

Novellierung der DIN 12980 für Sicherheitswerkbänke und Isolatoren in der Zytostatikazubereitung

Gibt es Neuerungen für den Apothekenbetrieb?

Michael Klein, Thomas Hinrichs, Ralf Wörl, Elmshorn, und Irene Krämer, Mainz

Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für die Herstellung von Zytostatika-Zubereitungen (SfZ, IfZ) unterliegen den baulichen und funktionalen Anforderungen der DIN 12980. In diesem Jahr soll die Norm in einer neuen Version veröffentlicht werden. Aus dem seit Oktober 2015 vorliegenden Entwurf E DIN 12980 geht hervor, welche Änderungen Hersteller und Betreiber erwarten. Die Neuerungen betreffen vor allem drei Bereiche: 1. Der Produktschutz wird als eigenständiges Schutzziel neben dem Personenschutz definiert. 2. Die Prüfanforderungen für SfZ werden verschärft, indem vom Hersteller zukünftig auch Prüfungen an sogenannten Provokationspunkten durchgeführt werden müssen. Diese Strömungseinstellungen simulieren Abweichungen vom ursprünglichen Betriebspunkt, wie sie im Laufe der Werkbanknutzung unbemerkt auftreten können. 3. Für IfZ werden erstmals eindeutige Leistungskriterien definiert. Damit werden den unterschiedlichen Auffassungen über das Leistungsvermögen dieser Geräte nunmehr klare Richtlinien gegenübergestellt. Insgesamt führt die neue E DIN 12980 zu deutlichen Verbesserungen im Personen- und Produktschutz. Einige Änderungen können als wegweisend angesehen werden, andere bedürfen allerdings einer weiteren Präzisierung, um das angestrebte Ziel in vollem Umfang zu erreichen.

Schlüsselwörter: DIN 12980, Normentwurf, Sicherheitswerkbank, Isolator, Zytostatika
Krankenhauspharmazie 2016;37:128–37.

Seit mehr als zehn Jahren sind Leistungsanforderungen für Zytostatika-Werkbänke in der Norm DIN 12980:2005–06 [6] festgelegt. Sie liefert damit verbindliche Vorgaben für die wichtigsten zur Herstellung von Zytostatikazubereitungen in der Apotheke genutzten technischen Geräte. Ein stärkeres Sicherheitsbedürfnis und höhere Anforderungen an den Produktschutz haben nun eine Neufassung erforderlich gemacht. Die Novellierung der DIN 12980 ist unter anderem der Änderung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) im Jahr 2012 geschuldet [2]. Unter Verweis auf Anhang 1 des GMP-Leitfadens [3] hat danach die Herstellung parenteraler Arzneimittel unter definierten Reinraumbedingungen stattzufinden. Als Folge der strengeren Vorschriften wurde eine Anpassung der normativen Vorgaben erforderlich. Hinzu kommt, dass aktuelle technische Möglichkeiten und neue Erkenntnisse über externe Störquellen bisher nicht ausreichend Berücksichtigung fanden. Über mehrere Jahre hinweg arbeiteten Fachleute aus verschiedenen Bereichen deshalb an einer Neufassung der Norm. Seit Ende Juli 2015 ist ein offizieller Entwurf verfügbar. Er erlaubt einen Ausblick darauf, welche normativen Anforderungen zukünftig an Sicherheitswerkbänke, aber auch an Isolatoren für die Zytostatikazubereitung gestellt werden, um sicheres Arbeiten zu ermöglichen. Der Entwurf stellt allerdings noch

nicht die endgültige Fassung der zukünftigen Norm dar. Bis zur abschließenden Veröffentlichung ist mit weiteren Anpassungen zu rechnen. Der folgende Artikel soll deshalb nicht nur wesentliche Änderungen gegenüber der noch gültigen Norm und die daraus resultierenden Konsequenzen für Hersteller und Anwender erläutern, sondern auch Schwächen des Entwurfs und noch zu erwartende Änderungen aufzeigen. Dabei stehen die angepasste Definition genereller Schutzziele, die erhöhten Anforderungen an Sicherheitswerkbänke und die Erweiterung der Vorschriften auf Isolatoren für Zytostatika im Mittelpunkt der Betrachtung.

Grundsätzliche Neuerungen

Der neu erschienene Normentwurf (E DIN 12980) mit dem Titel „Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und sonstige CMR-Arzneimittel“ [25] wurde im Arbeitskreis „Zytostatika-Werkbän-

Michael Klein, Thomas Hinrichs, Dr. Ralf Wörl, Berner International GmbH, Mühlenkamp 6, 25337 Elmshorn, E-Mail: m.klein@berner-safety.de
Prof. Dr. Irene Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: Irene.Kraemer@unimedizin-mainz.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

ke“ im DIN-Normenausschuss „Laborgeräte und Laboreinrichtungen“ (FNLa) erarbeitet. Er basiert auf der seit 2005 gültigen Norm DIN 12980:2005–06 für Zytostatika-Sicherheitswerkbänke, ergänzt und korrigiert diese jedoch in wesentlichen Punkten. Neben dem Personenschutz wird nun auch der Produktschutz als Schutzziel aufgenommen. Der Definition der Schutzziele ist ein eigenes Kapitel gewidmet. Personenschutz bedeutet, dass die Geräte den Anwender und die Umgebung vor schädigenden Aerosolen schützen müssen, die im Innenraum der Geräte freigesetzt werden. Als Gefahrstoffe werden Arzneistoffe und Arzneimittel angesehen, die kanzerogene, mutagene, reproduktionstoxische (CMR-Stoffe) oder sonstige gesundheitsgefährdende Eigenschaften aufweisen. CMR-Arzneimittel enthalten CMR-Stoffe in Konzentrationen oberhalb der Berücksichtigungsgrenze (für CM-Stoffe in der Regel 0,1% bzw. für R-Stoffe 0,3%) [31]. Zu den als CMR-Arzneimittel bezeichneten Formulierungen zählen vor allem klassische Zytostatika, verschiedene Virustatika und Immunsuppressiva. Es werden keine bestimmten Arzneiformen festgelegt. Es wird versucht, der Nutzung zur Arzneimittelherstellung gerecht zu werden, indem erstmalig für Gerätekomponenten, welche die Funktion einer persönlichen Schutzausrüstung (PSA) erfüllen, Prüfungen mit „geeigneten“ Wirkstoffen vorgeschrieben werden. Hinsichtlich des Produktschutzes besteht die Funktion der einzusetzenden technischen Schutzeinrichtung darin, den Kontakt mit luftgetragenen partikulären Verunreinigungen aus der Arbeitsumgebung, aber auch innerhalb des Herstellungsbereichs zu verhindern. Gemeint sind vor allem Mikroorganismen und Spuren anderer Wirkstoffe, die die Qualität der Zubereitung beeinträchtigen könnten. Anders als in der mehrfach als Bezug angeführten Norm für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke DIN EN 12469:2000–09 [9] schließt der Begriff „Produktschutz“ auch den Schutz vor Kreuzkontaminationen (Verschleppungsschutz) ein. Dieser wird in beiden Gerätetypen durch die vorgeschriebene turbulenzarme Verdrängungsströmung gewährleistet. Nach wie vor gilt, dass

Substanzen in gasförmigen Zustand von den Filtern nicht abgeschieden werden.

