

Leitlinie zum Umgang mit Gen-Therapeutika in der Apotheke

AG Onkologie im Ausschuss Klinische Pharmazie der ADKA

Tilman Schöning, Heidelberg

Was nach Zukunftsvisionen klingt, ist bereits Realität. Durch den biotechnologischen Fortschritt ist der Einsatz von Gen-Therapeutika mittlerweile zur Behandlungsoption von Erb- und Tumorkrankheiten geworden. In Europa bislang zwar nur im Rahmen von klinischen Studien angewandt, werden in den USA und China bereits zugelassene Präparate eingesetzt. Dies stellt neue Anforderungen an Krankenhausapotheker, die auch hierzulande schon bald für die patientenindividuelle Zubereitung dieser Medikamente verantwortlich sein werden. Im Vordergrund stehen dabei die Risiken, die sich beim Handling von lebenden Viren ergeben, die zur Integration in menschliche Zellen befähigt sind.

Ein sicherer Umgang mit Gen-Therapeutika kann erreicht werden. Auf Grundlage von Risikobewertungen sollten ein Training der Mitarbeiter durchgeführt, notwendige Standard Operation Procedures (SOPs) erstellt und Maßnahmen zur Vermeidung von Cross-Kontaminationen mit anderen Medikamenten etabliert werden.

Im Folgenden wird eine von der European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) entwickelte Leitlinie vorgestellt, die auch deutschen Krankenhausapothekern beim Umgang mit Gen-Therapeutika als Richtschnur dienen soll.

Schlüsselwörter: Gen-Therapie, Adenoviren, sicherer Umgang, Schutzmaßnahmen, Standardanweisung, EAHP-Leitlinie, Apotheke

Krankenhauspharmazie 2009;30:49–56.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Gen-Therapie als „die Einbringung von genetischem Material in ein Individuum oder die Veränderung des genetischen Materials eines Individuums mit dem Ziel eines therapeutischen Effektes“ [1]. Nach der Definition der Deutschen Forschungsgemeinschaft bezeichnet Gen-Therapie „das Einbringen von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieser Gene therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen“. Den Vorgang des Einbringens von Genen in Zellen nennt man Gen-Transfer. Hierfür benötigt man ein Vehikel, das das Gen trägt, einen sogenannten Vektor [2]. Dieser Vektor kann ein Virus, ein bakterielles Plasmid oder irgendein anderer Organismus sein, der in dem entsprechenden Wirtsorganismus nicht natürlicherweise vorkommt, aber nach Aufnahme in diesen in der Lage ist,

sich auszubreiten. Hierdurch wird genetisches Material in einer Weise verändert, die nicht natürlich induziert ist, zum Beispiel durch Paarung oder natürliche Rekombination [3].

Wird nachfolgend der Term „Gen-Therapeutika“ verwendet, so ist er durch oben aufgeführte Definitionen charakterisiert unter der Voraussetzung des Einsatzes einer zugelassenen Therapieoption.

Mittlerweile existiert eine bemerkenswerte Auswahl an Gen-therapeutischen Ansätzen für unterschiedliche medizinische Indikationen. Unterschiedliche Arten von Vektoren werden verwendet, wenngleich vorwiegend Viren als Vektoren eingesetzt werden [4]. Aufgrund der Eigenschaften von Viren als Vektoren, die in Gen-Therapeutika eingesetzt werden, sind im klinischen Umfeld verschiedene Gesichtspunkte im Umgang mit diesen Arzneimitteln von Bedeutung. Dabei sind die notwen-

digen Abläufe durchaus vergleichbar mit dem Handling von zytotoxischen Substanzen oder infektionsgefährdendem Material. So sind, neben weiteren Anforderungen, die zu treffenden Schutzmaßnahmen, wie die persönliche Schutzausrüstung, aber auch die technische Ausrüstung am Arbeitsplatz zu nennen.

Die Entwicklung der hier präsentierten Leitlinie zum Umgang mit Gen-Therapeutika in europäischen Apotheken wurde durch eine Lenkungscommission von Vertretern der EAHP aus verschiedenen europäischen Ländern geleitet. Alle 10 Vertreter wurden als pharmazeutische Spezialisten im Bereich Gen-Therapeutika ausgewählt. Zur Sicherstel-

Tilman Schöning, Pharmazeutisch-Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Heidelberg, Apotheke, Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg, E-Mail: Tilman.Schoening@med.uni-heidelberg.de

Tab. 1. Allgemeine Leitlinie zum Umgang mit Gen-Therapeutika und Probenmaterial behandelter Patienten

Folgende allgemeine Maßnahmen müssen befolgt werden beim Umgang mit Gen-Therapeutika, Probenmaterial behandelter Patienten (Patientenblut, Gewebe, Körperflüssigkeiten) sowie kontaminiertem Material nach Behandlung

Maßnahmen	Weitere Hinweise, Informationen
Tragen geeigneter Schutzkleidung, um das Risiko für eine mikrobiologische Kontamination mit dem therapeutischen Agens während der Zubereitung zu minimieren. Die Qualität dieser Kleidung muss ebenso geeignet sein, um das therapeutische Agens vor Kontamination zu schützen. Einmalwäsche ist zu bevorzugen, außer es gibt verlässliche Evidenz, dass der Vektor nicht verbreitet werden kann.	Optimalerweise Einmal-Schutzkittel, Schutzbrille, Handschuhe, Schleimhaut-Spritzschutz
Arbeit an einer biologischen Sicherheitswerkbank oder einem für den pharmazeutischen Einsatz geeigneten Isolator (kompatibel mit EN 12469:2000) – Minimum Klasse II, Typ B	Siehe Abbildung 2
Nadeln und Kanülen: Adäquate Vorsichtsmaßnahmen für Umgang und Entsorgung sind zu definieren	Siehe Abbildung 5
Sicherstellung der Dekontamination von Arbeitsflächen	Siehe Abbildung 2
Reinigung und Dekontamination von Patientenbettwäsche muss angelehnt an das Vorgehen bei mit Blut und Körperflüssigkeiten beschmutzten Textilien erfolgen	Siehe Abbildung 5 Isolationsbereiche nicht erforderlich
Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für Stuhl- und Urin-Ausscheidungen über Kanalisation; spezielle Angaben in der Produktinformation des entsprechenden Präparats sind gegebenenfalls jedoch zu berücksichtigen	Patienten sollten die normalen sanitären Einrichtungen benutzen, falls nicht anders angegeben.
Transport und Lagerung von Patientenproben müssen in verschlossenen, beschrifteten, auslaufsicheren Behältnissen erfolgen	Siehe Tabelle 2
Verwurf von Produkt, kontaminiertem Müll und Patientenproben müssen den lokalen Entsorgungsvorgaben der Einrichtung entsprechen	Materialien, die außerhalb des unmittelbaren Arbeitsbereichs vernichtet werden, müssen in einem stabilen, flüssigkeitsdichten und verschlossenen Behältnis zur Abholung bereitgestellt werden. Siehe Abbildung 5

lung der Qualität der Leitlinie wurden die Kriterien nach [4] befolgt. Europäische Vorschriften mit Bezug zur Problematik wurden bei der Entwicklung berücksichtigt [5, 6], ebenso wie weitere Empfehlungen und Leitlinien aus dem angelsächsischen Bereich [7–9]. Für umfassendere Informationen zum Entwicklungsprozess und den weiteren Zusammenhängen wird auf die Originalpublikation verwiesen [10].

