte
- Reinigungs- und Desinfektionstechniken

Die durchgeführten Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen sind schriftlich zu dokumentieren.

Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“.

Reinigung des Reinraums

Reinräume müssen regelmäßig nach einem überprüften, dokumentierten und freigegebenen Verfahren gereinigt werden. Die Reinigungsmethode muss eine Verschleppung von Verunreinigungen ausschließen. Vor Arbeitsaufnahme muss das mit der Reinigung beauftragte Personal eine geeignete Schulung von Theorie und Praxis durchlaufen. Diese Schulung sollte die Besonderheiten der sterilen Herstellung und die daraus resultierenden Anforderungen für das Reinigungspersonal zum Inhalt haben. Eine Hygieneplan für den Herstellungsbereich ist schriftlich zu erstellen.

Die Wahl der richtigen Reinigungsmittel, Reinigungsgeräte und Reinigungstechnik ist von entscheidender Bedeutung, um die Kontamination mit Keimen und Partikeln zu minimieren. Reinigungs- und Desinfektionsmittel für die Reinigung und Desinfektion der Räume müssen

keimarm, in den Bereichen der Klasse A und B steril und sporenfrei sein. Als Verdünnungsmittel für Reinigungslösungen empfiehlt sich beispielsweise Wasser für Injektionszwecke. Darüber hinaus empfiehlt es sich, regelmäßig sporozide Reinigungsmittel einzusetzen, um die Kontamination durch sporenbildende Mikroorganismen zu reduzieren. Die Reinigungs- und Desinfektionsmittel auf den Arbeitsflächen sollten möglichst keine Rückstände hinterlassen. Dafür ist es erforderlich, dass alle Bestandteile des Reinigungsmittels leicht flüchtig sind, d. h. von der Oberfläche rückstandsfrei verdampfen können. Die Angaben der Hersteller, z. B. über Aufbrauch- und Standfristen und Einwirkzeiten, sind zu beachten.

Alle Materialien, trag- und fahrbaren Geräte dürfen nicht kontaminiert sein und müssen dem Reinheitsgrad des Reinraums angemessen sein [27]. Reinigungswagen, Textilien und Gerätschaften für die Reinigung der Reinraumklassen A und B müssen steril sein oder sind vor jeder Verwendung zu desinfizieren. Textilien, Tücher und sonstige Hilfsmittel zur Aufnahme von Verunreinigungen sollten möglichst keine Fasern abgeben oder selbst zu mikrobieller Kontamination führen [31]. Geeignet sind beispielsweise Gewebe und Vliesmaterialien aus Polyester und Cellulose, eventuell mit zusätzlichen Beschichtungen, Imprägnierungen und/oder versiegelten Kanten. Es empfiehlt sich, reinraumgeeignete Reinigungsgeräte, wie Reinigungswagen/Systemwagen, Eimer und Mopp-Halter aus Edelstahl, zu verwenden.

Die Wirksamkeit der Reinigung ist routinemäßig durch mikrobiologische Oberflächenproben, z. B. Abklatschplatten oder Tupfer, nachzuweisen. Für sterile Alkoholsprays und andere Materialien, die in kontrollierte Bereiche gebracht werden, sollte ein Verfallsdatum für die Verwendung festgelegt werden.

Reinigung der Reinraumkleidung

Für die Reinigung und Dekontamination der Reinraumkleidung (insbesondere für Reinräume Klasse B) ist eine Wäscherei auszuwählen, die dafür zertifiziert ist. Die Kleidung muss nach Gebrauch von Partikeln, Keimen und Produktresten gereinigt werden. Während der Trocknung und Verpackung dürfen keine neuen Partikel auf die Kleidung gelangen. Um eine Kontamination während der Reinigung zu verhindern, muss die Reinraumkleidung in einem Reinraum aufbereitet werden.