Im Rahmen der Neufassung werden auch verbesserte Prüfvorschriften für die in der Zytostatikazubereitung inzwischen als Standard angesehenen Sicherheitswerkbänke verankert (Abb. 1). Deren Luftströmungen sollen im Sinne des Betriebspunkts zukünftig so „robust“ sein, dass die Schutzfunktionen selbst bei Störungen (z.B. durch Änderung der Druckverhältnisse im Raum oder Luftbewegungen in der unmittelbaren Geräteumgebung) sicher erfüllt werden können. Während es bei Sicherheitswerkbänken um eine Verbesserung bekannter Prüfverfahren geht, wird mit der Formulierung von Mindeststandards für Zytostatika-Isolatoren (Abb. 2) Neuland betreten. Diese Geräte spielten in Deutschland für die patientenindividuelle Zubereitung bisher nur eine nachgeordnete Rolle. Erst die geänderte ApBetrO ließ das Interesse daran steigen, da sie in Reinräumen einer niedrigeren Reinheitsklasse gemäß Anhang 1 des EG-GMP-Leitfadens betrieben werden dürfen („A in D“). Isolatoren stellen damit für Offizin- und Krankenhausapotheken eine finanziell attraktive Alternative zum geforderten „A in B“- oder „A in C“-Konzept dar. Im Normentwurf wird versucht, Klarheit in die Debatte über geeignete Geräte zu bringen, indem einheitliche Leistungsanforderungen formuliert und geeignete Prüfverfahren vorgeschrieben werden.

Für Sicherheitswerkbänke (SfZ) und Isolatoren (IfZ) für Zytostatika sind erstmals bei der Konstruktion ergonomische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Trotz vorgeschriebener Mindestwerte sollten potenzielle Betreiber die Beinraum- und Fußraumtiefe prüfen und gegebenenfalls ein höhenverstellbares Untergestell in Betracht ziehen, das die Anpassung an verschiedene Körpergrößen und Arbeitspositionen erlaubt.

Wie bereits in der jetzigen Norm sind auch im neuen Entwurf vier Prüfungsarten vorgesehen, die den „Anlass“ der Prüfungen zum Nachweis der vorgeschriebenen Produktanforderungen beschreiben. Die Zuordnung einer Prüfungsart zur jeweiligen Prüfung gibt zudem Auskunft da-



Abb. 1. Sicherheitswerkbank für die Zytostatikaherstellung [Foto: Berner International GmbH]



Abb. 2. Zytostatika-Isolator [Foto: Berner International GmbH]

rüber, wer die Prüfung durchzuführen hat und bei wem die Produktverantwortung beziehungsweise -haftung liegt. So hat der Hersteller im Rahmen der Typ- und Stückprüfung (Prüfungsarten 1 und 2) durch umfangreiche Tests aufzuzeigen, dass die Geräte grundsätzlich die zugesagten Eigenschaften aufweisen beziehungsweise dass die Produktionsqualität der Einzelgeräte stimmt (**Kasten**). Die Prüfungsarten 3 und 4 sind dagegen vom Betreiber zu veranlassen. Sie betreffen die Prüfung von Sicherheitswerkbänken und Isolatoren bei Erstinbetriebnahme und nach wesentlichen Betriebsänderungen (Filterwechsel, Änderung des Aufstellungsorts) sowie die regelmäßige Überprüfung während des Betriebs. Durch diese Prüfungen soll sichergestellt werden, dass die Schutzfunktionen über die gesamte Nutzungszeit gegeben sind.

Sicherheitswerkbänke für Zytostatika

Sicherheitswerkbänke für Zytostatika gelten als klassische Sicherheitseinrichtung für die Zubereitung von CMR-Arzneimitteln. Bauform und Funktionsweise orientieren sich an mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken der Klasse 2. Die dafür gültigen Leistungsanforderungen und Prüfverfahren werden detailliert in der DIN EN 12469 beschrieben. Aus diesem Grund finden sich bereits an vielen Stellen der alten DIN 12980 Verweise auf diese Norm. Unter dem Begriff „Sicherheitswerkbank für Zytostatika“ (SfZ) definiert bereits die bisherige DIN 12980 einen Werkbanktyp, der die gefahrlose Herstellung von „Zytostatikazubereitungen und Zubereitungen anderer hochwirksamer Substanzen“ sicherstellen soll. Das Schutzprinzip basiert auf einem weitgehend geschlossenen Gehäuse und dem ausgewogenen Gleichgewicht zweier gerichteter Luftströmungen (Lufteintritts- und Verdrängungsströmung; **Abb. 3**). Sie erzeugen einen Luftvorhang in der Arbeitsöffnung, der den Arbeitsraum gegenüber der Umgebung abgrenzt. Partikuläre Verunreinigungen werden

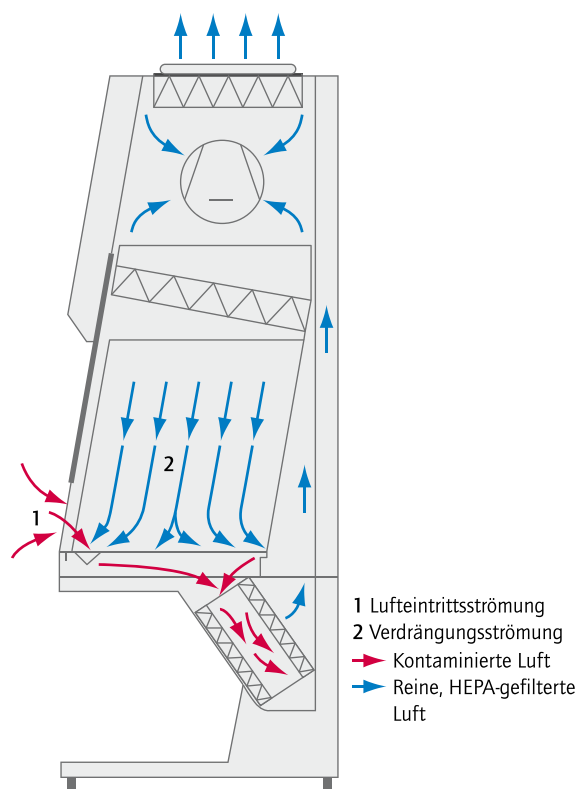


Abb. 3. Luftströmungen in einer Sicherheitswerkbank [Berner International GmbH]

von den Luftströmungen erfasst und in Hochleistungsschwebstofffiltern (HEPA-Filter der Filterklasse H 14 oder höher [14]) abgeschieden. Der Luftvorhang in der Arbeitsöffnung kann leicht durchgriffen werden. Dies erlaubt viel Bewegungsfreiheit für die Arme sowie eine komfortable Handhabung von Materialien und Geräten im Arbeitsraum.

Die elementarsten Eigenschaften einer SfZ sind die Schutzfunktionen in Form des Personen- und Produktschutzes. Letzterer schließt den Verschleppungsschutz ein. Die Definition der jeweiligen Schutzfunktion basiert auf dem Bestehen mikrobiologischer Belastungstests bei spezifischen Strömungsverhältnissen im Rahmen der Typprüfung. Die richtige Kombination der Strömungsgeschwindigkeiten wird vom Hersteller unter Einhaltung von Mindestwerten festgelegt. Diese betragen 0,25 m/s für die Verdrängungsströmung und 0,4 m/s für die der Lufteintrittsströmung. DIN-12980-konforme Geräte können also auch dann alle Schutzfunktionen erfüllen, wenn die Geschwindigkeit der Verdrängungsströmung deutlich unterhalb der im GMP-Leitfaden angegebenen Richtwerte (0,36–0,54 m/s) liegt. Ist nachweislich der Produktschutz (inklusive Verschleppungsschutz) gegeben, kann bezüglich der turbulenzarmen Verdrängungsströmung davon ausgegangen werden, dass der Arbeitsraum der GMP-Reinheitsklasse A entspricht. Diese Einschätzung sollte insbesondere von den zuständigen Überwachungsbehörden berücksichtigt werden.

