

## **Z4: HANDELINGEN MET RISICOVOLLE STOFFEN EN PREPARATEN**

### **1 INLEIDING**

Bij handelingen met risicovolle stoffen dienen naast de maatregelen die bij de bereiding gebruikelijk zijn om het product te beschermen, extra maatregelen te worden genomen om de risico's voor de bereider te beperken. Het doel van dit hoofdstuk is om aan te geven hoe zowel aan specifieke arbo-wetgeving als aan GMP bij bereidingen met risicovolle stoffen kan worden voldaan.

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens behandeld:

- de aseptische handelingen met cytostatica
- handelingen met radiofarmaca
- overige bereidingen met risicovolle stoffen.

Het gaat in dit hoofdstuk om stoffen waarbij nulblootstelling wordt nagestreefd.

Dat werkgever en werknemer maatregelen moeten nemen opdat de bereiding van geneesmiddelen geen gezondheidsrisico's oplevert, is (arbo-)wetgeving. Werkgevers moeten met een RI&E-procedure de risico's van het werk in kaart brengen, verbeteringen voorstellen en de genomen maatregelen evalueren. Zie voor meer informatie [1].

Daarnaast is er specifieke arbo-wetgeving van toepassing voor de bereiding in de ziekenhuisapotheek, met name de Beleidsregel Cytostatica [2] en de Kernenergiewet [3]. Specifieke wetgeving prevaleert boven algemene wetgeving.

Het gezondheidsrisico is het product van de toxiciteit van een stof en de blootstelling. Voor de inschatting van het gezondheidsrisico door blootstelling aan gevaarlijke stoffen in de apotheek is een arbo-risicomodel ontwikkeld door TNO en WINAp [1].

Wat toxiciteit betreft worden stoffen en geneesmiddelen ingedeeld in vijf gevaarscategorieën op grond van een soort afgeleide MAC-waarde, de 'indicatieve grenswaarde'. Deze indicatieve grenswaarde wordt afgeleid uit bestaande grenswaarden, R-zinnen (H-zinnen) en humaan-toxicologische en farmacotherapeutische informatie. Ook de blootstelling is ingedeeld in klassen, met als variabelen de hoeveelheid stof en de ventilatiemaatregel. Via een aanname over het maatschappelijk aanvaardbaar gezondheidsrisico worden toxiciteit en blootstelling gekoppeld aan de minimaal noodzakelijke beheersmaatregelen.

Het arborisicomodel is uitgewerkt in de LNA-procedures:

- Arbo en gevaarlijke stoffen: toxiciteit grondstoffen en toxiciteit preparaten
- Arbo en gevaarlijke stoffen: blootstelling inschatten en risico beheersen
- Werkplekadviezen [4].

Het arborisicomodel is als software-applicatie beschikbaar onder de naam RiFaS. Met dit model is het gezondheidsrisico van elke bereiding met elk farmacon te beheersen.

Ook bij industriële productie van geneesmiddelen is bescherming van de bereider via de arbo-wetgeving geregeld. De GMP gaat niet over arbo-maatregelen. De GMP beschrijft, met name in de hoofdstukken 3 en 5, maatregelen om kruiscontaminatie te voorkomen en richt de aandacht daarbij vooral op sterk werkzame, toxische en sensibiliserende stoffen. Veel van die maatregelen beperken ook het mogelijke contact van de medewerker met die stoffen, maar ze worden niet met dat doel genomen en geëvalueerd.

In het geval van aseptische handelingen zijn de maatregelen zoals beschreven in hoofdstuk Z3 ook van toepassing op risicovolle stoffen [5]. In geval van mogelijk tegenstrijdige maatregelen geldt de voorkeurshandelwijze uit hoofdstuk Z4.

### **2 ASEPTISCHE HANDELINGEN MET CYTOSTATICA**

#### **2A WET- EN REGELGEVING**

*Aseptische handelingen met risicovolle stoffen: cytostatica*

Voor bereidingen en bereidingshandelingen met cytostatica geldt de Beleidsregel Cytostatica [2]. In deze beleidsregel zijn beheersmaatregelen omschreven die gehanteerd dienen te worden bij werkzaamheden in ziekenhuizen waar gewerkt wordt met cytostatica. Een groot

aantal cytostatica is geclassificeerd als kankerverwekkend. Bij de overige cytostatica zal het classificeren nog geschieden. De verwachting is dat bijna alle cytostatica als kankerverwekkend geclassificeerd zullen worden.