Die Leitlinie soll auf europäischer Ebene weitgehende, praktische Empfehlungen im Umgang mit zugelassenen Gen-Therapeutika geben. Enthalten sind Empfehlungen für alle Schritte im klinischen Bereich, wie Lagerung, Transport, Zubereitung, Abgabe, Verabreichung, Entsorgung, Dekontamination und unbeabsichtigte Freisetzung.

Umgang mit Gen-Therapeutika und Probenmaterial in der Patientenversorgung

Diese in **Tabelle 1** wiedergegebenen Empfehlungen fokussieren sich auf

die minimalen Voraussetzungen im Umgang mit Gen-Therapeutika und Probenmaterial von behandelten Patienten. Da Variationen abhängig vom Staat oder der Region möglich sind, sollten allerdings die regionalen Vorschriften nicht außer Acht gelassen werden.

Lagerung von Gen-Therapeutika

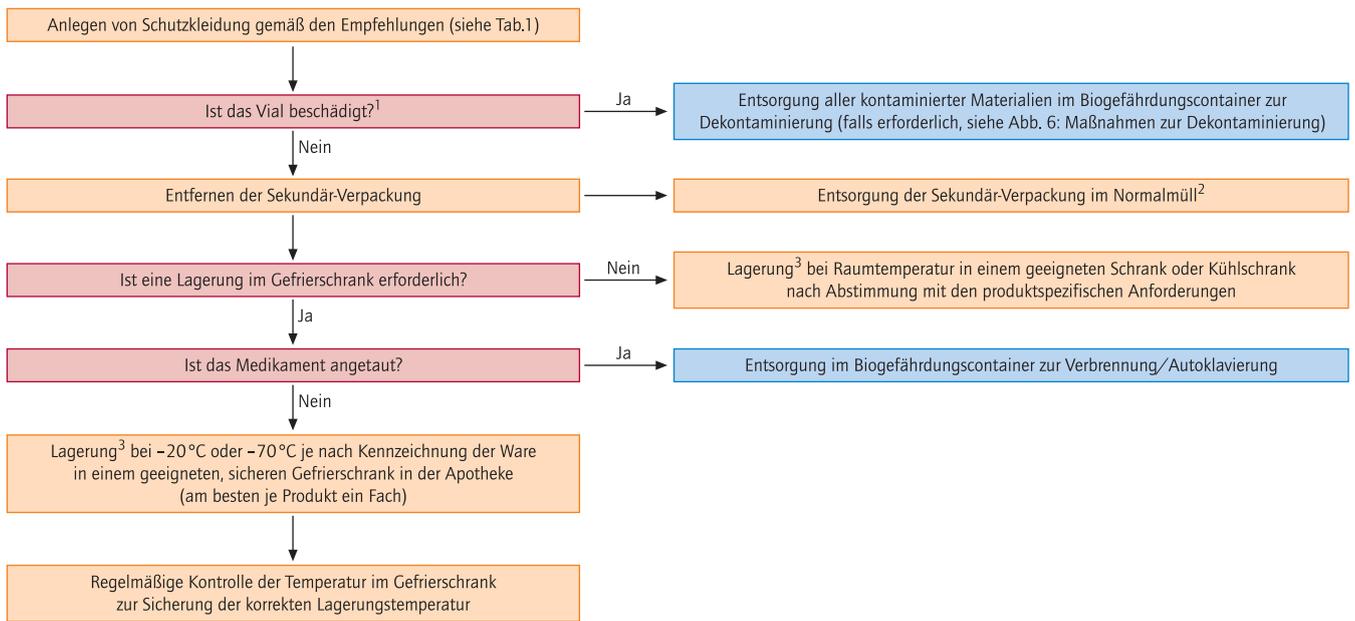
Abbildung 1 zeigt Handlungsweisen für die Lagerung von Gen-Therapeutika. Bei Entnahme aus der Lieferverpackung sollte immer Schutzkleidung getragen werden aufgrund des Risikos der Beschädigung der Verpackung während des Transports. Die Primärverpackung darf nur unter einer Biosicherheitsvorrichtung (Sicherheitswerkbank oder Isolator) geöffnet werden.

Bei Beschädigungen der Primärverpackung (Ampulle/Flasche) muss eine Entsorgung aller kontaminierten Materialien im Abfallcontainer für biogefährdende Materialien stattfinden. Die Gen-Therapeutika sollten gemäß den Vorgaben für das Temperatur-

intervall in einem sicheren Bereich innerhalb der Apotheke gelagert werden. Jedem Gen-Therapeutikum sollte ein getrennter Lagerplatz zugewiesen werden. Ein Temperaturmonitoring und eine Einschränkung der Zugriffsberechtigten sollten gewährleistet sein. Dies gilt im Besonderen dann, wenn die Lagerung außerhalb der Apotheke stattfindet. Sollten dann andere Personen mit dem Umgang betraut werden, müssen diese vorher adäquat geschult werden, indem alle notwendigen Handlungsanweisungen gegeben werden, zum Beispiel im Fall eines Ausfalls der Tiefkühltruhe.

Zubereitung von Gen-Therapeutika

Die Zubereitung von Gen-Therapeutika sollte aufgrund der Gefahr einer Freisetzung von Aerosolen in geeigneten Biosicherheitsvorrichtungen stattfinden (**Abb. 2**). Dies ist entweder ein für pharmazeutische Zwecke geeigneter Isolator oder aber eine biologische Sicherheitswerkbank (Minimum Klasse II, Typ B, die mit den



¹ Wenn das Vial beschädigt ist, sollte auch die Primärverpackung dem Dekontaminierungsprozess zugeführt werden.

² Bei Lieferung der Gen-Therapeutika wird garantiert, dass die Sekundärverpackung nicht kontaminiert ist.

³ Der Lagerungsort muss sicherstellen, dass unbefugte Personen keinen Zugriff haben und dass das Klinikpersonal keinem unnötigen Risiko ausgesetzt ist. An der Tür des Lagerraums muss abhängig vom Grad der biologischen Sicherheit der gelagerten Ware ein Symbol für Biogefährdung angebracht sein.