Mit den Prüfungsarten werden Anlass und Verantwortlichkeit für Prüfungen zur Sicherstellung der normativ geforderten Produkteigenschaften beschrieben.

Prüfungsart 1 (Typprüfung)

Prüfung der Geräteeigenschaften und Leistungsfähigkeit im Rahmen der Entwicklung durch den Hersteller

Prüfungsart 2 (Stückprüfung)

Prüfung jedes Gerätes auf Konformität mit der Norm im Rahmen der Fertigung durch den Hersteller

Prüfungsart 3

Prüfung vor Erstinbetriebnahme und nach wesentlichen Änderungen am Einsatzort (z. B. Filterwechsel) auf Veranlassung des Betreibers

Prüfungsart 4

Regelmäßige Überprüfung des Geräts auf Veranlassung des Betreibers.

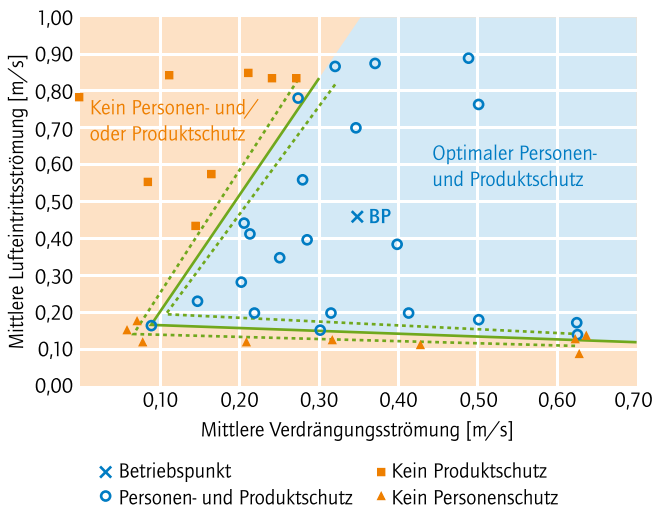


Abb. 4. Ergebnisse der mikrobiologischen Prüfung des Personen- und Produktschutzes in Abhängigkeit der Lufteintritts- und Verdrängungsströmung („Performance Envelope“-Diagramm) [Berner International GmbH]

Der Schnittpunkt des jeweiligen Mittelwerts der Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung in einem entsprechenden Diagramm (Abb. 4 und 5) ist definiert als „Betriebspunkt“. Am Betriebspunkt sind die Geschwindigkeiten von Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung optimal. Ein Abweichen von dieser Einstellung, insbesondere eine Reduzierung der Luftströmungsgeschwindigkeiten, kann die Schutzfunktionen erheblich beeinträchtigen. Aus diesem Grund sind in den USA zusätzliche Prüfungen vorgeschrieben, die ungewollte Abweichungen der Strömungsverhältnisse vom Betriebspunkt simulieren [30]. Mit den Ergebnissen kann ein modellspezifisches Leistungsdiagramm erstellt werden („Performance Envelope“; Abb. 4), das dem Hersteller hilft, die bestmögliche Abstimmung zu finden. In Europa wird diese Vorgehensweise seit einigen Jahren ebenfalls thematisiert. Sie findet nun erstmalig in der neuen E DIN 12980 Anwendung. SfZ müssen danach zusätzlich mit nichtidealen Strömungseinstellungen getestet werden. Ein positives Ergebnis gibt dem Nutzer die Gewissheit, auch bei ungewollten Abweichungen an einem Gerät mit ausreichender Schutzwirkung zu arbeiten. Wie wichtig eine solche „Robustheit“ ist, zeigen unter anderem Untersuchungen zum Einfluss von Personenbewegungen auf das Rückhaltevermögen [4, 26, 30]. Hinzu kommt, dass Luftströmungen in manchen Fällen bewusst reduziert werden, um insbesondere den Schallpegel und Energieverbrauch zu verringern oder aber die Filterstandzeiten zu erhöhen. Mithilfe der erweiterten Tests sollen derartige Fehleinstellungen im Rahmen der Typprüfung erkannt und unterbunden werden. Grundlage der neu hinzugekommenen Prüfungen ist die Festlegung von drei sogenannten „Provokationspunkten“ (PP), die einer definierten Erhöhung oder Verminderung der Luftströmungsgeschwindigkeiten gegenüber dem

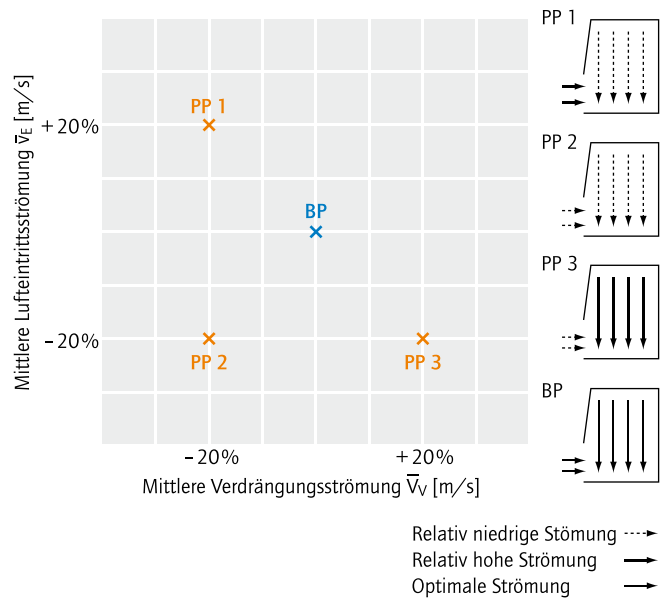


Abb. 5. Provokationspunkte nach E DIN 12980 [Berner International GmbH] BP: Betriebspunkt, PP: Provokationspunkt

Betriebspunkt entsprechen (Abb. 5). Jeder dieser Punkte repräsentiert eine spezifische Gefährdung, die als Folge eines unzureichend ausbalancierten Strömungssystems auftreten kann. So wird am PP 1 bewusst das Risiko einer Produktkontamination herbeigeführt, indem die Lufteintrittsströmung überproportional verstärkt und gleichzeitig die Verdrängungsströmung reduziert ist. Am PP 3 kehrt sich das Strömungsverhältnis um, sodass der Personenschutz durch herausgetragene Gefahrstoffpartikel infrage gestellt werden muss. PP 2 berücksichtigt die Möglichkeit, dass die Geschwindigkeit beider Luftströmungen nicht mehr ausreicht. In diesem Zustand können sowohl der Personen- als auch der Produktschutz beeinträchtigt sein. Um sicherzustellen, dass der Betreiber rechtzeitig – also noch vor Versagen der Schutzfunktionen – auf ein Nachlassen der Verdrängungsströmung hingewiesen wird, müssen zudem Prüfungen an der unteren Alarmgrenze durchgeführt werden. Mit diesem Begriff wird der untere Grenzwert der Verdrängungsströmungsgeschwindigkeit bezeichnet, bei dessen Erreichen ein optisches und akustisches Warnsignal ausgelöst wird. Als Indikator dient das Einhalten der Grenzwerte bei den mikrobiologischen Prüfungen zum Verschleppungsschutz, da dieser bei reduzierten Strömungsverhältnissen erfahrungsgemäß als erstes versagt. SfZ müssen also zukünftig einer Reihe von Provokationen auch jenseits des regulären Betriebszustands standhalten. Für den Betreiber bedeutet dies ein deutliches Plus an Sicherheit. E DIN 12980 nimmt in Europa damit eine Vorreiterposition ein, die sich auch auf verwandte Normen auswirken kann. Die Anforderungen an die optischen und akustischen Warnsignale wurden praxisgerecht modifiziert. Optische

Signale sollen nicht quittierbar sein. Akustische Warnsignale dürfen quittierbar sein, allerdings sollte der Alarm spätestens nach fünf Minuten wieder einsetzen.