ANHANG 5 Arbeitsschutzmaßnahmen bei der Herstellung von Parenteralia mit gefährlichen Eigenschaften

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 [12] auch für Arzneimittel mit gefährlichen Eigenschaften. Bei Zytostatika handelt es sich um gefährliche Arzneistoffe mit CMR-Eigenschaften (CMR = **c**ancerogen, **m**utagen, **r**eproduktionstoxisch). Applikationsfertige Zytostatikallösungen werden jedoch aus Fertigarzneimitteln hergestellt, die dem Arzneimittelgesetz unterliegen. Da für Fertigarzneimittel keine gefahrstoffrechtliche Kennzeichnungspflicht gemäß EU-Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP-Verordnung) [34] besteht, stehen Sicherheitsdatenblätter für die meisten Fertigarzneimittel nicht zur Verfügung. In den entsprechenden Fachinformationen finden sich selten Angaben zu den gefährlichen Eigenschaften der Wirkstoffe. Deshalb ist die Beschaffung von Informationen zur gefahrstoffrechtlichen Einstufung der Arzneistoffe teilweise schwierig.

Möglichkeiten der Informationsbeschaffung

- Sicherheitsdatenblatt des Ausgangsstoffes
- Fachinformation des Fertigarzneimittels
- Datenbank des C&L-Verzeichnisses der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) [18]
- CLP-Verordnung, Anhang VI, Tabelle 3.1 [34]
- TRGS 905 [13]
- BGW-Themenheft „Gefahrstoffrechtliche Kennzeichnung von Arzneistoffen in der Tumorthherapie“ [8]

Das Gefahrstoffverzeichnis muss einmal jährlich überprüft und bei maßgeblichen Veränderungen fortgeschrieben werden. Es muss den Mitarbeitern der Apotheke zugänglich sein.

Gefährdungsbeurteilung

Der Apothekenleiter ist als Arbeitgeber verpflichtet, gemäß § 7 GefStoffV eine Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen vorzunehmen und Schutzmaßnahmen festzulegen, um die Mitarbeiter bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen zu schützen.

Im Rahmen der Zytostatikaherstellung sollten die folgenden Arbeitsbereiche berücksichtigt werden, in denen Tätigkeiten mit Zytostatika vorgenommen werden:

- Wareneingang
- Lagerung
- Herstellung der Zytostatikazubereitungen
- Transport der fertigen Zubereitungen
- Entsorgung

Eine inhalative und dermale Gefährdung für die Mitarbeiter kann durch Kontamination mit Zytostatika entstehen z. B. 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 [42].

Die Gefährdungsbeurteilung ist unabhängig von der Zahl der Beschäftigten vor Aufnahme der Tätigkeit durchzuführen und zu dokumentieren. Gemäß § 6 Abs. 10 GefStoffV ist die Gefährdungsbeurteilung und damit auch die Wirksamkeit der festgelegten Schutzmaßnahmen regelmäßig zu überprüfen und bei Bedarf zu aktualisieren bzw. zusätzliche Maßnahmen festzulegen.

Die Gefährdungsbeurteilung ist umgehend zu aktualisieren aufgrund:

- Einführung neuer Gefahrstoffe in Arbeitsbereiche
- Maßgeblicher Veränderungen der Arbeitsbedingungen (Arbeitsabläufe, Arbeitsgeräte)
- Neuer Informationen, z. B. zur Einstufung von Gefahrstoffen, Arbeitsplatzgrenzwerten
- Der Ergebnisse arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen nach der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) [46]
- Änderungen der rechtlichen Anforderungen, z. B. GefStoffV

Beim Umgang mit brennbaren Flüssigkeiten, z. B. bestimmten Desinfektionsmitteln, besteht potenziell Brand- und Explosionsgefahr. Die zu treffenden Schutzmaßnahmen sind in der Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit brand- und explosionsgefährlichen Stoffen und Gemischen festzulegen.

Technische Schutzmaßnahmen

Sicherheitswerkbank

Aus Gründen des Arbeitsschutzes sollten bei der Herstellung unter der Sicherheitswerkbank insbesondere die folgenden Punkte beachtet werden, um den Austritt von Aerosolen zu vermeiden:

- Anzeige der Kontrollleuchten an der Sicherheitswerkbank beachten
- Die vorderen Luftschlitze in der Sicherheitswerkbank auf keinen Fall abdecken
- Nur so viel Arzneimittel und Materialien wie unbedingt für den Arbeitsgang erforderlich in die Sicherheitswerkbank einbringen; die Gegenstände möglichst in der hinteren Hälfte aufstellen

- Kein schnelles Türöffnen, langsam gehen im Herstellungsraum, keine schnellen Hand-, Arm- und Körperbewegungen vor und in der Sicherheitswerkbank

