

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

## **Zubereitung von Zytostatika in Apotheken: Untersuchungen zur Arbeitsplatzkontamination**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Antje Heise  
aus  
Nürnberg

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. D. Nowak
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. A. Sing Priv. Doz. Dr. J. Braess
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. rer. nat. R. Schierl
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	19.10.2006

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
2	Theoretische Grundlagen.....	7
2.1	Wirkungsweise und Nebenwirkungen von Zytostatika.....	7
2.1.1	Wirkprinzipien und Einsatz.....	7
2.1.2	Nebenwirkungen und Risiken im Umgang mit Zytostatika .....	8
2.2	Richtlinien, Gesetze und Sicherheitssysteme im Umgang mit Zytostatika.....	10
3	Zielsetzung .....	12
4	Methoden und Material .....	13
4.1	Kollektiv .....	13
4.2	Wischproben.....	14
4.2.1	Probenahme (Methode und Analyse) .....	14
4.2.2	Wischorte.....	17
4.3	Fragebogen .....	18
4.4	Statistische Auswertungen.....	19
4.4.1	Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Fragebogen-Angaben und Wischproben-Ergebnissen .....	19
4.4.2	Statistische Analysen.....	21
5	Ergebnisse.....	22
5.1	Ergebnisse der Wischproben .....	22
5.1.1	Gesamtüberblick.....	22
5.1.1.1	Platin.....	24
5.1.1.2	5-Fluorouracil .....	26
5.1.1.3	Cyclophosphamid .....	28
5.1.1.4	Ifosfamid.....	29
5.2	Deskriptive Daten aus den Fragebögen.....	30
5.2.1	Verarbeitete Mengen an Zytostatika.....	30
5.2.2	Warenannahme Zytostatika .....	31
5.2.3	Lagerung.....	32
5.2.4	Zubereitung von Zytostatika.....	32
5.2.4.1	Technische Ausstattung der Arbeitsplätze .....	32
5.2.4.2	Vorbereitung.....	33
5.2.4.3	Desinfektion der Vials .....	35

5.2.4.4	Nachbereitung.....	36
5.2.5	Abfallentsorgung.....	37
5.2.6	Verpackung und Transport.....	37
5.3	Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Arbeitsweisen und Kontamination.....	39
5.3.1	Einführung.....	39
5.3.2	Schutzmaßnahmen und Kontamination von Ablagen.....	39
5.3.2.1	Platin.....	39
5.3.2.2	5-Fluorouracil.....	41
5.3.2.3	Cyclophosphamid und Ifosfamid.....	42
5.3.3	Desinfektion der Zytostatikavials und Kontamination von Ablagen und Böden.....	43
5.3.3.1	Platin.....	43
5.3.3.2	5-Fluorouracil.....	45
5.3.3.3	Cyclophosphamid und Ifosfamid.....	47
5.3.4	Verpackung und Transport.....	48
5.3.4.1	Platin.....	48
5.3.4.2	5-Fluorouracil.....	49
5.3.4.3	Cyclophosphamid und Ifosfamid.....	51
5.3.5	Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Verbrauchsmenge und Kontamination.....	52
6	Diskussion.....	55
6.1	Wischproben.....	55
6.2	Fragebögen.....	59
6.3	Zusammenhänge zwischen Arbeitsweisen (Fragebögen) und Kontamination (Wischproben-Ergebnisse).....	61
7	Zusammenfassung.....	66
8	Literaturverzeichnis.....	69
9	Anhang.....	77
10	Danksagung.....	79
11	Lebenslauf.....	80

## Abkürzungsverzeichnis

BAT	Biologischer Arbeitsstoff Toleranz Wert
cm	Zentimeter
CP	Cyclophosphamid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
g	Gramm
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
IF	Ifosfamid
i.v.	intravenös
LAF	Laminar Air Flow
MAK	Maximale Arbeitsplatz Konzentration
n	Anzahl
ng	Nanogramm ( $10^{-9}$ g)
pg	Pikogramm ( $10^{-12}$ g)
PT	Platin
r	Korrelationskoeffizient
RNA	Ribonucleinsäure

# 1 Einleitung

Nach aktuellen Schätzungen waren in Deutschland im Jahr 2002 rund 425.000 Neuerkrankungen an Krebs zu verzeichnen. Im selben Jahr starben etwa 100.000 Frauen und 110.000 Männer an den Folgen einer Krebserkrankung. Jeder vierte Einwohner erkrankt somit im Laufe seines Lebens an Krebs. Seit den siebziger Jahren zeigt sich allerdings insgesamt eine Verbesserung der Überlebensraten von Krebspatientinnen und -patienten.<sup>1</sup> Dies ist sicherlich auf eine Optimierung der Diagnostik und Therapie zurückzuführen. Tumore zeichnen sich aus durch enthemmtes, autonomes Überschusswachstum körpereigener Zellen. Bösartige Tumore sind gekennzeichnet durch invasives, destruktives Wachstum und Metastasierung (lymphogen und/oder hämatogen) im ganzen Organismus.<sup>2</sup> Unter den wesentlichen Prinzipien der modernen Krebstherapie nimmt neben Operation, Bestrahlung und immunologischen Therapieverfahren die Chemotherapie eine wichtige Rolle ein. Seit den vierziger Jahren werden im Rahmen der Chemotherapie in zunehmendem Maße Zytostatika bei der Therapie maligner Tumorerkrankungen eingesetzt. Durch ihre zytotoxischen Eigenschaften schädigen Zytostatika das Tumorgewebe und unterbinden so die Teilung und Vermehrung der entarteten Zellen. Diese wachstumshemmende Wirkung auf Zellen ist allerdings unselektiv<sup>3</sup> und kann sich somit auch an Zellen von gesundem Gewebe entfalten und es dadurch schädigen. Einer Reihe von Zytostatika werden daher mutagene, teratogene und kanzerogene Eigenschaften zugesprochen, für die, nach gegenwärtigem Stand des Wissens, kein Grenzwert oder Schwellenwert existiert.<sup>4,5</sup> Von einer möglichen gesundheitlichen Gefährdung durch zytostatische Arzneimittel, auch bei geringen Mengen, muss ausgegangen werden.<sup>6</sup> Aus diesem Grunde sind gerade auch Personen, die beruflich Umgang mit Zytostatika haben, wie z. B. Apothekenpersonal bei der Zubereitung oder Stationspersonal, Reinigungspersonal und Ärzte bei der Anwendung und im Umgang mit den Patienten, potentiell in ihrer Gesundheit gefährdet.<sup>7,8</sup> Trotz Einhaltung der vorgegebenen Richtlinien und Nutzung von Sicherheitsvorkehrungen konnten in diversen Studien durch Biomonitoring von Personal im Gesundheitswesen Zytostatika oder deren Metaboliten in Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden.<sup>9-16</sup> Auch kam es bei Personen, die keinen offensichtlichen direkten Kontakt mit Zytostatika hatten, nachweislich zu einer Inkorporation dieser Substanzen.<sup>9,10,17</sup> Dabei scheint die dermale Aufnahme von Zytostatika während des Umgangs mit diesen Substanzen ein bedeutsamer Aufnahmeweg zu sein.<sup>18-22</sup>

Die Kontamination einer Fläche oder der Raumluft durch ein Zytostatikum lässt sich in einem Umgebungsmonitoring nachweisen. Durch Umgebungsmonitoring mittels Wischproben können Kontaminationsquellen und Verschleppungspfade aufgedeckt werden und die Kontaminationssituation z. B. in Apotheken und auf Stationen genau betrachtet werden. In den letzten Jahren wurden in Bereichen der zentralen Zytostatikazubereitung durch Wischproben Verunreinigungen mit Zytostatika aufgedeckt.<sup>5,23-27,33</sup> In einer Reihe von Studien hat sich gezeigt, dass trotz vermeintlich „sauberen Arbeitens“ unter Einhaltung von Sicherheitsmaßnahmen deutliche Flächenkontaminationen zu verzeichnen waren.<sup>14,28,32,33</sup> und teilweise auch die an die Zytostatikallaboratorien angrenzende Räume betroffen waren.<sup>28-30</sup> Bei der Entsorgung von Zytostatika wurden weitere Expositionen vermutet.<sup>29,31</sup> In Untersuchungen der Kontamination auf Handschuhen von Zubereitern und Stationspersonal konnten Spuren von Zytostatika sowohl an Handschuhen als auch auf der bloßen Haut des Personals festgestellt werden.<sup>20,22,34</sup> Auch wurden Zytostatikarückstände auf den vom Hersteller gelieferten Vials nachgewiesen.<sup>35-42</sup>

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in Zytostatika zubereitenden Apotheken mittels Wischprobenergebnissen einen Überblick über die am meisten kontaminierten Orte zu erstellen sowie mittels Fragebogen Unterschiede in den Arbeitsweisen während der Zytostatikazubereitung herauszuarbeiten. Schließlich sollten mögliche Zusammenhänge zwischen Arbeitsweisen und Kontamination analysiert werden. So könnten Anweisungen bezüglich der Arbeitsvorgänge präzisiert und verbesserte Arbeitsweisen etabliert werden.

## **2 Theoretische Grundlagen**

### **2.1 Wirkungsweise und Nebenwirkungen von Zytostatika**

#### **2.1.1 Wirkprinzipien und Einsatz**

Zytostatika sind eine chemisch heterogene Gruppe von Arzneistoffen, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen zytotoxisch wirken und somit Zellteilung und Zellfunktionen (bzw. Zellwachstum) hemmen. Sie werden vor allem zur Behandlung von bösartigen Tumoren eingesetzt. Im Rahmen der systemischen Chemotherapie finden sie Einsatz in der kurativen oder in der adjuvanten Therapie (mit kurativer Intention bei frühen

Tumorstadien) sowie präoperativ (neoadjuvant) zur Reduzierung der Tumormasse oder in der palliativen Behandlung bei terminalen, metastasierenden Krebserkrankungen. Zunehmende Verwendung finden sie auch außerhalb der Krebstherapie, z. B. in der Behandlung von rheumatologischen und immunologischen Erkrankungen,<sup>43-46</sup> in der Transplantationsmedizin<sup>47</sup> sowie in der Veterinärmedizin.<sup>48,49</sup> Nach ihren verschiedenen Wirkmechanismen unterscheidet man Alkylantien, Antimetabolite, Antibiotika, Mitosehemmstoffe und andere Zytostatika. Sie greifen in unterschiedliche Phasen des Zellzyklus ein. Um größtmögliche Effektivität in der Krebstherapie zu erzielen, kombiniert man häufig Präparate aus unterschiedlichen Wirkgruppen miteinander (Polychemotherapie).

Zytostatika haben eine geringe therapeutische Breite. Aus medizinischen und pharmakologischen Gründen wird vor der Applikation für jeden Patienten indikationsabhängig ein individuelles Therapieschema bezüglich Substanzen und Dosierung – angepasst an Körperoberfläche und Organfunktionen – erstellt. Die dafür notwendigen zytostatischen Medikamente werden für jeden Patienten nach dem für ihn erstellten Schema zubereitet, d. h. teilweise aufgelöst und exakt für Infusionen und Injektionen hergerichtet.

### **2.1.2 Nebenwirkungen und Risiken im Umgang mit Zytostatika**

Zytostatika entfalten ihre toxischen Effekte unspezifisch. Sie verursachen eine „Zelldysfunktion“ vorwiegend durch Interaktion mit DNA, RNA oder der Proteinsynthese proliferierender Zellen, unabhängig davon ob es sich um entartete oder gesunde Zellen handelt. Neben dem Tumorgewebe greifen sie daher auch in den Vorgang der Zellteilung gesunder schnell proliferierender Gewebe ein und verhindern ungezielt deren Vermehrung. So schädigen sie auch schon in geringen Konzentrationen z. B. Epithelien der Schleimhäute des Verdauungstrakts und der Gonaden (Keimepithel) sowie Hautanhangsgebilde (Haarfollikel) und die Zellen des hämatopoetischen Systems (Knochenmark). Aufgrund der (unselektiven) zelltoxischen Eigenschaften werden einige Zytostatika in der Gruppe der CMR-Arzneimittel (cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch) geführt.<sup>50</sup> Neben ihrer wachstumshemmenden Wirkung sind potentielle karzinogene, mutagene und/oder teratogene (reproduktionstoxische) Effekte möglich. Auch sind einige dieser Medikamente plazentagängig und können in die Muttermilch übergehen.<sup>51</sup> Die International Agency for Research on Cancer (IARC) in

Lyon unterteilt Stoffe hinsichtlich ihrer Kanzerogenität in mehrere Gruppen (1, 2A, 2B, 3) und klassifiziert einige Zytostatika (wie z. B. Cyclophosphamid) als humankanzerogene Stoffe (Gruppe 1).<sup>52-54</sup> Andere Zytostatika wie zum Beispiel Cisplatin zählen nach der IARC-Einteilung zu den „probably carcinogenic“ Substanzen (Gruppe 2A), ihnen wurden in vitro mutagene Eigenschaften sowie teratogene und karzinogene Wirkung in Tierversuchen nachgewiesen.<sup>53,55-57</sup> Auch in der bis Ende des Jahres 2004 gültigen Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 905 „Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe“<sup>58</sup> sowie in der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft herausgegebenen MAK- und BAT-Werte-Liste<sup>59</sup> von 2005 werden alkylierende Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid) als krebserzeugende Arzneistoffe eingestuft.

Bei Kontakt auch mit geringen Mengen zytostatischer Substanzen muss daher von einer potentiellen Gesundheitsgefährdung ausgegangen werden. Das betrifft gerade auch gesunde Personen, die beruflich Umgang mit diesen Substanzen haben wie Apothekenpersonal, Stationspersonal und Ärzte.

Schon in den Siebzigern (1979) zeigten Falck et al. ein mögliches Risiko auf bei Krankenschwestern, die mit Cyclophosphamid und anderen Zytostatika umgingen, indem er in deren Urin eine mutagene Wirkung nachwies.<sup>60</sup> Als Folge der Mutagenität können genotoxische Schäden (Mutationen) auftreten, die sich durch unterschiedliche Testsysteme, wie z. B. Bestimmung der Mikrokernrate, Häufigkeit von Schwesterchromatidaustauschen und Chromosomenaberrationen, bestimmen lassen.<sup>61-65</sup> Diese Methoden sind relativ unspezifisch und die Ergebnisse unterschiedlicher Studien dazu teils kontrovers.<sup>66-71</sup> Unter gesunden Personen, die beruflich Kontakt mit Zytostatika hatten, wurde vereinzelt die Entstehung von Primärtumoren beschrieben<sup>72</sup> oder ein Zusammenhang mit Krebserkrankungen hergestellt.<sup>72-74</sup> Die Ausbildung von Sekundärtumoren (z. B. Leukämien, Blasen Tumore) bei den behandelten Patienten gehört zu einer gefürchteten Nebenwirkung der Chemotherapie.<sup>75,76</sup> Auf Initiative des Berufsgenossenschaftlichen Instituts für Arbeitssicherheit (BIA) wurde nach Auswertung von epidemiologischen und experimentellen Literaturdaten eine kanzerogene Risikoabschätzung für sechs verschiedene Zytostatika ermittelt. Demnach wurde bei 35jährigem arbeitstäglichem, berufsbedingtem Umgang mit Cyclophosphamid ein Risiko von 1:10.000 für die Entwicklung eines Tumors errechnet.<sup>6</sup> Studien zur Teratogenität ließen Zusammenhänge zwischen spontanen Fehlgeburten oder Fehlbildungen und dem Umgang mit Zytostatika erkennen.<sup>77-82</sup> Auch wird von einem erhöhten Risiko für ektope Schwangerschaften

ausgegangen<sup>83</sup> und Fälle mit Unfruchtbarkeit<sup>84</sup> oder Zyklusstörungen<sup>85</sup> beschrieben. Auch wenn die Exposition gegenüber Zytostatika in einigen dieser Studien vermutlich höher war als unter den heutigen Sicherheitsbedingungen, ist die Tragweite der potentiellen Gefährdung nach wie vor offensichtlich und die Verbesserung der Prävention weiterhin von großem Interesse. In den USA wurden kürzlich vom National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) neue Richtlinien zum Schutz vor berufsbedingter Exposition gegenüber antineoplastischen und anderen gesundheitsgefährdenden Substanzen herausgegeben.<sup>86</sup>

## **2.2 Richtlinien, Gesetze und Sicherheitssysteme im Umgang mit Zytostatika**

Die Menge eingesetzter Zytostatika steigt in den letzten Jahren ständig. In zunehmendem Maße werden die benötigten Zytostatikaapplikationen nicht mehr auf den einzelnen onkologischen Stationen, sondern in speziell dafür ausgestatteten Räumen innerhalb der Apotheken zubereitet (zentrale Zytostatikazubereitung). 1998 waren bereits drei Viertel der deutschen Krankenhausapotheken mit einer eigenen Zytostatikazubereitungsabteilung ausgestattet.<sup>87</sup> Dadurch hat die Menge der verarbeiteten Chemotherapeutika pro Arbeitnehmer/in, wenn auch unter meist verbesserten Arbeitsbedingungen, erheblich zugenommen. Wegen der möglichen Gefährdung des Personals in den verarbeitenden Apotheken (Lagerung, Zubereitung, Entsorgung, Verpackung) und auf onkologischen Stationen durch CMR-Medikamente (Anhängen der i.v.-Applikationen, Waschen der Patienten, Wäsche wechseln, Umgang mit Ausscheidungen, Entsorgung) durch Kontakt mit diesen Arzneimitteln ist ein sicherer und sauberer Umgang unerlässlich und das Personal ist bestmöglich vor Kontakt mit diesen Substanzen zu schützen. Anleitungen für eine entsprechende „Sichere Handhabung von Zytostatika“ wurden von der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) in Form des Merkblattes M 620 herausgegeben.<sup>88</sup> Aufgrund der Annahme, dass auch geringe Mengen von Zytostatika den Organismus schädigen können, wurden für den Arbeiterschutz Richtlinien und Gesetze zur sicheren Handhabung von Zytostatika und zur Minimierung des gesundheitlichen Risikos erlassen (z. B. Technische Regel für Gefahrstoffe, Gefahrstoffverordnung, Apothekengesetz, Chemikaliengesetz). Laut der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 525 ist der Arbeitgeber verpflichtet, die mögliche

Gefährdung zu ermitteln und erforderliche Schutzmaßnahmen (persönliche Schutzausrüstung, Reinigung, Entsorgung der Zytostatika) festzulegen.<sup>50</sup> Betriebsanweisungen müssen in den Apotheken und Stationen vorliegen und die Beschäftigten unterwiesen werden (GefStoffV). Die Technischen Regeln und die Verordnungen sind im Arbeitsschutzgesetz verankert.

Verschiedene Sicherheitssysteme wie Sicherheitswerkbänke mit laminarer Luftströmung (LAF= Laminar Air Flow) und Schutzsysteme, wie z. B. Spikes oder Mischadapter, vermindern die Aerosolbildung bei der Verarbeitung von Zytostatika. Zytostatika-Werkbänke mit definierter laminarer Luftströmung sollen das Bedienungspersonal und die Umgebung vor schädlichen Einflüssen der verarbeiteten Medikamente schützen (Mitarbeiterschutz) und gewährleisten, dass keine schädlichen Umgebungseinflüsse in die Werkbank hinein gelangen können. Somit wird die Sterilität der Applikationen gesichert (Produktschutz). Im Arbeitsalltag in der Apotheke und auf Station gibt es dennoch immer wieder Situationen, in denen es zu einer Kontamination mit Zytostatika und damit zu einer potentiellen Aufnahme durch die Beschäftigten (inhalativ, dermal oder durch Verschlucken) kommen kann. So kann es bei der Zubereitung z. B. durch fehlerhafte Nutzung von Schutzmaßnahmen und Sicherheitssystemen zur Verwirbelung von Aerosolen in der Raumluft oder durch versehentliches Stechen mit einer kontaminierten Spritze zu einer Inkorporation von Zytostatika kommen.<sup>17</sup> Aber auch bei der arbeitstäglichen Reinigung oder der Reinigung nach Bruch von Zytostatikaflaschen kann eine unbeabsichtigte Aufnahme von Zytostatika (z. B. inhalativ oder dermal) stattfinden. Auch über kontaminierte Flächen sowie über Handschuhe ist eine dermale Aufnahme der Zytostatika möglich.<sup>18,20</sup> Untersuchungen von diversen Handschuhmaterialien zeigten Permeabilität nach Zytostatikakontakt.<sup>89-91</sup> Auf Station sind unter anderem das An- und Ablegen der Infusion und das Bettenmachen Situationen, bei denen es zu einem Kontakt mit Zytostatika kommen kann. Auch beim Umgang mit Körperflüssigkeiten (Urin, Blut, Schweiß, Erbrochenes) des Patienten muss sich das Pflegepersonal vor einer möglichen Aufnahme schützen, da diese Zytostatikarückstände enthalten können.<sup>92,22</sup> Aber auch trotz Einhaltung der Richtlinien sowie Nutzung und Verbesserung von Sicherheitsvorkehrungen konnte in diversen Studien sowohl im Biomonitoring von Personal des Apotheken- und Pflegebereichs<sup>12,24,65,93</sup> als auch im Umgebungsmonitoring in entsprechenden Arbeitsräumen<sup>10,28,33,94-96</sup> Zytostatikaexposition festgestellt werden.

