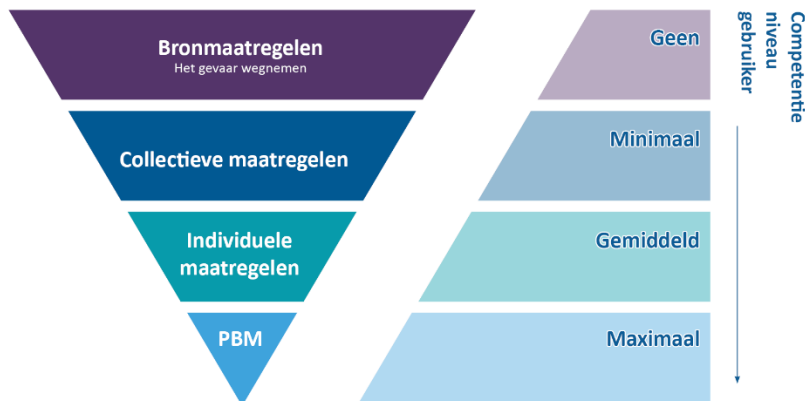


## Z4: HANDELINGEN MET RISICOVOLLE STOFFEN EN PREPARATEN

### 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. Deze maatregelen vormen de scope van dit hoofdstuk. Hierbij wordt uitgegaan van de 'arbeidshygiënische strategie' (figuur 1). Deze strategie verlangt dat de maatregelen die genomen worden om veilig en gezond te werken in een bepaalde volgorde worden genomen. Dit bepaalt de keuzes voor de oplossing voor veilig werken. Eerst wordt naar de bron van het probleem gekeken, dan naar collectieve maatregelen, vervolgens naar individuele maatregelen en pas op het laatst naar persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM).



*Figuur 1: Schematisch overzicht van arbeidshygiënische strategie (1)*

Het doel van dit hoofdstuk is om aan te geven hoe zowel aan specifieke Arbowetgeving als aan GMP-Z bij handelingen met risicovolle stoffen kan worden voldaan.

In dit hoofdstuk worden behandeld:

- Handelingen met cytostatica
- Handelingen met radiofarmaca
- Handelingen met ATMP's (Advanced Therapy Medicinal Products)
- Handelingen met klasse 5 stoffen anders dan cytostatica

Het gaat in dit hoofdstuk om stoffen waarbij nulblootstelling wordt nagestreefd. Bij handelingen met radiofarmaca geldt voor blootstelling aan straling het "As Low As Reasonably Achievable"-principe (ALARA). ATMP's kunnen worden gezien als risicovolle stoffen door de aanwezigheid van infectieus (lichaams)materiaal, cytostatica of Genetisch Gemodificeerde Organismen (GGO's) in het product. Echter, handelingen met ATMP's zijn niet per definitie risicovol. Afhankelijk van de specifieke eigenschappen van het ATMP en het type verpakking waarmee wordt gewerkt kunnen bijzondere voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor de handelingen.

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 KNMP. (2) Het arbo-risicomodel is uitgewerkt in verscheidene LNA-procedures. (3-6)

Wat toxiciteit betreft worden stoffen en geneesmiddelen ingedeeld in vijf gevaarcategorieën op grond van een afgeleide grenswaarde (voorheen MAC = Maximaal Aanvaardbare Concentratie). Deze indicatieve grenswaarde wordt afgeleid uit bestaande grenswaarden, gevaren-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 arbo-risicomodel is als softwareapplicatie beschikbaar onder de naam RiFaS. (7) Met dit model is het gezondheidsrisico van elke handeling met elk farmacon te beheersen.

De Permitted Daily Exposure (PDE) waarde is een stof-specifieke dosis waarbij het onwaarschijnlijk is dat er een nadelig effect is op een persoon als die elke dag en levenslang

blootgesteld is aan deze hoeveelheid of minder. De PDE wordt onder andere in de GMP gebruikt om risicogestuurd te bepalen welke controles nodig zijn ten aanzien van kruiscontaminatie of om te beoordelen of huidige controles met betrekking tot kruiscontaminatie voldoende zijn. Ook kan de PDE gebruikt worden om limieten te onderbouwen in het kader van schoonmaakvalidatie (zie Position Paper schoonmaakvalidatie). (8)

In het geval van aseptische handelingen zijn de maatregelen zoals beschreven in hoofdstuk Z3 ook van toepassing op risicovolle stoffen. (9) In geval van mogelijk tegenstrijdige maatregelen geldt de voorkeurshandelwijze uit hoofdstuk Z4.

