

contamination control report

1

März 2007

Offizielles Organ der Schweizerischen
Gesellschaft für Reinraumtechnik **SRRT**



Hygiene im Reinraum

Sicherheitswerkbänke

Reinraumbekleidung

Reinigung und Sterilisation

Mikrobielles Luftmonitoring

Zelltherapeutikaherstellung

SRRT-Bulletin



Sicherer Umgang mit biologischen Arbeits- und Gefahrstoffen

Sicherheitswerkbänke sind in vielen biotechnologischen und pharmazeutischen Laboratorien eine wichtige Schutzeinrichtung. Beim Umgang mit gefährlichen biologischen Arbeitsstoffen resp. Gefahrstoffen gilt es, den Menschen und die Umwelt mit Sicherheitswerkbänken zu schützen. Andererseits sind aseptische und partikelfreie Produktions- und Experimentierbedingungen ebenso von hoher Bedeutung [1–3]. Die nachfolgende Ausführung stellt den Stand der Technik, die Funktionsweise und Unterschiede von Sicherheitswerkbänken dar.

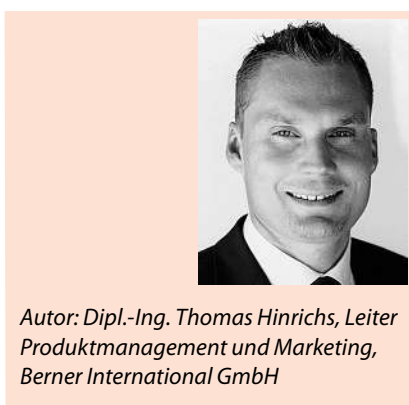
Einschlägige Vorschriften auf europäischer und nationaler Ebene verpflichten biotechnologische und pharmazeutische Laboratorien zur Verwendung von Sicherheitswerkbänken (Bild 1) [4–20]. Arbeitgeber müssen vor Aufnahme der Tätigkeiten eine Gefährdungsbeurteilung durchführen und erforderliche Schutzmassnahmen treffen [21–22]. Eine häufige Sicherheitsmassnahme ist die Verwendung von Sicherheitswerkbänken (SWB).

Für Hersteller und Betreiber von SWB ist im Moment des Inverkehrbringens der Stand der Technik entscheidend. Dieser stellt die technischen Möglichkeiten zu einem bestimmten Zeitpunkt dar, basierend auf gesicherten Erkenntnissen von Wissenschaft und Technik. Der Stand der Technik wird unter anderem durch Richtlinien, Gesetze und Normen definiert [23–26].

Bereits in Betrieb befindliche SWB älterer Bauart fallen unter den Bestandsschutz, insofern die grundlegenden Anforderungen des Arbeitsschutzes erfüllt werden. Die zuständigen Überwachungsbehörden sind angehalten, dies zu kontrollieren und gegebenenfalls zusätzliche Massnahmen, zum Beispiel eine Nachrüstung oder intensivere Serviceintervalle, zu verlangen.

Bei der aseptischen Herstellung von toxischen Parenteralia, den sogenannten CMR1¹-Arzneimitteln, müssen Sicherheitswerkbänke für Zytostatika (SFZ) zum Einsatz kommen [27–31]. Beim Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen infektiösen, toxischen oder allergenen Gefährdungspotenzials sind mikrobiologische Sicherheitswerkbänke (MSW) der Klasse I, II oder III zu verwenden [32–34].

¹ Cancerogen, Mutagen, Reproduktionstoxisch: u. a. Zytostatika, Virusstatika



Autor: Dipl.-Ing. Thomas Hinrichs, Leiter Produktmanagement und Marketing, Berner International GmbH

Schutzfunktionen

Die elementarsten Eigenschaften einer SWB sind die Schutzfunktionen in Form

des Personen-, Produkt- und Verschleppungsschutzes:

- Der Personenschutz bzw. das Rückhaltevermögen an der Arbeitsöffnung ist die Eigenschaft einer SWB, den Benutzer und die Umwelt vor biologischen Arbeitsstoffen und/oder Gefahrstoffen aus dem Arbeitsraum zu schützen.
- Der Produktschutz ist die Eigenschaft einer SWB, das im Arbeitsraum verwendete Produkt vor Kontaminationen aus der Umwelt bzw. Umgebung zu schützen.
- Der Verschleppungsschutz ist die Eigenschaft einer SWB, das im Arbeitsraum verwendete Produkt vor biologischen Arbeitsstoffen und/oder Gefahrstoffen aus dem Arbeitsraum zu schützen.



Bild 1: Arbeiten an einem Sicherheitswerkbank.

Bilder: Berner International

Anforderungen	Prüfung für eine MSW der Klasse II und SFZ			
	Entwicklung	Produktion	Installation	Betrieb
	Verantwortlichkeit			
	Hersteller		Betreiber	
Luftströmungen	✓	✓	✓	✓
Filter	✓	✓	✓	✓
Überwachungssystem	✓	✓	✓	✓
Werkstoffe	✓	✓	✓	✓
Funktionen	✓	✓	✓	✓
E-Installation	✓	✓	✓	✓
Mechanik	✓	✓	✓	✓
Dokumentation	✓	✓	✓	✓
Kennzeichnung	✓	✓	✓	✓
Blockierschutz Frontansaugöffnung	✓	✓	✓	✓
Gasversorgung	✓ ^{b)}	✓ ^{b)}	✓ ^{b)}	–
Fortluftanlage	–	–	✓	✓
Kontaminationsarmer Filterwechsel	✓ ^{a)}	–	–	–
Beleuchtung	✓	–	–	–
Schalldruckpegel	✓	–	–	–
Vibration	✓	–	–	–
Temperatur	✓	–	–	–
Leckagesicherheit	✓	–	–	–
Reinigbarkeit	✓	–	–	–
Ergonomie	✓	–	–	–
Personenschutz	✓	–	✓ ^{a), c)}	–
Produktschutz	✓	–	✓ ^{d)}	–
Verschleppungsschutz	✓	–	–	–

^{a)} Bei Sicherheitswerkbänken für Zytostatika gemäss DIN 12980
^{b)} Bei mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken gemäss DIN EN 12469
^{c)} Freiwillig bei mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken gemäss DIN EN 12469

Tabelle 1: Durchzuführende Prüfungen nach DIN EN 12469 und DIN 12980.