Arbeitsschritt
 Entscheidungsfrage
 Entsorgung/Beseitigung

Abb. 1. Lagerung von Gen-Therapeutika

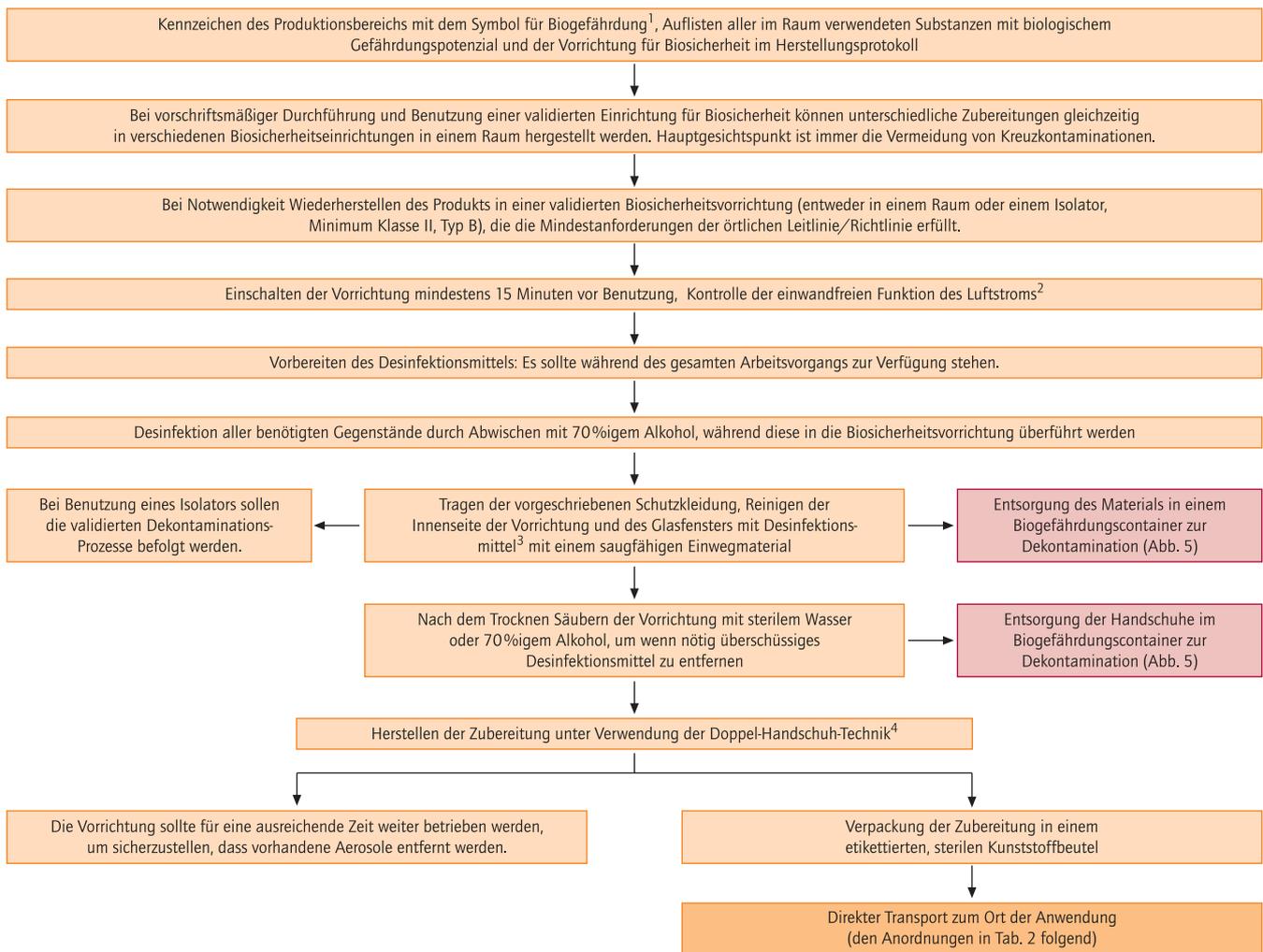
Tab. 2. Transport von Gen-Therapeutika

Transport	
Zubereitete Gen-Therapeutika sollten innerhalb der klinischen Einrichtung in einem auslaufsicheren, gekennzeichneten Behälter für biogefährdendes Material transportiert werden. Das zubereitete Gen-Therapeutikum sollte in einer Plastikfolie oder einem anderen geeigneten Sekundärpackmittel eingeschweißt sein. Die Transportbedingungen haben den individuellen Vorgaben des Produkts Rechnung zu tragen (z.B. Temperaturüberwachung).	
Dekontaminations-Set (Spill Kit)	
Ein Dekontaminations-Set muss während des Transports immer verfügbar sein. Alternativ kann auch an mehreren Stellen des Transportwegs ein Dekontaminations-Set vorhanden sein (siehe Abbildung 6 für weitere Details)	
Minimalausrüstung eines Dekontaminations-Sets	
2 x Flüssigkeitsabweisende Armstulpen	2 x Portion Desinfektionsmittel
4 x Handschuhe	Saugfähige Tücher
2 x Atemschutzmaske	2 x Einmalzange
2 x Flüssigkeitsabweisender Einmalschutzkittel	2 x Abwurfbehälter für biogefährdendes Material
2 x Schutzbrille	Notfall-Telefonnummer
4 x Überschuhe	Kopie der Handlungsanweisung für den Fall der Freisetzung von Gen-Therapeutikum
Verabreichung	
Im optimalen Fall wird die Zubereitung nach Lieferung nicht mehr gelagert, sondern sofort verabreicht. Lagerung in der Therapieeinheit sollte vermieden werden, um die Zahl der dem Gen-Therapeutikum ausgesetzten Orte zu minimieren. Stabilitätsdaten für das individuelle Präparat sind zu beachten.	
Nach Eintauchen in Desinfektionsmittel und Dekontamination kann ein auslaufsicherer Transportbehälter wiederverwendet werden	

Kriterien der Centers for Disease Control [CDC] [11] und den aktuellen europäischen Standards [EN12469:2000] kompatibel sind). Diese dürfen nicht im Umluftverfahren betrieben werden, damit eine Abgabe der potenziell kontaminierten Luft in den Raum vermieden wird. Eine zentrale Forderung, die an das Arbeitsgerät zu stellen ist, ist die Vermeidung von Cross-Kontaminationen.

Negativer Druck des Herstellungsbereichs gegenüber den Außenbereichen muss nicht gewährleistet werden, soweit die Risikobewertung eines Gen-Therapeutikums dies nicht ausdrücklich empfiehlt. Es ist keine Bedingung, wird aber empfohlen, dass während der Zubereitung und in einem definierten Zeitfenster vor und nach der Herstellung des Gen-Therapeutikums keine

andere Werkbank in diesem Raum betrieben wird. Ein geeignetes Desinfektionsmittel sollte während des gesamten Zubereitungsprozesses, der das Gen-Therapeutikum betrifft, vorhanden sein. Insbesondere für den Fall der Freisetzung durch Bruch, Auslaufen oder ähnliche unvorhergesehene Vorgänge ist Vorsorge zu treffen. In diesem Zusammenhang muss dar-



¹ Das Biogefährdungssymbol ist nicht immer notwendig, z.B. während der Herstellung von Mitteln mit Biosicherheitslevel I.
² Der Betrieb der Sicherheitsvorrichtung sollte gemäß den lokalen Anweisungen für aseptische Herstellung erfolgen.
³ Desinfektionsmittel mit bewiesener antiviraler Aktivität, beispielsweise ein oxidierendes/sterilisierendes Mittel wie 1 000 ppm Chlor, 1–2% Virkon oder 6% Wasserstoffperoxid.
⁴ Jede ausgelaufene Flüssigkeit sollte dekontaminiert werden unter Befolgung der Schritte in Abb. 6.