De werkgever dient zich conform de Beleidsregel Cytostatica in te spannen om zo veel mogelijk maatregelen aan de bron te nemen teneinde de blootstelling van medewerkers aan cytostatica tot een veilig niveau te beheersen [2]. Primair dient naar een nulblootstelling gestreefd te worden. Dat betekent de risicovolle stof vervangen door een niet risicovolle stof. Dat is hier geen optie omdat er voor de therapie waarvoor cytostatica worden gebruikt geen alternatief bestaat. Men is daarom aangewezen op (een combinatie van) andere maatregelen zoals (in afnemende effectiviteit): ventilatie, afscherming van mens en bron en als laatste, het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen. Het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen dient tot een minimum beperkt te blijven vanwege de extra belasting die dit voor de werknemer betekent [2].

## **2B GEZONDHEIDSRISICO/BRONISOLATIE**

Cytostatica worden bereid in een veiligheidswerkbank of isolator met onderdruk. In het Arboconvenant academische ziekenhuizen [7] is aangegeven dat indien door de fabrikant van het cytostaticum een schoonverklaring wordt afgegeven, het schoonmaken van de primaire verpakking alleen dan nodig is, indien deze zichtbaar besmet is.

Het werken met plastic zakjes, waarmee de flacons 'geïsoleerd' gehanteerd kunnen worden, is een voorbeeld om besmetting door de buitenkant van de verpakking te vermijden [6]. Een ander voorbeeld van bron-isolatie is het gebruik van (semi)-gesloten systemen tijdens het voor toediening gereed maken. Naast bron-isolatie zullen ook adequate persoonlijke beschermingsmiddelen gebruikt moeten worden. Een aantal wordt genoemd in de Beleidsregel Cytostatica [2]. De werkplek dient na de bereidingshandeling gereinigd te worden volgens een daartoe geëigend schoonmaakproces. De medewerker verwerpt na de bereidingshandeling mogelijk gecontamineerde persoonlijke beschermingsmiddelen

## **2C ASEPTISCHE HANDELINGEN**

De handelingen zoals uitgevoerd voor cytostatica wijken niet af van algemene VTGM handelingen. Zie hoofdstuk Z3 van de GMP-z voor een indeling van de aseptische handelingen. Al het materiaal dat tijdens cytostatica bereiding mogelijk besmet is geraakt moet afgevoerd worden met het specifiek ziekenhuisafval (SZA).

## **2D RUITEN**

De bereidingsruimte is een veiligheidswerkbank of isolator met onderdruk. De onderdruk, om de kans op contaminatie met risicovolle stoffen van de achtergrondruimte te verkleinen, krijgt in dit geval voorrang boven de overdruk, die de kans op contaminatie met micro-organismen van het product zou verkleinen. De veiligheidswerkbank en de isolator hebben beide een directe afvoer naar buiten (0% recirculatie).

De ruimte waarin de veiligheidswerkbank of isolator staat, wordt de achtergrondruimte genoemd. De werkzaamheden in de achtergrondruimte bestaan uit het voorbereiden van het werken in de veiligheidswerkbank of isolator en het afwerken van producten, zoals het etiketteren ervan. In de achtergrondruimte dienen persoonlijke beschermingsmiddelen aanwezig te zijn om te kunnen gebruiken bij calamiteiten.

De achtergrondruimte dient te voldoen aan de eisen uit hoofdstuk Z3 (Aseptische handelingen) [7] en dient conform de Beleidsregel een ventilatievoud van 4 tot 6 keer te hebben [2]. Bij maximale productbescherming (klasse D achtergrondruimte) wordt deze eis ruimschoots gehaald. Werkt men onder verhoogde productbescherming dan zorgt de ingeschakelde veiligheidswerkbank of isolator (afvoer naar buiten) voor voldoende ventilatie.

## **2E CONTROLE EN VALIDATIE**

Validatie van de aseptische werkwijze, persoonlijke kwalificatie en microbiologische monitoring dient uitgevoerd te worden conform tabel 3 in hoofdstuk Z3 van de GMP-Z. De schoonmaakprocedure van de bereidingsruimte en achtergrondruimte dient periodiek gecontroleerd te worden door het nemen van veegproeven [8, 9].

### 3 HANDELINGEN MET RADIOFARMACA

#### 3A WET- EN REGELGEVING

Radiofarmaca vallen onder de bepalingen van de Kernenergiewet. Indien nodig prevaleert de Kernenergiewet boven andere wetgeving. Om de bescherming van de werknemer te kunnen garanderen kan het dus nodig zijn om de bereidingswijze aan te passen. In het verleden werd de Richtlijn Radionuclidenlaboratoria (1994) door de overheid uitgegeven. Deze publicatie is lang onderhevig geweest aan kritiek. Inmiddels wordt de richtlijn niet meer uitgegeven. In plaats daarvan geldt de Bijlage radionucliden-laboratoria (2002) als onderdeel van het toekennen van een nieuwe vergunning door het ministerie SZW [9].