## **Richtsnoeren Z4**

### **Z4.1:**

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

- Ontvangst, opslag en transport van risicovolle stoffen;
- Handelingen met risicovolle stoffen;
- Transport van bereide producten met risicovolle stoffen;
- Afvoer van afval met risicovolle stoffen.

### **Z4.2:**

Voor handelingen met risicovolle stoffen moet, met behulp van een risico-inventarisatie en evaluatie, een werkwijze en werkplek worden gekozen die een minimaal gezondheidsrisico oplevert voor de medewerker.

### **Z4.3:**

De achtergrondruimte moet voldoen aan de eisen uit hoofdstuk Z3 van de GMP-Z. In geval van mogelijke tegenstrijdigheden, geldt de voorkeurshandelwijze uit hoofdstuk Z4 van de GMP-Z.

### **Z4.4:**

De procedures voor aseptische handelingen met risicovolle stoffen zijn beschreven in hoofdstuk Z3 van de GMP-Z. In geval van mogelijk tegenstrijdigheden, geldt de voorkeurshandelwijze uit hoofdstuk Z4 van de GMP-Z.

### **Z4.5:**

Handelingen met ATMP's kunnen complexer zijn dan voor andere geneesmiddelen. De benodigde product- en persoonsbescherming is sterk productgebonden. Een risk-based approach die de risico's van het product ten opzichte van de beschikbare faciliteiten evalueert kan de basis vormen voor afwijken van de gedefinieerde handelswijze in GMP-Z Z3 en Z4.

### **Z4.6:**

De handelswijze bij calamiteiten moet zijn vastgelegd in een procedure. De beschreven handelswijze dient periodiek te worden geoefend.

### **Z4.7:**

De schoonmaakprocedure van de bereidings- en achtergrondruimte moet naast de reguliere microbiologische monitoring periodiek gecontroleerd worden door het nemen van veegproeven. Bij radiofarmaca kunnen de periodieke veegproeven vervangen worden door metingen met een besmettingsmonitor.

Aangezien veegproeven niet voor ATMP's kunnen worden uitgevoerd, moet er voor handelingen met ATMP's een schoonmaakprocedure worden gekozen die geschikt is voor verwijdering van het (biologisch) materiaal uit de ruimte ter voorkoming van kruiscontaminatie, op basis van de eigenschappen van het product en de informatie van de fabrikant of sponsor.

### **Z4.8:**

Personeel dat werkt met risicovolle stoffen moet periodiek geschoold worden over de aard van de betreffende risico's.

## Toelichting

### 1 Wet- en regelgeving

Werkgever en werknemer moeten maatregelen nemen opdat de handelingen met geneesmiddelen geen gezondheidsrisico's oplevert conform (Arbo)wetgeving. (10) Werkgevers moeten met een Risico Inventarisatie en Evaluatie (RI&E) de risico's van het werk in kaart brengen, verbeteringen voorstellen en de genomen maatregelen evalueren. Zie voor meer informatie het hoofdstuk "Occupational safety and health" in *Practical Pharmaceuticals*. (2) RiFaS kan als hulpmiddel gebruikt worden voor de classificering van stoffen. (7)