Arbeitsschritt
 Entscheidungsfrage

Abb. 2. Zubereitung von Gen-Therapeutika und Dekontamination der für die Herstellung verwendeten Biosicherheits-Einrichtungen

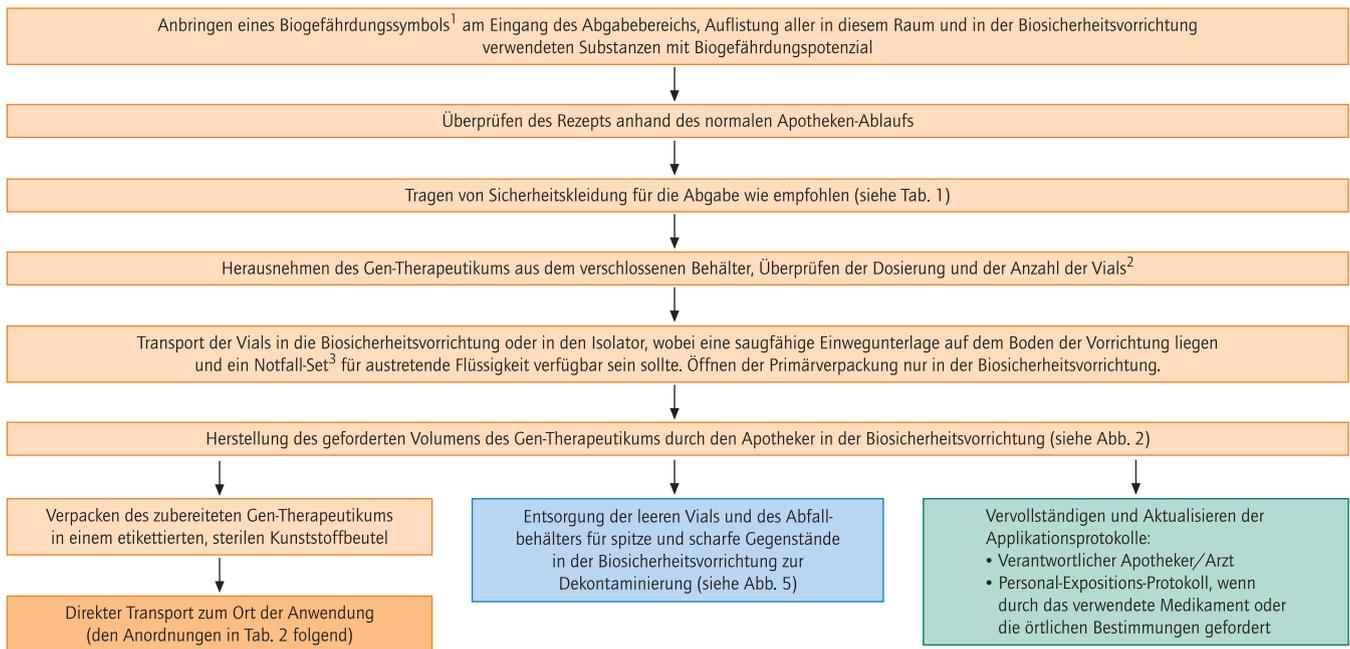
auf hingewiesen werden, dass solide Daten zur Tauglichkeit der eingesetzten Desinfektionsmittel im entsprechenden Einsatzbereich vorhanden sein müssen. Da zum Zeitpunkt der Erarbeitung dieser Leitlinie keine publizierten Daten verfügbar waren, gilt die Empfehlung der Arbeitsgruppe der EAHP. Sie empfiehlt die Verwendung von Chlor 1000 ppm, Virkon® 1–2% oder Wasserstoffperoxid 6% als mögliche Optionen. Spezielle Empfehlungen zu den verwendeten Gen-Therapeutika (Produktempfehlungen/Fachinformationen) müssen beachtet werden.

Das verwendete Herstellungsgerät sollte nach Abschluss der Arbeiten für eine Zeit zwischen 15 Minuten und einer Stunde weiterbetrieben werden, um einen Verbleib von Aerosolen auszuschließen. Eine Oberflächendekontamination muss aber in jedem Fall in sorgfältiger Weise erfolgen. Die erwähnten Vorgaben lassen sich am besten bewältigen, wenn alle Zubereitungsprozesse im Vorfeld adäquat geplant und zeitlich koordiniert werden. Ziel sollte sein, dass das Produkt unmittelbar nach Zubereitung direkt

zum Anwender transportiert werden kann.

Transport von Gen-Therapeutika

Innerhalb der klinischen Einrichtung sollte der Transport von Gen-Therapeutika nach festgelegten Abläufen stattfinden (Tab. 2). Der Transport sollte möglichst zeitnah nach Abschluss des Zubereitungsprozesses erfolgen. Ein auslaufsicherer, gekennzeichnete Behälter für biogefährdendes Material ist zu verwenden. Das zubereitete Gen-Therapeutikum sollte in einer Plastikfolie oder



¹ Das Biogefährdungssymbol ist nicht immer notwendig, z.B. während der Herstellung von Mitteln mit Biosicherheitslevel I.
² Die Transportbox sollte mit einem geeigneten Desinfektionsmittel desinfiziert werden.
³ Entweder ein einzelnes Notfall-Set, das die ganze Zeit mit dem Produkt geführt wird, oder separate Notfall-Sets, die an allen Orten während der Herstellung, des Transports und der Anwendung verfügbar sind.