### **3 Zielsetzung**

In dieser Arbeit sollten durch Auswertung eines Umgebungsmonitorings in 52 Apotheken Flächen mit Belastung durch die Zytostatika Platin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Ifosfamid identifiziert werden. Außerdem sollten mögliche Zusammenhänge zwischen bestimmten Vorgehensweisen am Zytostatikaarbeitsplatz und Kontamination an definierten Orten in den Apothekenräumen untersucht werden. Für solche Untersuchungen eignen sich vor allem Zytostatika, die häufig eingesetzt werden.

Dafür wurde in drei Schritten vorgegangen:

1. Ergebnisse eines Umgebungsmonitoring (mittels Wischproben) aus den Jahren 2000 bis 2002 wurden im Hinblick auf die zugrunde liegenden Verarbeitungsprozesse definierten Bereichen zugeordnet und ausgewertet.
2. Durch Auswertung eines Fragebogens wurden Informationen über Arbeitsweisen in der Zytostatikazubereitung deutscher Apotheken zusammengetragen und Unterschiede herausgearbeitet
3. Anhand der Daten aus dem Wischproben-Monitoring und den Informationen aus den Fragebögen sollte schließlich untersucht werden, ob bestimmte Arbeitsabläufe und Vorgehensweisen im Arbeitsalltag Einfluss auf die Kontamination unterschiedlicher Lokalisationen am Arbeitsplatz haben und ob sich daraus allgemeingültige Empfehlungen ableiten lassen.

## 4 Methoden und Material

### 4.1 Kollektiv

In den Jahren 2000 bis 2002 wurden in 40 Städten deutschlandweit (siehe Abb. 1) in 52 Apotheken mit eigener Zytostatikazubereitung im Rahmen eines Umgebungsmonitorings Wischproben auf die zytostatischen Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Platin, Cyclophosphamid und Ifosfamid, vorgenommen. Es sollte untersucht werden, ob Oberflächenkontaminationen durch diese Zytostatika in den Zubereitungs- und Verwaltungsräumen vorliegen.

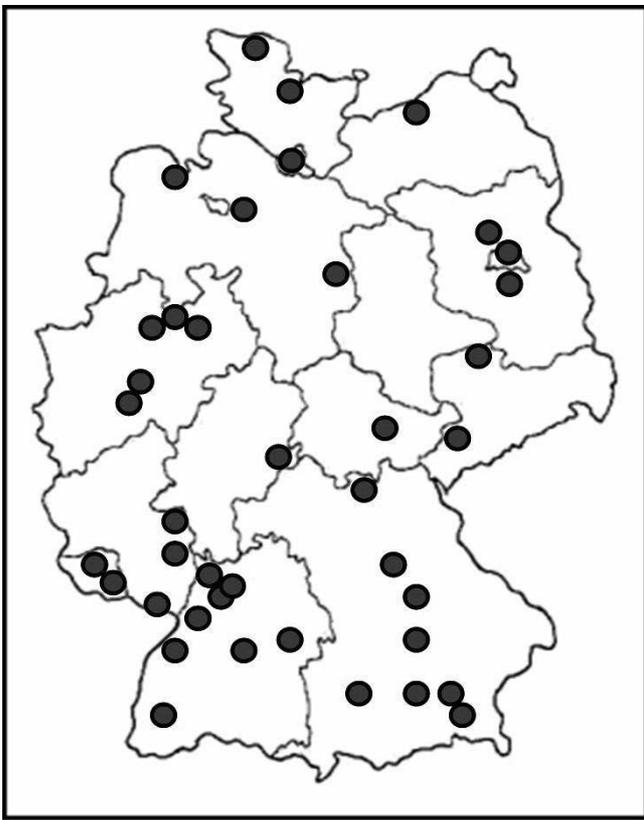


Abbildung 1: Darstellung der Probenahmeorte in Deutschland

An der Untersuchung beteiligten sich 39 Klinikapotheken mit zentraler Zytostatikazubereitung und 13 öffentliche Apotheken mit eigener Zubereitung, welche Krankenhäuser, Tageskliniken oder Arztpraxen belieferten.

Die teilnehmenden Apotheken rekrutierten sich einerseits aus einer vorangegangenen Biomonitoring-Studie zum Thema Zytostatikakontamination<sup>10</sup> und andererseits aus

interessierten Apotheken. Ziel war es, sowohl Apotheken mit einer großen Zahl an Zubereitungen pro Tag einzuschließen als auch solche mit geringen Verbrauchsmengen der Substanzen Platin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Ifosfamid (Tab. 1).

**Tabelle 1: Verbrauchsmenge (g/Jahr) und Anzahl der Zubereitungen (n/Jahr) insgesamt (PT, 5-FU, CP und IF) in den teilnehmenden Apotheken**

	<b>Min.</b>	<b>25. Perz.</b>	<b>50. Perz.</b>	<b>75. Perz.</b>	<b>Max.</b>
<b>Verbrauchsmenge</b>	144	2276	3632	6232	15 099
<b>Anzahl Zubereitungen</b>	330	1706	2348	4452	11 729

## 4.2 Wischproben

### 4.2.1 Probenahme (Methode und Analyse)

Die Auswahl der Substanzen Platin (PT), 5-Fluorouracil (5-FU), Cyclophosphamid (CP) und Ifosfamid (IF) begründete sich darauf, dass sie mengenmäßig häufig eingesetzt werden und dass für sie bereits standardisierte etablierte Nachweismethoden aus Wischproben verfügbar waren. Die Wischproben wurden nach den am Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelten Methoden für Platin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Ifosfamid vorgenommen und analysiert. Platin fungiert als „Marker“ für die platinhaltigen Verbindungen Cisplatin und Carboplatin. Die Vorgehensweise und die Analysemethoden der Wischproben sind in der Literatur bereits ausführlich beschrieben,<sup>33</sup> daher werden die Methoden in dieser Arbeit nur kurz dargestellt.

Die Beprobungsflächen für die Wischproben betragen für alle vier Substanzen in der Regel 20 x 20 cm. Gewischt wurden sie nach einem festgelegten Schema mittels Papierfiltern und geeigneter Lösungsmittel. Für jede einzelne Probenahme wurde mit jeweils drei Filtern gewischt. Zu diesem Zweck wurden die Filter zu Vierteln gefaltet und mit geeignetem Lösungsmittel benetzt. Damit wurde pro Beprobungsfläche mit kräftigem Druck in drei Richtungen (nach unten, nach links und nach rechts) lückenlos über die zu untersuchende Fläche gewischt. Für jede Richtung wurde ein Filter verwendet und die Wischproben danach in Probengläsern (alle drei Wischproben pro Fläche in ein Glas) mit

dem jeweiligen Lösungsmittel gesammelt. Die Probeflächen für die einzelnen Substanzen lagen dabei möglichst nebeneinander. Bei jeder Wischprobe wurde ein neues Paar Handschuhe verwendet. Für den Nachweis platinhaltiger Substanzen wurde 2%ige Salzsäure, für 5-Fluorouracil wurde Methanol verwendet. Cyclophosphamid und Ifosfamid wurden mit Ethylacetat als Lösungsmittel genommen und konnten aus derselben Probe analysiert werden. Die analytischen Kenndaten der Bestimmungsverfahren zu den einzelnen Substanzen werden in Tabelle 2 wiedergegeben:

**Tabelle 2: Analytische Methoden und substanzspezifische Nachweisgrenzen**

Substanz	Lösemittel zum Wischen	Bestimmungsmethode	Nachweisgrenze	
			ng/Probe	pg/cm <sup>2</sup>
Platin	Salzsäure (2 %)	Voltammetrie	0.02	0.05
5-Fluorouracil	Methanol	GC/MS	0.1	0.3
Cyclophosphamid	Ethylacetat	GC/MS	1	3
Ifosfamid	Ethylacetat	GC/MS	1	3

(bei 400 cm<sup>2</sup>)

Mittels des einfach zu handhabenden Wischproben-Kits und genauer Anleitung (entwickelt am Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München) konnte die Probenahme extern vom jeweiligen Apothekenpersonal problemlos und kostengünstig selbst durchgeführt werden. Die Orte der Wischprobenahme wurden in ein Protokoll eingetragen und zusätzlich noch in einer Raumskizze festgehalten. Zusammen mit der Laborskizze wurden die Probengefäße dann über Nacht gekühlt zur Analyse ins Labor des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München zurückgesendet.

Die Proben wurden mittels Voltammetrie für Platin und Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GCMS) für 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Ifosfamid (quantitativ) analysiert. Cyclophosphamid und Ifosfamid konnten aus derselben Probe bestimmt werden. Die jeweiligen Nachweisgrenzen lagen für Cyclophosphamid und Ifosfamid bei 3 pg/cm<sup>2</sup>, für 5-Fluorouracil bei 0.3 pg/cm<sup>2</sup> und für Platin bei 0.05 pg/cm<sup>2</sup> (Tab.2). Die Voltammetrie ist hierbei das nachweisstärkste Verfahren. Die Sensitivität der GCMS für 5-Fluorouracil ist zehnfach höher als für Cyclophosphamid und Ifosfamid. Als positiv wurden diejenigen Wischproben (für 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Ifosfamid) gewertet, deren Ergebnis jeweils substanz- und analyseabhängig über der spezifischen Nachweisgrenze der Methode lag. Cis- und Carboplatin wurden nicht direkt quantifiziert, sondern es wurde die Gesamtkonzentration

an Platin als Marker gemessen. Edelmetalle wie Platin kommen in der Umwelt weit verbreitet vor.<sup>97</sup> Fast überall auf Flächen sind Ablagerungen mit Platin zu finden. Diese stammen aus anderen (nicht durch Zytostatika bedingten) Platinquellen, wie Abgaskatalysatoren, und finden sich im Straßenstaub wieder, der dann (z. B. über Schuhsohlen) auf Flächen in Räumen verschleppt wird. Erfahrungsgemäß liegen die Platinwerte aus derartigen Platinquellen immer unter 0,2 pg/cm<sup>2</sup>. Um falsch-positive Ergebnisse bei den Wischproben durch andere Platinquellen sicher auszuschließen, wurden nur Platinwerte von und über 0,55 pg/cm<sup>2</sup> als positiv angesehen und damit als „echte“ Kontamination mit den platinhaltigen Zytostatika Cis- bzw. Carboplatin gewertet.

Nicht jede Apotheke verarbeitete alle vier in dieser Arbeit untersuchten Zytostatika. Teilweise wurden nur Wischproben auf einzelne Substanzen als „Kontaminationsmarker“ stellvertretend für alle Substanzen vorgenommen. Viele Apotheken haben nur von einzelnen Flächen Proben genommen, es wurden nie alle zwölf Orten beprobt. Daraus resultiert die unterschiedliche Anzahl an Wischproben und Auswahl der beprobten Flächen.

### 4.2.2 Wischorte

Da die Arbeitsweise der Zytostatikazubereitung in den meisten Apotheken weitgehend standardisiert ist, erfolgt die Handhabung der Substanzen immer an den gleichen Stellen im Labor. Es hat sich daher angeboten, diese repräsentativen Stellen auf einer Fläche von 20 mal 20 cm zu beproben. Diese Probenahmefläche ist im Vergleich zu den gesamten Laborflächen zwar relativ klein, aber aufgrund der spezifischen Nutzung aussagekräftig. Die Probenahmeorte wurden in folgende Bereiche zusammengefasst, um den Arbeitsablauf möglichst vollständig zu repräsentieren und für weitere Untersuchungen zugänglich zu machen:

- Ort 1** Boden vor LAF (direkt unterhalb der Arbeitsfläche)
- Ort 2** Boden Raummitte (möglichst zentral im Zubereitungsbereich)
- Ort 3** Boden außerhalb (in Apothekenbereichen außerhalb des Zubereitungsraums, z. B. vor Schleuse)
- Ort 4** Ablage Vorbereitung (Auspackplatz, Desinfizieren der Vorratsgefäße)
- Ort 5** Ablage Nachbereitung (Ablage für fertige Zubereitungen, Etikettierplatz)
- Ort 6** Lagerplatz (Vorratsschrank, Schubfach, Kühlschrankfach)
- Ort 7** Transportbehälter (Behälter für den Transport fertiger Zubereitungen)
- Ort 8** PactoSafe (Ecke auf der Oberseite des Abfallbehälters)
- Ort 9** Materialschleuse/Durchreiche (für Zytostatika)
- Ort 10** Ablage Einschweißer/Einschweißgerät (entweder Gerät und/oder Platz davor)
- Ort 11** Arbeitsfläche in LAF (in Werkbank mit laminarer Luftströmung)
- Ort 12** Büro (außerhalb des Herstellungsraums, z. B. Dokumentations- oder PC-Platz)

### 4.3 Fragebogen

Ergänzend zur Wischprobennahme wurde vom Personal der teilnehmenden Apotheken ein Fragebogen (siehe Anhang) ausgefüllt, der vom Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelt wurde. In diesem wurden neben den jährlichen Verbrauchszahlen in g/Jahr und der jährlichen Anzahl an Zubereitungen der untersuchten Zytostatika (Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil und Cisplatin und Carboplatin) vor allem Informationen bezüglich der jeweiligen Arbeitsplatzbedingungen und Vorgehensweisen des Apothekenpersonals im Umgang mit Zytostatika (z. B. Lagerung, Vorbereitung, Zubereitung, Transport) erfasst. Die Fragen waren offen gestellt, aber zur einfacheren Handhabung mit Antwortvorschlägen versehen und in unterschiedliche Themenblöcke aufgeteilt. Die offene Fragestellung ermöglichte eine große Bandbreite an Antworten und somit einen breit gefächerten Einblick in die Arbeitsvorgänge am Zytostatika-Arbeitsplatz. Allerdings war durch die mitunter nicht eindeutige Formulierung der Antworten die Einordnung und Auswertung teilweise erschwert. Die Reihenfolge der Fragen orientierte sich am zeitlichen Arbeitsablauf bei der Herstellung von Zytostatika. Neben der Vorgehensweise und den persönlichen Schutzmaßnahmen bei der Warenannahme und Lagerung, wurde vor allem die Arbeitsweise bei der Zubereitung von Zytostatika, bei der Abfallentsorgung, der Verpackung und des Transports erfasst. Dort wo die Fragen nicht ausreichend oder zu ungenau beantwortet waren, wurden bestehende Unklarheiten mittels telefonischer Befragung der jeweiligen Ansprechpartner in den Apotheken nacherhoben.

Das gesammelte Datenmaterial erwies sich bei der Auswertung als relativ umfangreich, so dass in einem ersten Arbeitsschritt zunächst sämtliche wichtige Fakten herausgefiltert werden mussten. Soweit die Fragebogenangaben betroffen waren, konnten viele dieser Ergebnisse in einer deskriptiven Statistik auf eine Situation mit zwei bis drei Kategorien reduziert werden. Bei 15 Fragen wurden die offenen Antworten in die Kategorien 1 und 2 eingeordnet, das heißt, es gab jeweils zwei Antwortmöglichkeiten (z.B. ja/nein). Bei zehn Fragen wurden die entsprechenden Antworten in drei Kategorien unterteilt. Für einige Fragen war es unmöglich, die unterschiedlichen offenen Antworten in Kategorien zu fassen. Ausgeschlossen wurden daher Angaben zu Anzahl und Material der für den Zubereitungsprozess verwendeten Handschuhe sowie zur Häufigkeit des Handschuhwechsels, zur Zahl der am Zubereitungsprozess pro Tag und insgesamt beteiligten Personen sowie zum jeweiligen Rotationsschema, Herstellerangaben zum

Desinfektionsmittels und Angaben zur Warenannahme sowie zur Vorgehensweise bei Zytostatikaunfällen (spill kit).

## **4.4 Statistische Auswertungen**

### **4.4.1 Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Fragebogen-Angaben und Wischproben-Ergebnissen**

Anhand der Verknüpfung von Fragebogen-Angaben und den Wischproben-Ergebnissen wurde nach plausiblen Zusammenhängen zwischen Arbeitspraktiken (mittels Fragebögen) und Arbeitsplatzkontamination (mittels Wischproben-Ergebnissen) gesucht. Es sollte ermittelt werden, ob bestimmte Vorgehensweisen Einflussfaktoren für Arbeitsplatzkontamination darstellen, d. h. ob und wo in Apotheken mit unterschiedlichen Arbeitsweisen, Arbeitsbedingungen und Besonderheiten am Arbeitsplatz (Arbeitsschema) gehäuft positive und negative Ergebnisse in der Wischprobenanalyse vorherrschten. Dazu wurde ein Datensatz erstellt, der einerseits die codierten und kategorisierten Antworten der Fragebogen enthielt sowie andererseits die Ergebnisse der Wischproben an den verschiedenen Wischorten. Jedem einzelnen Wischprobenergebnis wurde die jeweilige Antwort der zugehörigen Apotheke zugeordnet, unabhängig davon, wie viele Wischproben pro Apotheke genommen wurden. Oft wurden Wischproben nicht für alle vier Zytostatika, sondern nur für einzelne Zytostatika stellvertretend als „Marker“ genommen. Auch wurden pro Apotheke nicht alle Probenahmeorte beprobt. In manchen Apotheken wurden von einer Lokalisation mehrere Wischproben genommen. Das erklärt die je nach Fragestellung und Substanz variierende Fallzahl der untersuchten Zusammenhänge. Dabei wurden die Wischprobenergebnisse, die über der jeweiligen Nachweisgrenze (für Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil) bzw. „Positiv“-Grenze (0,55 pg/cm<sup>2</sup> für Platin) lagen, als positive Wischproben gewertet. Alle Ergebnisse unterhalb dieser Grenzen galten als nicht nachweisbar und somit negativ. In die Auswertung ging nur ein, ob die Wischproben positiv oder negativ waren, nicht die Höhe der Kontamination.

Die Darstellung der Ergebnisse beschränkt sich auf einzelne Fragestellungen, die für den Personenschutz besonders relevant erschienen und für die ein möglicher Einfluss auf die Kontamination wahrscheinlich ist. Zu diesem Zweck wurden die Wischprobenergebnisse

mit den Fragebogen-Auswertungen in Zusammenhang gesetzt, um so eventuelle Kontaminationspfade erklären zu können. Dadurch könnten Verbesserungen im Arbeitsmuster erzielt werden. Im Speziellen wurden die Ergebnisse bezüglich der Kontamination von Ablagen, Böden, Transportkisten im Hinblick auf Schutzmaßnahmen und Desinfektion sowie Verpackung und Transport untersucht. Hierbei war z. B. zu klären, ob das Verwenden von Schutzunterlagen auf den Ablagen zur Vor- und Nachbereitung die Kontamination und damit auch die Verschleppungsgefahr beeinflusst. Ein möglicher Einfluss der Art und Weise der Desinfektion von Vials auf die Kontamination von Ablagen und Böden wurde untersucht und des weiteren wurde überprüft, ob das Einschweißen der fertigen Applikationen Einfluss auf die Kontamination der Transportbehälter hat, d. h. die Kisten eventuell vor Verunreinigung schützt und somit eine Verschleppung von Zytostatika-Rückständen verhindert.

Mögliche Zusammenhänge zwischen Zubereitungszahlen und Kontaminationshäufigkeit wurden ebenfalls untersucht und die Ergebnisse in einem eigenen Abschnitt zusammengefasst. Dafür wurden die Apotheken unter dem Kriterium Großverbraucher und Kleinverbraucher betrachtet. Hierbei wurde als Auswahlkriterium die Anzahl der Zubereitungen pro Jahr und nicht die jährlich verarbeitete Menge in Gramm (g) gewählt, da der Einfluss der sich immer wiederholenden Arbeitsgänge (z. B. Anstechen der Vials, Auflösen der Zytostatika) von Interesse war.

Ziel der Untersuchungen war es, mögliche Zusammenhänge zu finden, um somit typische Kontaminationsquellen, die durch bestimmte Arbeitsweisen bei der Zytostatikazubereitung verursacht werden, auszumachen. Somit könnten Empfehlungen zur Optimierung von Sicherheitsvorkehrungen und zur Verbesserung des Mitarbeiterschutzes weiter ausgearbeitet werden.

#### 4.4.2 Statistische Analysen

Sämtliche statistische Auswertungen erfolgten mit dem Computerprogramm „WinStat für Excel“ Version 2000.1 und „SPSS für Windows“, Version 12.0.1, 2003.

Die Überprüfung der Daten mittels Kolmogorow-Smirnov-Test ergab, dass die Daten nicht normal verteilt waren. Zur einheitlichen Darstellung der Wischprobenergebnisse und der Verbrauchsmengen wurde deshalb Mediane und Perzentile verwendet.

Die Daten aus den Fragebögen wurden in Kategorien eingeteilt und die (absoluten) Häufigkeiten mittels deskriptiver Statistik dargestellt.

Für die Untersuchung, ob bestimmte Arbeitsweisen, die aus den Fragebogendaten erhoben wurden, mit der Häufigkeit der Kontamination (Anteil an positiven und negativen Wischproben) zusammenhängen, wurden die Ergebnisse in einer Datenbank verknüpft und die resultierenden Fälle mittels deskriptiver Statistik – für jede der vier Substanzen getrennt – analysiert.