Isolatoren

Aus Gründen des Arbeitsschutzes sollten bei der Herstellung im Isolator insbesondere die folgenden Punkte beachtet werden:

- Anzeige der Kontrollleuchten am Isolator
- Isolatorhandschuhe unbeschädigt?
- Tragen von zusätzlichen Handschuhen innerhalb der Isolatoreingriffe

Hilfsmittel

Zu den Schutzmaßnahmen für die Mitarbeiter gehört neben der Herstellung in Sicherheitswerkbänken bzw. Isolatoren die Benutzung von Druckentlastungs- und Überleitsystemen, wie z. B. Entnahme-Spikes. Chemo-Spikes mit integrierter Belüftung und hydrophoben, aerosoldichtem BelüftungsfILTER (üblich ist ein Porendurchmesser von 0,2 µm oder kleiner) halten toxische Aerosole zurück und sorgen für einen gleichmäßigen Druckausgleich. Die Verwendung spezieller Überleitsysteme beim Arbeiten in der Werkbank kann zu einer weiteren Reduzierung der Umgebungsbelastung beitragen [37]. Ist die Benutzung eines Überleitsystems mit integriertem Druckausgleich nicht möglich, muss bei der Entnahme der Zytostatiklösung 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 Zytostatiklösung unter Verwendung eines sterilen Tupfers vorsichtig und langsam aus der aufgezogenen Spritze herausgedrückt werden.

Zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen stehen stumpfe Sicherheitskanülen zur Verfügung. Darüber hinaus gibt es bereits nadellose Ventilsysteme, die die Befüllung von Trägerlösungsbeuteln mit dem Wirkstoff über einen Luer-Lock-Anschluss ermöglichen, so dass es nicht mehr zu Verletzungen oder Auslaufen durch nicht wieder richtig verschließbare Membranen kommen kann.

Aufgezogene Spritzen sollten für den Transport am Luer-Lock-Anschluss mit einer aufschraubbaren Kappe sorgfältig verschlossen werden [9].

Zur Vermeidung der Verunreinigung von Arbeitsflächen sind die Arbeiten, einschließlich des Auspackens, nur auf einer saugfähigen und nach unten undurchlässigen Unterlage durchzuführen.

Persönliche Schutzmaßnahmen

Bei der Herstellung der Zytostatikzubereitungen in einer Sicherheitswerkbank ist nach Nr. 5.3 Abs. 1 TRGS 525 hinsichtlich des Arbeitsschutzes folgende persönliche Schutzausrüstung zu tragen und bei Verunreinigung oder Beschädigung sofort zu wechseln [12]:

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia

- Schutzhandschuhe gemäß DIN EN 374-3 und DIN EN 16523-1, ggf. mit Stulpen [21, 22] und
- hochgeschlossener Kittel mit langen Ärmeln und enganliegenden Armbündchen oder Overall

Die persönliche Schutzausrüstung muss in der Gefährdungsbeurteilung festgelegt werden.

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
- Ausreichende Dicke der genannten Materialien ($\geq 0,2$ mm)
- Qualitätsanforderungen der DIN EN 374-3 (Schutzhandschuhe gegen gefährliche Chemikalien und Mikroorganismen [22]) und der europäischen Norm DIN EN 16523-1 (Bestimmung des Widerstandes von Materialien gegen Permeation von Chemikalien [21])
- Die Handschuhe sollten im Fingerbereich eine doppelte Wandstärke haben
- Das Handschuhmaterial sollte eingefärbt sein, um schneller und sicherer Materialfehler, Löcher, Einrisse vor und während des Gebrauchs zu erkennen
- Ggf. zur Verringerung des Restrisikos zwei Paar Handschuhe unterschiedlicher Materialien übereinander tragen, z. B. Latex und Nitril (Double Gloving)
- Abstimmung der Materialien auf die hauptsächlich zum Einsatz kommenden Zytostatika

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, z. B. durch Nadelstiche oder Risse. 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.

Die Schutzkittel müssen aus einem flüssigkeitsundurchlässigen bzw. flüssigkeitsabweisenden Material sein. Da die zubereitende Person immer bis zum Ellenbogen in der Sicherheitswerkbank ist und die Schutzhandschuhe nur über das Kittelbündchen gehen, ist das Tragen zusätzlicher Stulpen empfehlenswert. Die Vorderseite des Kittels sollte vollkommen geschlossen sein, um einen möglichst guten Schutz zu gewährleisten.