Daarnaast is er specifieke uitwerking in de Arbowetgeving van toepassing voor handelingen in de ziekenhuisapotheek; deze worden hieronder toegelicht. In de Arbowet zijn verplichtingen opgenomen waar werkgevers en werknemers zich aan moeten houden. Een belangrijk kenmerk van de Arbowet is dat het een kaderwet is. Dat betekent dat er geen regels in staan over concrete risico's, maar algemene bepalingen over het arbobeleid in bedrijven. Deze zijn verder uitgewerkt in het Arbobesluit en de Arboregeling. In een Arbocatalogus beschrijven werkgevers- en werknemersorganisaties gezamenlijke afspraken over de wijze waarop zij (gaan) voldoen aan bovengenoemde regelgeving van de overheid. Een specifiek voorbeeld hiervan betreft het beleid bij zwangeren en bij het geven van borstvoeding: de letterlijke tekst van het Arbobesluit geeft in artikel 4.108 aan dat het verboden is voor deze groepen om arbeid te verrichten waarbij zij kunnen worden blootgesteld aan gevaarlijke stoffen die het ongeboren kind of de zuigeling schade kunnen toebrengen. De Arbocatalogus geeft hierover aan dat wanneer de veilige werkwijzen, zoals beschreven in de richtlijnen 'Veilig werken met geneesmiddelen' worden gevolgd, bij zwangerschap, het geven van borstvoeding (en medewerkers met een kinderwens) alle werkzaamheden kunnen verrichten. Uitzonderingen hierop vormen de bewerkingen/handelingen waarbij luchtblootstelling aan klasse C stoffen kan plaatsvinden. In de Arbocatalogus klasse C vallen RiFaS klasse 4 & 5, ondanks dat er ook lagere RiFaS klassen een CMR-alert kunnen hebben. Specifieke wetgeving prevaleert boven algemene wetgeving.

#### *Cytostatica*

Voor het voor toediening gereed maken van cytostatica is de Arbocatalogus Cytostatica van toepassing. (11) In dit hoofdstuk zijn beheersmaatregelen beschreven die gehanteerd dienen te worden bij alle werkzaamheden met cytostatica in ziekenhuizen.

De werkgever dient zich conform de Arbocatalogus 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 brengen. (12)

#### *Radiofarmaca*

Radiofarmaca vallen onder de bepalingen van de Kernenergiewet. (13) Indien ook andere wetgeving van toepassing is, 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. Zwangere werknemers kunnen, op basis van een risicoanalyse, handelingen uitvoeren tot een maximum blootstelling van 1 mSv gedurende de zwangerschap, als "niet blootgestelde werknemer", in overleg met de medewerker. Bescherming van de werknemers staat verder uitgewerkt in het Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming. (14) Nieuwe vergunningen worden toegekend op basis van ditzelfde Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming, waarbij voor de ruimten wordt uitgegaan van de Bijlage radionucliden-laboratoria (2018) door de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming. (15)

De European Association of Nuclear Medicine (EANM) heeft Europese richtlijnen ontwikkeld op het gebied van handelingen met radiofarmaca (16), welke zijn meegenomen bij het opstellen van de Z4. In GMP-Z Annex 3 wordt de bereiding van radiofarmaca uit grondstoffen besproken.

#### *ATMP's*

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) zijn geneesmiddelen waarbij het werkzaam bestanddeel bestaat uit of gebaseerd is op genen, weefsels of cellen. De EMA classificeert gentherapie, somatische celtherapie, tissue-engineerd medicine en combined ATMP's (geneesmiddel met integraal medical device) als onderdeel van deze productgroep. (17):

ATMP's vallen onder de bepalingen van de Europese geneesmiddelenwetgeving (Richtlijn 2001/83/EG (18)). Daarnaast zijn aanvullende bepalingen voor ATMP's vastgelegd in de ATMP-verordening (Verordening (EG) Nr. 1394/2007 (19)).

ATMP's zijn producten van biologische oorsprong. De productie van het ATMP kan, net als handelingen met het voltooide product, onder meer door het gebruikte materiaal en de specifieke eigenschappen van het product verschillen voor elk ATMP. De wetgeving die van toepassing is, is daarom afhankelijk van de exacte eigenschappen van het product. De regels omtrent productie van een ATMP worden beschreven in de GMP voor ATMP's. (20) Er kan tijdens de productie van ATMP's gebruik worden gemaakt van recombinant genetisch materiaal of genetisch gemodificeerde organismen (GGO's), deze zijn onderhevig aan de regels uit de Europese wetgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (Richtlijn 2001/18/EG). (21) In Nederland vallen handelingen met genetisch gemodificeerde organismen onder het ingeperkt gebruik, zoals beschreven in het besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen milieubeheer 2013 (22) en de regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen milieubeheer 2013. (23) Deze wetgeving definieert handelingen als: het vermeerderen, in Nederland invoeren, aan een ander ter beschikking stellen, toepassen, voorhanden hebben, vervoeren, zich ontdoen of vernietigen van GGO's. Voltooide producten kunnen ook gelden als GGO als er genetische modificatie is toegepast. ATMP's kunnen autoloog (patiënt-specifiek, gepersonaliseerd) worden geproduceerd op basis van weefsels of celmateriaal dat van de patiënt is afgenomen, of allogeen, waarbij gebruikt wordt gemaakt van cel- of weefselmateriaal van donoren.