Isolatoren für Zytostatika

Die wesentlichste Änderung der DIN 12980 ist die Aufnahme von Anforderungen und Prüfungen für Zytostatika-Isolatoren. Gemäß § 35 der ApBetrO muss der eigentliche Zubereitungsbereich für die aseptische Herstellung immer die Anforderungen an die GMP-Reinraumklasse A erfüllen. Für den Umgebungsbereich sind die Reinraumklassen B bis D erlaubt. Allerdings wird in Umgebungsbereichen der Klasse D die Schutzwirkung einer SfZ als nicht mehr ausreichend angesehen. Deshalb ist hier der Einsatz eines Isolators erforderlich. Über die Gestaltung und das Leistungsvermögen derartiger Geräte existierte aber auch lange nach Inkrafttreten der ApBetrO keine Einigkeit. Zwar werden Mindestanforderungen für sogenannte SD(separative devices)-Module in einschlägigen Regularien beschrieben (z. B. in der DIN EN ISO 14644-7:2005-01 [22]), diese erschienen vielen Experten aber zu allgemein und unspezifisch für den Umgang mit CMR-Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs. Die neue DIN 12980 soll hier Abhilfe schaffen. Sie legt für Isolatoren, die für die Zubereitung von CMR-Arzneimitteln genutzt werden, einheitliche Leistungskriterien fest und definiert damit einen eigenständigen Isolatorotyp, den sogenannten „Isolator für Zytostatika“ (IfZ).

Der entscheidende Unterschied zwischen IfZ und SfZ ergibt sich aus der Bauform und den schutzgebenden Einrichtungen. Während bei einer SfZ die Trennung zwischen Arbeitsraum und Umgebung durch einen leicht durchgreifbaren Luftvorhang realisiert wird, dient bei einem IfZ neben dem Gehäuse eine dicht schließende Frontscheibe als Barriere. Dies macht den Einsatz von sogenannten Zugangsvorrichtungen (Ganzarmhandschuhe oder mehrteilige Handschuhsysteme) und Transfervorrichtungen (Schleusen) für das Ein- und Ausbringen von Material erforderlich. Damit werden Manipulationen und ein sicherer Transfer ermöglicht. Durch die physikalisch feste Abgrenzung gelingt es auch, eine Druckdifferenz gegenüber der Umgebung aufrecht zu erhalten. Um dem Personenschutz beim Umgang mit hochtoxischen Substanzen gerecht zu werden, wird im Normentwurf festgelegt, dass der Arbeitsraum eines IfZ im Unterdruck zu betreiben ist. Im Falle eines Defekts – beispielsweise eines Lochs im Handschuhsystem – verhindert der Unterdruck, dass potenziell mit CMR-Stoffen belastete Aerosole in die Umgebung gelangen. Aufgrund des geforderten Druckunterschieds muss das Gehäuse des Isolators eine definierte Leckage-Sicherheit aufweisen. Aus diesen prinzipiellen Konstruktions- bzw. Funktionsunterschieden ergeben sich für die IfZ eine Reihe von spezifischen Anforderungen,

die in der E DIN 12980 festgelegt und deren sachgerechte Umsetzung durch die dort beschriebenen Prüfungen sichergestellt werden. Folgende Punkte sind von besonderer Bedeutung:

1. Es muss sichergestellt sein, dass Materialien nur über eine Transfervorrichtung in den Innenraum des Isolators eingebracht werden können. Wie eine solche Transfervorrichtung ausgeführt sein muss, ist in Anhang A des Normentwurfs verbindlich vorgeschrieben. Mit Bezug auf die Norm DIN EN ISO 14644-7 wird eine Mindestgestaltung festgelegt (Typ D2). Diese sieht insbesondere eine zeitversetzte Ein- und Ausgangskontrolle sowie den Einbau eines zweiten HEPA-Filters zur Reinigung der Abluft vor. Da an anderer Stelle des Entwurfs bereits die Forderung nach einer überwachten gegenseitigen Verriegelung der Schleusentüren fixiert ist, engt die Festlegung auf den genannten Schleusentyp die konstruktive Gestaltung stark ein. Dies gilt auch für den zusätzlichen Abluftfilter. Dieser ist in solchen IfZ-Modellen nicht erforderlich, bei denen eine Reinigung über die Hauptfilterstufe der zentralen Einheit erfolgt. Im Hinblick auf die Gestaltung der Transfervorrichtung könnten weniger rigide Vorgaben kostengünstigere Lösungen ermöglichen, ohne die Sicherheit zu beeinträchtigen.

2. Um das Eindringen in den beziehungsweise das Austreten aus dem Arbeitsraum eines IfZ auszuschließen, muss dem neuen Entwurf zufolge die Leckage-Sicherheit des Gehäuses bei der Typ- und Stückprüfung der Schutzklasse 3 nach ISO 10648-2:1994-12 [27] entsprechen. Dies entspricht einer erlaubten stündlichen Leckage-Rate von maximal 1 Volumenprozent. Die Forderung basiert auf der Einschätzung, dass im Arbeitsraum eine *dauerhaft* gefährliche Atmosphäre („permanently hazardous atmosphere“) vorherrscht. Da jedoch bei der Zubereitung ausschließlich mit geschlossenen beziehungsweise weitestgehend geschlossenen Behältnissen (z. B. Vials, Spritzen, Infusionsbeutel) gearbeitet wird, muss nicht von einer Dauerbelastung ausgegangen werden. Eine Einstufung von IfZ in die weniger strenge Schutzklasse 4, entsprechend einer *möglicherweise* gefährlichen Atmosphäre im Arbeitsraum („atmosphere which could be hazardous“) entspricht eher den tatsächlichen Arbeitsbedingungen. Der aus dieser Klassifizierung resultierende weniger strenge Grenzwert für die stündliche Leckage-Rate (maximal 10 Volumenprozent) würde es erlauben, dem Nutzer einfachere und damit kostengünstigere, aber dennoch ausreichend sichere Geräte zur Verfügung zu stellen. Ähnlich lässt sich auch im Hinblick auf den im Normentwurf geforderten Prüfdruck von mindestens -500 Pa Unterdruck argumentieren. Dieser erscheint – gemessen an den tatsächlichen Bedürfnissen – zu hoch. Bereits ein Test bei -250 Pa Unterdruck sollte den zu erwartenden Anforderungen an die Dichtheit genügen.