Für die tägliche Routinereinigung von Sicherheitswerkbänken nach Beendigung der Zubereitungsarbeiten reicht die persönliche Schutzausrüstung nach Nr. 5.3 Abs. 1 TRGS 525 [12] aus.

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 und enganliegenden Bündchen oder Overall
- Schutzbrille mit Seitenschutz
- Schutzhandschuhe gemäß DIN EN 374 ggf. mit Stulpen
- FFP 3 Atemschutzmaske nach DIN EN 149 gemäß den berufsgenossenschaftlichen Regeln für den Einsatz von Atemschutzgeräten (BGR 190) falls mit einer relevanten Partikelbelastung gerechnet werden muss [20]

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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Betriebsanweisungen sind 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 Betriebsanweisungen sind zu aktualisieren, wenn maßgebliche Veränderungen dies erforderlich machen, z. B. wenn sich Art, Menge oder Umfang der Tätigkeit ändern oder wenn sich eine Aktualisierung aufgrund der Ergebnisse der arbeitsmedizinischen Vorsorge oder neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse als notwendig erweist. Zur Erstellung der Betriebsanweisungen für die verschiedenen Arbeitsbereiche, in denen Tätigkeiten mit Zytostatika durchgeführt werden, können die Musterbetriebsanweisungen in der BGW-Expertenschrift [9] verwendet werden.

Beschäftigungsbeschränkungen

Gemäß § 11 Abs. 1 und § 12 Abs. 1 Mutterschutzgesetz (MuSchG) darf der Arbeitgeber schwangere und stillende Frauen keine Tätigkeiten ausüben lassen und sie keinen Arbeitsbedingungen aussetzen, bei denen sie in einem Maß Gefahrstoffen ausgesetzt sind oder sein können, dass dies für sie oder für ihr Kind eine unverantwortbare Gefährdung darstellt.

Werdende sowie stillende Mütter sind deshalb 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.

Unterweisungen

Mitarbeiter, die in der Apotheke Parenteralia mit gefährlichen Eigenschaften, wie Zytostatikazubereitungen, herstellen oder auf andere Weise mit Gefahrstoffen in Kontakt kommen, z. B. PKA in der Warenannahme, Reinigungspersonal, Transportfahrer, 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 muss nach § 20 Abs. 2 GefStoffV mindestens einmal jährlich wiederholt werden. 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 arbeitsmedizinische 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.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen

Gemäß der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) [46] hat der Arbeitgeber auf Grundlage der Gefährdungsbeurteilung für eine angemessene arbeitsmedizinische Vorsorge zu sorgen.

Die Form der Vorsorge (Pflicht-, Angebots- und Wunschvorsorge) richtet sich nach dem Ergebnis der Gefährdungsbeurteilung. Bei konsequenter Einhaltung der Schutzmaßnahmen ist den Beschäftigten im Herstellungsbereich auf Wunsch eine arbeitsmedizinische Vorsorge zu ermöglichen (11). Der Apothekenleiter hat für die arbeitsmedizinische Vorsorge einen Facharzt für Arbeitsmedizin oder einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ zu beauftragen. Näheres regelt § 7 ArbMedVV. Der Arbeitgeber hat gemäß § 3 Abs. 4 ArbMedVV eine Vorsorgekartei zu führen mit Angaben, wann und aus welchen Anlässen arbeitsmedizinische Vorsorge stattgefunden hat. Die Angaben sind bis zum Ende des Beschäftigungsverhältnisses aufzubewahren und anschließend zu löschen. Dem ausscheidenden Mitarbeiter hat der Arbeitgeber eine Kopie mit den betreffenden Angaben zu erstellen und auszuhändigen.

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 aufgeführt [9].

Expositionsverzeichnis

Gemäß § 14 Abs. 3 GefStoffV hat der Arbeitgeber ein aktualisiertes Verzeichnis über die Beschäftigten zu führen, die Tätigkeiten mit krebserzeugenden und keimzellmutagenen Gefahrstoffen der Kategorie 1A oder 1B ausüben, wenn die Gefährdungsbeurteilung eine Gefährdung der Gesundheit oder der Sicherheit der Beschäftigten ergibt. Da es sich in diesem Fall um eine laborübliche Tätigkeit handelt, empfiehlt die BGW die Eintragung nicht, vorausgesetzt die notwendigen Schutzmaßnahmen werden eingehalten. Hilfe zur arbeitsplatz- und tätigkeitsbezogenen Expositionsbeurteilung bietet die BGW an [11].