Afname van en handelingen met cel- en weefselmateriaal is onderhevig aan de regels in de WVKL (24) en JACIE. (25) Cel- en weefselmateriaal worden gebruikt als startmateriaal voor productie van ATMP's, maar worden niet zonder manipulatie als ATMP toegepast. Handelingen met deze materialen vallen dus buiten de scope van de GMP-Z Z4. De primaire productie van ATMP's is een proces dat onder GMP wordt uitgevoerd en valt daarom eveneens buiten de scope van GMP-Z Z4. Enkel handelingen met ATMP geneesmiddelen die tot aseptische handelingen kunnen worden gerekend ("reconstitution", conform GMP for ATMPs) zullen in dit hoofdstuk worden behandeld.

Veel ATMP's worden toegepast in studieverband, en handelingen met het product zullen daarom mede worden bepaald door de procedures voor de studie waarin het ATMP wordt toegepast. De sponsor van de studie is in dit geval degene die informatie over de handelingen met het product kan verstrekken. Wanneer een ATMP, dat ook een GGO is, in studieverband gaat worden toegepast, dient een milieuvergunning te worden aangevraagd als onderdeel van de aanvraag voor uitvoering van de studie. Voor gebruik van geregistreerde geneesmiddelen is deze vergunning ook nodig, en wordt een inschatting van de productgebonden risico's gemaakt door de lokale biologisch veiligheidsfunctionaris.

#### *Klasse 5 stoffen anders dan cytostatica*

RiFaS deelt stoffen in 5 gevarenklassen, waarbij klasse 5 stoffen de meest risicovolle stoffen zijn. In de Arbocatalogus 'Veilig werken met geneesmiddelen' is gebruik gemaakt van deze indeling, echter de twee hoogste en twee laagste klassen zijn samengevoegd (Arbo klasse A = RiFaS klasse 1 + 2, Arbo klasse B = RiFaS klasse 3, Arbo klasse C = RiFaS klasse 4 + 5). De Arbocatalogus schrijft voor dat klasse C stoffen voor toediening gereed gemaakt dienen te worden in een klasse 2 veiligheidswerkbank (met directe afvoer naar buiten) in een centrale ruimte die is ingericht volgens de GMP-Z ziekenhuisfarmacie. In dit advies zijn niet de conclusies meegenomen van het TNO-onderzoek 'Uitvoering blootstellingsmetingen bij VTGM-handelingen' dat in 2018 is uitgevoerd en waaruit blijkt dat de blootstelling bij VTGM-handelingen / aseptische handelingen aanzienlijk lager is dan voorheen werd gedacht. (26) Om deze redenen worden de maatregelen in dit hoofdstuk dan ook beperkt tot RiFaS klasse 5 stoffen anders dan cytostatica. (7, 11)

## 2 Specifieke arbeidshygiënische maatregelen

### *Cytostatica*

In de Arbocatalogus Cytostatica (11) is aangegeven dat indien door de fabrikant van het cytostaticum een schoonverklaring wordt afgegeven, het schoonmaken van de primaire verpakking alleen nodig is, indien deze zichtbaar besmet is. Onderzoek toont echter aan dat cytostaticaflacons vaak aan de buitenkant zijn gecontamineerd met cytostatica, daarom dienen bronbeschermende maatregelen genomen te worden om aanraken van de flacons te vermijden, dit kan onder andere door:

- dragen van handschoenen (27);
  - het werken met plastic zakjes, waarmee de flacons geïsoleerd gehanteerd kunnen worden.
- (11)

Een aanvullende bijdrage aan bronisolatie is het gebruik van een steriliteit behoudende werkwijze tijdens het voor toediening gereed maken. Naast bronisolatie zullen ook adequate persoonlijke beschermingsmiddelen gebruikt moeten worden. De werkplek dient na de bereidingshandeling gereinigd te worden volgens een daartoe geëigend schoonmaakproces. De schoonmaakprocedure van de bereidingsruimte en achtergrondruimte dient periodiek gecontroleerd te worden door het nemen van veegproeven. (28) De medewerker verwerpt na de bereidingshandeling mogelijk gecontamineerde persoonlijke beschermingsmiddelen in een hiervoor speciaal bestemde wasmand dan wel in een afvalvat voor specifiek ziekenhuisafval.

