

# Zytostatika-Monitoring und „MEWIP“

Zytostatika-Kontaminationen in Apotheken – Veranstaltungen am 29. und 30. April 2008

in Hennef/Sieg

## Einführung

Zytostatika werden zur Therapie von Krebserkrankungen eingesetzt. Weil solche Arzneimittel nur eine geringe therapeutische Breite besitzen, d. h. eine geringfügige Überdosierung bereits fatale Folgen haben kann, werden sie zumeist für jeden Patienten in Apotheken individuell zubereitet. Viele dieser Präparate sind selbst erbgutverändernd, krebs-erzeugend und/oder fortpflanzungsgefährdend. Bei der Zubereitung und Verabreichung müssen Kontaminationen der Umgebung und des Personals deshalb sorgsam vermieden werden.

Seit geraumer Zeit erforscht und propagiert die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) den sicheren Umgang mit Zytostatika am Arbeitsplatz. In ihrem Auftrag wurde kürzlich ein Dreijahresprojekt zur Zytostatikabelastung in Apotheken abgeschlossen. Organisation und Analytik oblagen dem Duisburger Institut für Energie- und Umwelttechnik e. V. (IUTA), weitere Teilaufgaben dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln (IMSIE) sowie dem Kölner Institut für Angewandte Pharmazie (IFAP). Als griffigen Titel für das Projekt wählte man das Akronym MEWIP (Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken). In 150 Klinik- und (öffentlichen) Offizinapotheken ganz Deutschlands wurden von 2006 bis 2007 regelmäßige Proben zur Erfassung der Arbeitsplatzbelastung mit acht Zytostatika genommen. Besonders interessierte es die Initiatoren, ob solche Überwachungen die Arbeitshygiene des Apothekenpersonals positiv beeinflussen können. Daneben wurden Daten zu Räumlichkeiten, Verbrauchsmengen, Arbeitsweise, Sicherheitsstandards usw. erhoben, um Entstehungsbedingungen und Verbreitungswege von Kontaminationen aufzuklären.

Die Apotheken wurden in zwei Gruppen unterteilt: 55 Betriebe, in denen vierteljährlich Proben genommen wurden, bekamen die Messergebnisse umgehend mitgeteilt, die verbleibenden 75 Apotheken wurden nur je einmal zu Anfang und Ende der Studie beprobt und erst nach Projektabschluss über die Analysenwerte informiert. Die Probenahme fand unter standardisierten Bedingungen in einem definierten Areal an drei Orten statt: auf der Arbeitsfläche im Zubereitungsbereich, dem Fußboden vor der Zytostatikawerkbank sowie in der Türgriffzone am Kühlschrank zur Lagerung der Zytostatikaanbrüche. Jedes Areal wurde mit drei Tüchern, die mit einem geeignetem Lösungsmittel getränkt waren, nach einem vorgegebenen Muster abgewischt. Nach der Aufarbeitung der Proben wurde mittels Tandemmassenspektroskopie (LC-MS/MS) analysiert. Insgesamt kam man auf 1 275 Wischproben, die auf acht Zytostatika untersucht wurden, also 10 200 Einzelwerte.

**Dr. rer. nat. Eberhard Nies, Dipl.-Chem. Marco Steinhausen,**  
BGIA – Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen  
Unfallversicherung, Sankt Augustin.

## MEWIP-Abschlussveranstaltung

Am 29. April 2008 stellten die BGW (*André Heinemann*) und die beteiligten Forschungseinrichtungen – *Jochen Türk* für das IUTA, *Moritz Hahn* für das IMSIE und *Claudia Hadtstein* für das IFAP – die Resultate in der Berufsgenossenschaftlichen Akademie und Hochschule Hennef einer interessierten Öffentlichkeit vor. Vier Pharmazeut(inn)en aus jeweils einer größeren und einer kleineren Offizin- bzw. Krankenhausapotheke, die durch besonders niedrige Kontaminationen aufgefallen waren, erläuterten „Best Practice“-Beispiele aus ihren Häusern.

Die Veranstalter konnten mit einigen Überraschungen aufwarten: So war kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Zytostatikazubereitungen und der Substanzbelastung an Oberflächen nachweisbar. Einige Apotheken, in denen jährlich tausende Zytostatikalösungen angesetzt werden, blieben „sauberer“ als solche mit nur wenigen hundert Präparationen im selben Zeitraum. Überhaupt konnte man mit Blick auf Kontaminationen durch Zytostatika zwischen vorbildlichen und weniger vorbildlichen Apotheken unterscheiden, wobei viele „reinliche“ Betriebe ihren guten Ruf über die gesamte Studiendauer erfolgreich verteidigen konnten. Nennenswerte Unterschiede zwischen Krankenhaus- und Offizinapotheken waren dagegen nicht erkennbar.