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 Reinigungssatz (Spill-Kit) bereitgehalten werden, das Folgendes enthält [9]:

- Überschuhe, flüssigkeitsdichter Schutzkittel mit langem Arm und enganliegenden Bündchen, Schutzbrille und Schutzhandschuhe
- Atemschutzmaske mindestens der Schutzstufe FFP3 gemäß den berufsgenossenschaftlichen Regeln für den Einsatz von Atemschutzgeräten [30]
- 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
- Markierungsstift
- 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.

Das Verhalten bei Unfällen ist auch für andere Bereichen, wie Wareneingang oder Transport der Zytostatikallösungen, in Form von Verfahrensanweisungen festzulegen.

ANHANG 6 Qualifizierung, Validierung, Monitoring

Die Sterilität einer Zubereitung kann nicht durch eine Prüfung sichergestellt werden; Sterilität muss durch die Anwendung eines geeigneten Herstellungsverfahrens gewährleistet sein. Die Eignung des Herstellungsverfahrens muss nachgewiesen werden.

Qualifizierung

Qualifizierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass ein spezifischer Ausrüstungsgegenstand oder eine spezifische Umgebungsbedingung für die Herstellung oder Prüfung des Arzneimittels den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.

Sinngemäß § 5 Abs. 2 AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung) müssen Betriebsräume und Ausrüstungen für Herstellungsvorgänge, die für die Produktqualität von entscheidender Bedeutung sind, auf ihre Eignung überprüft werden (Qualifizierung). Die Qualifizierung wird vor der Erstinbetriebnahme durchgeführt. Sie muss auch „worst-case“-Bedingungen berücksichtigen [32].

Nach Veränderungen der Räumlichkeiten und/oder der Ausrüstung und je nach Reinraumqualität muss ein- bis zweimal jährlich eine Requalifizierung in Ruhe („at rest“/und in Betrieb („in operation“)) durchgeführt werden [32].

Validierung

Gemäß § 1a Nr. 16 ApBetrO ist Validierung definiert als das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht [6, 39, 41].

Validierung des Herstellungsverfahrens

Das Herstellungsverfahren muss validiert werden, bevor es in der Praxis angewendet wird. Die Häufigkeit der Revalidierung wird anhand des konkreten Prozesses risikobasiert festgelegt und wird immer dann durchgeführt, wenn erhebliche Änderungen stattgefunden haben, wie Wechsel eingesetzter Materialien und Ausrüstungen, Auffälligkeiten im Monitoring, sonstige Abweichungen, aber mindestens einmal jährlich [5, 6].

Validierung des Personals

Vor Arbeitsantritt muss die Erstvalidierung des Mitarbeiters erfolgreich durchgeführt worden sein. Die Revalidierung erfolgt mindestens einmal jährlich und muss erfolgreich abgeschlossen werden. Anderenfalls ist eine erneute Erstvalidierung durchzuführen. Alternativ kann die Revalidierung in einem kontinuierlichen Verfahren ablaufen. Der Umfang der Nährmedienabfüllung richtet sich nach dem Produktionsumfang. Für den Fall, dass das mikrobiologische Monitoring Auffälligkeiten zeigt, ist festzulegen, wann der Mitarbeiter gesperrt werden und eine erneute Erstvalidierung durchlaufen muss. Ein Beispiel für eine Nährmediensimulation findet sich in [2].

Validierungsverfahren:

- Für jede Produktgruppe sollte eine geeignete Simulation erarbeitet werden. Die Simulation des Herstellungsprozesses mit sterilem Nährmedium muss gemäß § 35 Abs. 1 Nr. 4 ApBetrO am Ende eines Arbeitstages durch jeden Hersteller durchgeführt werden.
- Als Flüssignährmedium wird Sojapepton-Caseinpepton nach Ph. Eur. empfohlen.
- Die befüllten Behältnisse werden nach einem geeigneten Verfahren (Arzneibuch oder Herstellerangaben) bebrütet und dürfen nach einem definierten Zeitraum keine Trübung haben.