### *Radiofarmaca*

Handelingen met steriele radiofarmaca worden uitgevoerd in een veiligheidswerkbank of isolator met onderdruk. Niet-steriele handelingen kunnen ook in een zuurkast plaatsvinden. Daarnaast wordt bij radiofarmaca bronisolatie toegepast door de radioactiviteit fysisch af te schermen met specifiek materiaal, zoals lood, perspex of wolfram, 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 spuiten zo kort mogelijk buiten de beschermende huls te houden, efficiënt te werken en eventueel door werkplekroulatie. Ook kan de blootstelling verlaagd worden door het vergroten van de afstand door bijvoorbeeld het gebruik van een pincet. Bereidings- en QC-ruimten worden periodiek op radioactieve besmetting gecontroleerd door middel van veegproeven en/of metingen met een besmettingsmonitor. (14, 15) Daarnaast wordt blootstelling bij medewerkers gemeten met behulp van bijvoorbeeld dosistempometers gedragen door de medewerkers en in de ruimte. Blootstelling kan direct na de werkzaamheden worden gemeten bijvoorbeeld met behulp van een hand-voet-monitor.

### *ATMP's*

Vanwege het unieke karakter van elk ATMP is er maar in beperkte mate een algemene richtlijn op te stellen voor handelingen met ATMP's. Specifieke instructies en vereisten van de fabrikant of sponsor moeten de voorkeur krijgen boven algemene of lokale richtlijnen. Voor geregistreerde ATMP's kan de fabrikant een accreditatie uitvoeren van centra die het middel mogen toedienen, waarin de procedures voor en voorzorgmaatregelen behorende bij de handelingen worden vastgesteld. Wanneer er niet met open cel- of weefselsystemen wordt gewerkt, maar enkel met gesloten producten (in ampullen, flacons, zakken, etc.) zijn beschermingsmaatregelen ten aanzien van blootstelling niet per definitie noodzakelijk. Standaard schoonmaak- en desinfectieprocedures voor handelingen met geneesmiddelen op de plek waar handelingen worden uitgevoerd dienen wel te worden aangehouden. Indien de fabrikant of sponsor wel specifieke instructies geeft omtrent persoonsbescherming of handelingen met het product zijn deze leidend.

### *Klasse 5 stoffen anders dan cytostatica*

Bij klasse 5-stoffen is het advies vanuit de apotheek dat elke bewerking met producten met deze stoffen, bij voorkeur in de apotheek moet plaatsvinden. Als leidraad kan hetgeen beschreven onder "Cytostatica" genomen worden.

### 3 Aseptische handelingen

#### *Algemeen: handschoenen*

Met betrekking tot handschoenen worden de eisen om microbiële contaminatie tegen te gaan beschreven in de GMP-Z Z3. De algemene wet- en regelgeving is beschreven in de WIP richtlijn. (29) Bij voorkeur worden geen vinylhandschoenen gebruikt omdat ze niet bestendig zijn tegen oplosmiddelen en minder sterk zijn. Vanwege de kans op een allergische reactie worden ook geen latexhandschoenen en/of poeder bevattende handschoenen gebruikt. Wanneer handschoenen ook bescherming moeten bieden tegen chemische stoffen, moeten deze voor de desbetreffende chemische stof zijn getest volgens NEN-EN 16523-1:2015+A1:2018 (30) en moet de verpakking zijn voorzien van een CE-markering. De chemische stoffen waarop is getest wordt aangegeven met een lettercode (A t/m T). Het type A t/m C geeft aan na welke periode van continue blootstelling de handschoen permeabel is. Vraag zo nodig de testresultaten op bij de fabrikant en bepaal hiermee het beleid afhankelijk het plaatselijke gebruik.