In 61 % der Wischproben wurde mindestens eine der acht Substanzen nachgewiesen, 16 % der Einzelwerte lagen oberhalb der Nachweisgrenze. Auch wenn sich der Anteil der positiven Befunde und die kumulierte Belastung (Flächenbelastung in einem Studienabschnitt, summiert über alle beprobten Zytostatika und alle Apotheken, gemessen in Nanogramm pro Quadratzentimeter) im Laufe der Studie bei vierteljährlicher Probenahme nicht signifikant verringert hat, nahmen die 90- und 95-Perzentile deutlich ab (von 0,016 auf 0,007 bzw. von 0,099 auf 0,018 ng/cm<sup>2</sup>).

Am stärksten waren die Fußböden verunreinigt, gefolgt von den Arbeitsflächen und den Kühlschränken. Stoffspezifisch spiegelten die gefundenen Substanzen ungefähr die umgesetzten Mengen wider, wobei das weit verbreitete 5-Fluoruracil eine Spitzenstellung einnimmt. Dieses Zytostatikum, mit dem u. a. die häufigen Darm- und Brustkrebs-erkrankungen bekämpft werden, wird in Deutschland jährlich im Tonnenmaßstab(!) zubereitet und verabreicht.

Unter den bewährten Selbstschutzmaßnahmen hoben die Praktiker das „Double Gloving“ hervor, also das Tragen zweier Handschuhe aus unterschiedlichen Materialien, die idealerweise auf die hauptsächlich eingesetzten Zytostatika abgestimmt sein sollten. Auch die Notwendigkeit eines regelmäßigen Handschuhwechsels wurde betont.

Nach dem Vortragsblock diskutierten die Teilnehmer in drei Workshops über die Themen „Best Practice vor dem Hintergrund der MEWIP-Ergebnisse“, „Umgang mit Arzneistoffen, die kanzerogene, mutagene oder reproduktionstoxische Eigenschaften aufweisen“ sowie „Monitoring – Quo vadis?“.

Dabei wurden Forderungen laut wie die Aufstellung einer Arbeitsanweisung für den Umgang mit Zytostatika, vergleichbar mit Verfahrens- und stoffspezifischen Kriterien (VSK) für die Gefährdungsbeurteilung nach der TRGS 420. Man bedauerte, dass für viele andere Arzneimittel eine ausreichende Einstufung und Kennzeichnung fehle und die Informationen in der TRGS 525 (Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung) oft unzureichend seien. Allgemein bleibe der sachgerechte Umgang mit Medikamenten, die bekanntermaßen krebserzeugende, erbgutverändernde oder fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften aufweisen, auch aufgrund sehr unterschiedlicher Verarbeitungsmengen schwierig. Biomonitoring wurde wegen der kurzen Nachweisdauer von ca. ein bis zwei Tagen in erster Linie unmittelbar nach Unfällen als hilfreich betrachtet.

### Internationales Kolloquium „Zytostatika-Monitoring“

Einen Tag nach der MEWIP-Abschlussveranstaltung richtete das IUTA am selben Ort das Kolloquium „Antineoplastic Drug Monitoring: Methods – Results – Consequences“ aus. Zehn Referent(inn)en aus Italien, Spanien, Frankreich, Schweden, Tschechien, den Niederlanden und Deutschland schilderten ihre nationalen Erfahrungen.

Für die neuen Gäste fasste *Thekla Kiffmeyer* (IUTA) die Ergebnisse der MEWIP-Studie zusammen. Es stellte sich rasch heraus, dass die Zytostatikazubereitung in unseren Nachbarstaaten ähnliche Probleme aufwirft. Überall spielt der „Faktor Mensch“ eine wichtige Rolle. Selbst wenn mit den Präparaten nicht in den hierzulande vorherrschenden Sicherheitswerkbänken mit Um- oder Abluftführung umgegangen wurde, sondern in den als besonders sicher geltenden brutkastenähnlichen „Isolatoren“ mit eigener Atmosphäre und Handschuheingriffen (Glove Boxes), zeigte sich spätestens nach Ausschleusen des fertigen Gebindes und der Abfälle, dass die Sorgfalt des Zubereiters entscheidet. *Laurence Gilles*, dessen Arbeitsgruppe für das Krebs-Netzwerk ONCOR in Lyon ein mit MEWIP vergleichbares Projekt durchführt, glaubt sogar, qualitative Unterschiede zwischen Pharmazeuten und Krankenschwestern festgestellt zu haben. Mehrfach wurde die Handhabung von Reagenzien in Isolatoren als anspruchsvoll beschrieben; zusätzlich ist deren Reinigung relativ schwierig, was eine Anreicherung von Verunreinigungen zur Folge haben kann.