Um Zusammenhänge zwischen Zubereitungsmengen und Kontamination (Häufigkeit positiver Wischproben) zu untersuchen, wurden die Apotheken anhand ihrer jährlichen Verbrauchszahlen (Zubereitung/Jahr) in Großverbraucher und Kleinverbraucher eingeteilt. Die Einteilung erfolgte anhand des Jahresmedians (2000, 2001 bzw. 2002) der jeweils insgesamt pro Apotheke zubereiteten Zytostatika Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil und Platin (Cis- und Carboplatin). Anhand der Einteilung in Quartile (25. und 75. Perzentil) wurden zusätzlich noch die Ergebnisse der jeweils 25 % Apotheken mit den höchsten und geringsten jährlichen Zubereitungsmengen miteinander verglichen. Für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den Verbrauchszahlen und der Kontaminationshäufigkeit wurde als Variable hierbei nur der Anteil positiver Wischproben (in %) an der Gesamtzahl der Wischproben für die entsprechende Substanz bewertet, nicht die Höhe (pg/cm<sup>2</sup>) der einzelnen Wischprobenergebnisse.

Die entsprechenden Korrelationen wurden nach Spearman berechnet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Wischproben

#### 5.1.1 Gesamtüberblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 372 Wischproben für 5-Fluorouracil (5-FU), 502 Wischproben für Platin (PT) und 527 Wischproben für Cyclophosphamid (CP) und Ifosfamid (IF) von insgesamt 52 Apotheken untersucht. Für 5-Fluorouracil lagen Wischproben aus 43 Apotheken, für die platinhaltigen Zytostatika Cis- und Carboplatin aus 50 Apotheken und für Cyclophosphamid und Ifosfamid aus 49 Apotheken vor. Die Analyseverfahren für 5-Fluorouracil wurde erst im Laufe des Wischproben-Monitorings etabliert, so dass insgesamt weniger Proben für 5-Fluorouracil als für die anderen Zytostatika vorlagen. Die vier Zytostatika wurden für jeden Probenahmeort jeweils einzeln betrachtet. Die Ergebnisse der Wischproben lagen bei Cyclophosphamid und Ifosfamid häufig unterhalb der Nachweisgrenze. Diese ist analysetechnisch bedingt weniger sensitiv als die für Platin und 5-Fluorouracil. Aufgrund ihrer nachweisstärkeren Analyseverfahren wurde daher die Ergebnisse von Platin und 5-Fluorouracil ausführlicher dargestellt. Es muss angenommen werden, dass die Kontamination mit Cyclophosphamid und Ifosfamid höher liegt als nachweisbar aufgrund des Messverfahrens.

Substanzspezifisch betrachtet zeigte 5-Fluorouracil mit 60 % positiver Proben die meisten Kontaminationen in der Wischprobenanalyse. Von den Platin-Proben waren 50 % positiv ( $\geq 0,55 \text{ pg/cm}^2$ ). 15 % der Wischproben von Cyclophosphamid und 7 % von Ifosfamid lagen oberhalb der jeweiligen Nachweisgrenze (Tab. 3).

**Tabelle 3: Ergebnisse der Wischproben von 5-FU, PT, CP und IF insgesamt**

<b>Substanzen</b>	<b>Wischproben insgesamt</b>	<b>positive</b>	<b>negative</b>
5-Fluorouracil	n = 372	225 (60 %)	147 (40 %)
Platin	n = 502	251 (50 %)	251 (50 %)
Cyclophosphamid	n = 527	79 (15 %)	448 (85 %)
Ifosfamid	n = 527	37 ( 7 %)	490 (93 %)

252 der insgesamt 1401 untersuchten Wischproben stammen aus öffentlichen Apotheken. Von den in Klinikapotheken genommenen Proben waren insgesamt 30 % kontaminiert und 35 % der in öffentlichen Apotheken genommenen Wischproben. In den öffentlichen Apotheken ließen sich auch bei Betrachtung der einzelnen Zytostatika prozentual gesehen tendenziell etwas häufiger positive Wischproben als in den Klinikapotheken nachweisen (Tab. 4):

**Tabelle 4: Ergebnisse der Wischproben von 5-FU, PT, CP und IF in Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken (ausgewertet wurden nur Apotheken mit mindestens drei Wischproben pro Substanz)**

	Klinikapotheken		Öffentliche Apotheken	
	n Proben	pos. Proben	n Proben	pos. Proben
<b>5-Fluorouracil</b>	290	59,0%	78	66,7%
<b>Platin</b>	419	49,9%	81	51,9%
<b>Cyclophosphamid</b>	437	14,6%	89	16,9%
<b>Ifosfamid</b>	437	6,2%	89	11,2%

Der Anteil kontaminierter Proben rangierte je nach Apotheke zwischen 0 % und 100 % bei 5-Fluorouracil und Platin sowie zwischen 0 % und 86 % bei Cyclophosphamid und 0 % bis 60 % bei Ifosfamid. An allen Probenahmeorten ließen sich Kontaminationen mit jedem der vier untersuchten Zytostatika nachweisen. Lediglich bei Ifosfamid war von den Büroflächen keine der insgesamt zehn Wischproben positiv (Tab. 5). Je nach Probenahmestelle reichte der Anteil positiver Wischproben von 0 % bei Ifosfamid auf Büroflächen bis 78 % bei Platin auf der Arbeitsfläche in der LAF-Werkbank. Für Cyclophosphamid und Ifosfamid ergaben sich insgesamt betrachtet (alle 52 Apotheken zusammen) für alle zwölf Probenahmeorte weniger nachweisbare Kontaminationen als für Platin und 5-Fluorouracil. Die Nachweisgrenzen für Cyclophosphamid und Ifosfamid sind analysetechnisch bedingt weniger sensitiv als die für Platin und 5-Fluorouracil.

**Tabelle 5: Ergebnisse und Anteile (in %) der positiven Proben von PT, 5-FU, CP und IF für die 12 Probenahmeorte**

		PT		5-FU		CP		IF	
Probenahmestellen	Ort-Nr.	Anzahl	% positiv						
Boden vor LAF	1	62	45	42	71	67	13	67	12
Boden Raummitte Zubereitung	2	47	38	36	58	42	10	42	7
Boden außerhalb	3	33	39	23	52	34	6	34	6
Ablage Vorbereitung	4	81	46	65	62	89	15	89	6
Ablage Nachbereitung	5	36	42	30	47	42	10	42	7
Lager	6	76	67	51	73	89	19	89	7
Transportbehälter	7	42	40	27	59	40	23	40	5
Pactosafe	8	30	70	18	61	35	26	35	11
Materialschleuse/Durchreiche	9	22	45	17	71	22	9	22	9
Ablage bei/Einschweißgerät	10	33	58	26	46	37	14	37	3
Arbeitsfläche in LAF	11	23	78	21	67	20	20	20	5
Büro (außerhalb)	12	17	24	16	38	10	10	10	0

Es zeigt sich, dass – wenn auch nicht für alle Substanzen in gleichem Maße – neben der Arbeitsfläche in der Werkbank auch Bereiche wie Lager, PactoSafe sowie die Transportbehälter für Zytostatikaapplikationen häufig kontaminiert waren.

#### 5.1.1.1 Platin

Bei den 502 auf Platin (PT) untersuchten Wischproben konnte aufgrund der sehr niedrigen Nachweisgrenze in allen Fällen PT nachgewiesen werden. Über dem Schwellenwert von 0,55 pg/cm<sup>2</sup> lagen 50 % der Proben. Fast alle untersuchten Apotheken wiesen kontaminierte Probenahmeorte auf. Insgesamt waren in drei Apotheken alle gewonnenen Wischproben (100 %) mit PT kontaminiert bei jeweils neun Wischproben. In lediglich zwei Apotheken, die platinhaltige Zytostatika verarbeiteten, waren mittels der Wischproben keine Flächenkontaminationen von oder über 0,55 pg/cm<sup>2</sup> nachweisbar.

Im Gesamtüberblick über alle zwölf Probenahmeorte ist zu erkennen, dass Kontaminationen mit Platin von wenigen pg bis über 1000 pg zu finden waren (Tab. 6).

**Tabelle 6: Ergebnisse der Wischproben von PT in allen Apotheken, Anteile positiver Proben (in %) sowie Perzentile (0 = unterhalb der Nachweisgrenze;  $\geq 0,55$  pg/cm<sup>2</sup> = positiv)**

Probenahmestellen	Wischproben (PT)			pg/cm <sup>2</sup> - Perzentile				
	n	positiv	0.	25.	50.	75.	100.	
<b>1 Boden vor LAF</b>	62	45%	0,1	0,2	0,5	7,3	950,0	
<b>2 Boden Raummitte Zubereitungsraum</b>	47	38%	0,1	0,2	0,4	1,3	112,5	
<b>3 Boden ausserhalb</b>	33	39%	0,1	0,3	0,4	1,0	170,0	
<b>4 Ablage Vorbereitung</b>	81	46%	0,0	0,3	0,5	3,0	1750,0	
<b>5 Ablage Nachbereitung</b>	36	42%	0,1	0,3	0,5	1,0	26,7	
<b>6 Lager</b>	76	67%	0,0	0,3	1,1	7,2	469,6	
<b>7 Transportbehälter</b>	42	40%	0,0	0,2	0,4	1,5	27,1	
<b>8 Pactosafe</b>	30	70%	0,1	0,5	1,3	27,8	2700,0	
<b>9 Materialschleuse/Durchreiche</b>	22	45%	0,0	0,2	0,4	1,6	21,3	
<b>10 Ablage bei/ Einschweissgerät</b>	33	58%	0,1	0,3	0,8	3,8	34,3	
<b>11 Arbeitsfläche in LAF</b>	23	78%	0,1	0,6	6,6	36,3	382,5	
<b>12 Büro (ausserhalb)</b>	17	24%	0,1	0,3	0,3	0,5	15,8	

Relativ viele Kontaminationen (67 %) findet man an den Lagerplätzen, an denen die von den Firmen gelieferten Zytostatikagefäße aufbewahrt werden – zum Teil in Umkartons, zum Teil ausgepackt – und an der Oberfläche der Abfallbehälter bzw. PactoSafes (Ort 8). Der PactoSafe ist ein spezielles Entsorgungssystem, bei dem der mit Zytostatika kontaminierte Abfall direkt nach Einwerfen per Bedienung eines Fußpedals (automatisch) verschweißt werden kann. Bei korrekter Benutzung gewährleistet der PactoSafe einen weitgehend sicheren Umgang mit kontaminierten Materialien. Der Vergleich des 50. (Median) und 75. Perzentils lässt an diesen beiden Orten sehr hohe Kontaminationen erkennen. Der absolute Maximalwert für PT betrug 2700 pg/cm<sup>2</sup> und fand sich auf einem PactoSafe (Ort 8). Die Arbeitsflächen in den LAF-Werkbänken waren ebenfalls stark belastet. Auf der Ablage „Vorbereitung“ (Ort 4) werden die für eine Zubereitung benötigten Utensilien wie Trägerlösung, Spritzen, Kanülen oder Zytostatikavials abgestellt, bis sie zum Gebrauch in die Werkbank hineingereicht werden. Hier waren teils sehr hohe Werte zu verzeichnen. Auf dem Boden vor dem LAF fanden sich 45 % positive Proben und auf dem Boden in der Raummitte noch 38 %. Etwa gleich häufig waren Wischproben von den Böden außerhalb des Zubereitungsraums positiv (39 %). „Ablage Nachbereitung“ (Ort 5) umfasst die Flächen, auf denen die fertigen Infusionen abgestellt werden. Hier waren 42 % der Proben positiv. Für den Transport werden die Infusionen in der Regel in Folie eingeschweißt. Auf den Einschweißplätzen (Ablage und Einschweißgerät) wies mehr als jede zweite Probe (58 %) eine Kontamination ( $\geq 0,55$  pg/cm<sup>2</sup>) mit PT auf. Des Weiteren fand sich an 40 % der untersuchten Transportbehälter (in denen die Zytostatika-Applikationen auf die Stationen oder in die Praxen geliefert werden) eine Belastung mit

PT. Auch waren PT-Kontaminationen an den Probenahmeorten zu finden, die nicht direkt im Zubereitungsbereich lagen (z. B. Materialschleuse, Büro). Die Materialschleuse dient in der Regel dazu, benötigte Arbeitsutensilien von außen in den Zubereitungsraum hineinzubringen, ohne den Raum betreten zu müssen. Unter „Büro“ wurden alle Proben zusammengefasst, die außerhalb des Zubereitungsraumes genommen wurden (z. B. Dokumentationsbereiche) und nicht zum Lager oder zur Materialschleuse gehörten. Hier fand sich bei 24 % der Proben eine Verunreinigung mit platinhaltigen Zytostatika.

### 5.1.1.2 5-Fluorouracil

Für 5-Fluorouracil (5-FU) lagen 372 Wischproben aus 43 Apotheken vor. Im Vergleich zu Platin war mit 60 % kontaminierten Proben ein etwas höherer Anteil an Zytostatika-Belastungen zu verzeichnen. Wiederum wiesen fast alle Apotheken kontaminierte Probenahmeflächen auf. Nur in zwei der 43 Apotheken mit 5-FU-Zubereitung war keine Kontamination zu finden. In nur acht Apotheken war nur eine Probe positiv, die anderen Apotheken wiesen mehr als eine positive Wischprobe auf. In acht Apotheken waren 100 % der von unterschiedlichen Flächen genommenen Wischproben innerhalb der jeweiligen Apotheke mit 5-FU kontaminiert (je nach Apotheke zwischen sechs und elf Wischproben).

**Tabelle 7: Ergebnisse der Wischproben von 5-FU in allen Apotheken, Anteile positiver Proben (in %) sowie Perzentile (Nachweisgrenze = 0,3 pg/cm<sup>2</sup>)**

Probenahmestellen	Wischproben (5-FU)			pg/cm <sup>2</sup> - Perzentile			
	n	positiv	0.	25.	50.	75.	100.
1 Boden vor LAF	42	71%	0,0	0,0	5,0	29,4	672,5
2 Boden Raummitte Zubereitungsraum	36	58%	0,0	0,0	4,6	45,4	1302,5
3 Boden ausserhalb	23	52%	0,0	0,0	2,5	7,5	312,5
4 Ablage Vorbereitung	65	62%	0,0	0,0	5,0	35,0	17250,0
5 Ablage Nachbereitung	30	47%	0,0	0,0	0,0	45,6	14325,0
6 Lager	51	73%	0,0	0,0	21,3	265,7	36898,4
7 Transportbehälter	27	59%	0,0	0,0	5,0	39,6	3804,3
8 Pactosafe	18	61%	0,0	0,0	8,4	193,0	1680,0
9 Materialschleuse/Durchreiche	17	71%	0,0	0,0	20,0	82,0	253333,3
10 Ablage bei/ Einschweissgerät	26	46%	0,0	0,0	0,0	7,5	4260,0
11 Arbeitsfläche in LAF	21	67%	0,0	0,0	7,5	15,0	9325,0
12 Büro (ausserhalb)	16	38%	0,0	0,0	0,0	5,6	902,5

Im Vergleich zu den Kontaminationsschwerpunkten bei PT zeigte die Verteilung für 5-FU einige Parallelen. Der prozentuale Anteil positiver Proben (Tab. 7) lag bei 5-FU in der

Regel aber höher als bei PT mit Ausnahme der Orte 8 (PactoSafe), 10 (Ablage Einschweißgerät) und 11 (Arbeitsfläche in LAF).

Ähnlich wie bei PT waren – neben der Arbeitsfläche in der LAF-Werkbank – die Proben aus den Lagerbereichen für Zytostatikalieferungen und die Oberfläche der PactoSafes/Abfallbehälter besonders häufig und im Vergleich der 50. und 75. Perzentile hoch belastet. 73 % der Proben aus den Lagerbereichen und 61 % der Proben von der Oberfläche der PactoSafes waren messbar positiv. Im Vergleich der Medianwerte (50. Perzentile) sowie der 75. Perzentilen zeigen sich vor allem im Lager relativ starke Kontaminationen. Angebrochene Zytostatikaampullen werden in vielen Apotheken im Kühlschrank zwischengelagert, bis sie für eine weitere Zubereitung benötigt werden. Wenn man die Lagerflächen für Anbrüche im Kühlschrank aus den Lagerbereichen gesondert betrachtet, findet man im Kühlschrankfach für 5-FU-Anbrüche 86 % kontaminierte Wischproben mit einem Maximum von 13 375 pg/cm<sup>2</sup>. Im Gegensatz dazu sind für PT die Lagerbereiche der unversehrten Verpackungen stärker belastet als die Lagerflächen für Anbrüche im Kühlschrank (Tab. 8).

**Tabelle 8: Ergebnisse der Wischproben von PT und 5-FU in den Lagerbereichen**

	Lager		Anbrüche Kühlschrank	
	PT	5-FU	PT	5-FU
<b>pos.Proben</b>	70 % (n=57)	68 % (n=37)	58 % (n=19)	86 % (n=14)
<b>25.Perz.</b>	0,3	0	0,3	9,8
<b>50.Perz.</b>	1,6	10	0,8	439
<b>75.Perz.</b>	6,8	97,2	27,1	3736
<b>Max.</b>	470	36 898	132	13 375

(pg/cm<sup>2</sup>)

Mit über 70 % kontaminierten Proben waren außerdem noch die Böden vor den Werkbänken und die Materialschleusen, die als Verbindungen zu weiteren Apothekenräumen fungieren, häufig belastet. Hier werden Zytostatika hinein- und herausgereicht. Beim Vergleich der Medianwerte fällt auf, dass bei letzterer häufig eine erhebliche Kontamination mit 5-FU zu beobachten ist. Hier wurde der absolute Maximalwert für 5-FU (253.333 pg/cm<sup>2</sup>) gemessen. Auf der „Ablage Vorbereitung“ (62 % positive Proben) und „Ablage Nachbereitung“ (47 % positive Proben) wurden prozentual weniger positive Wischproben gefunden als in der Arbeitsfläche innerhalb der Werkbank (67 % positive Proben), aber die Maximalwerte (und das 75. Perzentil) lagen höher als in

der Werkbank. Auf dem Boden vor der Sicherheitswerkbank fanden sich 71 % der Wischproben als kontaminiert, die Wischproben von den Böden der Raummitte waren zu 58 % positiv, zeigten aber im Vergleich des 75. Perzentils höhere Werte. Die Böden außerhalb des Herstellungsraums waren mit 52 % positiven Proben weniger belastet. An den Einschweißplätzen wies knapp die Hälfte der Proben Verunreinigungen mit 5-FU auf. Im Büro zeigten sich 38 % der Proben mit 5-FU belastet. Auffallend ist, dass für 5-FU in einem Büro (Ort 12), also einem Ort gänzlich abgetrennt von der Herstellung, der Maximalwert an Kontamination mit 902,5 pg/cm<sup>2</sup> höher lag als die Wischprobenergebnisse für 5-FU auf dem Boden vor der Werkbank.

### 5.1.1.3 Cyclophosphamid

Für Cyclophosphamid (CP) wurden 527 Wischproben aus 49 Apotheken analysiert, wovon 79 (15 %) über der Nachweisgrenze lagen. Die Ergebnisse für die einzelnen Wischorte sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9: Ergebnisse der Wischproben von CP in allen Apotheken, Anteile positiver Proben (in %) sowie Perzentile (Nachweisgrenze=3,0 pg/cm<sup>2</sup>)**

Probenahmestellen	Wischproben (CP)			pg/cm <sup>2</sup> - Perzentile				
	n	positiv	0.	25.	50.	75.	100.	
1 Boden vor LAF	67	13%	0,0	0,0	0,0	0,0	95,0	
2 Boden Raummitte Zubereitungsraum	42	10%	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	
3 Boden ausserhalb	34	6%	0,0	0,0	0,0	0,0	35,0	
4 Ablage Vorbereitung	89	15%	0,0	0,0	0,0	0,0	9729,2	
5 Ablage Nachbereitung	42	10%	0,0	0,0	0,0	0,0	153,2	
6 Lager	89	19%	0,0	0,0	0,0	0,0	3960,0	
7 Transportbehälter	40	23%	0,0	0,0	0,0	0,0	5105,6	
8 Pactosafe	35	26%	0,0	0,0	0,0	3,0	1286,1	
9 Materialschleuse/Durchreiche	22	9%	0,0	0,0	0,0	0,0	217,5	
10 Ablage bei/ Einschweissgerät	37	14%	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	
11 Arbeitsfläche in LAF	20	20%	0,0	0,0	0,0	0,0	300,0	
12 Büro (ausserhalb)	10	10%	0,0	0,0	0,0	0,0	40,0	

Am häufigsten waren die Wischproben von der Oberfläche der PactoSafes bzw. Abfallbehälter mit 26 % von 35 Proben positiv. Jeweils über 20 % war der Anteil positiver Proben von der Arbeitsfläche in der Werkbank und von den Transportbehältern. Knapp unter 20 % der Wischproben in den Lagerbereichen wiesen Kontaminationen auf. Insgesamt ließ sich im Vergleich mit PT und 5-FU weniger Kontamination finden. In 25 Apotheken war keine einzige Wischprobe nachweislich kontaminiert. Bei keiner Apotheke

waren 100 % ihrer Wischproben messbar verunreinigt. Wenn aber Kontamination vorlag, dann häufig in relativ hohen pg/cm<sup>2</sup>-Bereichen. Die Maximalwerte wurden auf der Ablage Vorbereitung und an Transportbehältern gemessen.

#### 5.1.1.4 Ifosfamid

Ifosfamid (IF) konnte aus den gleichen Filtern wie Cyclophosphamid (CP) analysiert werden. Hier lagen 37 (7 %) von den 527 Wischprobenanalysen oberhalb der Nachweisgrenze. Das sind nur halb so viele positive Ergebnisse wie für CP. Für die einzelnen Orte zeigten sich die in Tabelle 10 dargestellten Ergebnisse.