Es ist damit zu rechnen, dass die Prüfwerte im Zuge der endgültigen Formulierung auf das hier vorgeschlagene Niveau herabgestuft werden. Die Entschärfung der Prüfanforderungen stellt allerdings nicht infrage, dass eine nachgewiesene Mindestdichtigkeit des Gehäuses das elementare Kriterium für den sicheren Betrieb eines IfZ ist. Es ist deshalb berechtigt, dass neben dem Hersteller auch der Betreiber zu Prüfungen verpflichtet wird. Für Letzteren bedeutet dies, dass nicht nur vor der Erstinbetriebnahme und nach wesentlichen Änderungen der Betriebsbedingungen (Filterwechsel, Standortwechsel), sondern auch regelmäßig (mindestens wöchentlich) eine Leckage-Sicherheitsprüfung durchzuführen ist. Idealerweise ist dazu nur der Aufruf eines integrierten Programmablaufs erforderlich und auch der erforderliche Zeitaufwand ist mit einigen Minuten gering.

3. In einem IfZ erfolgt der Zugriff in den Arbeitsraum über Zugangsvorrichtungen, das heißt über fest mit der Frontscheibe verbundene Ganzarmhandschuhe oder mehrteilige Stulpen-Handschuhsysteme. Diese Komponenten stellen einerseits Gerätebauteile dar, sind andererseits aber auch Bestandteil der persönlichen Schutzausrüstung. Ebenso wie bei Arbeiten in einer SfZ müssen sie deshalb einen angemessenen Personenschutz gewährleisten. Der Normentwurf verlangt dementsprechend die Verwendung von Handschuhen beziehungsweise Handschuhsystemen, die im Rahmen der Typprüfung auf die Einhaltung von Penetrations- und Permeationsgrenzen (nach DIN EN 374-2:2015-03 [16] bzw. nach DIN EN 16523-1:2015-04 [13]) geprüft wurden. Dabei gehen die Ansprüche hinsichtlich der Permeation über die grundsätzlichen Leistungsanforderungen an Chemikalienschutzhandschuhe hinaus: Während in der maßgeblichen Norm für Schutzhandschuhe (DIN EN 374-1:2003-12 [15]) bislang lediglich Prüfungen mit Standardchemikalien vorgesehen sind, werden im Entwurf Tests mit „geeigneten“ Substanzen gefordert. Dabei haben die Autoren in erster Linie klassische Zytostatika im Blick, wie die beispielhaft aufgeführten sieben Wirkstoffe zeigen. Für ihre Auswahl waren eine bekannt hohe Permeabilität sowie die Verwendungshäufigkeit ausschlaggebend. Obwohl die verpflichtende Permeationsprüfung mit anwendungsspezifischen Substanzen ein höheres Maß an Sicherheit verspricht als Untersuchungen mit wenigen Standardchemikalien, sollte dem Anwender klar sein, dass auch eine kleine Auswahl geprüfter Wirkstoffe nicht die gesamte Bandbreite der eingesetzten Zytostatika (formulierungen) abdecken kann. Hinzu kommt die Freiheit des Herstellers, Art, Anzahl und Konzentration der Prüfsubstanzen wählen zu können. Dies führt trotz des fortschrittlichen Ansatzes zu einer unnötigen Aufweichung der Vorschrift. Um eine möglichst hohe Arbeitssicherheit zu gewährleisten, erscheint es daher sinnvoll, die Prüfung bestimmter Zytostatika – analog

zur amerikanischen Handschuhnorm ASTM D 6978:2005 [1] – verpflichtend vorzuschreiben. Im Sinne einer Worst-Case-Betrachtung sollte zudem gefordert werden, dass die Prüflösungen in der höchsten kommerziell verfügbaren Wirkstoffkonzentration einzusetzen und – falls erforderlich – unter Verwendung des empfohlenen Lösungsmittels zuzubereiten sind.

Grundsätzlich ähnliche Anforderungen wie an Handschuhe werden auch an Stulpen gestellt. Diese befinden sich ebenfalls im Bereich möglicher Verschüttungen, Spritzer oder Aerosole. E DIN 12980 trägt den möglichen Beanspruchungen Rechnung, indem sie bei mehrteiligen Handschuhsystemen eine Prüfung der Stulpen nach DIN EN 14605:2009-08 [11] vorschreibt. Auch diese Forderung stärkt in sinnvoller Weise den Schutz des Nutzers. Umfassender als der Verweis auf einzelne Prüfnormen wäre jedoch die Forderung, die in einem IfZ eingesetzten Handschuhe beziehungsweise Handschuhsysteme grundsätzlich als PSA der Kategorie III gemäß Richtlinie 89/686/EWG [5] zertifizieren zu lassen. Zwangsläufig wären dann vom Hersteller im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens alle wichtigen normgerechten Prüfungen durchzuführen und die Ergebnisse dem Betreiber zur Verfügung zu stellen. Mit dieser Vorgabe ließe sich überdies eine sinnvolle Angleichung der Schutzanforderungen aller bei der Zytostatikazubereitung einzusetzender PSA-Komponenten herbeiführen, unabhängig davon, ob diese in einem IfZ oder einer SfZ genutzt werden. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass in der endgültigen Fassung der Norm sowohl die Prüfung der in IfZ eingesetzten Handschuhsysteme mit vorgeschriebenen CMR-Arzneimittelleitsubstanzen als auch die Zertifizierung als PSA der Kategorie III verpflichtend vorgeschrieben wird.

Der kontaminationsarme Wechsel der Zugangsvorrichtungen oder Handschuhe muss durch die Bauweise sichergestellt sein. Die Hersteller von Zytostatika-Isolatoren müssen geeignete Wechselintervalle für die Handschuhe und Stulpen vorgeben.

4. Wie für eine SfZ ist für einen IfZ die Geschwindigkeit der Verdrängungsströmung sowie die maßgeblichen Schutzfunktionen (hier: Verschleppungsschutz) zu kontrollieren. Hinzu kommt die Ermittlung der Zu- und Abluftströme. Eine Messung der Lufteintrittsgeschwindigkeit ist unter normalen Betriebsbedingungen nicht möglich. Der im Arbeitsraum herrschende Unterdruck sorgt jedoch dafür, dass Umgebungsluft einströmt, wenn das Zugangssystem einen Defekt aufweist. Dies soll verhindern, dass gefährliche Aerosole in die Umgebung austreten, selbst wenn kein ordnungsgemäßer Betrieb mehr gewährleistet ist. Der Personenschutz, den ein IfZ im Fall dieses sogenannten „Handschuhabrisses“ bietet, soll durch Messung der Einströmgeschwindigkeit sowie mithilfe mikrobiologischer Tests entsprechend DIN EN 12469

bewertet werden. Die Durchführung – insbesondere der mikrobiologische Testaufbau – wird allerdings nicht näher beschrieben. Da sich einige Vorgaben (z. B. Position der Luftkeimsammler) nicht direkt aus der Bezugsnorm ableiten lassen, muss für die endgültige Version eine sinnvolle Prüfanweisung nachgeliefert werden. Dazu ist eine genaue Analyse der Prüfsituation erforderlich. Die Vielzahl unterschiedlicher Zugangssysteme macht es dabei schwierig, einen für alle Typen gleichermaßen nutzbaren Testaufbau festzulegen. Ein denkbarer Weg könnte darin bestehen, das Rückhaltevermögen gegenüber austretenden Aerosolen bei vollständig demontiertem Handschuh-Stulpen-System zu bestimmen („Stulpenabriss“). Die erforderlichen Keimsammler würden dann um die betroffene Durchgrifföffnung herum platziert. Während diese Tests nur im Rahmen der Typprüfung zu erfolgen haben, müssen die Messung der Einströmgeschwindigkeit sowie die Visualisierung der Strömungsrichtung auch im Rahmen der nachgeordneten Prüfungsarten durchgeführt werden. Sie betreffen damit auch den Betreiber, der regelmäßige Prüftermine und damit Nutzungsunterbrechungen einplanen muss.

