

07.12.2009

Aseptische Herstellung patientenindividueller Parenteralia in Apotheken

Aus gegebenem Anlass macht das Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein (LAsD S-H) darauf aufmerksam, dass die Herstellung von (patientenindividuellen) Parenteralia (z. Bsp. Zytostatika, Schmerzpumpen, parenterale Ernährungslösungen) in Apotheken gemäß § 6 Abs. 1 ApBetrO nach den „anerkannten pharmazeutischen Regeln“ erfolgen muss.

Die Monographie 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ des Europäischen Arzneibuchs setzt voraus, „...dass die GMP-Richtlinien....beachtet werden.“

Nach den GMP-Richtlinien sind aseptische Herstellungsschritte in einer Werkbank der Reinraumklasse A in einem Raum der Reinraumklasse B durchzuführen (EG-GMP-Leitfaden Annex 1 Nr. 31-35). Diese Vorgaben gelten grundsätzlich auch für Apotheken.

Den besonderen Bedingungen der rezepturmäßigen Herstellung von Arzneimitteln zum alsbaldigen Verbrauch Rechnung tragend, wird in Schleswig-Holstein der international abgestimmte „PIC/S-Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments“ (PE 010-3 vom 01.10.2008; web site: <http://www.picscheme.org>) zugrunde gelegt. Danach ist unter bestimmten Voraussetzungen die aseptische Herstellung in Reinraumklasse A mit einer Umgebung von Reinraumklasse C zulässig (PIC PE 010-3, Annex 1, Nr. 21).

Sofern zur Herstellung ein Isolator benutzt wird, ist eine Umgebung der Reinraumklasse D ausreichend. Das LAsD rät jedoch aufgrund der schlechteren Handhabbarkeit bei einer höheren Anzahl der aseptisch herzustellenden Zubereitungen von der Benutzung eines Isolators ab.

Die Einrichtung eines Bereiches zur aseptischen Herstellung von Parenteralia stellt immer eine wesentliche Veränderung der Betriebsräume dar und ist deshalb der zuständigen Behörde gemäß § 4 Abs. 6 ApBetrO vorher anzuzeigen. Über Planungs- und Umbaumaßnahmen sollte das LAsD als zuständige Behörde rechtzeitig informiert werden. Erfahrene Reinraum- und Lüftungstechniker sollten eingebunden werden.

Die aseptische Herstellung von Zytostatika-Zubereitungen unterscheidet sich von der Herstellung anderer parenteraler Zubereitungen dadurch, dass dort zusätzlich der Personenschutz beachtet werden muss. Zytostatikazubereitungen dürfen deshalb nur in einer Sicherheitswerkbank, die der DIN 12 980 entspricht, oder einem entsprechenden Isolator (= „weitere Bauform“ nach DIN 12980) hergestellt werden. Die einschlägigen Vorschriften des

Arbeitsschutzes (s.h.) sind zu beachten. Außerdem ist der Umgang mit krebserzeugenden Gefahrstoffen, also auch mit Zytostatika, der für die Überwachung im Bereich Arbeitsschutz zuständigen Behörde sowie dem zuständigen Unfallversicherungsträger (Berufsgenossenschaft, z. Bsp. BGW, GUV) anzuzeigen.

Bei der aseptischen, patientenindividuellen Herstellung von Parenteralia kann keine Sterilitätskontrolle am Endprodukt erfolgen. Daher muss die Qualität durch folgende Maßnahmen sichergestellt werden:

- Die Einführung eines Qualitätssicherungssystems (incl. detaillierter Prozessbeschreibungen) (PIC PE 010-3, Abs. 1.2)
- Herstellung in einem abgeteilten Raum unter Reinraumbedingungen (PIC PE 010-3, Annex 1; Section 2) und regelmäßige Requalifizierung der Reinraumbedingungen (PIC PE 010-3, Annex 1. Nr. 77-78)
- Schleusen für Material und Personal (PIC PE 010-3, Annex 1, Nr. 14)
- Technische Raumlüftung mit geeigneten Luftfiltern entsprechend DIN ISO 14644
- Glatte, leicht zu reinigende, desinfektionsmittelbeständige Arbeitsflächen, Decken, Wände und Böden
- Nicht abfasernde Schutzkleidung (PIC PE 010-3, Annex 1, Nr. 23-25)
- Überwachung des Herstellungsvorganges durch mikrobiologisches- und Partikel-Monitoring (PIC PE 010-3, Annex 1, Section 6)
- Regelmäßige und dokumentierte Schulung (auch über Hygiene und Reinraumtechnik) für das an der Herstellung, Prüfung, Dokumentation und Reinigung beteiligte Personal (PIC PE 010-3, Annex 1, Section 1)
- Detailliertes Reinigungs- und Hygieneprogramm (PIC PE 010-3, Annex 1, Nr. 26-32)
- Validierung des Herstellungsprozesses (PIC PE 010-3, Annex 1, Nr. 55)
- Schriftliche Dokumentation der Herstellungs- und Prüfvorgänge (PIC PE 010-3, Annex 1, Section 3)
- Bei Zytostatikaherstellung wird die Benutzung eines speziellen EDV-Programmes zur Unterstützung der qualitätsgesicherten Herstellung und Dokumentation dringend empfohlen

Können diese Bedingungen nicht erfüllt werden, so ist von der aseptischen Herstellung von Parenteralia abzusehen.

Das LASD weist darauf hin, dass die Apotheke (oder Krankenhausapotheke) im Falle von anwendungsfertigen Zytostatikalösungen die Herstellung gemäß § 11 Abs. 3 ApoG von einer anderen Apotheke (oder Krankenhausapotheke) durchführen lassen kann.

Die Kennzeichnung muss gemäß § 14 (1) ApBetrO vorgenommen werden, insbesondere müssen Name und Anschrift der abgebenden Apotheke auf dem Etikett erscheinen, da die das Endprodukt abgebende Apotheke die Verantwortung für die Qualität des Produktes trägt.

Daher wird ein schriftlicher Vertrag mit detaillierter Verantwortungsabgrenzung vom LASD für notwendig erachtet.

Zusätzlich muss der abgebenden Apotheke die nachvollziehbare Herstellungsdocumentation zur Verfügung gestellt werden.

Gesetze, Verordnungen und Regeln zum Umgang mit Zytostatika:

Arzneimittelrechtliche:

Apothekenbetriebsordnung

Apothekengesetz

Arzneimittelgesetz

Europäisches Arzneibuch: Methoden zur Herstellung steriler Arzneimittel

EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Annex 1: Herstellung steriler Arzneimittel (bei Herstellererlaubnis)

PIC/S-Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments (PE 010-3 vom 1.10.2008); web site: <http://www.picscheme.org>

AOLG-Richtlinie "Herstellung applikationsfertiger Zytostatikalösungen in Apotheken" (Bundesgesundheitsbl. 9 (1998) 404-409)

ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia

BAK-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potential

Arbeitsschutz:

Anforderungen an den Betrieb von Sicherheitswerkbänken mit Lufrückführung für Arbeiten mit krebserzeugenden oder erbgutverändernden Zytostatika (BArbBl 7-8/1998 und 3/2000)

Arbeitsschutzgesetz

Chemikaliengesetz

DIN 12980: Zytostatika-Werkbänke

Gefahrstoffverordnung

Jugendarbeitsschutzgesetz

Mutterschutzgesetz

Mutterschutzrichtlinienverordnung

Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitswesens (LAGA-Merkblatt)

TRGS 525: Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung, Teil 5

TRGS 905: Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe

Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge

Zytostatika im Gesundheitsdienst: BGW M 620 und GUV I 8533