**Tabelle 10: Ergebnisse der Wischproben von IF in allen Apotheken, Anteile positiver Proben (in %) sowie Perzentile (Nachweisgrenze= 3,0 pg/cm<sup>2</sup>)**

Probenahmestellen	Wischproben (IF)			pg/cm <sup>2</sup> - Perzentile			
	n	positiv	0.	25.	50.	75.	100.
1 Boden vor LAF	67	12%	0,0	0,0	0,0	0,0	317,5
2 Boden Raummitte Zubereitungsraum	42	7%	0,0	0,0	0,0	0,0	547,5
3 Boden ausserhalb	34	6%	0,0	0,0	0,0	0,0	142,5
4 Ablage Vorbereitung	89	6%	0,0	0,0	0,0	0,0	1262,5
5 Ablage Nachbereitung	42	7%	0,0	0,0	0,0	0,0	73,8
6 Lager	89	7%	0,0	0,0	0,0	0,0	30480,0
7 Transportbehälter	40	5%	0,0	0,0	0,0	0,0	17347,5
8 Pactosafe	35	11%	0,0	0,0	0,0	0,0	28,1
9 Materialschleuse/Durchreiche	22	9%	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0
10 Ablage bei/ Einschweissgerät	37	3%	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5
11 Arbeitsfläche in LAF	20	5%	0,0	0,0	0,0	0,0	7,5
12 Büro (ausserhalb)	10	0%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Nur an zwei Probenahmestellen waren über 10 % der Wischproben nachweislich mit IF kontaminiert: Am Boden vor der LAF-Werkbank mit 12 % und an den PactoSafe-Oberflächen mit 11 %. In den Lagerbereichen konnten insgesamt (nur) 6 % kontaminierte Proben gemessen werden. Auch bei IF zeigten sich ähnlich wie bei CP deutlich seltener kontaminierte Flächen als bei PT und 5-FU bei teilweise sehr hohen Maxima. Im Lagerbereich, speziell dort, wo die angebrochenen Zytostatikagefäße aufbewahrt wurden, fand man einen Wert von 30.480 pg/cm<sup>2</sup>. Auch ein Transportbehälter war hoch belastet (17.348 pg/cm<sup>2</sup>). Nur in einer Apotheke war gar keine der genommenen Wischproben kontaminiert. In drei Apotheken war jeweils nur eine Wischprobe positiv.

## 5.2 Deskriptive Daten aus den Fragebögen

### 5.2.1 Verarbeitete Mengen an Zytostatika

Daten zu den verbrauchten Jahresmengen an Zytostatika lagen für die untersuchten Zeiträume von 2000 bis 2002 vor. Die teilnehmenden 39 Krankenhausapotheken und 13 öffentlichen Apotheken unterschieden sich zum Teil erheblich in der täglichen und jährlichen Verbrauchsmenge und in der Anzahl der Zubereitungen. Es wurden nicht immer alle vier Zytostatika verarbeitet. Die Anzahl der Zubereitungen variierte substanzabhängig von zwei Zubereitungen pro Jahr (Ifosfamid) bis 6800 Zubereitungen pro Jahr (5-Fluorouracil). Das am häufigsten verbrauchte Medikament war 5-Fluorouracil. Tabelle 11 gibt eine Übersicht der jährlich verbrauchten Menge der einzelnen Medikamente und der Anzahl der Zubereitungen pro Jahr in den teilnehmenden Apotheken (n = 52).

**Tabelle 11: Verbrauchsmenge (g/Jahr) und Anzahl der Zubereitungen (n/Jahr) von Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Ifosfamid in den teilnehmenden Apotheken**

n = 39 Klinikapotheken und 13 öffentliche Apotheken				
Substanz	25er Perzentil	Median	75er Perzentil	Maximum
<b>Cisplatin</b>				
g/Jahr	3,6	14,8	42,0	200
Zubereitungen/Jahr	49,5	180	623	2867
<b>Carboplatin</b>				
g/Jahr	35,5	70,9	119	520
Zubereitungen/Jahr	76,3	160	359	1516
<b>5-Fluorouracil</b>				
g/Jahr	1551	2980	4307	10500
Zubereitungen/Jahr	820	1500	2571	6800
<b>Cyclophosphamid</b>				
g/Jahr	225	465	820	3200
Zubereitungen/Jahr	238	430	789	2800
<b>Ifosfamid</b>				
g/Jahr	7,3	119	532	5132
Zubereitungen/Jahr	1,8	61,0	245	1799

## 5.2.2 Warenannahme Zytostatika

Die vom Hersteller gelieferten Zytostatika kommen in den Apotheken als Lösung oder in Pulverform in Kartons verpackt entweder in den allgemeinen Warenannahmen der jeweiligen Krankenhäuser (und werden von dort aus in die Apotheke geleitet) oder direkt in der Warenannahme der Apotheken an. Dort werden sie vom Apothekenpersonal ausgepackt und in die Lager verräumt. In den meisten der 52 untersuchten Apotheken (90 %) wurden die Zytostatikalieferungen direkt in die Apotheken-Warenannahme geliefert, nämlich bei allen öffentlichen Apotheken und bei 87 % der Klinikapotheken. In den Warenannahmen der Apotheken wurden in der Mehrzahl der Apotheken (67 %) beim Auspacken der angelieferten Zytostatikakartons Handschuhe getragen, in 17 Apotheken (33 %) geschah dies ohne Handschuhe. Betrachtet man die Klinikapotheken und die öffentlichen Apotheken getrennt, ergibt sich, dass das Öffnen der Kartons ohne Handschuhe in den Klinikapotheken häufiger der Fall war als in den öffentlichen Apotheken (Abb. 2).

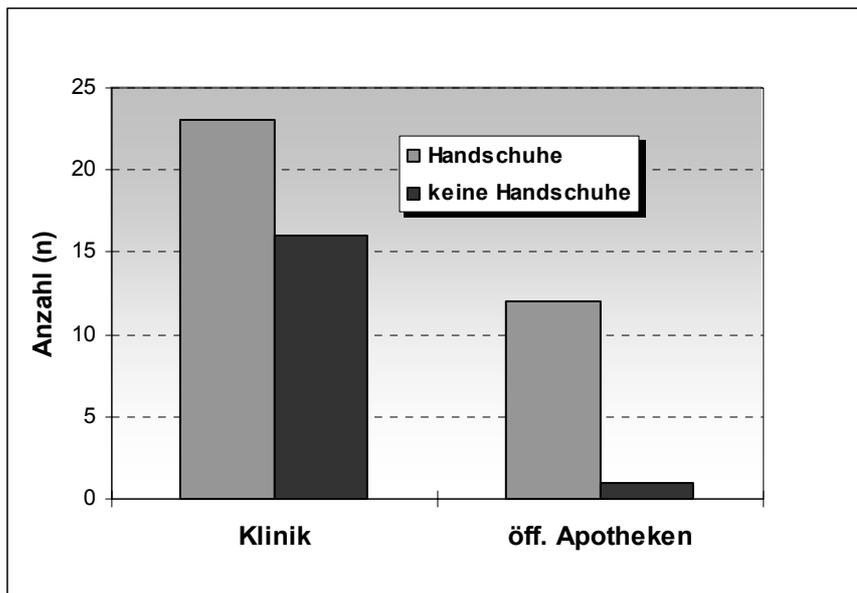


Abbildung 2: Anzahl der Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken bezüglich persönlicher Schutzmaßnahmen beim Auspacken der Zytostatika

### 5.2.3 Lagerung

Als Vorräte wurden nur die sogenannten „Tages- oder Kurzvorräte“ gewertet (für den laufenden Arbeitstag oder auch für mehrere Tage). Übervorratslager wurden wegen mangelnder Angaben seitens der Apotheken nicht getrennt berücksichtigt.

Die Lagerung der Zytostatikavorräte fand zur Hälfte, also in 26 Fällen, außerhalb des Zubereitungsraumes statt. In diesen Apotheken erfolgte die Aufbewahrung der Vorräte insbesondere in den Vorbereitungsräumen, die sich meist hinter der Personen- oder Materialschleuse befanden. In der Regel waren die Zytostatika in ihren Faltschachteln in Schränken, Schubfächern oder auch im Kühlschrank einsortiert. In vier Apotheken waren die Vorräte teils auch in einem von Vor- und Zubereitungsraum abgetrennten Bereich gelagert. In der anderen Hälfte der Apotheken wurden die Vorräte direkt im Zubereitungsraum aufbewahrt. Bei Aufgliederung in Klinikapotheken und öffentliche Apotheken zeigt sich, dass bei beiden Gruppen die Zytostatikavorräte ebenfalls etwa jeweils zur Hälfte im Zubereitungsraum oder außerhalb dieses Raumes gelagert wurden (Tab. 12).

**Tabelle 12: Anzahl der Apotheken bezüglich der Lagerung von Zytostatika**

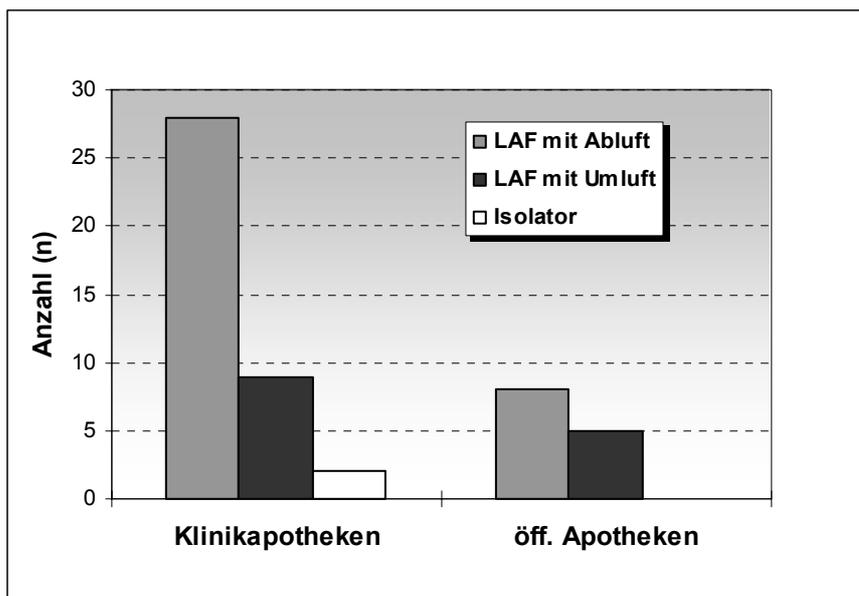
	Wo werden die Zytostatika-Vorräte gelagert?	
	im Zubereitungsraum	außerhalb des Zubereitungsraums
<b>Alle Apotheken (n=52)</b>	26 (50 %)	26 (50 %)
<b>Klinik (n=39)</b>	19 (49 %)	20 (51 %)
<b>öff. Apotheken (n=13)</b>	7 (54 %)	6 (46 %)

### 5.2.4 Zubereitung von Zytostatika

#### 5.2.4.1 Technische Ausstattung der Arbeitsplätze

Hier wurde im Fragebogen nur eine grobe Einteilung der Sicherheitswerkbänke hinsichtlich ihrer Betriebsart erwartet (ohne detaillierte Angaben zu Werkbank- und Herstellertypen). Waren mehrere Werkbänke in einer Apotheke in Betrieb, wurde gegebenenfalls nachträglich telefonisch ermittelt, welche dieser Bänke hauptsächlich benutzt wurde. Bei 36 Apotheken (69 %) wurde eine Laminar Air Flow-

Sicherheitswerkbank (LAF) mit Abluftbetrieb verwendet, d. h. die zirkulierende Luft wird nicht in den Raum geleitet, sondern größtenteils über einen Abzug nach außen geführt. 14 Apotheken (27 %) betrieben eine LAF-Werkbank mit Umluft, in zwei Apotheken (4 %) arbeitete das Personal an Isolatoren. Im Vergleich Klinikapotheke und öffentliche Apotheke zeigte sich, dass in Kliniken zu 72 % abluftbetriebene LAF-Werkbänke gebraucht wurden und bei den öffentlichen Apotheken zu 62 %. Isolatoren wurden nur in 2 Klinikapotheken eingesetzt. (Abb. 3)



**Abbildung 3: Anzahl der verschiedenen LAF-Werkbanktypen in den Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken**

#### 5.2.4.2 Vorbereitung

Meist erfolgt die zentrale Zytostatikazubereitung in Kliniken in Anwesenheit von zwei Mitarbeitern. Ein Mitarbeiter (Zubereiter) sitzt an der Werkbank und bereitet die Applikationen zu. Damit dieser Zubereiter nicht aufstehen muss, um benötigtes Material zu holen, ist die Anwesenheit eines weiteren Mitarbeiters (Zureicher) notwendig, der ihm die benötigten Materialien anreicht und die fertigen Produkte und die nicht mehr benötigten Materialien aus der Werkbank entfernt. Durch diese Arbeitsteilung können bewegungsbedingte Turbulenzen des Luftstroms der Werkbank reduziert werden und damit die Sterilität der zubereiteten Applikationen (Produkt- und Patientenschutz) sowie der Mitarbeiterschutz gewährleistet werden. In kleineren Kliniken oder in öffentlichen Apotheken ist aufgrund der Menge des verfügbaren Personals diese Arbeitsteilung nicht immer möglich, so dass sich eine einzige Person die benötigten Materialien vor der

Zubereitung in der Werkbank platziert, um dann, ohne aufstehen zu müssen, eine oder mehrere Applikationen in der Werkbank zubereiten zu können.

**Tabelle 13: Anzahl der Apotheken, die mit Zureicher arbeiten**

	<b>Gibt es einen Zureicher an der Werkbank?</b>	
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
<b>Alle Apotheken (n=52)</b>	45 (87 %)	7 (13 %)
<b>Klinik (n=39)</b>	34 (87 %)	5 (13 %)
<b>öff. Apotheken (n=13)</b>	11 (85 %)	2 (15 %)

Von den 52 untersuchten Apotheken arbeiten 45 mit Arbeitsteilung in Zubereiter und Zureicher, bei sieben Apotheken dagegen arbeitet nur eine Person (nur Zubereiter ohne Zureicher) in der Zubereitung an der Werkbank (Tab. 13). Das relative Verhältnis, wie viel Prozent der Apotheken mit einem Zureicher arbeiten war bei den Klinikapotheken (87 %) sowie bei den öffentlichen Apotheken (85 %) vergleichbar.

Die Tages- bzw. Kurzvorräte an gelieferten Zytostatikaflaschen werden von den Apotheken-Mitarbeitern entweder vor dem Verräumen in die Lagerregale oder während der Vorbereitung der anstehenden Zubereitungen des Tages aus ihren Faltschachteln genommen und auf vorgesehenen Ablagen (z. B. Tablett, Rollwagen, Lagerregale) abgestellt. In einigen Apotheken ist es Usus, die Ablageflächen mit geeigneten (Einmal-) Schutzunterlagen abzudecken, bevor Zytostatika und Materialien darauf abgestellt werden. Andere Apotheken legen die Materialien direkt, ohne Unterlage, auf die Ablageflächen. Knapp die Hälfte der Apotheken (48 %) gab an, die aus ihren Faltschachteln (Primärverpackung) ausgepackten Zytostatika auf eine Ablage zu stellen, die durch eine Unterlage geschützt ist. Von den Klinikapotheken arbeiteten 38 % mit Unterlagen und von den öffentlichen Apotheken 77 %.

Direkt vor dem Einreichen in die Werkbank werden alle für die bevorstehende Applikation benötigten Medikamente und Materialien nahe der Werkbank auf einer Ablage (z. B. Tablett oder Rollwagen) bereitgestellt. Dort liegen sie bis zu ihrem Gebrauch, d. h. bis zu ihrem Einreichen in die Werkbank. Die Mehrzahl der untersuchten Apotheken (67 %) legt keine Schutzunterlagen unter die vorbereiteten Zytostatika und Materialien auf die „Ablage Vorbereitung“, vor allem nicht in den Kliniken (Abb. 4).

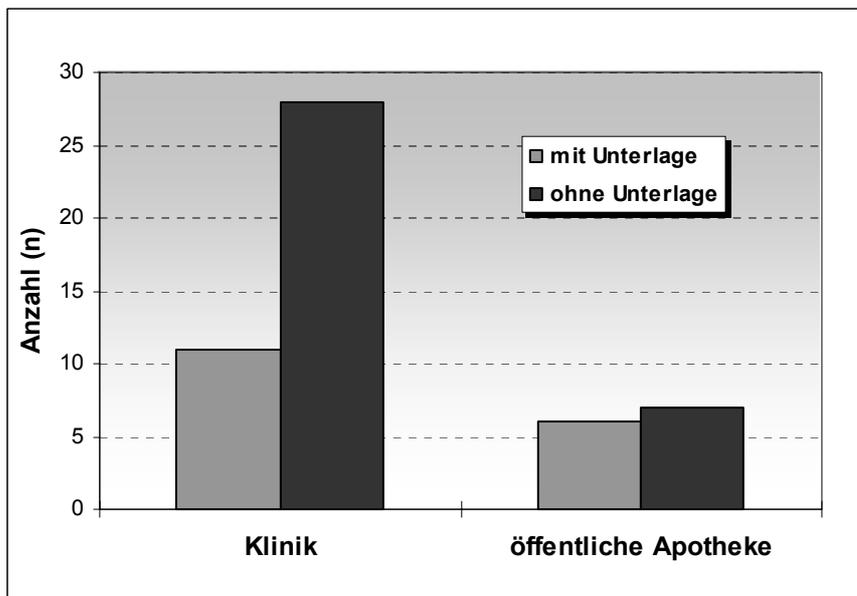


Abbildung 4: Anzahl der Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken bezüglich Schutz der "Ablage Vorbereitung"

#### 5.2.4.3 Desinfektion der Vials

Vor dem Einreichen in die Sicherheitswerkbank werden die Zytostatikavials in der Regel desinfiziert, um einen bestmöglichen Produktschutz zu gewähren. In der Regel werden die Vials bzw. die Stopfen entweder mit Desinfektionsmittel (in der Regel mit 70-80%igem Alkohol) direkt angesprüht oder es wird ein Tuch oder Tupfer mit Desinfektionslösung benetzt, mit dem die Vials bzw. Stopfen abgewischt werden. Anschließend wird (beim klassischen Arbeitsschema mit einem Zubereiter und einem Zureicher) die Ampulle in die Werkbank hineingereicht oder – bei nur einem Zubereiter an der Werkbank – vorbereitet auf einer Ablage nahe der Werkbank bereitgestellt.

Beide Techniken, sowohl die Sprüh- als auch die Wischdesinfektion wurden in den Apotheken in etwa gleich viel praktiziert. Drei Apotheken gaben an, unmittelbar vor dem Einreichen keine Desinfektion durchzuführen (Tab. 15).

Tabelle 14: Anzahl der Apotheken bezüglich unterschiedlicher Desinfektionsweisen

	Desinfektionsart		
	Sprühdesinfektion	Wischdesinfektion	Keine Desinfektion
<b>Alle Apotheken (n=52)</b>	24 (46 %)	25 (48 %)	3 (6 %)
<b>Klinik (n=39)</b>	18 (46 %)	19 (49 %)	2 (5 %)
<b>öff. Apotheken (n=13)</b>	6 (46 %)	6 (46 %)	1 (8 %)

#### 5.2.4.4 Nachbereitung

Unter „Nachbereitung“ wurden Tätigkeiten zusammengefasst, die den Umgang mit Zytostatika direkt im Anschluss an die Zubereitung in der Werkbank beinhalten (wie z. B. Tätigkeiten an der Ablage für die fertigen Zubereitungen oder am Etikettierplatz).

Nach dem Zubereiten der Zytostatikaapplikationen werden die fertigen Medikamente aus der Werkbank entfernt und in der Regel von einer Hilfsperson, z. B. dem Zureicher, meist auf einer Ablage (z. B. Tisch, Wagen) mit oder ohne (Einmal-)Schutzunterlage abgelegt („Ablage Nachbereitung“). Von dort aus werden sie dann verpackt und transportfertig gemacht. Meist werden die Infusionen für den Transport in Folie eingeschweißt. Gelegentlich werden die aus der Werkbank herausgereichten fertigen Zubereitungen auch direkt, ohne nochmal abgestellt zu werden, von einem Mitarbeiter in Folie oder Kunststoffbeutel verpackt und eingeschweißt oder auch nur zugeklebt bzw. verknotet. Für den Transport auf Stationen oder in Praxen werden sie in Transportbehälter, idealerweise festverschließbare Kisten aus Metall oder Kunststoff gepackt.

Aus Tabelle 16 wird ersichtlich, dass nach einem Zubereitungsabschnitt die fertigen Applikationen – noch vor dem Einschweißen/Verpacken – häufiger ohne Schutzunterlage (54 %) direkt auf der Ablagefläche „Nachbereitung“ platziert wurden. 9 Apotheken (17 %) gaben an, die fertigen Zubereitungen aus der Werkbank zu entnehmen und direkt in Beutel zu verpacken, ohne sie zwischendurch noch einmal abzustellen.