5. Während sich der Arbeitsraum einer SfZ in der Regel leicht nach Öffnen der Sichtscheibe reinigen und desinfizieren lässt, gestalten sich diese Vorgänge bei einem IfZ durch die druckdichte Befestigung der Scheibe komplizierter. E DIN 12980 verpflichtet daher den Hersteller, ge-

eignete Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen beziehungsweise ein Verfahren zu beschreiben, mit dessen Hilfe alle Bereiche des Arbeitsraums erreicht werden. Außerdem muss die Reinigung in einem sicheren Betriebsmodus möglich sein. Eine Wischdesinfektion der Oberflächen des Arbeitsbereichs über die Zugangsvorrichtungen bleibt aber auch mit Hilfsmitteln wie Wischmopps schwierig und zeitaufwendig in der Durchführung. Als Alternative könnten Betreiber erwägen, den IfZ zumindest für eine intensive Reinigung zu öffnen. Davon ist allerdings abzuraten, da sich das Gerät in diesem Zustand nicht in einem sicheren Betriebsmodus befindet. CMR-Partikel könnten beim Reinigen von den Oberflächen gelöst und in die Umgebung getragen werden. Bei Reinigung im geöffneten Zustand ist wie bei der Reinigung der SfZ daher das Tragen einer Atemschutzmaske der Klasse FFP 3 nach DIN EN 149:2009–08 [12] angezeigt.

Die Aufnahme von Anforderungen und Prüfungen für Zytostatika-Isolatoren führt in fast jedem Kapitel des Normentwurfs zu textlichen und inhaltlichen Anpassungen. Die Anpassungen sind bereits im Titel erkennbar, setzen sich dann im Vorwort, im Anwendungsbereich, bei den normativen Verweisungen, bei Begriffsdefinitionen und bei den meisten Prüfungsanforderungen fort. Die normativen Verweisungen wurden deshalb um die wichtigsten internationalen Regularien für Isolatortechnik ergänzt. Zudem wird auf europäische Normen Bezug genommen,

Tab. 1. Wesentliche *neue* Prüfungen gemäß DIN 12980

Anforderungen	Hersteller		Betreiber	
	1	2	3	4
1. Sicherheitswerkbank für Zytostatika [SfZ]				
1.1 Prüfung des Personenschutzes bei Kopplung der Abluft an eine Fortluftanlage	-	-	X	X
1.2 Personen- und Produktschutz an drei Provokationspunkten [PP]	X	-	-	-
1.3 Verschleppungsschutz an der unteren Alarmgrenze der Verdrängungsströmung	X	-	-	-
1.4 Verdrängungsströmung:				
1.4.1 • Verwendung mehrerer Raster und Messebenen möglich	X	X	X	X
1.4.2 • Arithmetischer Mittelwert mindestens 0,25 m/s	X	X	X	X
1.4.3 • Nach Wechsel des Umluftfilters	-	-	X	-
1.5 Festlegung mehrerer BP respektive Strömungs-Sollwerte in Abhängigkeit der Schutzfunktionen möglich	X	X	X	X
1.6 Arithmetischer Mittelwert der Lufteintrittsströmung mindestens 0,4 m/s	X	-	-	-
2. Isolator für Zytostatika [IfZ]				
2.1 Leckage-Sicherheit des Gehäuses:				
2.1.1 • Konstantdruckverfahren mit 4-fachem Betriebsdruck, mindestens jedoch -250 Pa, in Anlehnung an ISO 10648-2	X	X	-	-
2.1.2 • Konstantdruckverfahren mit 2-fachem Betriebsdruck, wöchentlich in Anlehnung an ISO 10648-2	-	-	X	X
2.2 Zugangsvorrichtung (Handschuhe oder mehrteilige Handschuhsysteme):				
2.2.1 • Für den Umgang mit CMR-Arzneimitteln geprüfte und zertifizierte persönliche Schutzausrüstung der Kategorie III	X	-	-	-

Anforderungen	Hersteller		Betreiber		
	1	2	3	4	
2.2.2	• Permeationsprüfungen mit mindestens sieben CMR-Arzneimittel-Leitsubstanzen	X	-	-	-
2.2.3	• Kontaminationsarmer Wechsel der Zugangsvorrichtung	X	X	X	X
2.2.4	• Dichtheit nach Wechsel der Zugangsvorrichtung; Druckprüfung mindestens einmal je Arbeitsgang	-	-	X	X
2.2.5	• Mikrobiologische Personenschutzprüfung bei Handschuhabriss	X	-	-	-
2.2.6	• Einströmgeschwindigkeit und Visualisierung bei Handschuhabriss	X	X	X	X
2.3	Verriegelung und Überwachungseinrichtung von Transfervorrichtungen	X	X	X	X
2.4	Ein- und Ausschalten mit einem besonderem Werkzeug	X	X	X	X
2.5	Verriegelung von Transfervorrichtungen und Frontscheibe im stromlosen Zustand	X	X	-	-
2.6	Selbsttätiges Anlaufen der Ventilatoren nach Netzunterbrechung	X	X	X	X
2.7	Abdecken der vorderen Ansaugöffnung(en) im bestimmungsgemäßem Betrieb	X	X	-	-
2.8	Filter:				
2.8.1	• Mindestens H14-HEPA-Filter nach DIN 1822-1 [14]	X	-	-	-
2.8.2	• Schutz vor mechanischen Beschädigungen	X	X	X	X
2.8.3	• Kontaminierte Filter sind kontaminationsarm zu wechseln	X	-	-	-
2.8.4	• Flüssigkeitsschutz	X	-	-	-
2.9	Verdrängungsströmung:				
2.9.1	• Sollwert in Abhängigkeit der Prüfung des Verschleppungsschutzes	X	X	X	X
2.9.2	• In Anlehnung an DIN EN ISO 14644-3 [20], Anordnung der Messpunkte nach DIN EN 12469 [9]	X	X	X	X
2.9.3	• Turbulenzarm und richtungskorrekt	X	X	X	X
2.10	Mikrobiologische Prüfung des Verschleppungsschutzes	X	-	-	-
2.11	Reinigbarkeit nach DIN EN 12296 [7]	X	-	-	-
2.12	Desinfizierbarkeit nach DIN EN 12469 [9] und DIN EN 12297 [8]	X	-	-	-
2.13	Elektroinstallation nach DIN EN 61010-1 [17]	X	-	X	-
2.14	Mittlere Nennbeleuchtungsstärke mindestens 800 lx nach DIN EN 12665 [10]	X	-	-	-
2.15	Schalldruckpegel maximal 60 dB(A) nach ISO 11201 [19]	X	-	-	-
2.16	Schwingwegamplitude RMS (20-20000 Hz) maximal 0,005 mm nach DIN EN ISO 5349-2 [23]	X	-	-	-
2.17	Zu- und Abluftvolumenströme	X	X	X	X
2.18	Überwachungseinrichtung für Unterdruck und Türen der Transfervorrichtungen	X	X	X	X
3.	SfZ und IfZ				
3.1	Ergonomie:				
3.1.1	• Berücksichtigung ergonomischer Anforderungen gemäß DIN EN ISO 14738 [22]	X	-	-	-
3.1.2	• Nicht zu unterschreitende Grenzwerte für die Bein- und Fußraumtiefe	X	-	-	-
3.1.3	• Empfehlung für die Verwendung eines höhenverstellbaren Untergestells	X	-	-	-
3.2	Überwachungseinrichtungen:				
3.2.1	• Optische Warnsignale nach DIN EN 842 [18], nicht quittierbar	X	-	-	-
3.2.2	• Akustische Warnsignale nach DIN EN ISO 7731 [24], quittierbar für maximal 5 Minuten	X	-	-	-
3.2.3	• Abweichung der Strömungsverhältnisse vom Sollzustand	X	X	X	X
3.2.4	• Anschluss an Fortluftanlagen	-	-	X	X
3.3	Betriebsanleitung:				
3.3.1	• Inhalt: Sollströmungsverhältnisse, -Drücke, Betriebspunkt(e), Ersatzteile usw.	X	-	-	-
3.3.2	• Vorhandensein	-	X	X	X