Bewährt haben sich hingegen dichte und druckausgleichende Überleit-Adaptersysteme, die das Austreten toxischer Aerosole aus Flaschen oder Beuteln – z. B. beim Durchstoßen eines Septums mit einer Kanüle – verhindern.

Mehrere Redner beklagten die immer wieder auf Flaschen, Sicht- und Kartonverpackungen auch renommierter Hersteller gefundenen Zytostatikarückstände. Für Cyclophosphamid wies *Susana Torrado del Rey* vom spanischen Arbeitsschutzinstitut INSHT nach, dass eine intensive Reinigung mit Wasser die Oberflächenkontamination an Glasflaschen beseitigen würde.

Als einigermaßen kompliziert erwiesen sich die Bewertung der Messergebnisse und ihre Relevanz für die Gesundheit der Beschäftigten. Zweifellos ist der Nachweis von Zytostati-

ka auf vielen Oberflächen in Apotheken und Krankenhäusern auch eine Folge der empfindlichen Analysemethoden, die bereits wenige Pikogramm pro Quadratzentimeter erfassen. Auskunft über die tatsächlich in den Körper aufgenommene Dosis geben Biomonitoringdaten, die aber nicht im Brennpunkt des Kolloquiums standen und nicht immer problemlos zu erheben sind. Interessant war in diesem Zusammenhang der Bericht von *Ludek Blaha* (Masaryk Memorial Cancer Research Institute, Brno) zum 2006 angelaufenen tschechischen Langzeitprojekt „Cyto“, das auch die dermale Aufnahme von Zytostatika anhand von Hautmodellen untersucht.

Da angesichts der geringen Einsatzmengen die Ableitung von Luftgrenzwerten für Zytostatika nicht sinnvoll erscheint, wurden zur Expositionslimitierung drei Ansätze vorgeschlagen:

- Der Nestor des Zytostatikamonitorings in Europa, *Paul Sessink* aus Wijchen (Niederlande), plädierte für regelmäßige Wischproben tests in allen betroffenen Apotheken und verband damit die Hoffnung, dass die Aufdeckung messbarer Zytostatikakontaminationen nahezu zwangsläufig zur Verbesserung der Arbeitshygiene anspornen dürfte.

- Alternativ skizzierte er ein risikobasiertes Grenzwertkonzept auf der Grundlage der Konzentrationen im biologischen Material der Exponierten.

- *Rudolf Schierl* von der Ludwig-Maximilians-Universität München warb für einen Mittelweg, dem er den einprägsamen Namen „TGV“ (Technical Guidance Value) verlieh und der sich an der Verteilung der Wischprobenwerte orientiert: Mit einem „Ampelmodell“ sollen die Interventionsmaßnahmen bei Analysenwerten bis zum 50. Perzentil in den Grün-Bereich eines größeren Vergleichskollektivs, zwischen dem 50. und dem 75. Perzentil in den Gelb-Bereich und oberhalb des 75. Perzentils in den Rot-Bereich gestaffelt werden.

In der Schlussdebatte regte ein Teilnehmer an, mehr herstellerseitig vorkonfektionierte Ware auf den Markt zu bringen, also durch eine größere Angebotspalette mit verschiedenen Konzentrationen desselben Wirkstoffs die Zytostatikazubereitung in Apotheken zurückzudrängen.

### Fazit und weitere Informationen

Schlüssel zum Erfolg ist ein gut geschultes und kompetentes Personal, das um die von Zytostatika ausgehenden Gefahren weiß und Schutzmaßnahmen konsequent anwendet. Auch der weitere Personenkreis, der mit kontaminierten Flächen und Gegenständen in Kontakt kommen kann, wie z. B. Reinigungskräfte oder Angestellte von Krankenhauswäschereien, muss umfassend informiert sein.

Wertvolle Hinweise für Fachleute bietet die Broschüre „Zytostatika im Gesundheitsdienst – Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika“ (Bestellnummer M 620), die auf den BGW-Internetseiten (<http://www.bgw-online.de>) zum Download bereit steht. Dort findet man auch Bezugsadressen für Wischprobenahme-Sets. Der Abschlussbericht zum MEWIP-Forschungsprojekt ist ab August 2008 ebenfalls auf den BGW-Internetseiten erhältlich.