■ Arbeitsschritt
■ Entsorgung/Beseitigung
■ Applikationsschritt

Abb. 3. Abgabe-Vorgang für Gen-Therapeutika

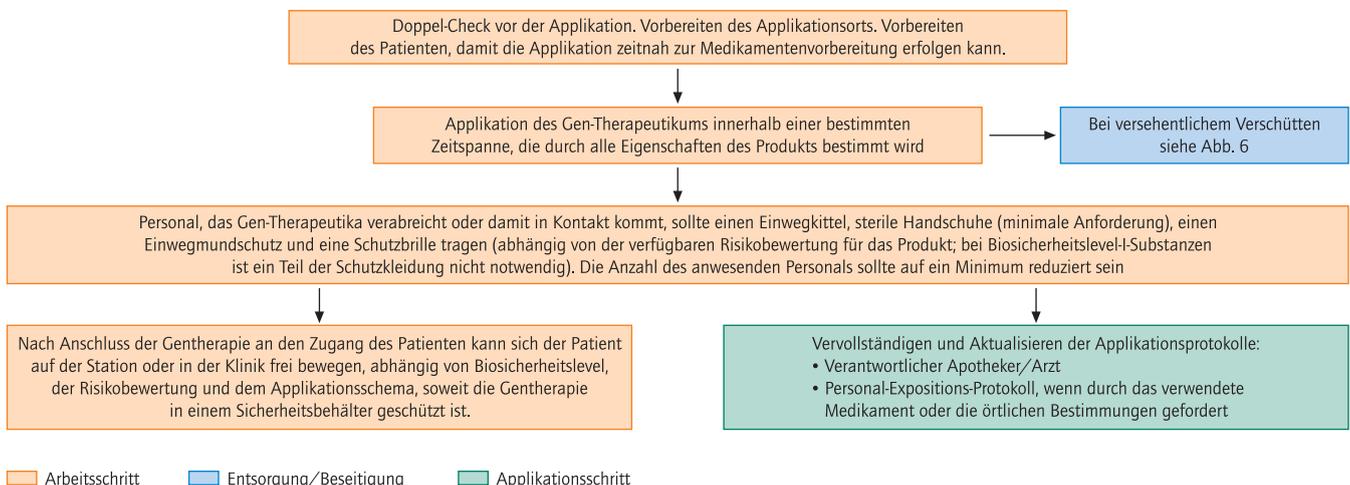
einem anderen geeigneten Sekundärpackmittel eingeschweißt sein. Die Transportbedingungen haben den individuellen Vorgaben des Produkts Rechnung zu tragen (z. B. Temperaturüberwachung). Ein Dekontaminations-Set muss während des Transports immer verfügbar sein. Im optimalen Fall wird die Zubereitung nach Lieferung nicht mehr gelagert, sondern sofort verabreicht.

Abgabe von Gen-Therapeutika

Allgemeine Hinweise zur Abgabe von Gen-Therapeutika werden in **Abbildung 3** gegeben.

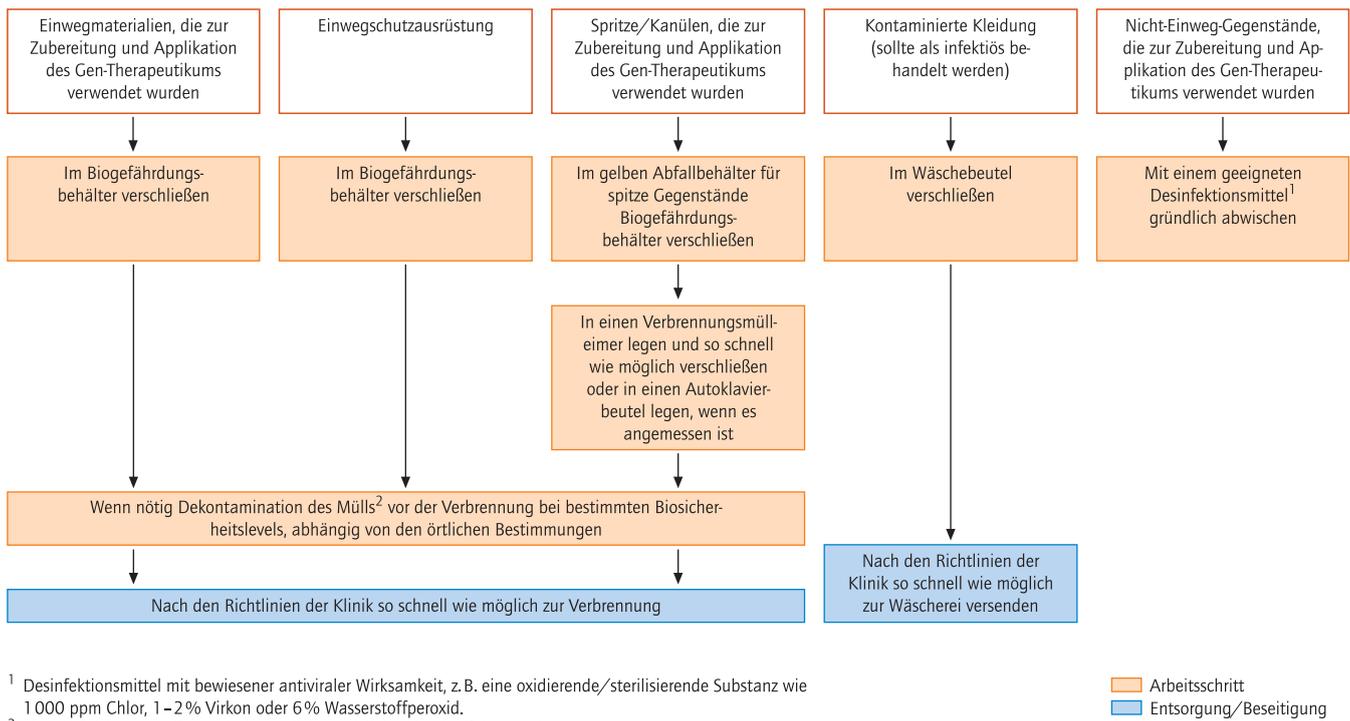
Eine Reihe von wichtigen administrativen Aufgaben kann mit der Abgabe von Gen-Therapeutika verbunden sein: Protokollführung kann eine Möglichkeit darstellen, die einzelnen Schritte im Umgang mit Gen-Therapeutika aufzuzeichnen, wenn dies erforderlich ist. Ebenso kann eine Buchführung über die Mitarbeiter, die an der Prozesskette im Umgang mit Gen-Therapeutika beteiligt sind, sinnvoll sein. Allgemeine Vorgaben zur Gesundheitsüberwachung existieren nicht, wenn auch für Gen-Therapeutika, die die Biosicherheitsstufe 2 oder höher besitzen, Vorschriften vorhanden sein können, beispielsweise

peutika aufzuzeichnen, wenn dies erforderlich ist. Ebenso kann eine Buchführung über die Mitarbeiter, die an der Prozesskette im Umgang mit Gen-Therapeutika beteiligt sind, sinnvoll sein. Allgemeine Vorgaben zur Gesundheitsüberwachung existieren nicht, wenn auch für Gen-Therapeutika, die die Biosicherheitsstufe 2 oder höher besitzen, Vorschriften vorhanden sein können, beispielsweise



■ Arbeitsschritt ■ Entsorgung/Beseitigung ■ Applikationsschritt

Abb. 4. Anleitung für klinisches Personal zur Entwicklung von SOPs



¹ Desinfektionsmittel mit bewiesener antiviraler Wirksamkeit, z.B. eine oxidierende/sterilisierende Substanz wie 1 000 ppm Chlor, 1–2% Virkon oder 6% Wasserstoffperoxid.
² Eine Inaktivierung sollte nach den örtlichen Leitlinien durchgeführt werden.

Arbeitsschritt
Entsorgung/Beseitigung

Abb. 5. Entsorgung von Gen-therapeutischen Abfällen

se der britischen Health and Safety Executive (Control of substances hazardous to health, COSHH) [12].

Verabreichung von Gen-Therapeutika

Abbildung 4 skizziert einige weit gefasste Hinweise hinsichtlich der Verabreichung von Gen-Therapeutika, die von klinischem Personal zur Erstellung eigener SOPs genutzt werden können.