Die am häufigsten anzutreffenden Arbeitsschutzeinrichtungen in Laboratorien sind MSW der Klasse II oder SFZ und gewährleisten alle oben genannten Schutzfunktionen. SWB sind nicht mit Abzügen [35] oder reinen Produktschutz-Werkbänken [36–37] zu verwechseln.

Strömungsmechanik

Die richtige Kombination von turbulenzarmer Verdrängungsströmung im Arbeitsraum und Lufteintrittsströmung in der Arbeitsöffnung (Bild 2) gewährleistet in Verbindung mit der Filtrierung von Partikeln grundsätzlich die Schutzfunktionen. Strömungsmechanisch von hoher Bedeutung ist eine durchdachte Luftführung, das heisst rückströmungsfreie und optimale Abstimmung zwischen der Lufteintritts- und Verdrängungsströmung. Ziel ist eine schnelle und sichere Beseitigung von Kontaminationen, ohne den Menschen, die Umwelt oder das Produkt zu gefährden. Jahrelang galt 0,4 m/s als die optimale Strömungsgeschwindigkeit, um bestmögliche Schutzfunktionen zu garantieren [38]. Die einzuhaltenen Strömungsgeschwindigkeiten sind bereits seit einigen Jahren nicht mehr normativ festgelegt. Der Hersteller einer SWB muss im Rahmen der Entwicklung die optimalen Strömungsverhältnisse ermitteln. Unter diesen Bedingungen sind die Schutzfunktionen mit der mikrobiologischen Methode (Bild 3) bei der Typprüfung nachzuweisen.

Jede SWB hat bauartbedingt einen eigenen optimalen «Arbeitspunkt». Eine intensive Prüfung der Schutzfunktionen, insbesondere im Grenzbereich, ist äusserst wichtig. Die ermittelten Sollströmungsgeschwindigkeiten sind verbindlich in der Dokumentation festzuhalten [39–40]. Sie sind im Rahmen der Produktion durch den Hersteller sowie regelmässig im Labor durch den Betreiber zu verifizieren. Wie wichtig dieser Zusammenhang ist, soll ein Beispiel verdeutlichen: Ist die kinetische Energie der Verdrängungsströmung wesentlich grösser als die der Lufteintrittsströmung, so kann der Personenschutz



Bild 3: Teststand, mikrobiologische Prüfung des Personenschutzes.

nicht mehr gewährleistet sein (Bild 4, links). Ist dagegen die Lufteintrittsströmung beherrschender, muss der Produktschutz in Frage gestellt werden (Bild 4, rechts). Diese Wechselbeziehung ist eine bekannte Tatsache und sollte bei der Entwicklung angemessene Berücksichtigung finden [41].

In den USA ist seit vielen Jahren die Variation der Strömungsverhältnisse, das «Performance Envelope Testing», normativ vorgeschrieben [42].

Filtertechnik

Filter in SWB sind das sicherheitsrelevante Bauteil schlechthin. Die verbauten HEPA²-Filter müssen Kontaminationen sicher abscheiden und mindestens der Klasse H 14 entsprechen [43–44]. Die Filter sind so anzuordnen und zu dimensionieren, dass eine zuverlässige und beständige Funktion gewährleistet ist. Dies betrifft insbesondere die Leckagesicherheit und den Dichtsitz [45–46]. Jedes Filterelement ist individuell auf eventuelle Leckagen und Dichtsitz zu prüfen. Mit einer durchdachten Anordnung der Filterelemente und Prüfoffnungen muss eine rohluftseitige Aerosolbeaufschlagung und reinluftseitige Partikelmessung möglich sein [47–48].

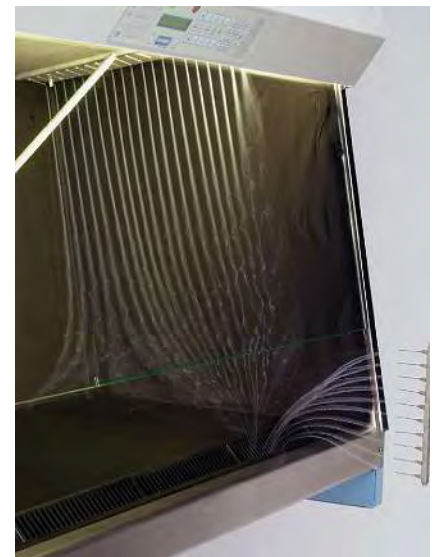


Bild 2: Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung im Rauchversuch.