In Annex 3 van de GMP wordt de bereiding van radiofarmaca uit grondstoffen besproken. In deze annex wordt expliciet vermeld dat deze niet van toepassing is indien gebruikt gemaakt wordt van geregistreerde generatoren en kits. Dit laatste is doorgaans het geval in ziekenhuizen en speciaal uitgeruste radiofarmacie-apotheken. Individuele bereidingen zoals het geval is bij PET syntheses vallen wel onder Annex 3.

De European Association of Nuclear Medicine (EANM) heeft een Europese richtlijn ontwikkeld [10]. Deze bestaat uit 2 delen, waarmee verschil wordt aangebracht tussen handelingen met radiofarmaca met behulp van de zogenaamde kits en de bereiding van radiofarmaca die worden toegepast bij positron emissie tomografie (PET).

Bij het opstellen van dit hoofdstuk (Z4) is met zowel de Bijlage Radionucliden-laboratoria als met de EANM-richtlijn (versie 2, 2007) rekening gehouden.

#### 3B GEZONDHEIDSRISICO/BRONISOLATIE

Handelingen met steriele radiofarmaca worden uitgevoerd in een veiligheidswerkbank of isolator met onderdruk. Niet-steriele bereidingen kunnen ook in een zuurkast plaatsvinden. Daarnaast wordt bij radiofarmaca bronisolatie bereikt door de radioactiviteit fysisch af te schermen met specifiek materiaal afhankelijk van de soort straling die men wil afschermen. Tot slot wordt het gezondheidsrisico van de medewerker ook beperkt door het houden van zoveel mogelijk afstand tot de bron en door het beperken van de blootstellingsduur. Dit laatste wordt bereikt door flacons en spuitjes zo kort mogelijk buiten de beschermende huls te houden en eventueel door werkplekroulatie.

#### 3C ASEPTISCHE HANDELINGEN

Naast de bescherming van de bereider tegen het product, moet ook het product worden beschermd. Dit speelt vooral een rol bij steriele geneesmiddelen. In tabel 1 zijn de verschillende handelingen met radiofarmaca en hun relatie tot de Z3 weergegeven. Handelingen 1, 2, 3 en 4 komen het meeste voor en kunnen onder verhoogde productbescherming plaats vinden.

Handeling	Complexiteit vlgz Z3	Productbeschermingsniveau, minimaal	Maximale bewaartermijn
1. elueren, plaatsen van de* flacon met NaCl op de generator	eenvoudig	Verhoogd**	7 dagen, kamertemperatuur
2. aanprikken elutieflacon	eenvoudig	verhoogd	7 dagen, 2-8 °C
3. bereiding radiofarmacon mbv kit	eenvoudig	verhoogd	7 dagen, 2-8 °C
4 optrekken van de gewenste dosis per patient (VTGM)	eenvoudig	verhoogd	7 dagen, 2-8 °C
5. bloedcellabeling	complex	maximaal	7 dagen, 2-8 °C
6. diverse labelingen met therapeutische doseringen en bereidingen niet mbv kit	eenvoudig tot complex	afhankelijk van de handeling verhoogd of maximaal	7 dagen (complex) tot 1 maand (eenvoudig), 2-8 °C

Tabel 1: Aseptische handelingen met radiofarmaca en bijbehorende bewaartermijnen

\* De generator wordt bewaard bij kamertemperatuur

\*\* I.v.m. de microbiologische stabiliteit wordt het aanprikken van de generator bij voorkeur in een veiligheidswerkbank of isolator met onderdruk uitgevoerd.

Handelingen 1, 2, 3 en 4 kunnen ook onder maximale productbescherming worden uitgevoerd waarbij de maximale bewaartermijn wordt verlengd. In dat geval moet al het

materiaal dat in de veiligheidswerkbank of isolator wordt geplaatst volledig gedesinfecteerd worden [12].