**Tabelle 15: Anzahl der Apotheken bezüglich Schutz der "Ablage Nachbereitung"**

	Werden die fertigen Zubereitungen auf einer Schutzunterlage abgestellt?		
	Ja = Ablage mit Unterlage	Nein = Ablage ohne Unterlage	Direktes Einschweißen
<b>Alle Apotheken (n=52)</b>	15 (29%)	28 (54%)	9 (17%)
<b>Klinik (n=39)</b>	10 (26 %)	22 (56 %)	7 (18 %)
<b>öff. Apotheken (n=13)</b>	5 (39 %)	6 (46 %)	2 (15 %)

Abhängig von der Menge der täglich zu verarbeitenden Zytostatika können Reste in den Ampullen verbleiben. Je nach Arbeitsregime und Zubereitungsplan der Apotheke werden die angebrochenen Ampullen entweder in der Werkbank für eine oder mehrere weitere Zubereitungen im gleichen Zubereitungsabschnitt belassen oder sie werden laufend nach

jeder einzelnen Zubereitung aus der Werkbank entfernt. Anschließend werden Reste entsorgt oder als Anbruch im Kühlschrank zwischengelagert. Bei 15 der befragten Apotheken wurden solche Anbrüche nach jeder einzelnen Zubereitung aus der Werkbank genommen, so dass zu keiner Zeit Reste in der Werkbank verblieben. Mehrmals am Tag wurden bei sechs Apotheken die Anbrüche aus der Werkbank entfernt, wohingegen bei 31 Apotheken die Zytostatikaanbrüche in der Werkbank verblieben und nur einmal am Ende des Arbeitstags entfernt wurden.

### **5.2.5 Abfallentsorgung**

Innerhalb der Werkbank fällt bei der Zubereitung der Zytostatikaapplikationen Abfall an, wie leere oder angebrochene Zytostatikaampullen, Einmalspritzen und Kanülen, Tupfer und Unterlagen. Diese werden innerhalb der Werkbank z. B. in einer Nierenschale oder einer Plastikhartbox (Kanülenabwurf) gesammelt und dann außerhalb der Werkbank in einen Abfallbehälter entsorgt. Für die Entsorgung von Zytostatika-kontaminiertem Müll kommen entweder ein sogenannter PactoSafe (spezielles Entsorgungssystem) oder andere irreversibel verschließbare und als Zytostatikaabfall gekennzeichnete Behälter zum Einsatz. Der mit Zytostatika kontaminierte Abfall wurde in 14 Apotheken abhängig von der anfallenden Menge ein- bis zweimal pro Arbeitstag aus der Werkbank entfernt, in 38 Apotheken geschah dies mehr als zweimal am Tag. Im Anschluss wurde der kontaminierte Müll bei 32 Apotheken mittels PactoSafe entsorgt oder im Fall von 20 Apotheken in andere gekennzeichnete Zytostatikaabfallbehälter entsorgt, die nicht nach dem PactoSafe-Prinzip verfahren.

### **5.2.6 Verpackung und Transport**

Die gebrauchsfertigen Zytostatikainfusionen wurden in 47 Apotheken (35 Klinikapotheken und zwölf öffentliche Apotheken) in Folie eingeschweißt bzw. in fest verschließbare Kunststoffbeutel verpackt. In fünf Apotheken (vier Klinikapotheken und eine öffentliche Apotheken) verstaute man die fertigen Zubereitungen uneingeschweißt in Transportbehälter. Im Anschluss wurden die Zubereitungen für den Transport auf Station

bzw. Arztpraxen bei 88 % der Apotheken in spezielle Transportbehälter verpackt. In sechs Apotheken wurden keine Transportkisten verwendet, sondern die Zytostatikaapplikationen direkt in Beuteln auf die Stationen transportiert oder in jeweils einem Fall in einen Rucksack bzw. eine gepolsterten Kühltasche gepackt. Das Personal befüllte die Transportbehälter bei 40 % der Apotheken im Zubereitungsraum selbst und in 60 % der Apotheken in einem Raum abgetrennt vom Zubereitungsraum (Tab. 17).

**Tabelle 16: Anzahl der Apotheken bezüglich des Raums für Transportvorbereitung der Zytostatika**

	<b>Wo werden die Transportbehälter gepackt und verschlossen?</b>	
	<b>im Zubereitungsraum</b>	<b>außerhalb des Zubereitungsraums</b>
<b>Alle Apotheken (n=52)</b>	21 (40 %)	31 (60 %)
<b>Klinik (n=39)</b>	15 (38 %)	24 (62 %)
<b>öff. Apotheken (n=13)</b>	6 (46 %)	7 (54 %)

Abgeholt wurden die Transportbehälter bei 60 % der Apotheken von einem Transportdienst (z. B. Zivildienstleistende, krankenhausinterne Transportdienste). In einem dieser Fälle wurden Taxifahrer mit dem Transport der Zytostatikaapplikationen beauftragt. Bei zwölf Apotheken kam Stationspersonal, um die Behälter zu holen. Neun Apotheken (sechs öffentliche Apotheken, drei Klinikapotheken) beauftragten apothekeneigenes Personal mit der Auslieferung der Zytostatika. 45 Apotheken gaben im Fragebogen an, dass die jeweiligen für den Transport zuständigen Gruppen vorschriftsgemäß in den Umgang mit Zytostatika eingewiesen waren (seitens der Apotheke oder der Pflegedienstleitung), sieben antworteten, dass diese Personen nicht ordnungsgemäß eingewiesen waren.

## **5.3 Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Arbeitsweisen und Kontamination**

### **5.3.1 Einführung**

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Untersuchung dargestellt, ob zwischen bestimmten Vorgehensweisen bzw. Arbeitsmustern (erfasst anhand der Fragebögen) und Kontaminationen definierter Flächen, an denen bestimmte Handgriffe getätigt werden (erfasst anhand der Wischproben), plausible Zusammenhänge zu erkennen sind. Wie im Methodenteil bereits dargelegt, wurde insbesondere Augenmerk auf Angaben zu Schutzmaßnahmen, Desinfektionsweise, Verpackung und Transport als Einflussfaktoren für Kontamination von bestimmten Flächen (Ablagen, Böden, LAF-Arbeitsflächen, Transportbehälter) gelegt. Durch Verbesserungen von Vorgehensweisen, die mit erhöhten Werten in der Wischproben-Analyse einhergehen, könnten Kontaminationen reduziert werden. Die vier Zytostatika wurden für die Untersuchung der Zusammenhänge jeweils einzeln betrachtet, die Ergebnisse von Platin und 5-Fluorouracil wurden jedoch aufgrund der nachweisstärkeren Analysemethoden ausführlicher dargestellt. In die Auswertung ging nur ein, ob die Wischproben positiv oder negativ waren, nicht die Höhe der Kontamination. Die Fallzahl variiert, wie im Methodenteil bereits dargestellt, abhängig von den pro Apotheke zubereiteten und/oder untersuchten Substanzen sowie der Anzahl der beprobten Flächen.

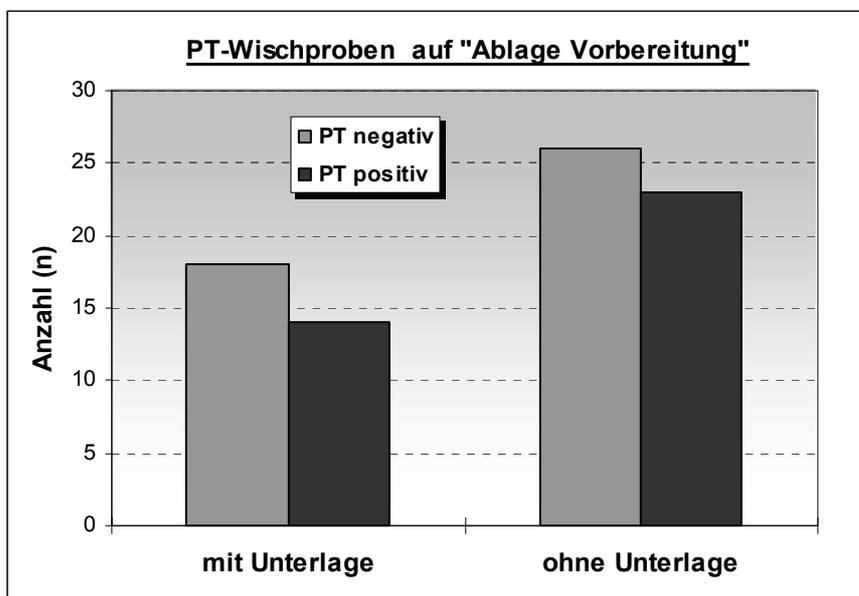
### **5.3.2 Schutzmaßnahmen und Kontamination von Ablagen**

#### **5.3.2.1 Platin**

Je nach Apotheke wurden die gelieferten Zytostatika-Behältnisse beim Auspacken aus den Primärverpackungen (Faltschachteln) sowie unmittelbar vor dem Einreichen in die Werkbank auf Ablagen (z. B. Arbeitsflächen, Rollwägen, Tablett) abgestellt. Diese Vorbereitungsablagen wurden apothekenabhängig mit Schutzunterlagen abgedeckt oder ungeschützt genutzt.

Es zeigte sich, dass für beide Möglichkeiten insgesamt mehr negative als positive Wischproben zu verzeichnen waren. In Apotheken, die beim Auspacken der Vials keine Unterlage auf der Vorbereitungsablage benutzten, d. h. die die Zytostatikaampullen aus

ihren Schachteln nahmen und sie direkt – ohne Unterlage – auf die Ablage stellten, hatten allerdings im Vergleich relativ gesehen in etwas mehr Fällen (46,9 %) positive Wischprobenergebnisse für Platin (PT) zur Folge als aus Apotheken, wenn Unterlagen verwendet wurden (43,8 %) (Abb. 5).



**Abbildung 5: Anzahl positiver und negativer PT-Proben auf "Ablage Vorbereitung" in Abhängigkeit von der Verwendung von Schutzunterlagen beim Auspacken der Ampullen**

Es ist anzunehmen, dass aus Platzmangel eine Reihe von Apotheken Ablagen mehrfach nutzt bzw. definierte Flächen für das Auspacken der Vials aus den Schachteln und für das Bereitstellen der Vials direkt vor dem Einreichen unmittelbar nebeneinander liegen. In anderen Apotheken ist es gebräuchlich, die ausgepackten Ampullen für das Einreichen mit einem Rollwagen oder Tablett an die Werkbank heranzufahren bzw. -tragen. Die Unterscheidung der Nutzung war bei der Auswertung nicht immer eindeutig zuzuordnen, so dass es hier zu Überschneidungen bezüglich des Zusammenhangs „Unterlage auf Ort 4 und Kontamination“ gekommen sein könnte.

Für die Ablagen, auf denen die vorbereiteten Zytostatikaflaschen unmittelbar vor dem Einreichen bereitgestellt werden, zeigten sich in den Fällen, in denen Unterlagen zum Schutz der Ablagen verwendet wurden, etwa gleich viele positive wie negative Wischprobenergebnisse. So wurden in 53 % der Fälle kontaminierte Wischproben entdeckt. Im Falle „ohne Unterlage“ ergaben sich absolut und prozentual gesehen mehr negative (56 %) als positive Wischproben (44 %).

Auf der „Ablage Nachbereitung“ (Ort 5) werden die zubereiteten und aus der Werkbank herausgereichten Zytostatikaapplikationen abgelegt, bevor sie verpackt und transportfertig gemacht werden. Wie bei den Vorbereitungsablagen wird das Verwenden von Schutzunterlagen auch hier von den Apotheken unterschiedlich gehandhabt.

Abb.6 zeigt, dass in 22 Fällen die PT-Proben von Ablagen, auf denen die fertigen Zubereitungen direkt auf der beprobten Fläche ohne Unterlage abgestellt wurden, etwas häufiger positiv (54,5 %) als negativ (45,5 %) waren. Dort, wo man Unterlagen verwendete, war in einem Fall die Wischprobe positiv und in sechs Fällen negativ (<0,55 pg/cm<sup>2</sup>). Bei zwei von sieben Fällen, wo laut Fragebogen die fertigen Zubereitungen aus der Werkbank direkt in Folie verschweißt wurden, ohne sie zwischendurch noch mal abzustellen, waren die Wischproben auf PT positiv, bei fünf war keine Kontamination (<0,55 pg/cm<sup>2</sup>) nachweisbar.

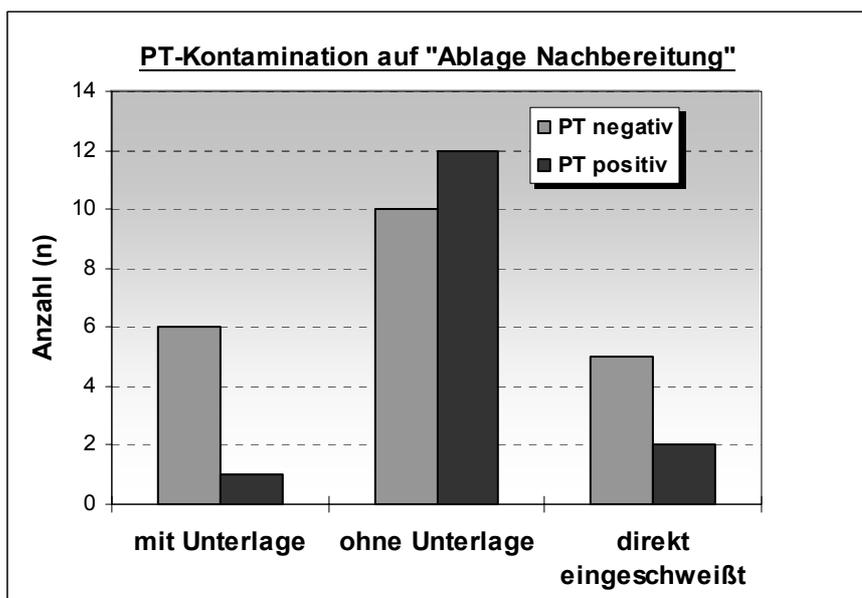
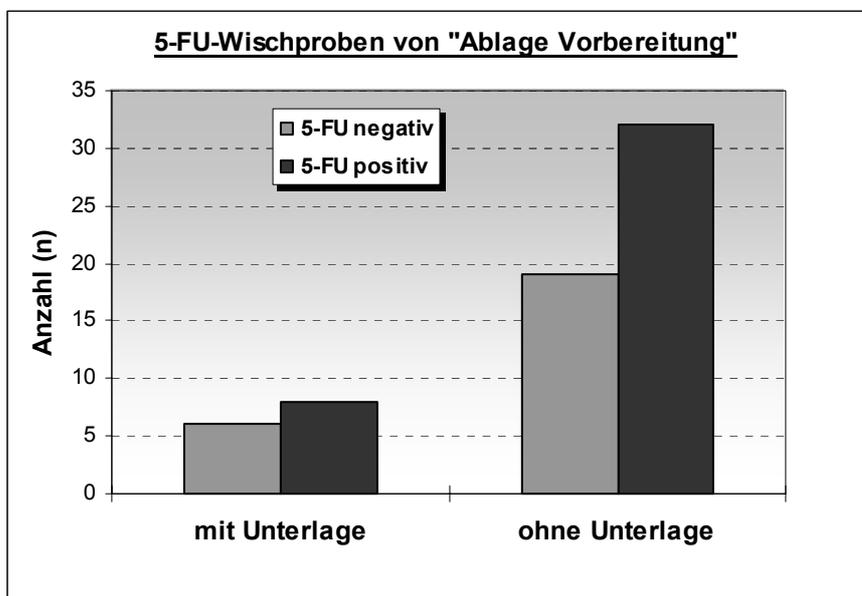


Abbildung 6: Anzahl der positiven und negativen PT-Proben auf "Ablage Nachbereitung" in Abhängigkeit von der Verwendung von Schutzunterlagen

### 5.3.2.2 5-Fluorouracil

Bezüglich der Vorbereitungsablage, auf der die gelieferten Zytostatikabehältnisse beim Auspacken aus ihren Verpackungen abgestellt werden, zeigten sich für 5-Fluorouracil (5-FU) 45,9 % kontaminierte Wischproben bei Apotheken, die keine Schutzunterlage verwendeten. Bei Apotheken, die Unterlagen benutzten, zeigten sich im Gegensatz zu PT über 80 % positive Wischproben.

Wie Abbildung 7 verdeutlicht, waren auf den Flächen, wo die vorbereiteten Ampullen direkt vor dem Einreichen auf Schutzunterlagen bereit gestellt werden, sowohl für Flächen im Falle „mit Unterlage“ als auch für Flächen im Falle „ohne Unterlage“ mehr positive (57 % bzw. 63 %) als negative Wischproben zu verzeichnen.



**Abbildung 7: Anzahl der positiven und negativen 5-FU-Proben von „Ablage Vorbereitung“ in Abhängigkeit von der Verwendung von Schutzunterlagen**

Bei Betrachtung der „Ablage Nachbereitung“ auf denen die Applikationen nach Zubereitung abgestellt werden, waren im Falle „Verwendung einer Schutzunterlage“ drei von fünf Wischproben positiv (60 %) und zwei negativ. Ohne Unterlage zeigten sich – anders als bei PT – die beprobten Ablagen in zehn von 19 Fällen (52,6 %) kontaminiert. Bei direkt eingeschweißten Zubereitungen, d. h. ohne Abstellen vor der Verpackung, war die beprobte Ablage in zwei von sechs Fällen (33 %) positiv.

### 5.3.2.3 Cyclophosphamid und Ifosfamid

Sowohl für Cyclophosphamid (CP) als auch für Ifosfamid (IF) waren in den Fällen, in denen die Vials auf einer Ablage „mit Unterlage“ ausgepackt wurden, drei von 43 Proben (7 %) nachweislich kontaminiert, in den Fällen „ohne Unterlage“ waren dies bei CP zehn von 46 Proben (22 %) und bei IF zwei von 46 Proben (4 %). Beim Abstellen direkt vor dem Einreichen waren in den Fällen, in denen Unterlagen benutzt wurden, sowohl bei CP als auch bei IF 13 % positiv. Dort, wo keine Unterlagen verwendet wurden, lagen 15 % der CP-Proben und 3 % der IF-Proben oberhalb der Nachweisgrenzen. Bezüglich der „Ablage

Nachbereitung“ und der Fragestellung, ob Schutzunterlagen verwendet wurden oder nicht, ergab sich für CP lediglich bei Ablagen, die ohne schützende Unterlage gebraucht wurden, in vier von 27 (15 %) Fällen eine nachgewiesene Kontamination mit dieser Substanz, bei IF in drei von 27 Fällen (11 %). Die acht beprobten Ablagen mit Unterlage sowie die sieben Fälle, bei denen die Applikationen direkt eingeschweißt wurden, waren für CP und IF negativ.

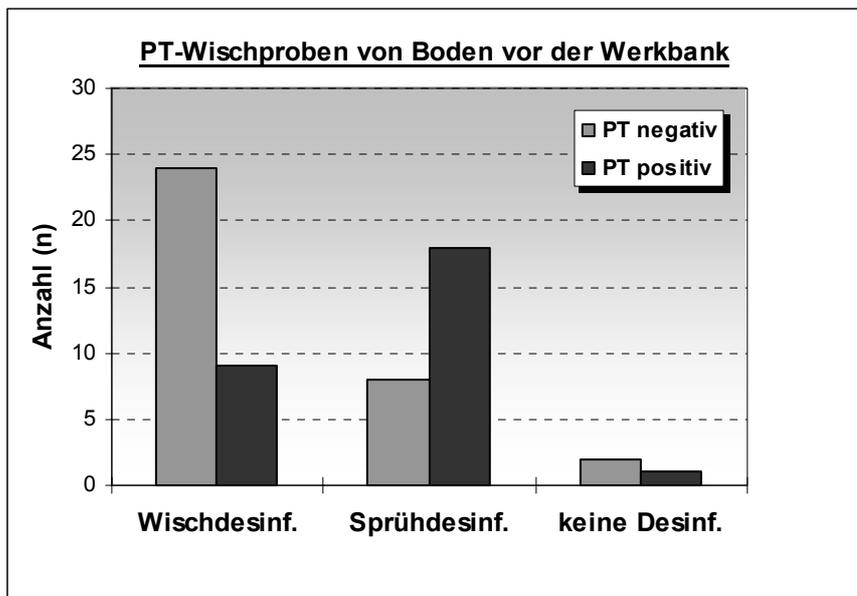
### **5.3.3 Desinfektion der Zytostatikavials und Kontamination von Ablagen und Böden**

#### **5.3.3.1 Platin**

Die Desinfektion der einzureichenden Vials – sofern eine stattfand – wurde in den untersuchten Apotheken auf unterschiedliche Weise ausgeführt. Sprühdesinfektion umfasste das Besprühen der gesamten Flasche oder ausschließlich des Stopfens vor dem Einreichen, sei es über einer Ablage oder über dem Boden. Bei der Wischdesinfektion wurde in der Regel ein Tuch oder Tupfer mit dem Desinfektionsmittel angefeuchtet und anschließend die Ampulle vollständig oder der Stopfen damit abgewischt. Im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge zwischen Desinfektionsweise der Zytostatikavials und positiven Wischproben wurden die Kontaminationen auf Ablagen und Böden beurteilt.

Für Platin (PT) ergaben sich in der untersuchten Konstellation „Wischproben von Ablage Vorbereitung“ und „Art der Desinfektion“ für die Fälle mit „Sprühdesinfektion“ aus der Analyse etwa gleich viele positive (51 %) wie negative (49 %) Ergebnisse. Für die 36 Proben, die in Apotheken gewonnen wurden, die Wischdesinfektion praktizieren, ergaben sich mehr negative (58 %), nämlich 21 von 36 Proben, als positive (42 %) Ergebnisse. In den Fällen „keine Desinfektion der Vials vor dem Einreichen“ waren drei von vier Wischproben von der „Ablage Vorbereitung“ (Ort 4) positiv für PT.