Alle HEPA-Filter, insbesondere die Hauptfilter unterhalb der Arbeitsfläche, sind gegen mechanische Beschädigungen und ungeeignete Belastungen zu sichern. Nur unbeschädigte Filter können den Menschen, die Umwelt und das Produkt resp. Experiment zuverlässig schützen. Bei SWB älterer oder einfacher Bauart ist es immer wieder zu leichtfertigen Beschädigungen von Filtern gekommen, zum Beispiel bei der Reinigung des Arbeitsraums oder aber Servicetätigkeiten [49–50]. Bei der Verwendung von segmentierten oder perforierten Arbeitsplatten gilt es, verschüttete Flüssigkeiten so aufzufangen, dass sie nicht in den Hauptfilter tropfen können. 2- und 3-Filter-Systeme (Bild 5) unterscheiden sich in der Anzahl der integrierten HEPA-Filter. Der grundsätzliche Aufbau

² High Efficiency Particulate Air

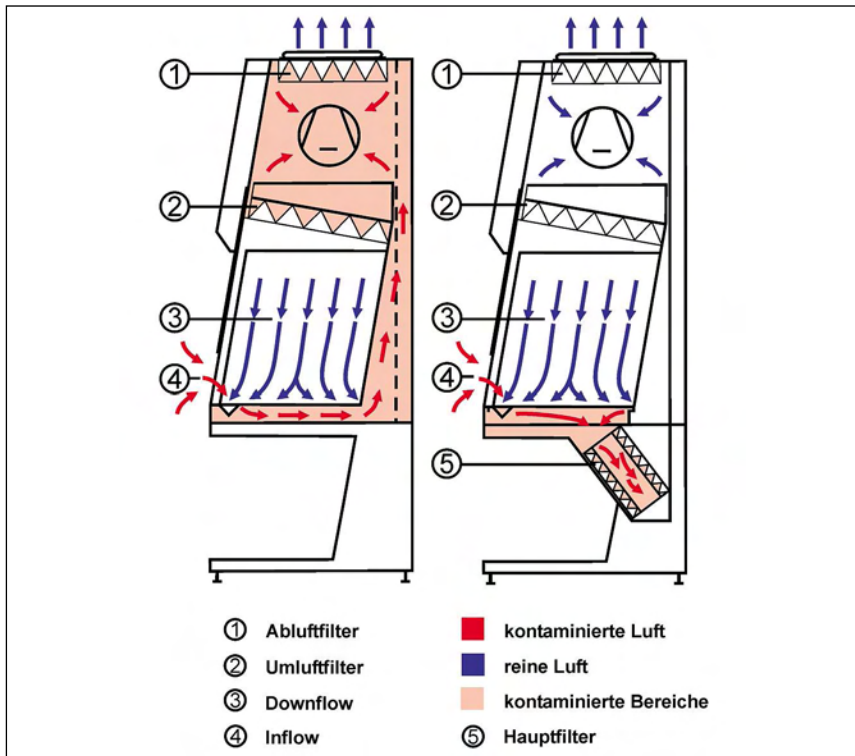


Bild 5: Aufbau, Funktionsprinzip und kontaminierte Bereiche einer SWB bei 2- und 3-Filter-Systemen.

und die Funktion sind sehr ähnlich. Der wesentliche Unterschied ist die zusätzliche HEPA-Filterstufe, das sogenannte Hauptfilter, welches sich in der Regel direkt unterhalb der Arbeitsfläche befindet.

Ein hohes Gefährdungspotential fordert nahezu immer den Einsatz von 3-Filter-Systemen [51]. Ihre Verwendung erhöht die Arbeitssicherheit in Laboratorien immens, insbesondere bei Tätigkeiten mit hohem oder sehr hohem Gefährdungspotential.

3-Filter-Systeme bieten aufgrund der redundanten HEPA-Filtrierung ein doppelt so hohes Schutzniveau wie ein 2-Filter-System, bezogen auf den Abluft- und Umluftvolumenstrom der SWB. Ein sehr hoher Gesamtabsciedeград von 99,999 999 75 Prozent im MPPS³ schützt hierbei besser als ein ULPA⁴-Filter der Klasse U17 [52].

Unmittelbare Filtrierung von Kontaminationen

Ein wesentliches Argument für die Verwendung eines 3-Filter-Systems ist das Abscheiden partikelförmiger Kontaminationen direkt unterhalb der Arbeitsfläche. Das wichtigste sicherheitsrelevante Bauteil in Form des HEPA-Hauptfilters ist so nah wie irgend möglich an der potenziellen «Kontaminationsquelle» – dem Arbeitsraum – angeordnet. Das heisst, das Ausmass der kontaminierten Bereiche

ist wesentlich geringer als bei einem 2-Filter-System (Bild 5). Alle potenziell kontaminierten Bereiche sind für eine Reinigung und Desinfektion zugänglich. Aufwendige und kostenintensive Wechsel der Um- und Abluftfilter können in der Regel entfallen. In vielen Fällen kann auf die gefährliche Begasungen mit Formaldehyd zur Inaktivierung von biologischen Arbeitsstoffen verzichtet werden. Das HEPA-Hauptfilter scheidet mindestens 99,995 Prozent aller Partikel ab, und somit

werden die nachfolgenden Filter regelrecht unter partikelfreien Bedingungen betrieben [53].

DIN EN 12469 weist darauf hin, dass Luftkanäle, die kontaminierte Luft führen, so kurz wie möglich sein müssen [54] – eine Anforderung, die nur beim Einsatz eines 3-Filter-Systems mit einer HEPA-Filterstufe direkt unterhalb der Arbeitsfläche konsequent umgesetzt werden kann.

Im Merkblatt B 011 «Sicheres Arbeiten an mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken» der BG Chemie wird die Verwendung von 3-Filter-Systemen befürwortet, wenn keine sichere Dekontamination von Filtern in der SWB durchgeführt werden kann [55].

Viele Servicetätigkeiten, wie etwa der Austausch eines Ventilators oder Filters in Bereichen hinter der Hauptfilterstufe (Bild 5), können erheblich sicherer, schneller und kostengünstiger durchgeführt werden. Ist ein 2-Filter-System mit nicht in der SWB dekontaminierbaren Gefahrstoffen (zum Beispiel CMR-Arzneimitteln) oder aber biologischen Arbeitsstoffen (zum Beispiel TSE⁵-assoziierten Agenzien) kontaminiert, gestalten sich Servicetätigkeiten erfahrungsgemäss sehr aufwendig. Die SWB wird in einem Unterdruckzelt hermetisch eingeschlossen, in welchem der mit persönlicher Schutzausrüstung geschützte Servicetechniker seine Tätigkeiten durchführt. Dies ist aus Sicht des Arbeitsschutzes ein erheblicher Kompromiss.