#### *Cytostatica*

De handelingen zoals uitgevoerd voor cytostatica wijken niet af van algemene aseptische handelingen. Wel dient er een zodanige bereidingswijze gekozen te worden om de kans op blootstelling te minimaliseren. Al het materiaal dat tijdens cytostaticabereiding mogelijk besmet is geraakt moet afgevoerd worden met het specifiek ziekenhuisafval.

#### *Radiofarmaca*

Naast de bescherming van de bereider tegen het product, moet ook het product worden beschermd. Dit speelt vooral een rol bij steriele geneesmiddelen. In GMPZ-Z3 zijn de verschillende handelingen met radiofarmaca en de bijbehorende bewaartermijnen weergegeven. Het merendeel van de bereidingen met radiofarmaca valt onder eenvoudige aseptische handelingen. Omdat de voor toediening gereedgemaakte spuiten binnen enkele uren worden toegediend, is werken onder beperkte productbescherming in dat geval voldoende.

*Juli 2025: Deze zin zal komen te vervallen. Het niveau van productbescherming uit de tabel in Appendix I bij Z3 is leidend. Een risicoafweging op basis van de specifieke eigenschappen en vereisten van het product kan de basis vormen om van dit niveau af te wijken. Indien fysisch-chemische eigenschappen, radioactief verval en/of informatie van de fabrikant daartoe aanleiding geven worden kortere bewaartermijnen toegekend.*

Restanten van radiofarmaca en/of mogelijk besmet materiaal mag na verval worden afgevoerd via het specifiek ziekenhuisafval.

#### *ATMP's*

De handelingen met ATMP's voor toediening kunnen uitgebreider zijn dan die voor andere geneesmiddelen, en een handeling kan dicht tegen een productiestap (conform GMP) aan zitten. In bijlage 2 bij deze richtlijn is een overzicht gegeven van de handelingen die onder aseptische handelingen voor ATMP's kunnen vallen. De mate van persoonlijke bescherming die nodig is en het gebruik van specifieke bereidingsomstandigheden, zijn afhankelijk van de complexiteit van de stap en de specifieke eigenschappen van het product. Er zal daarom per product een risico-afweging moeten worden gemaakt of deze volgens de algemene richtlijnen kunnen worden gedaan, of dat afwijkende (product-specifieke) richtlijnen moeten worden opgesteld. Hierbij kan het principe van de Risk-based approach zoals beschreven in de GMP for ATMP's worden gevolgd. (20) In alle gevallen moet, tenzij de specifieke methode van het product dit niet toelaat, volgens aseptische handelswijze conform GMP-Z Z3 met het product worden omgegaan.

In de GMP-Z Z3 is een aantal voorbeelden opgenomen van handelingen die met ATMP's kunnen worden uitgevoerd, en het bijbehorende advies ten aanzien van minimaal beschermingsniveau. Deze adviezen houden geen rekening met eventuele extra eisen waar de verwerkingsruimte aan moet doen in verband met de specifieke eigenschappen van het ATMP, zoals de aanwezigheid van GGO, potentiële aanwezigheid van cytostatica of houdbaarheid van het product na de handelingen. Houdbaarheid van het product volgens de richtlijnen van de GMP-Z Z3 is daarom niet noodzakelijkerwijs van toepassing. De informatie van de fabrikant of sponsor is leidend ten aanzien van houdbaarheid, ook tijdensrestitutiehandelingen. Lege verpakkingen van ATMP's en materiaal dat met ATMP in contact is geweest (spuiten, infusielijnen, etc.) moet met het speciaal ziekenhuisafval (SZA) worden afgevoerd. ATMP's die vallen onder ingeperkt gebruik door aanwezigheid van GGO moeten met een afvalstroom voor genetisch gemodificeerde organismen worden afgevoerd.

#### *Klasse 5 stoffen anders dan cytostatica*

De handelingen wijken niet af van algemene aseptische -handelingen.

#### 4 Ruimten en apparatuur

De achtergrondruimten dienen te voldoen aan de eisen uit GMP-Z Z3 (9).