### **3D RUIMTEN**

De bereidingsruimte is een veiligheidswerkbank of isolator met onderdruk. De onderdruk, om de kans op contaminatie met risicovolle stoffen van de achtergrondruimte te verkleinen, krijgt in dit geval voorrang boven de overdruk, die de kans op contaminatie met micro-organismen van het product zou verkleinen. De veiligheidswerkbank en de isolator hebben beide een afvoer naar buiten (0% recirculatie). De veiligheidswerkbank of isolator dient voorzien te zijn van adequate afscherming (lood en loodglas) en bij voorkeur dient de Tc 99m-generator ingebouwd te zijn, zodat het elueren onder klasse A omstandigheden kan plaats vinden. De ruimte waarin de veiligheidswerkbank of isolator staat, wordt de achtergrondruimte genoemd. De werkzaamheden in de achtergrondruimte bestaan uit het voorbereiden van het werken in de veiligheidswerkbank of isolator en het afwerken van producten, zoals het etiketteren ervan. In de achtergrondruimte dienen persoonlijke beschermingsmiddelen aanwezig te zijn om te kunnen gebruiken bij calamiteiten.

De achtergrondruimte dient te voldoen aan de eisen uit hoofdstuk Z3 (aseptische handelingen).

Als de afwerking van de achtergrondruimte voldoet aan de eisen uit hoofdstuk Z3 (aseptische handelingen) wordt ook voldaan aan de eisen uit de Bijlage radionucliden-laboratoria [11]. De achtergrondruimte dient een onderdruk van 5 Pa (C-laboratorium) respectievelijk 10 Pa (B-laboratorium) te hebben ten opzichte van niet-radiologische ruimtes. Een ventilatievoud van 8 wordt tijdens het werk als voldoende beschouwd [10]. Wanneer de veiligheidswerkbank of isolator is ingeschakeld (afvoer naar buiten) wordt dit ventilatievoud ruimschoots bereikt. Zoals in tabel 2 is aangegeven valt het merendeel van de radiofarmacabereidingen onder eenvoudige aseptische handelingen. Omdat ze snel worden toegediend is werken onder verhoogde productbescherming in dat geval voldoende. Wel dient in verband met het in stand houden van de onderdruk de achtergrondruimte een toegangsluis te hebben.

### **3E CONTROLE EN VALIDATIE**

Validatie van de aseptische werkwijze, persoonlijke kwalificatie en microbiologische monitoring dient uitgevoerd te worden conform tabel 3 in hoofdstuk Z3 van de GMP-Z. De schoonmaakprocedure van de bereidingsruimte en achtergrondruimte dient periodiek gecontroleerd te worden door het nemen van veegproeven [9]. Aangehouden dient te worden dat het eluaat uit de Tc 99m-generator tijdens de periode dat hij wordt gebruikt steriel is. Een procedure hiervoor is gepubliceerd op het NVZA kennisplein [14].

## **4 OVERIGE BEREIDINGEN MET RISICOVOLLE STOFFEN**

### **4A WET- EN REGELGEVING**

Behalve hetgeen in de inleiding is genoemd met betrekking tot Arbo wetgeving, is er geen specifieke wet- en regelgeving met betrekking tot de overige bereidingen.

### **4B GEZONDHEIDSRISICO - BRONISOLATIE**

Voor dit hoofdstuk van de GMP-ziekenhuisfarmacie gaat het met name om 'risicovolle' stoffen, die nader gedefinieerd zijn als klasse 5-stoffen [1]. In klasse 5 vallen behalve enkele cytostatica nog andere stoffen zoals colchicine, thalidomide, leflunomide, propylthiouracil, koolteeroplossing. Een actuele lijst van klasse-5-stoffen is op te vragen via RiFaS.

### **4C ASEPTISCHE HANDELINGEN: NVT**

### **4D RUIMTEN**

Het werkplekadvis voor klasse 5-stoffen is gesplitst in een advies voor het omgaan met de stof in droge vorm of in vloeibare of halfvaste vorm. In beide gevallen is een veiligheidswerkbank noodzakelijk. Als met een droge vorm wordt gewerkt moet daarbij nog adembescherming worden gedragen: adembescherming met APF  $\geq 40$  (te dragen maximaal 1 uur per dag) of APF  $\geq 20$ : maximaal  $\frac{1}{2}$  uur per dag. Indien niet met de zuivere stof wordt gewerkt maar met een stofmengsel (bijvoorbeeld een tablet) waarin de klasse-5-stof in een

laag percentage aanwezig is, kan in een enkel geval met minder bescherming worden volstaan. De LNA-procedure Arbo en gevaarlijke stoffen: toxiciteit preparaten geeft aan hoe dit kan worden berekend. In RiFaS is dit op te zoeken door na te gaan of het product ook in klasse 5 is ingeschaald of in een lagere klasse terecht is gekomen. Het genoemde werkplekadvis is onderdeel van het arborisicomodel voor bereiding in de apotheek. Het is niet zonder meer toepasbaar op andere situaties zoals bij het malen van een enkel tablet door een verpleegkundige op de verpleeg- of behandelafdeling. Bij klasse 5-stoffen is het advies vanuit de apotheek dat elke bewerking met producten met deze stoffen, in de apotheek moet plaatsvinden [14].