BP: Betriebspunkt; CMR: karzinogen, mutagen, reproduktionstoxisch; IfZ: Isolator für Zytostatika; PP: Provokationspunkt; SfZ: Sicherheitswerkbank für Zytostatika

mit deren Hilfe Anforderungen an die PSA-Funktion des Isolator-Handschuhsystems beschrieben werden. Entsprechend sind nun auch Fachbegriffe aus der Isolatortechnik aufgenommen und definiert. Dies schließt neben dem IfZ selbst die Bezeichnungen „Zugangsvorrichtung“, „Handschuhe“, „Handschuhöffnungen“, „mehnteilige Handschuhsysteme“, „Stulpen“ und die „Transfervorrichtung“ ein. Schließlich ergeben sich aus der speziellen Technik von Isolatoren zwei Anhänge, in denen Angaben zum Aufbau und zur Prüfung der Transfervorrichtungen (normativ) und zur Prüfung der Druckverhältnisse (informativ) gemacht werden. **Tabelle 1** zeigt im Überblick, mit welchen wesentlichen Änderungen an die Prüfanforderungen im Zuge der Neufassung zu rechnen ist. Dies betrifft nicht nur den Hersteller (Prüfungsarten 1 und 2) sondern auch den Betreiber (Prüfungsarten 3 und 4).

Einschätzung der Neuerungen

Die Änderung der Apothekenbetriebsordnung hinsichtlich der Herstellung von parenteral zu verabreichenden CMR-Arzneimitteln hat in vielen Apotheken dazu geführt, die reinraumtechnischen Einrichtungen des Herstellungsbereichs auf den Prüfstand zu stellen. Bei ausreichenden finanziellen und räumlichen Möglichkeiten wird in der Regel versucht, die Umgebungsbedingungen auf die geforderte Reinheitsklasse anzuheben, um weiterhin mit Sicherheitswerkbänken arbeiten zu können. Soll nur eine geringe Anzahl von Zubereitungen durchgeführt werden oder lassen beengte Platzverhältnisse eine aufwendige Umgestaltung nicht zu, bietet sich der Einsatz eines Isolators an. Die Arbeit damit ist zwar weniger komfortabel [28], erlaubt aber das Betreiben in einer Umgebung mit einer niedrigeren Reinheitsklasse. Dieser Entwicklung folgend wurde nun die technische Norm zur Beschreibung der Leistungsanforderungen an Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika überarbeitet. Dabei lassen sich drei Schwerpunkte erkennen: die Aufnahme des Produktschutzes als weiteres wichtiges Schutzziel neben dem Personenschutz, die Verbesserung der bisherigen Prüfverfahren für SfZ und die Formulierung von Leistungskriterien für IfZ.

Die Definition der Schutzziele findet nun in einem eigenen Kapitel statt. Personen- und Produktschutz werden gleichrangig aufgeführt. Der Schwerpunkt der Schutzfunktionen verschiebt sich damit in Richtung des Produktschutzes, auch wenn aufgrund der Toxizität der gehandhabten Produkte dem Personenschutz ein höherer Stellenwert eingeräumt werden muss (Beispiel: Unterdruck im IfZ).

Nachhaltige Ergänzungen erfahren die Prüfvorschriften für SfZ. Durch die zusätzlich durchzuführenden Prüfungen an sogenannten „Provokationspunkten“, also mit Luftströmungsverhältnissen am Schutzlimit, können nun die Leistungsgrenzen der Geräte besser erfasst werden.

Der Hersteller wird verpflichtet, bei der Festlegung der schutzgebenden Luftströmungswerte ausreichende „Reserven“ vorzusehen. Dies bedeutet erheblich mehr Sicherheit bei der Einhaltung der Schutzziele. Durch die Prüfungen an den „Provokationspunkten“ wird der Nachweis erbracht, dass mit normgerechten Geräten verlässlicher als bisher eine Kontamination der Umgebung oder des Produkts verhindert wird, selbst wenn es zu ungewollten Abweichungen vom Betriebspunkt kommt.

Anpassungen und Ergänzungen der alten Norm im Hinblick auf die neu hinzugekommenen IfZ durchziehen den gesamten Entwurf. Trotz aller Bemühungen ist erkennbar, dass sich die Autoren mit der Formulierung von Anforderungen für diese bislang im deutschen Apothekenbetrieb wenig verbreiteten Geräte schwertun. Bei den Vorgaben für die Gestaltung der Transfervorrichtungen und die Grenzwertfestlegungen zur Leckage-Sicherheit ist die Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Damit wird die Bereitstellung einfacher, kostengünstiger Modelle erschwert, die als SfZ-Alternative eingesetzt werden könnten. Andererseits sind die Anforderungen an die Zugangsvorrichtungen zum Schutz vor Permeation von CMR-Stoffen noch zu wenig konsequent. Ob daraus valide Angaben für die vom Hersteller festzulegenden Wechselintervalle für Stulpen und Handschuhe resultieren, ist fraglich. Der kontaminationsarme Wechsel der Zugangsvorrichtungen wird ebenfalls eine Herausforderung darstellen. Wenig durchdacht wirken die Vorgaben zur Prüfung im Falle eines „Handschuhabrisses“. Hier gilt es, bis zur endgültigen Fassung der Norm eine präzise Prüfvorschrift zu formulieren, die zweckgerichtete und reproduzierbare Messungen ermöglicht.

Auch wenn an einigen Stellen noch Nachbesserungen sinnvoll erscheinen, wird das Bestreben der Autoren spürbar, mit der neuen Norm eine zeitgemäße Angleichung alter und neuer Schutzziele zu erreichen. Der Entwurf stellt damit eine konsequente Weiterentwicklung der noch gültigen Norm dar, die inzwischen von den aktualisierten Vorgaben zur Herstellung applikationsfertiger CMR-Zubereitungen überholt wurde. Die zu erwartende Neufassung kommt aber nicht nur den aktualisierten pharmazeutischen Anforderungen der letzten Jahre nach. Im Hinblick auf die Anforderungen an Sicherheitswerkbänke und persönliche Schutzausrüstung könnte sie sogar eine Vorreiterrolle übernehmen. Das Konzept der SfZ-Prüfung an Provokationspunkten sowie die Forderung, Handschuhe und Stulpen eines IfZ mit anwendungsspezifischen Substanzen zu prüfen, sind wichtige Schritte zu mehr Sicherheit. Im Hinblick auf einen besseren Personen- und Produktschutz bleibt deshalb zu hoffen, dass der Entwurf möglichst bald verabschiedet wird. Hersteller und Anwender sollten sich mit den kommenden Anforderungen vertraut machen, um bereits jetzt zukunftssichere Geräte bereitzustellen beziehungsweise diese bei der Neuanschaffung zu berücksichtigen.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Revision of the standard DIN 12980 for safety cabinets and isolators used for the preparation of CMR containing medicinal products

In Germany safety cabinets (Class II safety cabinets) and isolators (Class III safety cabinets) used for the preparation of CMR containing medicinal products are regulated by the standard DIN 12980. Since October 2015 a revised version of the standard named E DIN 12980 is under consultation. There are three major issues regarding the revision: 1. Product protection is equally valued to staff protection in the revised standard. 2. Requirements for protection tests are intensified, test are to be performed at the nominal set point velocities and simulated deviations. 3. For the first time precise regulations are defined for isolators regarding staff protection and product protection. Altogether the revised version is advantageous regarding the protection of staff and product, nevertheless there is still room for clarification.