##### *Cytostatica*

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. Gangbaar was om de lucht middels respectievelijk overdruk in de achtergrondruimte en onderdruk in de naastgelegen ruimte, te leiden naar een 'putje' ('sink'-principe). In het TNO rapport 'Risico's tijdens bereiden steriele cytostatica-oplossingen in apotheken' (V9006) (31) wordt dit niet meer noodzakelijk geacht en kan worden volstaan met enkel overdruk t.o.v. de naastgelegen ruimte. 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. Er dient een geschikte noodset aanwezig te zijn om te kunnen gebruiken bij calamiteiten. Binnen een straal van 30 meter van de werkplek dient een oogspoelvoorziening te zijn, en binnen 100 meter een nooddouche. (32, 33) Er dient een procedure voor incidenten en calamiteiten aanwezig te zijn, die periodiek geoefend wordt.

##### *Radiofarmaca*

De bereidingsruimte is een veiligheidswerkbank, zuurkast 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 generator in een ingebouwde generatorlift geplaatst te worden, zodat het elueren in de veiligheidswerkbank kan plaatsvinden.

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 dient een calamiteitenbox aanwezig te zijn om te kunnen gebruiken bij calamiteiten. Als de achtergrondruimte voldoet aan de eisen van GMP-Z Z3, wordt ook voldaan aan de eisen aan radionucliden-laboratoria wat betreft druk. De achtergrondruimte dient een onderdruk van minimaal 5 Pa (C-laboratorium) respectievelijk 10 Pa (B-laboratorium) te hebben ten opzichte van niet-radiologische ruimtes. Een ventilatievoud van minimaal 8 keer per uur wordt tijdens het werk als voldoende beschouwd wat betreft stralingshygiëne. (15) Wanneer de veiligheidswerkbank of isolator is ingeschakeld (afvoer naar buiten) wordt dit ventilatievoud ruimschoots bereikt. In verband met het in stand houden van de onderdruk dient de achtergrondruimte een toegangssluis te hebben in geval van een geclassificeerde achtergrondruimte.

##### *ATMP's*

Handelingen met ATMP's die onder verhoogde of maximale productbescherming worden uitgevoerd (zie bijlage 2), worden uitgevoerd in een veiligheidswerkbank. Voor achtergrondruimte worden de bepalingen in GMP-Z Z3 aangehouden. Handelingen onder beperkte productbescherming volgen eveneens de GMP-Z Z3. Specifieke eigenschappen van het ATMP kunnen reden zijn om voor een hogere product- of persoonsbescherming te kiezen voor een handeling. Hierin is de informatie van de fabrikant of sponsor leidend.

Handelingen die vallen onder het ingeperkt gebruik van GGO's moeten worden voorafgegaan door een risicobeoordeling. Bij de risicobeoordeling worden alle eigenschappen van het GGO in beschouwing genomen en wordt meegenomen welke activiteiten er zullen worden uitgevoerd. Dit bepaalt in welke categorie van fysische inperking de activiteiten kunnen worden uitgevoerd. (34)

##### *Klasse 5 stoffen anders dan cytostatica*

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 40 (te dragen maximaal 1 uur per dag) of APF 20 (maximaal 30 minuten per dag). Er zijn tevens werkbanken verkrijgbaar die specifiek zijn ontwikkeld voor het

werken met vaste risicovolle stoffen. 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, op basis van een risicoanalyse. In RiFaS is op te zoeken in welke klasse het product is ingedeeld. Het genoemde werkplekadvies is onderdeel van het arbo-risicomodel voor bereiding in de apotheek. Het is niet zonder meer toepasbaar op andere situaties zoals bij het malen van een enkele tablet door een verpleegkundige op de verpleeg- of behandelafdeling. Bij voorkeur worden bewerkingen aan klasse 5-stoffen in de apotheek uitgevoerd. (35)