Das Validierungsverfahren ist schriftlich festzulegen.

Monitoring

Unter Monitoring versteht man die kontinuierliche oder diskontinuierliche Überwachung der Umgebung. Gemäß § 35 Abs. 5 ApBetrO sind die Reinraumbedingungen durch geeignete Kontrollen der Luft, kritischer Oberflächen und des Personals anhand von Partikel- und Keimzahlbestimmungen während der Herstellung in offenen Systemen zu überprüfen. Die Umgebungsbedingungen sollten nach einem festgelegten Prüfplan regelmäßig überprüft werden. Die Ergebnisse sind zu dokumentieren und regelmäßig auf Abweichungen zu überprüfen. Trendanalysen sind durchzuführen. Bei einer Trendabweichung der Keim- und/oder Partikelzahlen sind geeignete Maßnahmen einzuleiten [39, 41].

Mikrobiologisches Monitoring

Der Umfang, in dem mikrobiologische Qualitätskontrollprüfungen durchgeführt werden, sollte auf der Grundlage einer Risikobewertung (siehe Anhang 3) festgelegt werden. Die Kontrolle auf Sterilität anhand von Dummies (wirkstofffreie Zubereitung), Anbrüchen oder einer Nährmedienabfüllung ist regelmäßig am Ende eines jeden Arbeitstages durch jeden Hersteller durchzuführen. Nährmedienflaschen müssen mit Angaben zu Hersteller, ggf. Ort, Datum und Uhrzeit eindeutig gekennzeichnet werden.

Für die Oberflächen- und Personaluntersuchungen eignen sich Abklatschtests. Für die Luftuntersuchung können Sedimentationsplatten als halbquantitative Methode verwendet werden.

Vorschlag für Probennahmen bei Umgebungsprüfungen

- Luft: Sedimentationsplatten (Ø 90 mm, Expositionszeit der Arbeitsdauer entsprechend)
- Kritische Oberflächen: Abklatschplatten (Ø 55 mm)
- Personal (Finger, Bereichskleidung): Abklatschplatten (Ø 55 mm, 65 mm, 90 mm)

Abklatsch- und Sedimentationsplatten müssen mit Angaben zu Ort, Datum und Uhrzeit eindeutig gekennzeichnet werden. Bei der Dokumentation ist zusätzlich die Charge der Sedimentationsplatte anzugeben. Nach der Verwendung von Abklatschplatten müssen die entsprechenden Oberflächen gereinigt werden.

Die Frequenz der Abklatschtests und die Expositionszeit für die Sedimentationsplatten sind festzulegen. Hinweise finden sich im PIC/S Dokument [40]. Für jeden Hersteller und Zureicher ist die arbeitstägliche Abnahme und Prüfung einer Abklatschplatte der Finger zu fordern. Oberflächenproben sind wöchentlich durchzuführen, die Luftkeimzahl ist quartalsweise zu bestimmen.

Empfohlene Frequenzen für das mikrobiologische Monitoring sind [40]:

- für das direkte Arbeitsumfeld (Reinraumklasse A):
 - Sedimentationsplatten: jede Arbeitssitzung
 - Handschuhabdruck aller Finger: am Ende des Arbeitstags für jeden herstellenden Mitarbeiter
 - Oberflächenproben (Tupfer oder Kontakt-Platten): wöchentlich
 - aktive Luftkeimsammler: quartalsweise
- für das Arbeitsumfeld außerhalb der Reinraumklasse A:
 - Sedimentationsplatten: wöchentlich
 - Handschuhabdruck aller Finger: am Ende des Arbeitstags für jeden Zureicher
 - Oberflächenproben (Tupfer oder Kontakt-Platten): monatlich
 - aktive Luftkeimsammler: quartalsweise

Unter bestimmten Umständen ist die mikrobiologische Überwachung in kürzeren Abständen durchzuführen, z. B. bei:

- erkannten Trendabweichungen von der Spezifikation (Warn- und Aktionsgrenzen)
- Änderungen der Prozesse/Geräte
- erhöhtem Arbeitsumfang

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

Die Abklatschplatten sollten Zusätze enthalten, um antimikrobiell wirkende Stoffe zu neutralisieren. Die Bebrütung sollte entsprechend den Herstellerangaben erfolgen. Die koloniebildenden Einheiten werden ausgezählt und je Platte bzw. Expositionszeit ausgewertet.