Kontaminationsarmer Filterwechsel

Die Hauptfilterstufe ist idealerweise kontaminationsarm zu wechseln. Ein kontaminationsarmer Filterwechsel ist definiert als eine segmentierte HEPA-Filterstufe, welche im laufenden Betrieb und somit beim Be-

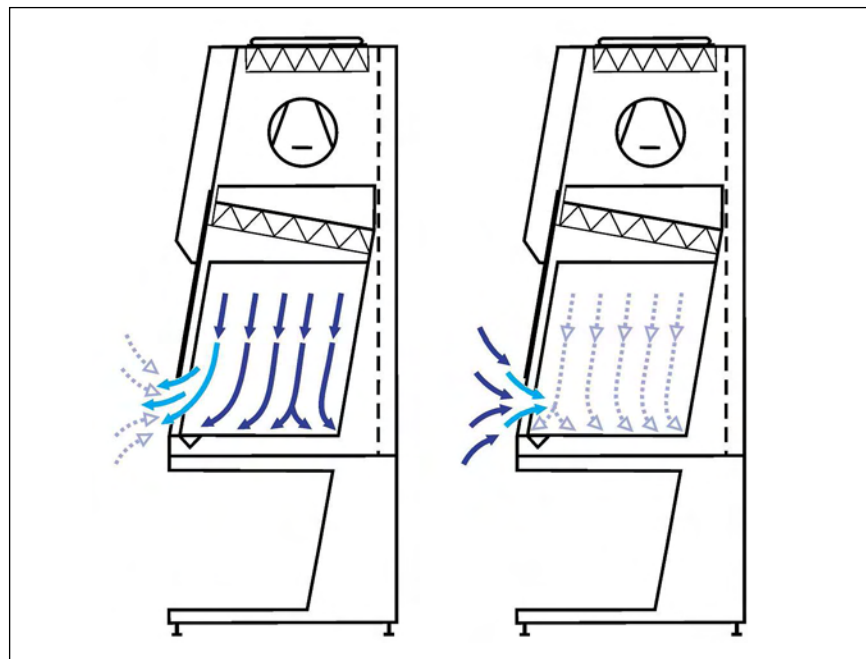


Bild 4: Wechselbeziehung Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung.

³ Most Penetrating Particle Size

⁴ Ultra Low Penetration Air

⁵ Transmissible Spongiform Enzephalopathie

stand des Personenschutzes gewechselt werden kann. Eine Alternative ist das in der Kerntechnik etablierte Oelmeyer-Verfahren [56], besser bekannt als «Sackwechseltechnik». Entscheidend ist am Ende – neben einem sicheren Wechsel – die Baugrösse der einzelnen Filterelemente [57–60].

In SWB kontaminierte Um- und Abluftfilter (Bild 5, links) sind für einen sicheren Wechsel, Transport und anschliessende Dekontamination völlig ungeeignet. Erfahrungsgemäss sind solche Filter bis zu 1,8 x 0,6 Meter gross. Die zu inaktivierenden Filterelemente aus einer HEPA-Hauptfilterstufe dürfen eine bestimmte Grösse, gemäss der Definition des kontaminationsarmen Filterwechsels, nicht überschreiten. Explizit ist keine maximale Grösse festgelegt. Die Bestimmung, dass die Filterelemente in übliche Abfallentsorgungsbehälter passen müssen, hilft hier.

Die in Laboratorien üblicherweise verfügbaren Abfallentsorgungsbehälter haben in der Regel ein Volumen von 60 und 90 Liter. Ein segmentiertes Hauptfilter besteht bei herkömmlichen Systemen aus bis zu 18 Keilfiltern oder bei innovativeren Produkten aus bis zu 9 kompakten Patronenfiltern (Bild 6). Prinzipiell gilt: je kleiner das Filterelement, desto besser. Die beschriebenen HEPA-Patronenfilter passen für eine thermische und/oder chemische Dekontamination in viele kleine Laborautoklaven, Desinfektions- und Abfallentsorgungsbehälter.

Filterinaktivierung und Entsorgung

In vielen Laboratorien ist die Dekontamination von Abfällen, somit auch von kontaminierten Filtern, direkt vor Ort vorgeschrieben [61–69]. Die Dekontamination von Filtern in SWB wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Das einzige zugelassene Verfahren zur Inaktivierung von biologischen Arbeitsstoffen ist die Raum-



Bild 6: Herkömmliche Keilfilter im Vergleich zu Patronenfiltern aus HEPA-Hauptfilterstufen.



Bild 7: Abwechslungsreiche Sitzhaltung durch vorgebeugte, senkrechte oder zurückgelehnte Sitzposition.

desinfektion mit Formaldehyd [70–71]. Über die Wirksamkeit des reinen Oberflächenverfahrens existieren keine gesicherten Erkenntnisse. Dies gilt speziell für die Tiefenwirkung bei HEPA-Filtern, da das Filtermedium zur Vergrösserung der effektiven Oberfläche in Faltenform gepackt wird.

Das mikrobiologische Wirkungsspektrum ist beschränkt, das heisst, zur Desinfektion von Milzbrandsporen, Sporen der Erreger von Gasödem und Wundstarrkrampf oder TSE-assoziierte Agenzien ist das Verfahren gänzlich ungeeignet [72].

Darüber hinaus ist Formaldehyd vom BfR⁶ als Substanz mit begründetem Verdacht auf ein krebserzeugendes Potenzial, von der EU als krebverdächtig beim Menschen und von der IARC⁷ als krebserzeugend für den Menschen eingestuft [73–74]. Letztlich kommen nur thermische Verfahren wie das Autoklavieren oder die Verbrennung zur sicheren Inaktivierung in Frage.