Zeitliche und organisatorische Koordination zwischen den Teams der unterschiedlichen Bereiche ist eine Kernaufgabe. Ziel sollte dabei sein, dass Zubereitung, Transport und Verabreichung idealerweise einen in sich geschlossenen Prozess darstellen.

Entsorgung von Gen-therapeutischen Abfällen

Das Vorgehen bei der Entsorgung von genterapeutischen Abfällen ist **Abbildung 5** zu entnehmen.

Den zentralen Punkt in der Entsorgung stellt die Vorgabe dar, jeglichem

Kontakt des Gen-therapeutischen Materials mit Personen sowie mit der Umwelt vorzubeugen. Die Entsorgung aller Gen-therapeutischen Abfälle hat so zügig wie möglich zu erfolgen. Dabei sind Regelungen und Gesetzgebung auf lokaler Ebene hinsichtlich Lagerung, Abholung und Transport zu berücksichtigen.

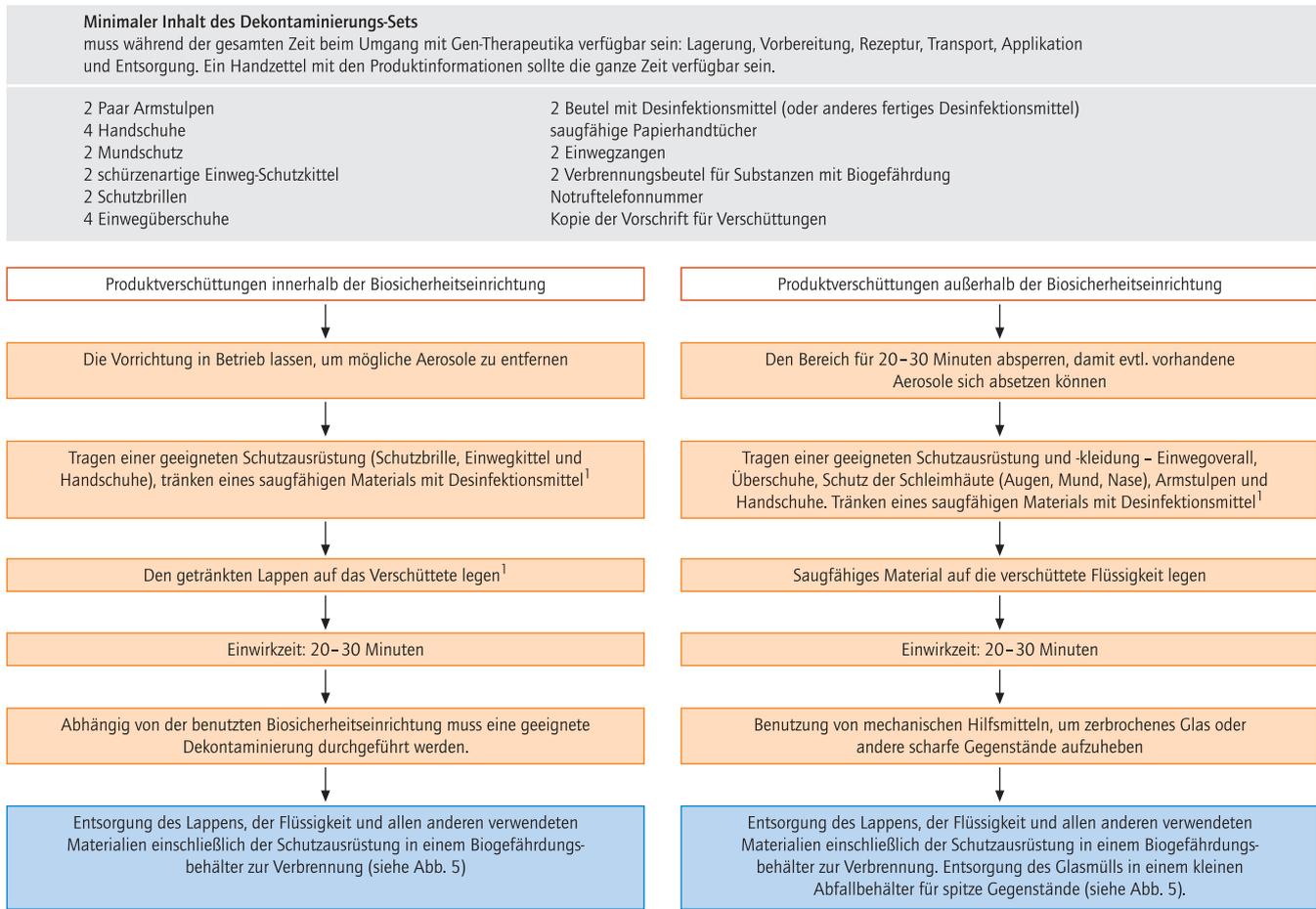
Dekontamination nach Freisetzung von Gen-Therapeutika

Abbildung 6 zeigt die notwendigen Bestandteile für ein Dekontaminations-Set in Zusammenhang mit der unbeabsichtigten Freisetzung von Gen-therapeutischem Material und enthält Empfehlungen zur Dekontamination. Das Spill-Kit sollte in allen beschriebenen Arbeitsschritten verfügbar sein. Das Vorgehen der Dekontamination unterscheidet sich hinsichtlich der Freisetzung innerhalb oder außerhalb der Biosicherheitseinrichtung. Dabei ist in der Regel die Person, die die Freisetzung verursacht hat, auch verantwortlich für die Einleitung der Dekontami-

nationsmaßnahmen. Ein geeignetes Training für Dekontaminationsmaßnahmen sollten alle Personen erhalten, die am Umgang mit Gen-Therapeutika beteiligt sind. Letztlich ist der Apotheker für die Sicherstellung einer korrekten Beseitigung des freigesetzten Materials verantwortlich.

Unbeabsichtigte Exposition mit Gen-Therapeutika

Maßnahmen infolge unbeabsichtigter Exposition von Personen mit Gen-Therapeutika sollen gemäß den Vorgaben in **Abbildung 7** erfolgen. Eine ärztliche Konsultation muss in allen Fällen stattfinden. Alle Hersteller sollten in den Fachinformationen, sowie den Beipackzetteln ihrer Produkte über Maßnahmen hinsichtlich des Vorgehens nach unbeabsichtigter Exposition informieren. Diese Informationsquellen müssen für alle Personen, die Umgang mit Gen-Therapeutika haben, jederzeit schnell verfügbar sein. Alle Vorfälle dieser Art sollten dokumentiert werden nach den individuellen Vorgaben der Ein-



¹ Desinfektionsmittel mit bewiesener antiviraler Wirksamkeit, z.B. eine oxidierende/sterilisierende Substanz wie 1 000 ppm Chlor, 1–2% Virkon oder 6% Wasserstoffperoxid.

Arbeitsschritt
 Entsorgung/Beseitigung

Anmerkung:
 Befolgen der lokalen, behördlichen und gesetzlichen Anforderungen hinsichtlich der Benutzung von zusätzlicher Schutzausrüstung, z.B. Atemschutzgerät.