## Literatuur

1. Eurosafe Solutions. Arbeidshygiënische strategie 2021. Beschikbaar via [Arbeidshygiënische strategie | Arbobesluit | Eurosafe](#)
2. Bouwman-Boer Y, Ng SW, Crauste-Manciet S. Occupational Safety and Health. In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May VI, Le Brun P, editors. Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 551-84.
3. LNA. LNA-procedures: Arbo en apotheekbereiding: Toxiciteit grondstoffen. 2017.
4. LNA. LNA-procedures: Arbo en apotheekbereiding: Toxiciteit preparaten. 2017.
5. LNA. LNA-procedures: Blootstelling inschatten en risico beheersen. 2017.
6. LNA. LNA-procedures: Gemorste risicovolle stof, maatregelen. 2017.
7. KNMP. Risico instrument Farmaceutische Stoffen (RiFaS). Beschikbaar via: <https://www.rifas.nl/>.
8. Luinstra M, Dillingh J, Claassen B, Attema M. Position Paper schoonmaakvalidatie apparatuur. 2023.
9. NVZA. Good Manufacturing Practice - Z: GMP-Z Z3 Aseptische handelingen. 2022.
10. Arbeidsomstandighedenbesluit, (1997). Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0008498&z=2022-08-01&q=2022-08-01>.
11. NFU. NFU-21.01131: Cytostatica in de Arbocatalogus UMC's. 2021.
12. Artikel 4.18 Arbeidsomstandighedenbesluit, (1997). Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0008498&hoofdstuk=4&afdeling=2&paragraaf=3&artikel=4.18&z=2022-08-01&q=2022-08-01>.
13. Kernenergiewet, (1963). Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0002402&z=2022-02-16&q=2022-02-16>.
14. Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming, (2017). Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0040179&z=2021-07-01&q=2021-07-01>.
15. Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming. Bijlage radionucliden-laboratorium. 2018.
16. Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm Chem. 2021;6(1):8.
17. European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products: Overview. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
18. Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, (2001). Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1410944582971&uri=CELEX:02001L0083-20121116>.
19. Verordening (EG) nr. 1394/2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, (2007). Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32007R1394>.
20. Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products (2017). Beschikbaar via: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en).
21. Richtlijn 2001/18/EG inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu, (2001).
22. Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer, (2014). Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0035090&z=2020-12-23&q=2020-12-23>.
23. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer, (2014). Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0035072&z=2022-07-01&q=2022-07-01>.
24. Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal, (2003). Beschikbaar via: <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0014682&z=2022-01-01&q=2022-01-01>.
25. Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E. Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide. Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E, editors. Cham (CH)2021.
26. TNO. Uitvoering blootstellingsmetingen bij VTGM-handelingen – Eindrapportage. 2018.
27. Crul M, Hilhorst S, Breukels O, Bouman-d-Onofrio JRC, Stubbs P, van Rooij JG. Occupational exposure of pharmacy technicians and cleaning staff to cytotoxic drugs in Dutch hospitals. J Occup Environ Hyg. 2020;17(7-8):343-52.
28. Werkgroep Toetsingswaarden Cytostatica. Meetstrategie en werkinstructie veegproeven cytostatica. 2016.

29. Werkgroep Infectiepreventie. Algemene voorzorgsmaatregelen; Persoonlijke beschermingsmiddelen. 2015.
30. NEN-EN 16523-1:2015+A1:2018 en, (2018). Beschikbaar via: <https://www.nen.nl/nen-en-16523-1-2015-a1-2018-en-252214>.
31. TNO. Rapport V9006 Risico's tijdens bereiden steriele cytostatica-oplossingen in apotheken. 2010.
32. NFU. Dokterhoe - Oogspoelvoorziening. Beschikbaar via: <https://www.dokterhoe.nl/risicos/cytostatica/wat-kunt-u-zelf-doen-e-learning-omgaan-met-cytostatica/algemeen/ruimten/waarschuwborden/toedieningsruimten/oogspoelvoorziening/>
33. NFU. Dokterhoe - Incidenten en calamiteiten: nooddouche Beschikbaar via: <https://www.dokterhoe.nl/risicos/cytostatica/wat-kunt-u-zelf-doen-e-learning-omgaan-met-cytostatica/algemeen/ruimten/waarschuwborden/toedieningsruimten/nooddouche/incident-en-en-calamiteiten-nooddouche/>
34. Bureau GGO. Algemene informatie ingeperkt gebruik. Beschikbaar via: <https://www.ggo-vergunningverlening.nl/ingeperkt-gebruik/algemene-informatie-ingeperkt-gebruik>.
35. LNA. Bijlage: Onderbouwing arborisicomodel voor het bewerken van orale middelen (onderdeel LNA-mededeling Arbo bij VTGM van orale middelen). 2019.