Das Autoklavieren der Filter vor Ort ist die ideale Lösung. Der Betreiber kann hierdurch auf das kostenintensive Einsammeln, Transportieren und Verbrennen verzichten. Ist das Autoklavieren im Labor nicht möglich bzw. keine adäquate Inaktivierungsmethode, ist der sichere Transport und die thermische Behandlung in einer Sondermüllverbrennungsanlage (SVA) durch einen Entsorgungsfachbetrieb angezeigt. In jedem Fall ist bei der Behandlung und Entsorgung von Abfällen die Sicherheit für Mensch und Umwelt zu gewährleisten [75–77].

Ergonomie

Die ergonomische Gestaltung des «Mensch-Maschine-Systems» ist präventiver Arbeitsschutz. Oberstes Ziel ist es, das Wohlbefinden des Menschen und die Leistung des Gesamtsystems zu optimieren. Für Maschinenarbeitsplätze sind bereits umfangreiche anthropometrische Anforderungen vorhanden, welche im Rahmen der Konstruktion einer SWB zu berücksichtigen sind [78–84]. Um Zwangshaltungen an SWB zu verhindern, sollte die vorgebeugte, aufrechte und zurückgelehnte



Bild 8: EDV-gestützte Herstellung von Medikamenten.

Sitzposition eingenommen werden können (Bild 7). Hierdurch wird dem Oberkörper und insbesondere den Beinen genügend Bewegungsfreiheit gewährt. Das «dynamische Sitzen» erlaubt bequemes Arbeiten und beugt Haltungsschäden vor. Im Einzelnen bedeutet gute ergonomische Gestaltung von SWB:

- ausreichend Beinfreiheit insbesondere bei 3-Filter-Systemen
- sinnvolle erreichbare Arbeitsraumtiefe bzgl. der Greiffläche
- passende Arbeitsflächenhöhe
- keine Armauflagen verwenden
- Armauflage- und Arbeitsfläche in einer Höhe anordnen
- Mindestwinkel zwischen Ober- und Unterarm $\geq 90^\circ$
- Anzeigen im Bereich des Gesichtsfelds anordnen
- leicht erreichbare Bedienelemente
- niedriger Schalldruckpegel $L_p \leq 58 \text{ dB(A)}$
- geringe Vibration $s \leq 5 \mu\text{m (RMS)}$
- hohe Nennbeleuchtungsstärke $E \geq 1.200 \text{ lx}$
- 10° geneigte Frontscheibe.

Die Realisierung der oben genannten Punkte im Rahmen der Konstruktion gewährleistet insgesamt ein dauerhaftes, stressfreies Arbeiten und kann durch Zwangshaltungen ausgelöste Erkrankungen, wie etwa das RSI-Syndrom (Repetitive Stress Injury Syndrom), verhindern. Viele Anwender von SFZ arbeiten heute mit

⁶ Bundesministerium für Risikobewertung

⁷ International Agency for Research on Cancer

EDV gestützten Systemen (beispielsweise Cypro, cato), um den Medikamentenherstellungsprozess sicher zu gestalten. Die notwendigen Komponenten, wie etwa Bildschirm, Schnittstelle(n), Kabel, PC, gegebenenfalls Waage und Tastatur sind so zu integrieren, dass die sichere Funktion der SFZ gewährleistet ist. Wichtige Informationen sollten im Bereich des Blickfeldes vorhanden, Tastaturen, Waage und Schnittstellen leicht erreichbar sein (Bild 8).

Prüfung

Nur eine regelmässig geprüfte SWB bietet optimale Funktion und Schutz [85]. Die

durchzuführenden Prüfungen liegen je nach Prüfungsart in der Verantwortung des Herstellers oder Betreibers. Grundlage der Leistungsprüfungen (Tabelle 1) ist der Stand der Technik, das heisst DIN 12980, DIN EN 12469 und detaillierte Herstellerangaben (technische Dokumentation usw.).

Arbeitsschutzgeräte sind regelmässig einer Leistungsprüfung zu unterziehen, das heisst mindestens jährlich. Bei einem erhöhten Gefährdungspotential, gemäss Gefährdungsbeurteilung bzw. spezifischen Herstellerempfehlungen, in entsprechend kürzeren Intervallen.

Manipulation sûre des substances biologiques de travail dangereuses

Les paillasses sécurisées sont un dispositif de protection important dans de nombreux laboratoires biotechnologiques et pharmaceutiques. Lors de la manipulation de substances biologiques de travail dangereuses, il s'agit de protéger l'homme et l'environnement. Des conditions d'expérimentation et de production aseptiques et exemptes de particules sont d'autre part tout aussi importantes [1–3]. L'exposé présente le niveau de la technique, le mode de fonctionnement et les différences des paillasses sécurisées.

Safe handling of biological working materials and dangerous substances

Safety work benches are part of the important protective equipment in many biotechnology and pharmaceutical laboratories. In applications involving biological working materials and dangerous substances it is essential to protect humans and the environment by making safety work benches available to them. Of equal significance, on the other hand, are aseptic production and experimenting conditions free of particles [1–3]. The article presents state-of-the-art technology and the functioning of safety work benches and explains the differences between them.

Die Prüfungen sind unter Sollwertbedingungen bezüglich der einzuhaltenden Strömungsgeschwindigkeiten mit kalibrierten Messmitteln durchzuführen. Alle verwendeten Messmittel sind eindeutig im Prüfprotokoll zu dokumentieren. Es ist sicherzustellen, dass die Prüfung durch Personen mit der notwendigen Fachkunde, das heisst, autorisierte Servicetechniker, erfolgt. Alle durchgeführten Prüfungen sind reproduzierbar in einem Prüfprotokoll und im Gerätebuch zu dokumentieren [86].