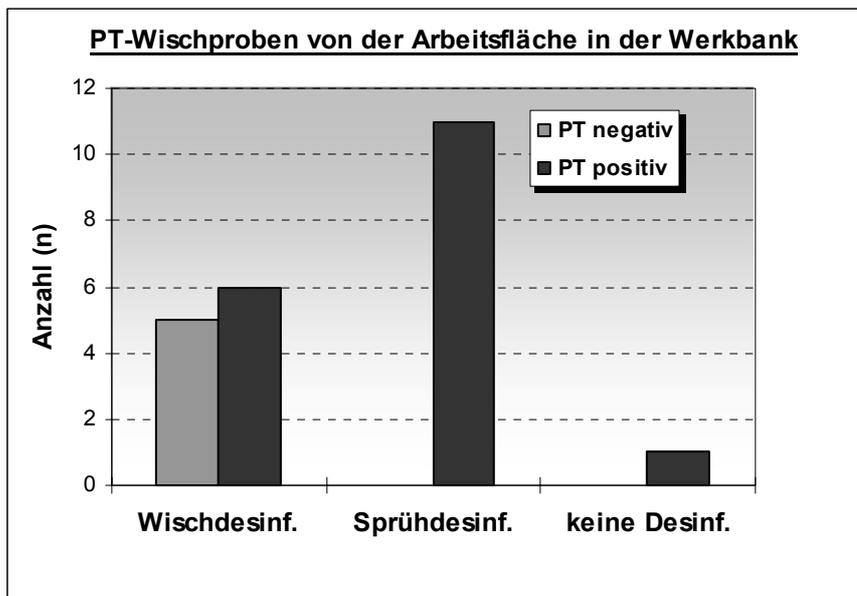
Betrachtet man die Böden vor der Werkbank und in der Raummitte im Hinblick auf die Desinfektionsweise, so zeigt sich, dass die Vorgehensweise „Sprühdesinfektion“ häufiger mit PT-Kontaminationen einher geht (Abb. 8):



**Abbildung 8: Anzahl positiver und negativer PT-Proben auf dem Boden vor der Werkbank in Abhängigkeit von der Desinfektionsweise**

PT-Proben, die von einem 400 cm<sup>2</sup> großen Areal vom Boden direkt vor der Sicherheitswerkbank genommen wurden, waren unter dem Auswahlkriterium „Sprühdesinfektion“ in 18 von 26 (69 %) Fällen kontaminiert. Im Gegensatz dazu waren unter 33 Proben von dieser Lokalisation beim Kriterium „Wischdesinfektion“ nur neun (27 %) positiv und 24 frei von Kontamination. Von den drei Proben im Falle „Keine Desinfektion vor Einreichen“ waren zwei negativ.

Etwas anders gestalteten sich die Ergebnisse vom Boden in der Raummitte: Während im Fall der „Wischdesinfektion“ ebenfalls deutlich mehr platinfreie (= negative) Befunde (75 %) zu finden waren, fielen die Resultate bezüglich kontaminierten (48 %) und platinfreien (52 %) Proben bei „Sprühdesinfektion“ etwa gleich aus. Je ein negatives und ein positives Ergebnis der Wischproben vom Boden in der Raummitte ergab sich unter der Konstellation „keine Desinfektion außerhalb der Werkbank“. Auf der Arbeitsfläche in der Werkbank, wo die Zubereitung der Applikationen stattfindet, d. h. wo mit den Vials direkt hantiert wird, Pulver in Trägerlösungen aufgelöst werden und Mixturen für Infusionen etc. produziert werden, zeigten sich die in Abbildung 9 ersichtlichen Verteilungen.

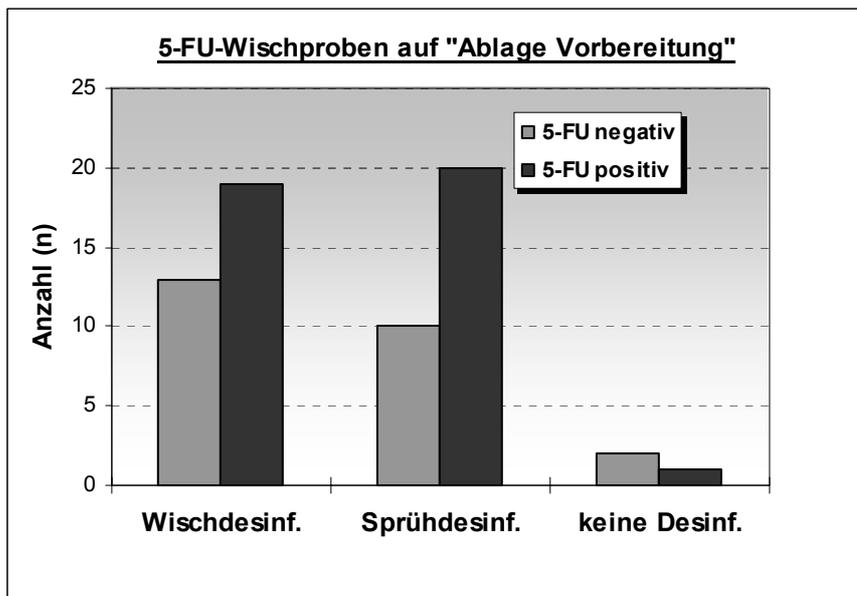


**Abbildung 9: Anzahl positiver und negativer PT-Proben auf der Arbeitsfläche in der Werkbank abhängig von der Desinfektionsweise**

Sowohl in Fällen mit der Vorgehensweise „Sprühdesinfektion“ als auch „keine Desinfektion der Vials vor dem Einreichen“ zeigten sich für die Arbeitsfläche in der Werkbank zu 100 % positive Ergebnisse in der Analyse. Unter der Betrachtung „Wischdesinfektion“ der Vials bzw. Stopfen betrug die Probenzahl für Platin insgesamt elf, wovon sechs in der Analyse nachweislich kontaminiert (55 %) und fünf platinfrei waren.

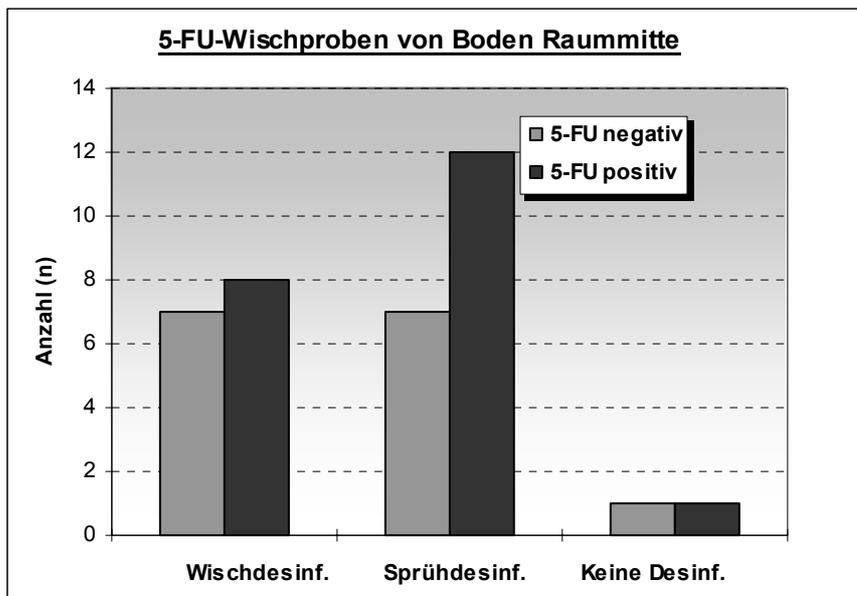
### 5.3.3.2 5-Fluorouracil

Bei 5-Fluorouracil (5-FU) zeigten sich sowohl für die „Wischdesinfektion“ als auch für die „Sprühdesinfektion“ im Verhältnis mehr positive als negative Ergebnisse auf den Vorbereitungsablagen. Im Falle „Wischdesinfektion“ zeigten sich 19 positive (59 %) und 13 negative (41 %) von insgesamt 32 zugehörigen Proben. Bei der Arbeitsweise „Sprühdesinfektion“ lagen mehr Proben (67 %) oberhalb der Nachweisgrenze. „Keine Desinfektion vor Einreichen“ ging einher mit zwei positiven von insgesamt drei Proben (Abb. 10)



**Abbildung 10: Anzahl positiver und negativer 5-FU-Proben auf der "Ablage Vorbereitung" in Abhängigkeit von der Desinfektionsweise**

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Kontamination des Bodens vor der Werkbank und der Desinfektionsart zeigten sich bei 5-FU im Vergleich zu PT andere Ergebnisse. Hier wurden in 76 % der Proben in Fällen mit der Antwort „Wischdesinfektion“ 5-FU nachgewiesen, sechs Proben lagen unter der Nachweisgrenze. Unter der Annahme, dass Sprühdesinfektion stattgefunden hat, resultierten zehn positive (67 %) Ergebnisse und fünf negative von 15 genommenen Proben. Je ein auf 5-FU positives und ein negatives Ergebnis fand sich bei den zwei Fällen mit „keine Desinfektion“. Abbildung 11 zeigt, dass auf dem Boden in der Raummitte bezüglich der „Sprühdesinfektion“ die Fälle mit kontaminierten 5-FU-Proben überwogen (63 %). Für „Wischdesinfektion“ war die Verteilung mit acht positiven (53 %) und sieben negativen Proben relativ ausgewogen. Jeweils ein positives und ein negatives Resultat ergaben sich für die zwei Fälle, in denen keine Desinfektion vor dem Einreichen in die Werkbank durchgeführt wurde.



**Abbildung 11: Anzahl positiver und negativer 5-FU-Proben auf dem Boden Raummitte in Abhängigkeit von der Desinfektionsweise**

Auf der Arbeitsfläche in der Werkbank zeigten sich sowohl für Arbeitsweise mit Sprühdesinfektion als auch für Wischdesinfektion mehr positive als negative Resultate: sieben von zwölf (58 %) Proben auf 5-FU in den Fällen „Wischdesinfektion“ waren kontaminiert, unter der Antwortmöglichkeit „Sprühdesinfektion“ waren sechs von acht (75 %) gewonnenen Proben als positiv zu verzeichnen. Die einzelne Probe unter der Angabe „keine Desinfektion außerhalb der Werkbank“ war ebenfalls kontaminiert.

### 5.3.3.3 Cyclophosphamid und Ifosfamid

Bei der Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Vorgehensweise bei der Desinfektion der Zytostatikaampullen und der Kontamination auf der „Ablage Vorbereitung“ mit Cyclophosphamid (CP) wurden in 38 von 42 (90 %) Fällen mit der Antwort „Wischdesinfektion“ negative Resultate gefunden, nur in vier Fällen (10 %) waren die Proben positiv. Bei „Sprühdesinfektion“ waren 34 der 43 (79 %) analysierten Proben negativ und neun (21 %) wiesen eine Kontamination über der Nachweisgrenze auf. Für Ifosfamid (IF) ergaben sich für die Vorbereitungsablage bei gleicher Fallzahl und identischer Probenahmeorte 95 % negative und zwei positive (5 %) Ergebnisse für die Antwort „Wischdesinfektion“ und 40 negative gegenüber drei positiven Ergebnissen bei den 43 Proben dort, wo die Technik „Sprühdesinfektion“ ausgeübt wurde. Die vier Proben für „keine Desinfektion vor dem Einreichen“ waren sowohl bei CP als auch bei IF allesamt unterhalb der Nachweisgrenze. Bei Auswertung der Fälle für den Boden vor der Werkbank

resultierten bezüglich CP wiederum für alle drei Vorgehensweisen (Sprühdesinfektion, Wischdesinfektion, keine Desinfektion) mehr negative als positive Befunde. So zeigte sich bei 33 Wischproben für CP in 91 % und für IF in 85 % bei „Wischdesinfektion“ keine nachweisbare Kontamination, nur drei Proben (9 %) beziehungsweise fünf Proben (15 %) waren positiv. Unter „Sprühdesinfektion“ lag die Verteilung bei 25 negativen (81 %) gegenüber sechs (19 %) positiven Ergebnisse für CP und 28 negativen (90%) gegenüber drei positiven (10%) Resultaten in der Probenanalyse. Die drei Proben im Falle „keine Desinfektion“ waren frei von CP und IF. Beim Boden der Raummitte wurden mit der Angabe „Wischdesinfektion“ sowohl bei CP als auch bei IF 89 % als negativ und je zwei von 18 als positiv gemessen. Von den 21 Proben vom Boden in der Raummitte waren im Falle von „Sprühdesinfektion“ bei CP zwei Proben (10 %) positiv und bei IF eine Probe (5 %) positiv. Bei „keine Desinfektion“ zeigte keine der jeweils drei Proben ein positives Resultat. Auf der Arbeitsfläche in der Werkbank waren die CP-Proben in acht von neun Fällen (89 %) positiv bei der ausgeübten Technik der „Wischdesinfektion“ und in sieben von zehn Fällen (70 %) positiv bei „Sprühdesinfektion“ der Vials oder Stopfen. Die einzelne Wischprobe bei einer Apotheke, die „keine Desinfektion“ ausübt, war negativ. Für IF hingegen lieferten hier die Analysen der zehn Proben bei „Sprühdesinfektion“ und die einzelne Probe bei „keine Desinfektion“ ausschließlich negative Ergebnisse, einzig bei der Vorgabe „Wischdesinfektion“ befand man eine der neun Proben (11 %) als kontaminiert.

### **5.3.4 Verpackung und Transport**

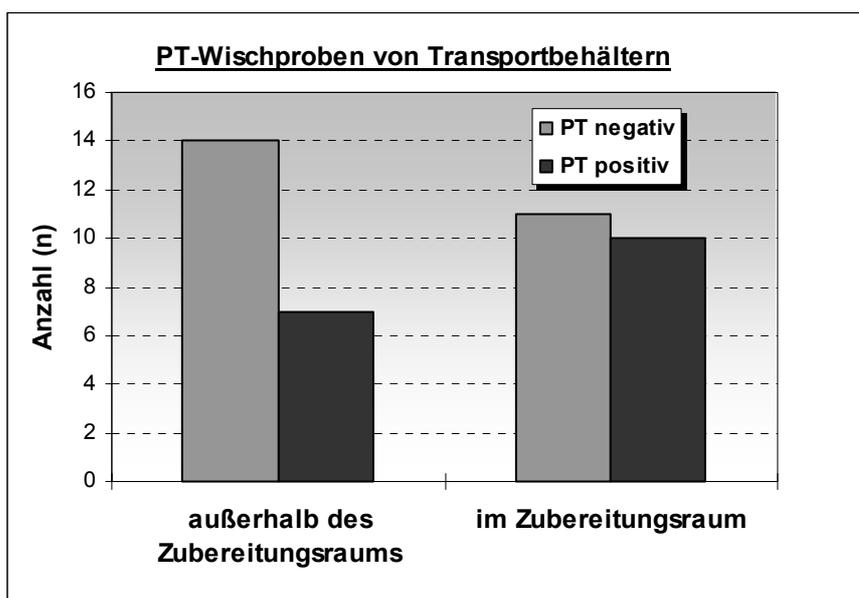
#### **5.3.4.1 Platin**

Vor oder nach dem Etikettieren der fertigen Zubereitungen verschweißen die meisten der befragten Apotheken die Applikationen mit einem Einschweißgerät in Folie bzw. verpacken sie in verschließbare Kunststoffbeutel. Danach werden sie in Transportbehälter, im Idealfall fest verschließbare Boxen, gepackt.

In den 34 Fällen, bei denen die platinhaltigen Zytostatikaapplikationen vor dem Transport eingeschweißt bzw. in Folienbeutel verpackt wurden, zeigten sich in 56 % keine Kontamination und in 15 Fällen (44 %) nachweisbare Kontaminationen der Transportbehälter mit Platin (PT). Bei Fällen mit der Vorgehensweise „Zubereitungen werden nicht eingeschweißt bevor sie in den Transportbehälter kommen“ waren zwei von

acht Fällen (25 %) mit PT belastet. Im Anschluss wurden die fertigen, eingeschweißten und etikettierten Zytostatikazubereitungen je nach Bestimmungsziel in Transportkisten verpackt. Im Fragebogen wurde unterschieden, ob die Transportbehälter im Zubereitungsraum selber, also im gleichen Raum, in dem auch an der Werkbank gearbeitet wird, oder in einem anderen Raum außerhalb befüllt wurden.

Für den Kontaminations-Marker PT waren für beide Räumlichkeiten insgesamt mehr negative als positive Probenergebnisse aus den Transportbehältern zu verzeichnen (Abb. 12).



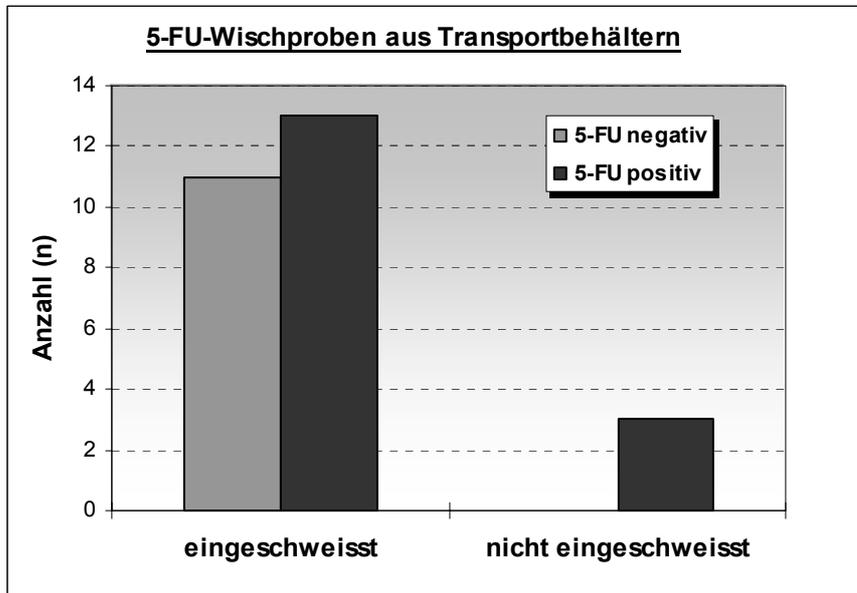
**Abbildung 12: Anzahl positiver und negativer PT-Proben von Transportbehältern in Abhängigkeit vom Raum, in dem die Behälter bepackt werden**

Allerdings waren im Vergleich der beiden Räumlichkeiten beim „Befüllen der Transportbehälter im Zubereitungsraum selbst“ 48 % positive Befunde auf den Behältern zu finden, während von den 21 Proben, die von Transportbehältern stammten, die außerhalb des Herstellungsraums bepackt wurden, 33 % nachweislich mit PT kontaminiert waren.

#### **5.3.4.2 5-Fluorouracil**

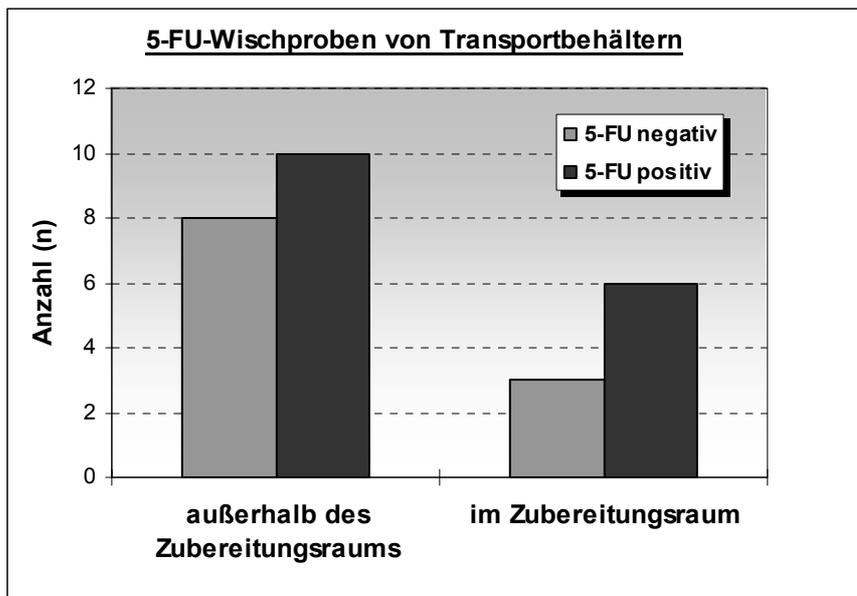
Bei Betrachtung des Zusammenhangs der Vorgehensweise des Verpackens und der Kontamination der Transportbehälter gestaltete sich das Bild bei 5-Fluorouracil (5-FU) im Vergleich zu PT anders: Von insgesamt 27 Fällen mit Wischproben aus den Transportbehältern stammten 24 aus Apotheken, die ihre Applikationen vor dem Transport

einschweißen und drei von Apotheken mit der Antwort „kein Einschweißen vor Transport“. Von den 24 Proben wiesen 54 % in der Analyse positive Ergebnisse auf, elf waren ohne nachweisbare Kontamination. Die drei Wischproben, die man bei „Nicht-Einschweißer-Fällen“ gewonnen hatte, lagen alle im positiven Bereich. (Abb. 13).