Key words: DIN 12980 standard, revision, safety cabinet, isolator, CMR product

Literatur

- ASTM D 6978:2005 (reapproved: 2013): Standard practice for assessment of resistance of medical gloves to permeation by chemotherapy Drugs. Berlin: Beuth-Verlag, 2013.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über den Betrieb von Apotheken. http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/apobetro_1987/gesamt.pdf. (Stand: 23.12.2015).
- Bundesministerium für Gesundheit. Anhang 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis. Herstellung steriler Arzneimittel. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_gesetze/bekanntmachungen/Anhang-1-GMP-Leitfaden.pdf (Stand: 23.12.2015).
- Christiansen S, Gragert S, Hinrichs T, Karpinska R. Leistungsgrenzen von Sicherheitswerkbänken. *Onkologische Pharmazie* 2010;1:49–55.
- Der Rat der europäischen Gemeinschaften. Richtlinie des Rates vom 21. Dezember 1989 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für persönliche Schutzausrüstungen (89/686/EWG). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1989L0686:20031120:de:PDF> (Stand: 23.12.2015).
- DIN 12980:2005–06: Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke für Zytostatika. Berlin: Beuth-Verlag, 2005.
- DIN EN 12296:1998–05: Biotechnik – Geräte und Ausrüstungen – Leitfaden für Verfahren zur Prüfung der Reinigbarkeit. Berlin: Beuth-Verlag, 1998.
- DIN EN 12297:1998–05: Biotechnik – Geräte und Ausrüstungen – Leitfaden für Verfahren zur Prüfung der Sterilisierbarkeit. Berlin: Beuth-Verlag, 1998.
- DIN EN 12469:2000–09: Biotechnik – Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke. Berlin: Beuth-Verlag, 2000.
- DIN EN 12665:2011–09: Licht und Beleuchtung – Grundlegende Begriffe und Kriterien für die Festlegung von Anforderungen an die Beleuchtung. Berlin: Beuth-Verlag, 2011.
- DIN EN 14605:2009–08: Schutzkleidung gegen flüssige Chemikalien – Leistungsanforderungen an Chemikalienschutzanzüge mit flüssigkeitsdichten (Typ 3) oder spraydichten (Typ 4) Verbindungen zwischen den Teilen der Kleidung, einschließlich der Kleidungsstücke, die nur einen Schutz für Teile des Körpers gewähren (Typen PB [3] und PB [26]). Berlin: Beuth-Verlag, 2009.
- DIN EN 149:2009–08: Atemschutzgeräte – Filtrierende Halbmasken zum Schutz gegen Partikel – Anforderungen, Prüfung, Kennzeichnung. Berlin: Beuth-Verlag, 2009.
- DIN EN 16523–1:2015–04: Bestimmung des Widerstands von Materialien gegen die Permeation von Chemikalien – Teil 1: Permeation durch eine flüssige Chemikalie unter Dauerkontakt. Berlin: Beuth-Verlag, 2015.
- DIN EN 1822–1:2011–01: Schwebstofffilter (EPA, HEPA und ULPA) – Teil 1: Klassifikation, Leistungsprüfung, Kennzeichnung. Berlin: Beuth-Verlag, 2011.
- DIN EN 374–1:2003–12: Schutzhandschuhe gegen Chemikalien und Mikroorganismen – Teil 1: Terminologie und Leistungsanforderungen. Berlin: Beuth-Verlag, 2003.
- DIN EN 374–2:2015–03: Schutzhandschuhe gegen gefährliche Chemikalien und Mikroorganismen – Teil 2: Bestimmung des Widerstandes gegen Penetration. Berlin: Beuth-Verlag, 2015.
- DIN EN 61010–1:2011–07 (VDE 0411–1:2011–07): Sicherheitsbestimmungen für elektrische Mess-, Steuer-, Regel- und Laborgeräte – Teil 1: Allgemeine Anforderungen. Berlin: Beuth-Verlag, 2011.
- DIN EN 842:2009–01: Sicherheit von Maschinen – Optische Gefahrensignale – Allgemeine Anforderungen, Gestaltung und Prüfung. Berlin: Beuth-Verlag, 2009.
- DIN EN ISO 11201:2010–10: Akustik – Geräuschabstrahlung von Maschinen und Geräten – Bestimmung von Emissions-Schalldruckpegeln am Arbeitsplatz und an anderen festgelegten Orten in einem im Wesentlichen freien Schallfeld über einer reflektierenden Ebene mit vernachlässigbaren Umgebungskorrekturen. Berlin: Beuth-Verlag, 2010.
- DIN EN ISO 14644–3:2006–03: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 3: Prüfverfahren. Berlin: Beuth-Verlag, 2006.
- DIN EN ISO 14644–7:2005–01: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments). Berlin: Beuth-Verlag, 2005.
- DIN EN ISO 14738:2009–07: Sicherheit von Maschinen – Anthropometrische Anforderungen an die Gestaltung von Maschinenarbeitsplätzen. Berlin: Beuth-Verlag, 2009.
- DIN EN ISO 5349–2:2015–12: Mechanische Schwingungen – Messung und Bewertung der Einwirkung von Schwingungen auf das Hand-Arm-System des Menschen – Teil 2: Praxisgerechte Anleitung zur Messung am Arbeitsplatz. Berlin: Beuth-Verlag, 2015.
- DIN EN ISO 7731:2008–12: Ergonomie – Gefahrensignale für öffentliche Bereiche und Arbeitsstätten – Akustische Gefahrensignale. Berlin: Beuth-Verlag, 2008.
- E DIN 12980:2015–08 (Norm-Entwurf): Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und sonstige CMR-Arzneimittel. Berlin: Beuth-Verlag, 2015.
- Gragert S, Harder M, Hinrichs T, Kamdem Medom B. Dynamische Störungen und deren Einfluss auf die Schutzfunktion von Sicherheitswerkbänken. *Onkologische Pharmazie* 2013;1:18–23.
- ISO 10648–2:1994–12: Containment enclosures – Part 2: Classification according to leak tightness and associated checking methods. Berlin: Beuth-Verlag, 1994.
- Klein M, Knetsch H, Baumann L. Aseptische Herstellung von Parenteralia in einer Isolatorstrecke. *Krankenhauspharmazie* 2013;34:431–8.
- NSF/ANSI International Standard/American National Standard. NSF/ANSI 49. 2012. Biosafety cabinet: design, construction, performance, and field certification. Ann Arbor, MI, USA: NSF International Joint Committee on Biosafety Cabinetry, 2012.
- Rake BW. Influence of crossdrafts on the performance of a biological safety cabinet. *Appl Environ Microbiol* 1978;36:278–83.
- TRGS 525: Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung. Ausgabe September 2014. Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS). <http://www.baua.de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-525.pdf> (Stand: 23.12.2015).