Ist die SWB Teil eines Reinraumsystems bzw. steht diese in einem Reinraum, so sind über die gerätespezifischen Anforderungen hinaus weitere Prüfungen angezeigt. Hierzu zählen zum Beispiel die Bestimmung der Partikelreinheitsklasse im Arbeitsraum, die mikrobiologische Untersuchungen von Oberflächen und Zonen bis zum kontinuierlichem Partikelmonitoring im Arbeitsraum [87–89].

Literaturverzeichnis und weitere Informationen

www.berner-international.de

Dipl.-Ing. Thomas Hinrichs
Berner International GmbH
Mühlenkamp 6
D-25337 Elmshorn
t.hinrichs@berner-international.de
www.berner-international.de

- [1] Ad hoc GMP inspection service group; EC guide to good manufacturing practice (GMP), revision to annex 1; Brüssel; 05.2003
- [2] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI; DIN EN ISO 14644-1: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 07.1999
- [3] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI-Gesellschaft Technischer Gebäudeausrüstung (VDI-TGA); VDI 2083 Blatt 1: Reinraumtechnik – Partikelreinheitsklassen in der Luft; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 05.2005
- [4] Europäisches Parlament und der Rat der europäischen Union; Arbeitnehmerschutzrichtlinie 2000/54/EG: Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit; Amtsblatt Nr. L 262 vom 17.10.2000, S. 21-45; Brüssel; 09.2000
- [5] Rat der europäischen Gemeinschaft; Systemrichtlinie 90/219/EWG: Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen; Amtsblatt Nr. L 117 vom 08.05.1990, S. 1–14; Brüssel; 04.1990
- [6] Normenausschuss Medizin (NAMed), Gemeinschaftsausschuss NAL-BT-UA 1/NAMed E6 im DIN; DIN EN 12128: Biotechnik - Laboratorien für Forschung, Entwicklung und Analyse - Sicherheitsstufen mikrobiologischer Laboratorien, Gefahrenbereich, Räumlichkeiten und technische Sicherheitsanforderungen; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 05.1998
- [7] Bundesregierung mit der Zustimmung des Bundesrates; Biostoffverordnung (BioStoffV): Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologische Arbeitsstoffen; Bundesgesetzblatt Teil I vom 27.01.1999, S. 50, zuletzt geändert durch Art. 8 V v. 23.12.2004, S. 3758; Berlin; 04.1999
- [8] Bundestag mit der Zustimmung des Bundesrates; Gentechnikgesetz (GenTG): Gesetz zur Regelung der Gentechnik; Bundesgesetzblatt Teil 1, Neugefasst durch Bek. vom 16.12.1993, S. 2066, zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 17.03.2006, S. 534; Berlin; 06.1990
- [9] Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV): Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnische Arbeiten in gentechnischen Anlagen; Bundesgesetzblatt Teil I, Neugefasst durch Bek. v. 14.03.1995, S. 297, zuletzt geändert durch Art. 13 V vom 23.12.2004, S. 3758; Berlin; 11.1990
- [10] Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS); TRBA 100: Schutzmaßnahmen für gezielte und nicht gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen in Laboratorien; Berlin; 04.2002
- [11] Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS); TRBA 105: Sicherheitsmaßnahmen bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppe 3**; Berlin; 03.1998
- [12] Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS); Beschluss 603: Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Transmissibler Spongiformer Enzephalopathie (TSE) assoziierten Agenzien in TSE Laboratorien; BArbBl. 3-2003; Berlin; 03.2003
- [13] Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie); B 011 bzw. BGI 863: Merkblatt „Sicheres Arbeiten an mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken“; Jedermann Verlag; Heidelberg; 09.2004
- [14] Rat der europäischen Wirtschaftsgemeinschaft; Stoffrichtlinie 67/548/EWG: Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe; Amtsblatt Nr. L 196 vom 16.08.1967, S. 1–98; Brüssel; 06.1967
- [15] Die Kommission der europäischen Gemeinschaft; Informationsrichtlinie 2001/60/EG: Anpassung der Richtlinie 1999/45/EG des zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Zubereitungen an den technischen Fortschritt; Amtsblatt Nr. L 226 vom 22.08.2001 S. 5–6; Brüssel; 08.2001
- [16] Arbeitsschutzrahmenrichtlinie 89/391/EWG: Mindestvorschriften für die Sicherheits- und/oder Gesundheitsschutzkennzeichnung am Arbeitsplatz; Amtsblatt Nr. L 183 vom 29.6.1989, S. 1-8; Brüssel; 06.1989
- [17] Chemikaliengesetz (ChemG): Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen; Bundesgesetzblatt Teil I vom 16.09.1980, S. 1718, Neugefasst durch Bek. v. 20.06.2002, S. 2090, zuletzt geändert durch Art. 12 G v. 22.08.2006, S. 197; Berlin; 09.1980