	Empfohlene Grenzen ¹ für mikrobiologische Kontamination nach EU GMP-Leitfaden Anhang 1 [31] im Betriebszustand "in operation"			
Reinraumklasse	Luftkeimsammlung (KBE/m ³)	Sedimentationsplatten (Luft) Ø 90 mm (KBE/4h) ²	Abklatschplatten Oberfläche Ø 55 mm (KBE/Platte)	Abklatschplatten Handschuhe, 5 Finger (KBE/Handschuh)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	nicht festgelegt
D	200	100	50	nicht festgelegt

¹ Durchschnittswerte

² geringere Expositionsdauer möglich, dann mit angepassten Grenzwerten

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.

Partikelmonitoring

Für die Reinraumzonen A und B ist anzustreben, gemäß ISO 14644-2 ein kontinuierliches Monitoring für Partikel durchzuführen [25].

Andernfalls gelten folgende Frequenzen für das Partikelmonitoring:

- für das direkte Arbeitsumfeld (Reinraumklasse A): quartalsweise
- für das Arbeitsumfeld außerhalb der Reinraumklasse A: halbjährlich

Ziel-, Warn- und Aktionsgrenzen

Die Umgebungsbedingungen werden durch ein Basismonitoring qualifiziert. Dazu wird eine angemessene Zahl risikoorientierter Messpunkte definiert, und es werden 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 von Reinräumen im Betriebszustand des PIC/S-Leitfadens festgelegt werden [40]. Außerdem muss ein Verfahren bei Abweichungen von den Warn- und Aktionsgrenzen etabliert werden. Für die Festlegung der Warn- und Aktionsgrenzen ist gemäß § 35 Abs. 5 ApBetrO der freigebende Apotheker bzw. der die Sterilherstellung leitende Apotheker verantwortlich, da die mikrobiologischen Monitoringergebnisse für die Entscheidung zur Freigabe der Rezeptur- und Defekturarztneimittel zur parenteralen Anwendung wichtig sind. Zur Festlegung der Grenzen siehe auch Frage 26 im FAQ-Papier der AATB [5].

Monitoring der Druckdifferenzen

In Abhängigkeit von der Nutzung der Räume sind Druckdifferenzen von 10 – 15 Pa zwischen benachbarten Räumen zu etablieren [39]. Nach DIN EN ISO 14644-3 müssen die Druckdifferenz des Reinraums zu den Personal- und Materialschleusen, eventuell vorhandenen Reinräumen anderer Reinheitsklasse sowie zur Umgebung geprüft werden. [26].

Zu den empfohlenen Frequenzen für die Überwachung der Druckdifferenzen siehe Anhang 1 „Räume und Hilfsmittel“.

ANHANG 7 Entsorgung der Abfälle

Neben den einschlägigen rechtlichen Vorschriften des Bundes zum Abfallrecht sind 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) [10]. 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. Zytostatikareste

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“ beseitigt. Sie sollten getrennt gesammelt werden, können aber zusammen 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 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.

Reste von Fertigarzneimitteln ohne CMR-Eigenschaften

Fertigarzneimittel ohne CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B werden gemäß der Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes der Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA) [10] unter dem Abfallschlüssel AS 18 01 09 zusammengefasst. Sie können mit den gemischten Siedlungsabfällen entsorgt werden, wenn eine thermische Behandlung des Abfalls sichergestellt ist (Müllverbrennung). Wichtig ist, dass sie so verpackt werden, dass ein missbräuchlicher Zugriff durch Dritte und eine damit verbundene Gefährdung ausgeschlossen ist.

Arbeitskleidung

Einmalkittel werden nach dem Abfallschlüssel „AS 18 01 04 – Abfälle, an deren Sammlung und Entsorgung aus infektionspräventiver Sicht keine besonderen Anforderungen gestellt werden“ entsorgt. Stoffkittel werden in einem separaten Wäschesack gesammelt und separat gewaschen. Für die Reinigung und Dekontamination der Reinraumkleidung (insbesondere für Reinräume Klasse B) ist eine Wäscherei auszuwählen, die dafür zertifiziert ist (siehe Anhang 4).

Anderer Abfall

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