**Abbildung 13: Anzahl positiver und negativer 5-FU-Proben von Transportbehältern in Abhängigkeit von der Verpackung der fertigen Zytostatika-Zubereitungen**

Bei der Fragestellung, ob der Raum, in dem die Applikationen transportfähig verpackt werden, Einfluss auf die Kontamination der Transportbehälter haben könnte, überwogen im Falle von 5-FU die positiven Wischproben-Resultate – sowohl für den Zubereitungsraum mit Werkbank als auch für Räumlichkeiten außerhalb dessen. 56 % der 18 Proben, die an außerhalb des Zubereitungsraums befüllten Transportbehältern genommenen wurden, erwiesen sich als kontaminiert. Von Transportbehältern, die innerhalb des Zubereitungsraums gepackt wurden, standen insgesamt neun Proben zur Verfügung, die in sechs Fällen (67 %) nachweislich kontaminiert waren (Abb. 14).



**Abbildung 14: Anzahl positiver und negativer 5-FU-Proben von Transportbehältern in Abhängigkeit vom Raum, in dem die Behälter bepackt werden**

### 5.3.4.3 Cyclophosphamid und Ifosfamid

Von einer Probenzahl von 34 für die Fälle „Einschweißen vor Transport“ waren acht (24 %) Wischproben aus den Transportkisten mit Cylophosphamid (CP) kontaminiert. Für Ifosfamid (IF) ergaben sich 32 negative und zwei (6 %) positive Proben. Bei der Handhabung „Transport in Behältnissen ohne vorheriges Einschweißen der Zubereitungen“ waren sowohl für CP als auch für IF die jeweils sechs Proben alle in der Analyse unbelastet.

Je nach Ort des Packvorgangs überwogen bei den beiden Substanzen CP und IF wiederum die unbelasteten Wischproben gegenüber den kontaminierten. Unter den hier insgesamt 40 Proben von Transportbehältnissen ergaben sich im Falle CP bei den 23 „außerhalb“ bepackten Behältern 18 negative (78 %) und fünf positive (22 %) Proben. Bei den 17 Fällen mit den im Zubereitungsraum selbst befüllten Kisten lagen vier (24 %) oberhalb der Nachweisgrenze und 13 (76 %) darunter. Betrachtete man die gleiche Konstellation für IF, so war hier sowohl von den 23 Proben aus Transportbehältern vom „Vorbereitungsraum“ als auch von den 17 Proben von Behältern aus dem „Zubereitungsraum“ nur jeweils eine positiv.

### 5.3.5 Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Verbrauchsmenge und Kontamination

Es sollte untersucht werden, ob in Abhängigkeit von der Zubereitungsmenge der Apotheken vermehrte Kontamination mit einer der untersuchten Substanzen auch gehäuft positive Wischproben mit den anderen Zytostatika nach sich zieht. Somit könnte festgestellt werden, ob Apotheken, in denen häufig mit Zytostatika umgegangen wird und täglich viele Zubereitungen hergestellt werden (Großverbraucher) oder in Apotheken mit geringeren Zubereitungszahlen (Kleinverbraucher) stärker mit den vier untersuchten Substanzen belastet sind. Wie im Methodenteil beschrieben, wurden für die nachfolgenden Analysen (Tab. 17-19) die Häufigkeiten positiver Proben pro Zytostatikum (anteilig in % an der Gesamtheit der für die jeweilige Substanz genommenen Proben) jeweils unter verschiedenen Gesichtspunkten miteinander in Zusammenhang gesetzt. Die Apotheken wurden anhand des Medians sowie des 25. und 75. Perzentils der Anzahl an Zytostatikazubereitungen (Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil, Cisplatin und Carboplatin) pro Jahr in Großverbraucher- und Kleinverbraucherapotheken eingeteilt.

Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ergaben sich die folgenden, in den Tabellen 17, 18 und 19 dargestellten Ergebnisse:

**Tabelle 17: Spearman-Korrelation der Anteile positiver Proben von CP, IF, 5-FU und PT untereinander**

<b>IF positive Proben (in %)</b>	r = 0,31* n = 48		
<b>5-FU positive Proben (in %)</b>	r = 0,41** n = 40	r = 0,09 n = 40	
<b>PT positive Proben (in %)</b>	r = 0,36** n = 47	r = 0,42** n = 47	r = 0,33* n = 40
	<b>CP positive Proben (in %)</b>	<b>IF positive Proben (in %)</b>	<b>5-FU positive Proben (in %)</b>

r= Korrelationskoeffizient, n= Fallzahl, \*= p<0,05, \*\*= p<0,01

Unter Einbeziehung aller Apotheken zeigt sich, dass die Häufigkeiten positiver Proben unterschiedlicher Zytostatika teilweise signifikant korreliert sind (Tab. 17). Um die

Ergebnisse in Abhängigkeit von der „Größe“ der Apotheke, d. h. von ihren Verbrauchszahlen zu differenzieren, wurden die Apotheken mit hohen und niedrigen Zubereitungszahlen getrennt betrachtet (Tab. 18).

**Tabelle 18: Korrelation der Anteile positiver Wischproben von CP, IF, 5-FU und PT untereinander bei Kleinverbraucher-Apotheken und Großverbraucher-Apotheken, unterteilt anhand von Median und 25/75.Perzentil**

Korrelation %pos.Proben	Einteilung nach Median 2348 Zub./Jahr		Einteilung nach Perzentilen 1706/4452 Zub./Jahr	
	≤Med.	>Med.	<25.Perz.	>75.Perz.
CP vs. 5-FU	0,58**	0,29	0,84***	0,33
5-FU vs. PT	0,56**	0,08	0,62*	0,11
PT vs. CP	0,33	0,37*	0,45	0,27
CP vs. IF	0,09	0,46**	-0,03	0,57*
IF vs. 5-FU	0,25	-0,06	0,1	-0,37
PT vs. IF	0,40*	0,42*	0,39	0,4

(r= Korrelationskoeffizient, \*= p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p< 0,001)

Betrachtet man die Apotheken anhand des Medians des jährlichen Verbrauchs (in Zubereitungen/Jahr) zeigen sich einzelne signifikante Zusammenhänge, etwas häufiger bei den Kleinverbrauchern als bei den Großverbrauchern. Wie in Tabelle 18 ersichtlich, ergibt sich bei den Kleinverbrauchern ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen den Kontaminationen mit CP und 5-FU, wenn man das 25. und das 75. Perzentil miteinander vergleicht.

Nur 62 % der öffentlichen Apotheken waren anhand ihrer Zubereitungszahlen den Kleinverbrauchern zuzuordnen (≤ Median) und nur 38 % der öffentlichen Apotheken lagen unter dem 25. Perzentil der Verbrauchszahlen. Die Korrelationen der positiven Proben der Zytostatika untereinander erbrachten für die Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken keine signifikanten Zusammenhänge (Tab. 19).

**Tabelle 19: Korrelation der Anteile positiver Proben (in %) der Zytostatika PT, 5-FU, CP und IF untereinander bei Klinikapotheken und öffentl. Apotheken (r= Korrelationskoeffizient, \*= p<0,05, ausgewertet wurden nur Apotheken mit mindestens drei Wischproben pro Substanz)**

Korrelation %pos.Proben	Klinikapotheken	öffentliche Apotheken
	CP vs. 5-FU	0,41*
5-FU vs. PT	0,14	0,59*
PT vs. CP	0,31*	0,57*
CP vs. IF	0,30*	0,43
IF vs. 5-FU	0,12	0,09
PT vs. IF	0,36*	0,51

Tabelle 20 zeigt vier Beispiele von Apotheken, die eine geringe Anzahl (Apotheke A und B) und eine große Anzahl (Apotheke C und D) von Zytostatikaapplikationen zubereiteten.

**Tabelle 20: Vergleich des Anteils positiver Proben (in %) von vier Apotheken mit großen und kleinen Verbrauchsmengen (Zubereitungen pro Jahr)**

	Zub./Jahr	pos. Proben insg. in %	pos. Proben PT in %	pos. Proben 5-FU in %	pos. Proben CP in %	pos. Proben IF in %
<b>Apotheke A</b>	1017	11,1	22,2	11,1	0	11,1
<b>Apotheke B</b>	1042	43,6	66,7	100	37,5	0
<b>Apotheke C</b>	10874	30,8	28,6	83,3	15,4	0
<b>Apotheke D</b>	11201	39,8	84,4	60	24,2	6,1

**PT: aus Cis- und Carboplatin**

Im Vergleich der Ergebnisse lässt sich erkennen, dass sowohl Kleinverbraucher-Apotheken als auch Großverbraucher-Apotheken unterschiedliche hohe Kontaminationsraten haben können. Anzumerken ist, dass in Apotheke C viele positive Wischproben nur sehr knapp oberhalb der Nachweisgrenze lagen, wohingegen die Wischproben der Apotheke B oft hoch kontaminiert waren.

## 6 Diskussion

Anlass zu dieser Arbeit gaben Studien, die zeigten, dass es trotz der eingesetzten Sicherheits- und Schutzmaßnahmen zu Flächenkontaminationen und innerer Belastung der Beschäftigten in der Zytostatikazubereitung und -anwendung kam.<sup>10,12,24,28,65</sup>

Durch Auswertung von Wischproben und von Fragebögen zu den Vorgehensweisen in der Zytostatikazubereitung sollte ein Überblick über die Kontaminationssituation und die Arbeitspraktiken in deutschen Apotheken geschaffen und eventuelle Zusammenhänge zwischen diesen analysiert werden.

### 6.1 Wischproben

An allen Probenahmeorten in den Apotheken ließen sich zum Teil deutliche Kontaminationen mit mindestens einer der untersuchten Substanzen nachweisen. 15 % der Wischproben auf Cyclophosphamid (CP), 7 % von Ifosfamid (IF), 50 % von Platin (PT) und 60 % von 5-Fluorouracil (5-FU) waren positiv. Vor allem Orte wie „Lager“ und „PactoSafe“ fielen bei allen untersuchten Substanzen als hoch belastet auf. Erwartungsgemäß fanden sich auch auf der Arbeitsfläche in der Werkbank viele positive Resultate, besonders für PT und 5-FU mit 78 % und 67 %, sowie 10% positive Proben für CP und 5% für IF. Während die Werte für 5-FU im Rahmen unserer Arbeit maximal 9325 pg/cm<sup>2</sup> erreichten, wurden in ersten Untersuchungen zum Umgebungsmonitoring in den Neunzigern Belastungen mit 5-FU zwischen 200 und 1.800 pg/cm<sup>2</sup> bzw. 10.000 und 62.000 pg/cm<sup>2</sup> gemessen.<sup>5,32</sup> Florida et al. wiesen an dieser Lokalisation noch höhere Konzentrationen (8900 - 1.300.000 pg/cm<sup>2</sup>) für 5-FU nach.<sup>26</sup> In Tumorzentren in Kanada und den USA wurden in der Werkbank ebenfalls deutliche Kontaminationen durch 5-FU (800 bis über 32.000 pg/cm<sup>2</sup>) sowie CP (1 - 2960 pg/cm<sup>2</sup>) und IF (20 - 600 pg/cm<sup>2</sup>) festgestellt, deren Maximalwerte unsere registrierten Höchstwerte um das zehnfache (CP) bzw. achtzigfache (IF) übersteigen.<sup>28</sup> Im Vergleich mit diesen Studien<sup>28,32</sup> weisen unsere Werte eine wesentlich geringere Kontamination der Arbeitsfläche unter dem LAF auf, ebenso wie die Resultate bei Hedmer et al und Wick et al.<sup>42,96</sup> Diese Ergebnisse beweisen einen hohen Arbeitsstandard in den von uns untersuchten Apotheken und lassen vermuten,

dass die Werkbänke in Bezug auf Verschleppung kein großes gesundheitliches Risiko darstellen.

Noch wichtiger erschien uns aber die Untersuchung auf Kontamination an anderen Stellen im Arbeitsumfeld der Beschäftigten außerhalb der Werkbank, wie z. B. auf Böden oder Flächen, auf denen keine oder kaum Kontamination vermutet wird und deshalb dort „sorglos“, d. h. ohne Handschuhe, hantiert wird. Die unwissentliche Verschleppung von Zytostatika stellt auch eine potentielle Gefährdung von Personen dar, die keinen direkten Kontakt mit dem Zytostatika haben.

Bemerkenswert ist, dass für alle vier Zytostatika sehr hohe Werte in Bereichen gefunden wurden, in denen noch gar keine Verarbeitung von Zytostatika stattgefunden hat (z. B. Lager, Ablage Vorbereitung). Andere Studien zeigten ebenfalls deutliche Belastungen dieser Bereiche durch 5-FU, CP, IF und PT – ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit.<sup>29,33</sup> Auch Floridia et al. berichteten von Kontamination im Lager, wobei die Ergebnisse ihrer Wischproben auf 5-FU von Lagerplätzen deutlich über unseren lagen. Bei sieben Proben wiesen sie Kontaminationen mit 5-FU zwischen 2.200 und 120.000 pg/cm<sup>2</sup> nach, nur eine Probe für 5-FU war negativ.<sup>26</sup> Zurückzuführen ist dies sicherlich vor allem auf eine äußere Kontamination der Zytostatikafaschen während der industriellen Produktion. Diverse Studien hierzu konnten bemerkenswert starke Belastungen an den Außenseiten von Vials nachweisen.<sup>35-41</sup> Aus diesem Grund wurden für die Produktionsbetriebe bereits neue „Schutzmaßnahmen“ entwickelt (z.B. wiederholtes Spülen der Vials, Schutzsysteme für fertige Ware).<sup>34,98</sup> Die hohen Kontaminationen auf der „Ablage Vorbereitung“ könnten ebenfalls durch eine Außenkontamination der Vials und durch Verschleppung aus den Lagerbereichen verursacht worden sein. Diese Ablagen dienen zur Bereitstellung von benötigtem Arbeitsmaterial (Zytostatikampullen etc.), eine Verarbeitung von Zytostatika findet hier noch nicht statt. Auch Zwischenfälle mit versehentlichem Verschütten bzw. mit Bruch der Zytostatikafaschen oder unsachgemäßer Umgang können hohe Konzentrationen an der „Unfallstelle“ verursachen, daher wurden bekannte „Unfallstellen“ zu Beginn dieser Arbeit von der Bewertung ausgeschlossen. Allerdings muss in Betracht gezogen werden, dass Zwischenfälle eventuell nicht gemeldet wurden oder die Information darüber durch Personalwechsel verloren gegangen ist. Umso wichtiger ist der Personenschutz durch konsequentes Tragen von Handschuhen bei jeglichem Umgang mit Zytostatika.

Bevor die Vorratsgefäße in die Werkbank eingereicht werden, werden sie meist in unmittelbarer Nähe desinfiziert. Dabei kann es zum Abtropfen der Desinfektionslösung auf den Boden oder Arbeitsflächen kommen und eventuell außen an der Flasche haftendes Zytostatikum tropft dabei mit der Desinfektionslösung ab. Um Verschleppungswege auf

Böden innerhalb der Apotheke zu verfolgen, wurden in der vorliegenden Arbeit die untersuchten Bodenflächen in drei Bereiche aufgeteilt (Boden vor Werkbank, Boden Raummitte, Boden außerhalb). Auf dem Boden vor der Werkbank wurden substanzabhängig zwischen 12 % (IF) und 71 % (5-FU) der Wischproben positive Ergebnisse nachgewiesen. In der Raummitte im Zubereitungsraum waren von den untersuchten Bodenproben substanzabhängig noch 7 % bis 58 % positiv. Im Vergleich der Mediane der Bodenflächen scheint es hier zu einer Verschleppung im gesamten Zubereitungsraum zu kommen. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung wurden in einigen internationalen Studien nur gezielt Bodenflächen im Zubereitungsraum, z. B. vor der Werkbank, untersucht und vergleichsweise höhere Kontaminationen für 5-FU (12.000-1.461.000 pg/cm<sup>2</sup> für 5-FU)<sup>26,27</sup> und für CP und IF (500-23.000 pg/cm<sup>2</sup> für CP und 20-156.000 pg/cm<sup>2</sup> für IF)<sup>24</sup> gefunden. Die niedrigeren Konzentrationen in den Apotheken unserer Untersuchung deuten auf einen vergleichsweise sicheren und umsichtigen Umgang des Apothekenpersonals mit Zytostatika hin. Connor et al. unterschieden zwischen Bodenflächen „vor der Werkbank“ und „in der Raummitte“ und fanden ebenfalls hohe Kontaminationsraten von 44 % für 5-FU und jeweils 100 % für CP und IF mit hohen Konzentrationen vor der Werkbank (5-FU: 1.111 - 13.140 pg/cm<sup>2</sup>, CP: 50 - 3160 pg/cm<sup>2</sup>, IF: 30 - 3700 pg/cm<sup>2</sup>) und in der Raummitte (Maxima von IF 4440 pg/cm<sup>2</sup>, von CP 2360 pg/cm<sup>2</sup> und von 5-FU 40.800 pg/cm<sup>2</sup>), die die Werte unserer Messungen oft um einiges übersteigen.<sup>28</sup> Aktuellere Studien<sup>29,33,42,94</sup> weisen niedrigere, mit unseren Werten vergleichbare Kontaminationen für PT, CP und IF auf Bodenflächen im Zubereitungsraum und außerhalb nach, die dennoch nicht zu vernachlässigen sind, da sie auf Verschleppung innerhalb und außerhalb des Zubereitungsraums hinweisen.

Nach der Zubereitung kann es durch kontaminierte Handschuhe zu einer Belastung auf Arbeitsflächen wie der „Ablage Nachbereitung“ und den „Einschweißplatz“ kommen. An letzterem fanden sich noch bemerkenswert viele positive Proben (58 % der PT-Proben und 46 % der 5-FU-Proben sowie 14 % der CP- und 3 % der IF-Proben). Durch die Kontamination solcher Flächen, auf denen fertige Zubereitungen abgestellt oder weiter „verarbeitet“ (z. B. etikettiert und verschweißt) werden, besteht ebenfalls die Gefahr einer weiteren Verschleppung in Bereiche außerhalb des Zubereitungsraums. Viele positive Proben in Bereichen der Materialschleuse und des Büros bestärken diese Vermutung. Es ist anzunehmen, dass über kontaminierte Transportkisten (z. B. 59 % kontaminierte 5-FU-Proben und 40 % PT-Proben) die Kontaminationen auf die Stationen oder Tageskliniken und Praxen getragen werden. Dies zeigt, dass die Möglichkeit einer Kontamination nicht

auf den Zubereitungsbereich beschränkt bleibt, sondern alle Räume innerhalb der Apotheke und darüber hinaus bis in die Anwendungsbereiche betroffen sein können.

Ein großes Problem scheint auch die Entsorgung von Zytostatikaabfällen im Rahmen der Zubereitung zu sein. Die häufigen und teils hohen Kontamination der PactoSafes bzw. Abfallbehälter lässt sich eventuell durch eine unsachgemäße Entsorgung von kontaminiertem Zytostatikaabfall erklären (z. B. Spritzgefahr bei Einwerfen). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Studie von Funck et al., die vergleichbare Kontaminationszahlen aufweist.<sup>29</sup> Auch wurde beobachtet, dass angebrochene Vials auf dem Rand des PactoSafes abgestellt wurden. Um dies zukünftig zu vermeiden, ist der Randbereich bei einem Hersteller jetzt angeschrägt worden. Auch wurde in einigen Apotheken dazu übergegangen, die Abfälle noch in der Werkbank in Tüten zu verpacken und anschließend zu entsorgen.<sup>29</sup>

Die öffentlichen Apotheken wiesen insgesamt keinen bedeutend höheren Anteil an positiven Wischproben auf als die Klinikapotheken, so dass man hier nicht von einer generell schlechteren Kontaminationssituation ausgehen kann. Die Annahme, dass fehlende Routine in öffentlichen Apotheken möglicherweise zu „unsauberen“ Arbeiten führen könne, wird somit nicht bestätigt.

Insgesamt konnte durch die große Anzahl an Wischproben für vier wichtige Zytostatika an zwölf Wischorten ein breit gefächertes Überblick über die Kontaminationssituation sowie Kontaminationsquellen und -pfade erhalten werden. Für CP und IF waren (im Gegensatz zu 5-FU und PT) häufig keine Kontaminationen nachweisbar. Wenn Belastungen mit CP und IF nachweisbar waren, dann waren diese oft hoch. Wie im Ergebnisteil bereits erwähnt, ist dies vermutlich durch die Analysemethode zu erklären und es muss von einer deutlich höheren Kontaminationsrate für CP und IF ausgegangen werden. Die „Positiv“-Schwelle für PT wurde in dieser Arbeit relativ hoch gesetzt (0,55 pg/cm<sup>2</sup>), so dass eventuell von einer höheren Kontaminationsrate durch platinhaltige Zytostatika ausgegangen werden kann.

Die Wischprobenahme wurde in den meisten Fällen von Mitarbeitern der Apotheken vor Ort selbst durchgeführt. Dadurch könnten die Ergebnisse beeinflusst worden sein. So könnte bei der Probenahme nicht genug Druck beim Wischen ausgeübt worden sein. Andererseits scheint durch die große Anzahl der Wischproben und die bei allen Substanzen relativ gleichartige Belastung der Wischorte die Untersuchung repräsentativ zu sein.