- [18] Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit, Ausschuss für Gefahrstoffe; Gefahrstoffverordnung (GefStoffV): Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen; Bundesgesetzblatt Teil I vom 23.12.2004, S. 3758, 3759, Geändert durch Art. 2 V v. 11.07.2006, S. 1575; Berlin; 12.2004
- [19] Ausschuss für Gefahrstoffe; Technische Richtlinie für Gefahrstoffe (TRGS) 525: Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung; Berlin; 05.1998
- [20] Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege; M 620: Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“; Hamburg; 04.2000
- [21] Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit (Arbeitsschutzgesetz – ArbSchG); Bundesgesetzblatt Teil I vom 21.08.1996, S. 1246, Zuletzt geändert durch Art. 11 Nr. 20 G v. 30. 07.2004, S. 1950; Berlin; 08.1996
- [22] Halsen, G., Krämer, I.; Umgang mit Zytostatika: Gefährdungsbeurteilung – kein Problem?!; Krankenhauspharmazie, 25. Jahrgang, Nr. 2; Deutscher Apotheker Verlag; Stuttgart; 2004
- [23] GefStoffV, §3 (10); a. a. O. [18]
- [24] BioStoffV, §10 (8) (9); a. a. O. [7]
- [25] Gentechnikgesetz, § 6 (1) (2); a. a. O. [8]
- [26] Kaup, C.; Der Stand der Technik – Eine Basis für den Erfolg; TAB – Technik am Bau; Bauverlag BV GmbH; Gütersloh; 01.2004
- [27] Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLA) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.; DIN 12980: Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke für Zytostatika; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 06.2005
- [28] Janowitz, A.; Sicherheitswerkbänke für Zytostatika – ein wichtiges Schutzinstrument im Gesundheitswesen; KAN Brief; St. Augustin; 01.2005
- [29] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA); Leitlinie zur Qualitätssicherung - Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potential; www.abda.de; Berlin; 05.2006
- [30] Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG); Bundesrichtlinie zur Herstellung applikationsfertiger Zytostatikallösungen in Apotheken; Bundesgesundheitsblatt; Berlin; 09.1998
- [31] Ausschuss für Arzneimittelherstellung und Analytik ADKA e.V.; ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia; Krankenhauspharmazie; Deutscher Apotheker Verlag; Stuttgart; 24. Jahrgang, Heft 6, 06.2003
- [32] Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLa) im DIN. Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN; DIN EN 12469: Biotechnik - Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 09.2000
- [33] Hinrichs, T.: Laborarbeitssicherheit – Mikrobiologische Sicherheitswerkbänke: Anwendung, Unterschiede und Problemzonen; LABO; Hoppenstedt Bonnier Zeitschriften GmbH; Darmstadt; 05.1998
- [34] Hinrichs, T.; Sicherheitswerkbänke: Sicher, innovativ und zukunftsweisend; GIT Labor-Fachzeitschrift; GIT-Verlag; Darmstadt; 01.2003
- [35] DIN EN 14175 Teil 1: Abzüge – Begriffe; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 08.2003
- [36] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI; DIN EN ISO 14644-7: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments); Beuth Verlag GmbH; Berlin; 01.2005
- [37] Gail, L.; Hortig, H.-P.; Reinraumtechnik; Springer Verlag; Berlin; 2002
- [38] Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLA) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.; DIN 12950 Teil 10 ersetzt durch DIN EN 12469 [32]: Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke für mikrobiologische und biotechnologische Arbeiten; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 10.1991
- [39] DIN 12980; Abschnitt 19.1; a. a. O. [27]

- [40] DIN EN 12469; Abschnitt 9; a. a. O. [32]
- [41] Jones, R., Stuart, D., et al.; The effects of changing intake and supply air flow on biological safety cabinet performance; Appl. Occup. Environ. Hyg. 5(6); 06.1990
- [42] NSF 49 National Sanitation Foundation (NSF) Joint Committee on Biohazard Cabinetry and NSF Council of Public Health Consultants; NSF/ANSI 49 - 2002, Class II (Laminar Flow) biosafety cabinetry; Ann Arbor, Michigan; 03.2002
- [43] Normenausschuss Maschinenbau (NAM) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.; DIN EN 1822-1: Schwebstofffilter (HEPA und ULPA), Teil 1: Klassifikation, Leistungsprüfung, Kennzeichnung; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 07.1998
- [44] Arbeitsausschuß „Biotechnik“ des Normenausschusses Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.; DIN EN 13091: Biotechnik - Leistungskriterien für Filterelemente und Filtrationseinrichtungen; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 02.2000
- [45] Hinrichs, T.; a. a. O. [34]
- [46] Hinrichs, T.; Neue DIN 12980: GMP-gerechte Herstellung von Zytostatika und anderen hochwirksamen Substanzen; GIT ReinRaumTechnik; GIT-Verlag; Darmstadt; 01.2004
- [47] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI; DIN EN ISO 14644-3: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 3: Prüfverfahren; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 03.2006
- [48] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI-Gesellschaft Technischer Gebäudeausrüstung (VDI-TGA); VDI 2083 Blatt 3: Reinraumtechnik – Messtechnik in der Reinraumtechnik; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 07.2005
- [49] Hinrichs, T.; a. a. O. [46]
- [50] Hinrichs, T.; a. a. O. [34]
- [51] Hinrichs, T.; Schutz für Mensch, Umwelt und Produkt – Sicherheitswerkbänke in Hochsicherheits-Laboratorien; GIT Labor-Fachzeitschrift; GIT-Verlag; 50. Jahrgang; S. 1123-1125; Darmstadt; 12.2006
- [52] DIN EN 1822-1; a. a. O. [43]
- [53] Hinrichs, T.; a. a. O. [49]
- [54] DIN EN 12469: 7.5 Filteranlagen für Zu- und Abluft; a. a. O. [32]
- [55] BGI 863; a. a. O. [13]
- [56] Ohlmeyer, M., Stolz, W.; Schwebstoff-Filteranlagen für die Abluft aus kerntechnischen Einrichtungen; Kerntechnik 15 (1973) Nr. 9, 416-423; Carl Hanser Verlag; München; 1973
- [57] DIN 12980: 9.4 Filterwechsel; a. a. O. [27]
- [58] BGI 863: 9.1 Austausch von Filtern; a. a. O. [13]
- [59] TRGS 525: 5.3.2 Technische Schutzmaßnahmen bei der Zubereitung von CMR-Arzneimitteln; a. a. O. [19]
- [60] M620: 5.1 Zubereitungen; a. a. O. [20]
- [61] BioStoffV: §10 Schutzmaßnahmen, § 2 Begriffsbestimmung; a. a. O. [7]
- [62] GenTSV: §13 Anforderungen an die Abfallbehandlung; a. a. O. [9]
- [63] TRBA 100: 5.3 Schutzstufe 2 (12) und (13), 5.4 Schutzstufe 3 (7), 6.1.4 Schutzstufe 2 (6), 6.2.4 Schutzstufe 2 (2); a. a. O. [10]
- [64] TRBA 105; a. a. O. [11]
- [65] Beschluss 603; a. a. O. [12]
- [66] Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS); Beschluss 604: Sicherheitstechnische Anforderungen bei der Milzbranddiagnostik; Berlin; 04.2002