#### **4E      CONTROLE EN VALIDATIE**

Geen bijzondere maatregelen.

#### **RICHTSNOEREN GMP-Z Z4**

##### **Z4.1:**

Verspreiding van de risicovolle stoffen dient te worden voorkomen door het volgen van procedures voor:

- ontvangst en opslag van risicovolle stoffen;
- afvoer van afval;
- transport van bereide producten met risicovolle stoffen.

##### **Z4.2:**

Aseptische handelingen met risicovolle stoffen dienen plaats te vinden in een veiligheidswerkbank of isolator met onderdruk. Voor overige handelingen met risicovolle stoffen dient met behulp van een risico-inventarisatie en evaluatie een werkwijze te worden gekozen die minimaal gezondheidsrisico oplevert.

##### **Z4.3**

De achtergrondruimte dient te voldoen aan de eisen uit hoofdstuk Z3. De achtergrondruimte in een isotopenlaboratorium dient bovendien een onderdruk van 5 Pa (C-laboratorium) respectievelijk 10 Pa (B-laboratorium) en een ventilatievoud van minimaal 8 te hebben.

##### **Z4.4**

In het geval van aseptische handelingen zijn de maatregelen zoals beschreven in hoofdstuk Z3 ook van toepassing op risicovolle stoffen. In geval van mogelijk tegenstrijdige maatregelen geldt de voorkeurshandelwijze uit hoofdstuk Z4

##### **Z4.5:**

De handelwijze bij calamiteiten dient te zijn vastgelegd in een procedure. Deze procedure dient periodiek te worden geoefend

##### **Z4.6**

De schoonmaakprocedure van de bereidingsruimte en achtergrondruimte dient periodiek gecontroleerd te worden door het nemen van veegproeven.

#### **REFERENTIES**

- 1      Crul M, Bouwman-Boer Y. Arbeidsomstandigheden. In: Recepteerkunde, productzorg en bereiding. 2009:125-145
- 2      Beleidsregel 4.18-5 van het arbobesluit: 'Doeltreffende beheersing van blootstelling aan cytostatica in ziekenhuizen'
- 3      Kernenergiewet 21 feb 1963. <http://wetten.overheid.nl>
- 4      LNA procedures (www.kennisbank.knmp.nl)  
H01-14: Arbo en apotheekbereiding: toxiciteit grondstoffen.

H01-15: Arbo en apotheekbereiding: toxiciteit preparaten  
H01-16: Arbo en apotheekbereiding: blootstelling inschatten en risico beheersen  
H01-31: Gemorste risicovolle stof, maatregelen

- 5 Good Manufacturing Practice Ziekenhuisfarmacie. Hoofdstuk Z3 "Aseptische handelingen". NVZA. Te raadplegen via [www.nvza.nl](http://www.nvza.nl).
- 6 Arboconvenant: 'Veilig werken met cytostatica', toetsingscriteria. Uitgave van het Arboconvenant academische ziekenhuizen.
- 7 Risico's tijdens bereiden steriele cytostaticaoplossingen in apotheken. TNO rapport V9006, 16 augustus 2010
- 8 Aart AB van der, Klok H, Moes JR, Visser T. Omgevingsmonitoring cytostatica. Contaminatie kan beneden detectielimiet worden gehouden. Pharm Weekbl. 2005;11:358-361
- 9 Meetstrategie en werkinstructie veegproeven cytostatica. Werkgroep toetsingswaarden cytostatica –NVvA, NVVK, NVZA. Juli 2009. Te raadplegen via [www.nvza.nl](http://www.nvza.nl)
- 10 Bijlage radionucliden-laboratoria Ministerie van SZW, versie 2002
- 11 [http://www.eanm.org/scientific\\_info/guidelines/gl\\_radioph\\_cgrpp.pdf](http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf)
- 12 LNA procedures ([www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl))  
Aseptische handelingen
- 13 Steriliteitsonderzoek Tc99m generator. Commissie GMP-Z van de NVZA. Te raadplegen via [www.nvza.nl](http://www.nvza.nl).
- 14 Onderbouwing voorlopige uitbreiding arborisicomodel voor apotheekbereiding met bewerken van orale middelen. Bijlage bij LNA-mededeling Arbo bij VTGM van orale middelen].