Abb. 6. Dekontamination von verschütteten Gen-Therapeutika

richtung. Verantwortliche Personen müssen über die Gen-Therapeutika, die in der Einrichtung eingesetzt werden, sowie deren Risikopotenzial und Nebenwirkungen informiert sein. Lokale Vorschriften hinsichtlich der Unfallmeldung bei verschiedenen Einrichtungen sind zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

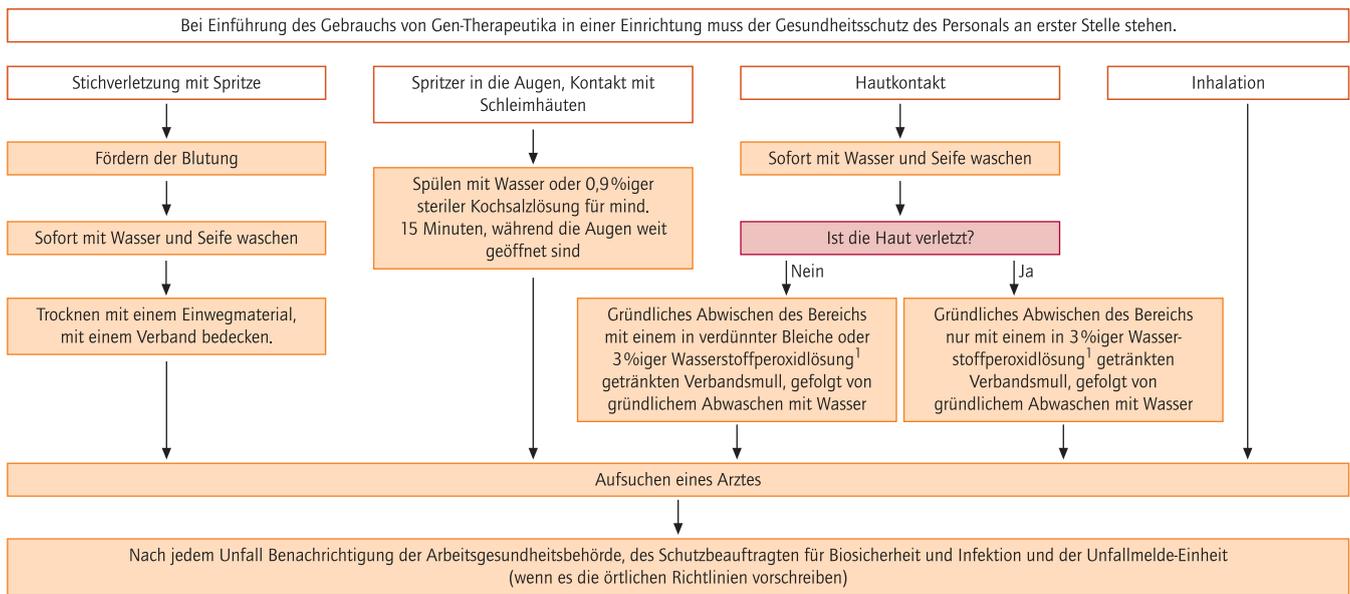
Einheitliche Standards im Umgang mit Gen-therapeutischen Arzneimitteln sind mit zunehmender Entwicklung sowie verstärktem Einsatz dieser Präparate notwendig geworden. Die Erfahrungen, die Pharmazeuten im Handling von Arzneistoffen mit Gefahrenpotenzial über viele

Jahre erworben haben, bilden die Grundlage für einen adäquaten, sicheren Umgang während Annahme, Lagerung, Ausgabe, Herstellung und Transport von Gen-Therapeutika. Die vorliegende Leitlinie definiert die minimalen Anforderungen, die in jeder Krankenhausapotheke im Umgang mit Gen-Therapeutika befolgt werden müssen. Dabei ist zu beachten, dass eine allgemeine Leitlinie nie alle Eventualitäten berücksichtigen kann. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die nationalen und lokalen Gesetzgebungen hinsichtlich Gen-therapeutischer Regelungen regelmäßig zu sichten und bei der individuellen Umsetzung der Leitlinien vor Ort einzubeziehen. Auch den individuellen Vorgaben hinsichtlich

der einzelnen Produkte, die in Beipackzettel oder Fachinformation zu finden sind, ist Rechnung zu tragen, um einen korrekten Umgang mit den jeweiligen Arzneimitteln zu gewährleisten.

Eine Orientierung an der vorliegenden Leitlinie gewährleistet nach heutigem Stand den bestmöglichen Standard hinsichtlich eines sicheren, qualitätsgerechten Umgangs mit Gen-therapeutischen Arzneimitteln im klinisch-pharmazeutischen Umfeld.

Mit dem Zuwachs an Erfahrung, der mit dem zunehmenden Einsatz dieser Arzneimittel verbunden sein wird, sind auch zukünftige Aktualisierungen dieser Leitlinie zu erwarten.



¹ Dies bezieht sich weitgehend auf Substanzen mit Biosicherheitslevel II; Substanzen mit Biosicherheitslevel I brauchen evtl. weniger strenge Dekontaminierungs-Agentien (siehe Produktherstellungsinformation für eine spezifische Dekontamination)

Arbeitsschritt
 Entscheidungsfrage

Anmerkung:

Wenn verfügbar sollte jeder Unfall auch in einem Personal-Expositions-Protokoll vermerkt werden.

Abb. 7. Unbeabsichtigte Exposition mit Gen-Therapeutika

Guideline for safe handling of gene medicines in the pharmacy

What seems to be a vision of the future is already present today. Biotechnological innovation brings the treatment of hereditary and tumor diseases with gene medicines into reality. Whereas in Europe only used in the setting of clinical trials, licenced gene medicines are already used therapeutically in China and the US.

This leads to new challenges for hospital pharmacists, who are responsible for patient-individual preparation of gene medicines. Particularly of importance are the risks associated with handling of active viruses, which are capable of integration in human cells. Nevertheless, safe handling of gene medicines is possible. Based on risk assessments some important tasks should be performed: Training of staff, development of necessary SOPs and establishment of guidelines for prevention of cross contamination with other drugs. The presented guideline developed by the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) is an important tool for German hospital pharmacists to ensure safe handling of gene medicines.