- [67] Normenausschuss Medizin (NAMed), Gemeinschaftsausschuss NAL-BT-UA 1/NAMed E6 im DIN; DIN EN 12128: Biotechnik - Laboratorien für Forschung, Entwicklung und Analyse - Sicherheitsstufen mikrobiologischer Laboratorien, Gefahrenbereich, Räumlichkeiten und technische Sicherheitsanforderungen; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 05.1998
- [68] Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e. V., Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL) im DIN; DIN EN 12740: Biotechnik – Laboratorien für Forschung, Entwicklung und Analyse – Leitfaden für die Behandlung, Inaktivierung und Prüfung von Abfällen; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 10.1999
- [69] Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e. V., Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL) im DIN; DIN EN 12741: Biotechnik – Laboratorien für Forschung, Entwicklung und Analyse – Leitfaden für biotechnologische Laborpraxis; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 10.1999
- [70] Ausschuss für Gefahrstoffe; Technische Richtlinie für Gefahrstoffe (TRGS) 522: Raumdesinfektion mit Formaldehyd; zuletzt geändert BArbBl. 09.2001; Berlin; 06.1992
- [71] DIN EN 12469: Anhang J; a. a. O. [32]
- [72] Robert Koch-Institut; Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und –verfahren; Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 46:72-95, DOI 10.1007/s00103-002-0524-4; Berlin; 01.2003
- [73] Bundesinstitut für Risikobewertung; Krebserregende Wirkung von eingeatmetem Formaldehyd hinreichend belegt; www.bfr.bund.de; Berlin; 05.2006
- [74] Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit (BGIA); BG/BGIA-Report: Arbeitsschutzlösungen für ausgewählte Stoffe und Verfahren; Sankt Augustin; 10.2006
- [75] Europäisches Parlament und der Rat der europäischen Union; Arbeitnehmerschutzrichtlinie 2000/54/EG: Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit; Amtsblatt Nr. L 262 vom 17.10.2000, S. 21-45; Brüssel; 09.2000
- [76] Beckmann, Martin; Abfallrecht; Deutscher Taschenbuch Verlag GmbH & Co. KG; München; 12.2006
- [77] Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e. V., Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL) im DIN; DIN EN 12740: Biotechnik – Laboratorien für Forschung, Entwicklung und Analyse – Leitfaden für die Behandlung, Inaktivierung und Prüfung von Abfällen; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 10.1999
- [78] Europäisches Parlament und der Rat der europäischen Union; Richtlinie 2006/42/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 17. Mai 2006 über Maschinen und zur Änderung der Richtlinie 95/16/EG (Neufassung) ; Amtsblatt L 157/24 vom 9.06.2006; Brüssel, 05.2006
- [79] E DIN EN ISO 14738: Sicherheit von Maschinen - Anthropometrische Anforderungen an die Gestaltung von Maschinenarbeitsplätzen (ISO/DIS 14738:1997); Deutsche Fassung prEN ISO 14738; Beuth Verlag; Berlin; 03.1998
- [80] DIN EN 292-1: Safety of machinery - Basic concepts, general principles for design - Part 1: Basic terminology, methodology (Identical with ISO/DIS 12100-1); Revision of EN 292-1:1991; German version prEN 292-1; Beuth Verlag; Berlin; 06.2000
- [81] DIN EN 292-2, Publication date:2000-06, Safety of machinery - Basic concepts, general principles for design - Part 2: Technical principles (Identical with ISO/DIS 12100-2); Revision of EN 292-2:1991 and EN 292-2:1991/A1:1995; German version; Beuth Verlag; Berlin; 06.2000
- [82] DIN EN 13861: Safety of machinery - Guidance for the application of ergonomics standards in the design of machinery and for the drafting of ergonomics clauses in standards; German version prEN 13861:2000; Beuth Verlag; Berlin; 06.2000
- [83] DIN EN 614-1: Safety of machinery - Ergonomic design principles - Terminology and general principles, translation, English; Beuth Verlag; Berlin; 04.1995

- [84] DIN EN ISO 6385: Ergonomics - Ergonomic principles in the design of work systems (ISO/DIS 6385:2002); German version prEN ISO 6385:2002, Original language, German; Beuth Verlag; Berlin; 03.2000
- [85] Hinrichs, T.; Periodische Prüfung von mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken; Bioforum; GIT-Verlag; 20. Jahrgang; S. 96-100; Darmstadt; 03.1997
- [86] Hinrichs, T.; Service bei Sicherheitswerkbänken: Erhebliches Sachkundedefizit; GIT Labor-Fachzeitschrift; GIT-Verlag; S. 284-286; Darmstadt; 03.1999
- [87] EU-GMP Leitfaden – Annex I; a.a.O. [1]
- [88] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI; DIN EN ISO 14644-3: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 3: Prüfverfahren; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 03.2006
- [89] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI-Gesellschaft Technischer Gebäudeausrüstung (VDI-TGA); VDI 2083 Blatt 3: Reinraumtechnik – Messtechnik in der Reinraumtechnik; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 07.2005

Glossar

a. a. O.: Am anderen Ort

Dokumente und weitere Informationen

- Normen: www.beuth.de
- EU Richtlinien: www.europa.eu
- Gesetze und Verordnungen: <http://bundesrecht.juris.de>
- Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: www.baua.de
- Sicherheitswerkbänke: www.berner-international.de