Keywords: Gene-therapy, adenovirus, safe handling, precaution, standard operating procedures (SOPs) EAHP-guideline, pharmacy

Literatur

- Advisory Committee on Health Research. Genomics and World Health: Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneva: World Health Organisation; 2002
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. Entwicklung der Gentherapie: Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Mitteilung 5; 1. Auflage, Wiley VCH: Weinheim, 2007.
- SACGM. The SACGM Compendium of guidance. Part 1: Introduction of the legislation and general health and safety issues. (20. August 2008); auf: www.hse.gov.uk/biosafety/bmo/acgm/acgmcomp/part2.pdf
- Roth RI, Fleischer NM. Gene therapy: applications to pharmacy practice. J Am Pharm Assoc (Wash), 2002;42:692,4-8.
- Council Directive 98/81/EC of 26 October 1998 amending Directive 90/219/EEC on the contained use of genetically modified micro-organisms. 98/81/EC;1998
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work (seventh individual directive within the meaning of article 16(1) of Directive 89/391/EEC). 2000/54/EC; 2000
- Stoner NS, Gibson RN, Edwards J. Development of procedures to address health and safety issues in the administration of gene therapy within the clinical setting. J Oncol Pharm Prac 2003;9:29-35.
- SACGM. The SACGM Compendium of guidance. Part 6: Guidance on the use of genetically modified microorganisms in a clinical setting. (5.April 2007); auf: www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part6.pdf
- DeCederfelt HJ, Grimes GJ, Green L, DeCederfelt RO, Daniels CE. Handling of gene-transfer products by the National Institutes of Health Clinical Center pharmacy department. Am J Health Syst Pharm 1997;54:1604-10.
- Vulto AG, Stoner N, Balasova H, Cercos AC, Hoppe-Tichy T, Vinent-Genestar JL, Kontra K, Nydert P, Vermes A, Wolfsberger A. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Guidance on the Pharmacy Handling of Gene Medicines. Eur J Hosp Pharm 2007;13:29-39.
- U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service CfDCaP, National Institutes of Health. Primary containment for biohazards: selection, installation and use of biological safety cabinets. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1995.
- Health and Safety Executive. Control of substances hazardous to health (COSHH). (20.August 2008); auf: <http://www.hse.gov.uk/coshh/index.htm>



Leitlinie zum Umgang mit Gen-Therapeutika in der Apotheke

Fragen zum Thema

1. Gen-Transfer: Welche Aussage ist falsch?

- A Für den Gen-Transfer ist ein Vektor erforderlich.
- B Der Vektor kommt natürlicherweise nicht im Wirtsorganismus vor.
- C Viren kommen als Vektoren nicht in Frage.
- D Als Vektoren können bakterielle Plasmide eingesetzt werden.

2. Umgang mit Gen-Therapeutika: Welche Aussage ist falsch?

- A Das Tragen von Schutzkleidung ist nicht erforderlich.
- B Die Arbeit mit Gen-Therapeutika soll an einer Sicherheitswerkbank oder einem Isolator durchgeführt werden.
- C Patienten können die normalen sanitären Einrichtungen benutzen, sofern in der Produktinformation nicht anders angegeben.
- D Der Transport muss in auslaufsicheren Behältnissen erfolgen.

3. Welche Aussage zur Lagerung ist richtig?

- A Das Öffnen der Primärverpackung muss nicht unter einer Biosicherheitsvorrichtung erfolgen.
- B Ist die Primärverpackung beschädigt, kann die Sekundärverpackung trotzdem im Normalmüll entsorgt werden.
- C Die Temperatur des Lagerorts ist regelmäßig zu überprüfen.
- D Ist ein bei -20°C oder -70°C zu lagerndes Medikament angetaut, kann es erneut eingefroren werden.

4. Welche Aussage zur Zubereitung ist richtig?

- A Die Zubereitung sollte in einer umluftbetriebenen Sicherheitswerkbank erfolgen.
- B Die Sicherheitswerkbank sollte nach Beendigung der Zubereitung sofort abgeschaltet werden.
- C Ein Desinfektionsmittel sollte stets verfügbar sein.
- D Erfolgt eine Desinfektion der Hände, ist das Tragen von Handschuhen nicht erforderlich.

5. Welche Aussage zum Transport ist falsch?

- A Der Transport soll zeitnah nach Beendigung der Zubereitung erfolgen.
- B Bei temperaturempfindlichen Therapeutika ist eine Temperaturüberwachung erforderlich.
- C Ein Dekontaminations-Set muss beim Transport mitgeführt werden.
- D Wenn möglich, sollte das Therapeutikum nach Lieferung sofort appliziert werden.

6. Welche Aussage zur Abgabe ist falsch?

- A Das Anbringen eines Biogefährdungssymbols am Eingang des Abgabebereichs ist bei Herstellung von Mitteln mit Biosicherheitslevel I nicht erforderlich.
- B Die Primärverpackung kann auch außerhalb der Biosicherheitsvorrichtung geöffnet werden.
- C Die Herstellung des geforderten Volumens ist in der Biosicherheitsvorrichtung durchzuführen.

- D Das Tragen von Sicherheitskleidung wird empfohlen.

7. Welche Aussage zur Verabreichung von Gen-Therapeutika ist falsch?

- A Es sollte möglichst wenig Personal involviert sein.
- B Das Tragen von Schutzkleidung für das an der Abgabe beteiligte Personal ist nicht erforderlich.
- C Die Zeitspanne, während der das Gen-Therapeutikum appliziert wird, ist abhängig von den Eigenschaften des Produkts.
- D Das Gen-Therapeutikum muss nach Anschluss an den Zugang durch einen Sicherheitsbehälter geschützt sein, wenn sich der Patient in der Klinik frei bewegen möchte.

8. Welche Aussage zur Entsorgung von Gen-therapeutischen Abfällen ist falsch?

- A Der Kontakt des Gen-therapeutischen Materials mit Personen ist zu vermeiden.
- B Verwendete Einwegmaterialien werden im Normalmüll entsorgt.
- C Kontaminierte Kleidung kann nach dem Waschen wieder verwendet werden.
- D Nicht-Einweg-Gegenstände sind mit einem antiviral wirksamen Desinfektionsmittel gründlich abzuwischen.

9. Dekontamination nach Freisetzung: Welche Aussage ist falsch?

- A Am Umgang mit Gen-Therapeutika beteiligte Personen sollten eine Schulung für Dekontaminationsmaßnahmen erhalten.
- B Bei Verschüttung innerhalb des Biosicherheitsbereichs ist die Vorrichtung sofort abzuschalten.
- C Bei Verschüttung außerhalb des Biosicherheitsbereichs ist der Bereich zuerst für 20 bis 30 Minuten abzusperrern.
- D Der verwendete Lappen muss in einem Biogefährdungsbehälter zur Verbrennung entsorgt werden.

10. Unbeabsichtigte Exposition mit Gen-Therapeutika: Welche Aussage ist falsch?

- A Die Konsultation eines Arztes ist stets erforderlich.
- B Der Vorfall sollte dokumentiert werden.
- C Im Falle eines Hautkontakts ist die betroffene Stelle sofort mit Wasser und Seife zu waschen.
- D Gelangt ein Spritzer in die Augen, muss für maximal 1 Minute mit Wasser oder 0,9%iger NaCl-Lösung gespült werden.

Die zertifizierte Fortbildung der KRANKENHAUSPHARMAZIE ist akkreditiert durch die Zertifizierte Fortbildung Klinische Pharmazie der ADKA und die Bundesapothekerkammer (Veranstaltungs-Nr. BAK 2009/010). ADKA-Mitglieder und Abonnenten der Zeitschrift können online an der zertifizierten Fortbildung teilnehmen. Die Teilnahme ist über unsere Internetseite www.krankenhauspharmazie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Sie erhalten Ihr Zertifikat per E-Mail.