Zudem kann man davon ausgehen, dass der Anleitung der Wischprobennahme gut gefolgt wurde und die Wischproben extern gewissenhaft und anleitungsgenau genommen wurden, da eine hohe Motivation bezüglich des Umgebungsmonitorings bestand (Eigenschutz, Verbesserung des Arbeiterschutzes, keine Stigmatisierung einzelner Mitarbeiter, freiwillige Teilnahme). Im Vergleich mit anderen Studien ist zu bedenken, dass zum Teil erhebliche methodische Unterschiede (in Probennahme und Analyse) bestehen und/oder die gewählten Probenahmeorte oft sehr unterschiedlich waren.<sup>4,23</sup> Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich vor allem PT (unter Berücksichtigung der Hintergrundsbelastung) und 5-FU aufgrund ihrer sensitiveren Nachweisgrenzen als Markersubstanzen und natürlich auch wegen ihres häufigen Einsatzes zur Bestimmung von Arbeitsplatzkontamination eignen und am eindrucklichsten den „Ist-Zustand“ in deutschen Apotheken verdeutlichen.

## 6.2 Fragebögen

In nur 67 % der untersuchten Apotheken trugen die Apothekenmitarbeiter beim Auspacken der angelieferten Zytostatikavials Handschuhe, in Klinikapotheken sogar nur 59 %. In dem Bewusstsein, dass die Außenseite von Vials aus der industriellen Produktion mit Zytostatika behaftet sein können<sup>35-42</sup> und die dermale Aufnahme ein bedeutender Inkorporationsweg bei Kontakt mit Zytostatika ist,<sup>20</sup> muss den Mitarbeitern der Apotheken noch deutlicher vor Augen geführt werden, wie wichtig das Tragen von Handschuhen als Personenschutz bei jeglichem Umgang mit Zytostatika ist.

Erfreulicherweise arbeiteten die öffentlichen Apotheken trotz weniger Personal insgesamt fast zum gleichen Prozentsatz (85 % im Vergleich zu 87 % der Klinikapotheken) mit Zureichern an der Werkbank, was den Zubereitungsprozess von Zytostatikaapplikationen deutlich erleichtert und Verwirbelungen des Luftstroms im LAF-Betrieb vermindert. (Verbesserung des Produkt- und Personenschutzes). Die Ausstattung mit LAF-betriebenen Werkbänken in 50 Apotheken (und Isolatoren in zwei Apotheken) spiegelt den hohen Standard der untersuchten Apotheken wider.

Raumbedingt werden – gerade in kleinen Kliniken und in öffentlichen Apotheken – die Ablagen manchmal nicht nur für einen Arbeitsschritt, sondern für mehrere Tätigkeiten genutzt, so dass die Beantwortung der Fragen zu den Ablagen fürs Auspacken und Einreichen den Mitarbeitern offensichtlich Schwierigkeiten bereitete. Die „Ablage Vorbereitung“ wurde daher bei der Untersuchung von Zusammenhängen jeweils unter

beiden Aspekten beleuchtet. Es gab Überschneidungen und nicht eindeutige Zuordnungen in der Nutzung der Ablagen, die auch durch Hinzuziehen der Raumskizzen und per telefonische Nachfrage nicht gänzlich zu klären waren. Dies könnte auf die Auswertung der Zusammenhänge eingewirkt haben. Möglicherweise begründet sich die Tatsache, dass die öffentlichen Apotheken in unserer Untersuchung ihre Ablagen häufiger mit Unterlagen schützen als die Kliniken, auf die eventuelle durch Platzmangel bedingte Mehrfachnutzung dieser Stellen. Die Definition des Begriffs „Primärverpackung“ bei der Frage nach Nutzung von Schutzunterlagen, brachte offensichtlich Verständnisprobleme seitens des Apothekenpersonals mit sich. Hierdurch könnten sich eventuell Fehlerquellen für die Auswertung aufgetan haben. Auch wenn die offene Fragestellung gelegentlich die Auswertung der Antworten erschwerte, ermöglichte sie eine große Bandbreite an Antworten und somit einen breit gefächerten Einblick in die Arbeitsvorgänge am Zytostatikaarbeitsplatz.

Wenn auch nur wenige Apotheken (sieben der 52) angaben, dass die Mitarbeiter der Transportdienste oder Stationen nicht ordnungsgemäß in den Umgang und Transport mit Zytostatika eingewiesen waren, ist selbst dies eine alarmierende Zahl. Denn nur wenn alle Personen, die Kontakt mit Zytostatika haben, ordnungsgemäßen Umgang damit betreiben, können Kontaminationen und Expositionen vermieden werden.

Ein gravierender Unterschied in den Arbeitsweisen von Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken – innerhalb der allgemeinen gesetzlichen Richtlinien – ließ sich nicht nachweisen.

Bei der Datenerhebung mittels der schriftlichen Befragung stellt sich generell das Problem, dass ein Mitarbeiter stellvertretend für alle anderen antwortet, aber ebenso auch Rücksprache nehmen und somit durch Dritte in seiner Aussage beeinflusst werden konnte. Da die Fragebogen vor Ort beantwortet wurden, war die Befragungssituation kaum kontrollierbar, allerdings können auch keine Einflüsse mit Suggestivwirkung seitens des Fragenden die Angaben verfälschen. Von Vorteil waren die kostengünstige Durchführung und der geringe Personalaufwand.

Ein vergleichbarer Fragebogen zu konkreten Arbeitsweisen wie in der vorliegenden Untersuchung wurde bisher in keiner anderen Studie vorgestellt oder beschrieben, so dass wir keine anderen Daten zum Vergleich einbeziehen konnten. Es hat sich jedoch gezeigt, dass man aus den untersuchten Fragestellungen mittels offener Fragen und Antworten keine allgemeingültigen Aussagen ableiten kann. Jede Apotheke scheint außerdem ein individuelles Arbeitsmuster zu haben. Die Menge an Einzelfaktoren lässt sich

offensichtlich kaum in einen Fragebogen fassen, zumindest nicht mit offenen Fragen. Möglicherweise könnten geschlossen gestellte Fragen Problembereiche konkreter abfragen und für die gezielte Problembehandlung von Vorteil sein. Dennoch ließen sich einige Unterschiede in den Vorgehensweisen herausarbeiten (z. B. Tragen von Handschuhen, Schutz der Ablagen, Desinfektion, Verpackung). Es konnte ein breit gefächertes Überblick über die momentanen Arbeitsmuster in Klinik- und öffentlichen Apotheken geschaffen werden.

### **6.3 Zusammenhänge zwischen Arbeitsweisen (Fragebögen) und Kontamination (Wischproben-Ergebnisse)**

Des Öfteren wurden in den bisher veröffentlichten Studien begleitend zum biologischen Monitoring oder Umgebungsmonitoring einzelne Daten zu Lebensgewohnheiten (z. B. Rauchen) sowie zur Analyse des Arbeitsplatzes und Mitarbeiterschutzes (z. B. Betreiberart von Sicherheitswerkbänken, Material und Anzahl der Handschuhe) erhoben. In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Arbeitsweisen des Apothekenpersonals direkt in Zusammenhang gesetzt mit Wischprobenergebnissen aus einem Umgebungsmonitoring und mögliche Einflussfaktoren von Arbeitsmustern auf Zytostatikakontamination am Arbeitsplatz der Apotheken erforscht. Eine vergleichbare Untersuchung dieser Art ist in der bisher veröffentlichten Literatur nicht bekannt. Die Ergebnisse können Hinweise auf Kontaminationsquellen und Verschleppungspfade liefern, deren Ursachen in bestimmten Arbeitsabläufen im Umgang mit Zytostatika zu finden sind. Im Falle eindeutiger Erkenntnisse könnten Empfehlungen zur Optimierung des Mitarbeiterschutzes abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen Arbeitsweise und Kontamination waren für die vier Zytostatika nicht immer einheitlich und ließen nur einzelne Parallelen erkennen. Als Ursachen kommen sowohl die bereits diskutierten unterschiedlich sensitiven Nachweisverfahren als auch die offene Fragestellung der Fragebögen in Betracht. Auch hat sich gezeigt, dass die Arbeitsweisen dermaßen vielfältig sind und die Unterschiede in feinen Details der Handhabung in den einzelnen Apotheken oft so variabel sind, dass sie – vermutlich auch bei einer weit größeren Anzahl von Apotheken – in einem (offenen) Fragebogen kaum ausreichend erfasst werden können.

Ein Einfluss durch das Verwenden einer Schutzunterlage auf den Flächen, auf denen die Vials ausgepackt und vor dem Einreichen bereitgestellt werden, scheint entgegen einer plausiblen Annahme nicht verifizierbar zu sein. Bei 5-FU scheint das Verwenden einer Schutzunterlage sogar zu einer vermehrten Kontamination auf der Ablage darunter zu führen (82 % kontaminierte Proben). Ob dieses Ergebnis an unklar definierten Angaben zu den Ablagen (z. B. bei Mehrfachnutzung) auf dem Fragebogen liegt oder ob diese Ablagen weniger gereinigt werden, da man sich durch die Schutzunterlagen in Sicherheit wiegt, kann man hieraus nicht ableiten. Hingegen zeigten sich auf der „Ablage Nachbereitung“ in mehr Fällen Kontaminationen mit PT (55 %) wenn keine Unterlage verwendet wurde als in den sieben Fällen mit Unterlage (14%). Bei 5-FU hingegen hielten sich die Ergebnisse für beide Vorgehensweisen die Waage mit 53 % bzw. 60 % kontaminierter Proben bei einer Fallzahl von 19 bzw. fünf. Kleine Fallzahlen limitierten hierbei die Aussagekraft.

Deutlicher zeigte sich, dass Sprühdesinfektion offensichtlich zu vermehrter Kontamination des Bodens vor der Werkbank führte. Dies war sowohl für PT (69 %) als auch für 5-FU (67 %) nachzuweisen. Die Ursache ist hier mit großer Wahrscheinlichkeit im Abtropfen der Desinfektionslösung von außen kontaminierten Vials zu suchen. Allerdings waren in Fällen aus Apotheken, die Wischdesinfektion der Vials vor dem Einreichen betrieben, bei 5-FU auch hierbei 76 % der Wischproben positiv, bei PT hingegen nur 27 %. Auf den Böden in der Raummitte scheint die Sprühdesinfektion eine stärkere Verschleppung z.B. durch Schuhsohlen zu begünstigen. Hier waren für 5-FU und PT bei „Wischdesinfektion“ (prozentual) weniger positive Proben zu verzeichnen als bei „Sprühdesinfektion“. Vermutlich wieder bedingt durch die Nachweisgrenzen lag im Gegensatz dazu bei CP und IF das Verhältnis andersherum. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass in Apotheken, in denen Sprühdesinfektion der Vials stattfindet, vermehrt Kontamination durch das Abtropfen auf den Boden zu erwarten ist (wie sich das bei 5-FU am klarsten darstellt). Eindeutiger ist das Ergebnis für die Arbeitsfläche in der LAF-Werkbank, wo sich für PT in allen Apotheken mit „Sprühdesinfektion“ ausschließlich kontaminierte Wischproben ergaben. Auch bei 5-FU zeigte sich vermehrt Kontamination durch Sprühdesinfektion. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da in der Werkbank schließlich mit angestochenen Zytostatikaampullen hantiert wird, so dass man hier auch unabhängig von der Desinfektionsart mit einer Zytostatikabelastung rechnen muss. Von kontaminierten Flächen aus besteht die Gefahr der Verschleppung aus dem Zytostatikazubereitungsbereich in andere Räumlichkeiten und an Orte außerhalb des Apothekenbereichs (z. B. auf Stationen) über Transportbehälter. Diese sind bisher nur in wenigen Studien als

Kontaminationsträger überprüft worden.<sup>29,33</sup> Dabei scheint gemäß der vorliegenden Untersuchung das Befüllen der Transportkisten mit den Zytostatikaapplikationen häufiger zu einer Kontamination der Transportkisten mit 5-FU und PT zu führen, wenn dies im Zubereitungsraum selbst geschieht und nicht in einem abgetrennten Raum. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf eine Mehrfachnutzung der entsprechenden Ablagen und das Abstellen kontaminierten Arbeitsmaterials oder Zytostatikaapplikationen, bedingt durch die Nähe der Werkbank.

Die Auswertung der Einflussgröße „Verbrauchsmenge“ zeigte wenig signifikante Zusammenhänge mit Zytostatikakontamination. Offensichtlich ist weder dort besonders viel Kontamination zu erwarten, wo viele Zubereitungen stattfinden (Großverbraucher), noch dort, wo wenig Routine herrscht (Kleinverbraucher). Es lässt sich kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit der Kontamination erkennen. Auch ein erhöhter Anteil positiver Wischproben (in %) mit einem Zytostatikum korreliert nicht zwangsläufig signifikant mit Kontaminationen mit den anderen Zytostatika. Natürlich muss man auch hier wieder den möglichen Einfluss der unterschiedlichen Nachweisgrenzen für CP, IF, 5-FU und PT berücksichtigen. Vergleicht man beispielhaft einzelne Apotheken mit hohen und geringen Verbrauchszahlen, bestätigt sich, dass Kontamination am Arbeitsplatz von der Verbrauchsmenge weitgehend unabhängig zu sein scheint. Auch Schmaus et al. zeigen, dass große Zubereitungsmengen nicht zwingend einhergehen mit vermehrter Kontamination.<sup>33</sup> Bei der Untersuchung von Handschuhen in einer anderen Studie zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Kontamination mit 5-FU auf den Handschuhen und der Menge der zubereiteten 5-FU-Applikationen.<sup>5</sup> Ebenso wenig kann anhand dieser Untersuchung den öffentlichen Apotheken oder den Klinikapotheken eine pauschal erhöhte Kontaminationsneigung mit allen vier Zytostatika zugeschrieben werden. Insgesamt zeigt sich, dass ausschlaggebend für die Minimierung der Kontamination weniger die Anzahl der Zubereitungen als vielmehr der korrekte Umgang mit den zytostatischen Medikamenten zu sein scheint. Dieser ist offensichtlich unabhängig von den Verbrauchszahlen und der Art der jeweiligen Apotheke.

Die Verknüpfung von Arbeitsweisen und der Kontamination am Zytostatikaarbeitsplatz zielte darauf, plausible Zusammenhänge zu finden, so dass man Empfehlungen zur Optimierung ableiten könnte. Bei dieser Untersuchung kommt man zu dem Schluss, dass einzelne Zusammenhänge zu vermuten sind (wie Sprühkontamination und Belastung der Ablagen und Böden durch Abtropfen), die Kontaminationen aber offensichtlich sehr

individuell und heterogen sind und von der Komplexität und Variabilität der unterschiedlichen Arbeitsweisen abhängen. Diese sind von Apotheke zu Apotheke im Detail sehr verschieden, auch wenn im Großen und Ganzen die vorgegebenen Richtlinien und Sicherheitsvorkehrungen eingehalten werden. Offensichtlich machen die Details in den Arbeitsweisen diese große Variationsbreite aus. Diese Komplexität in den „kleinen Dingen“ scheint die Vergleichbarkeit erheblich zu erschweren. Oft können unterschiedliche Arbeitsweisen die Ergebnisse der Wischproben nicht ausreichend erklären. Es scheinen zu viele Einflussfaktoren zu existieren, die sich in einem Fragebogen nicht ausreichend erfassen lassen.

Gesichert ist durch diese Arbeit, dass Kontaminationen überall in den Apotheken auftreten können, nicht nur da, wo direkter Umgang mit den Zytostatika herrscht. Dies ist weitgehend unabhängig davon, ob die Apotheke einer Klinik angeschlossen ist oder nicht oder wie hoch die Verbrauchszahlen sind. Vielmehr scheinen interindividuelle Arbeitsweisen Einfluss auf die Kontamination zu nehmen. Es zeigt sich aber auch, dass es durchaus möglich ist, „sauber“ zu arbeiten, denn in vielen Apotheken wurden nur geringe Kontaminationen gefunden, die sich allerdings keinen konkreten Arbeitsweisen zuordnen ließen.

Als wichtigstes Ergebnis dieser Arbeit ist festzuhalten, dass keine allgemeingültigen Aussagen zur Verbesserung der Kontaminationssituation gemacht werden können, da sich die Handhabung in den einzelnen Apotheken – innerhalb der allgemeinen Richtlinien – offenbar sehr unterschiedlich gestaltet. In Anbetracht der Resultate ist es von größter Wichtigkeit, sich überall und konsequent vor allem durch Handschuhe vor möglicher Zytostatikaexposition zu schützen, da Kontamination überall in der Apotheke auftreten kann, auch dort, wo sie nicht vermutet wird. Die Arbeitsweisen in einigen der untersuchten Apotheken sollten überdacht und gezielt verbessert werden. Gerade weil derzeit keine sicheren Grenzwerte für Zytostatika festgelegt werden können, ist die Expositionsprophylaxe unabdingbar. Durch Ergebnisse diverser Studien wurden mittlerweile Verbesserungen im Mitarbeiterschutz (wie z. B. geschlossene Systeme) initiiert und teilweise bereits verwirklicht.<sup>96</sup>

Die Indikationen für Zytostatika werden weiter zunehmen und in neue Therapiebereiche vordringen. Das Spektrum der für die Chemotherapie zur Verfügung stehenden Substanzen wird sich fortlaufend erweitern und verändern. Hinsichtlich solcher Veränderungen und

Neuerungen auf dem Medikamentenmarkt sowie bei den technischen Hilfsmitteln ergibt sich die Notwendigkeit, den Arbeiterschutz fortlaufend zu überprüfen.

Wischproben zur Abschätzung der Kontamination sind daher weiterhin notwendig. Sie dienen als Grundlage der Expositionsprophylaxe, welche einer der wichtigsten Maßnahmen für den Arbeiterschutz ist. Jede Apotheke sollte anhand des Umgebungsmonitorings ihren Arbeitsplatz überprüfen und ihre eigenen spezifischen Schwachstellen aufdecken. Damit können Probleme bei der bisherigen Arbeitsweise verbessert und Kontaminationsursachen im Arbeitsablauf und Umgang mit Zytostatika gezielt ausgeschaltet werden. Der Erfolg von Änderungen kann durch Wiederholungsmessungen überprüft und dokumentiert werden. In Anbetracht der stetigen Weiterentwicklung medizinischer Möglichkeiten könnte künftig auch die Einbeziehung weiterer Substanzen notwendig werden. Alle Personen, die über die Zubereitung und Anwendung hinaus in irgendeiner Weise Umgang mit zytostatischen Substanzen haben, wie z. B. Reinigungspersonal und Transportdienste, sollten ebenfalls mit dem Gefahrstoff Zytostatikum vertraut gemacht werden und durch regelmäßige Schulungen überprüft und in ihrem Wissen gesichert werden. Nur so kann ein besserer Schutz für alle betroffenen Mitarbeiter der Gesundheitsversorgung gewährleistet werden.

## 7 Zusammenfassung

Die Zytostatika Cyclophosphamid (CP), Ifosfamid (IF), 5-Fluorouracil(5-FU) und Platin (PT) werden bei der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt, wobei sie aus pharmakologischen Gründen und wegen ihrer geringen therapeutischen Breite für die Patienten individuell vor der Applikation dosiert und zubereitet werden müssen. Da Zytostatika nicht selektiv Wachstum und Teilung der Tumorzellen, sondern auch gesundes schnell proliferierendes Gewebe beeinflussen, sind diese Wirkstoffe auch Gefahrstoffe, insbesondere für Personen, die beruflich mit ihnen in Kontakt kommen. Durch Wischproben wurden Kontaminationen mit den oben genannten Zytostatika in 52 Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken aufgezeigt. Analysiert wurden sie mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie für CP, IF und 5-FU und mittels Voltammetrie für PT. Für die Probenahme wurden zwölf verschiedene, für den Zubereitungsprozess repräsentative Orte ausgewählt, wie z. B. Lager, Arbeitsflächen, Böden, Verpackungsplätze und Büroräume. Insgesamt wurde bei 15 % der CP-Proben, 7 % der IF-Proben, 50 % der PT-Proben und 60 % der 5-FU-Proben eine Belastung gemessen. An allen zwölf Probenahmeorten ließen sich Kontaminationen nachweisen. Selbst an Orten, an denen noch keine direkte Zytostatikaverarbeitung stattfand (Lager, Ablage zur Vorbereitung), wurden teils hohe Kontaminationen mit allen vier Zytostatika festgestellt. Dies bestätigt, dass die Apotheken mit bereits kontaminierten Flaschen von den Firmen beliefert werden. Hohe Zytostatikakontaminationen der Oberflächen von Abfallbehältern deuten auf Probleme bei der Entsorgung von kontaminierten Materialien hin. In den übrigen Bereichen konnten ebenfalls Belastungen mit Zytostatika nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass die Zytostatika durch den gesamten Arbeitsprozess verschleppt werden können und Kontaminationen in allen Bereichen der Apotheken – auch außerhalb der Zubereitungsräume – auftreten können. Zwischen Klinikapotheken und öffentlichen Apotheken stellten sich hinsichtlich der Menge positiver Wischproben keine gravierenden Unterschiede dar. Die Wischproben auf CP und IF waren häufig negativ, was sich durch die weniger sensitiven Nachweisverfahren erklären lässt. Es konnte gezeigt werden, dass sich vor allem Zytostatika mit empfindlichen Nachweisverfahren, wie PT und 5-FU, als „Kontaminationsmarker“ eignen.

Um die Arbeitspraktiken und die Unterschiede in Arbeitsplatzbedingungen und Vorgehensweisen in deutschen Apotheken zu evaluieren, wurden per Fragebogen erhobene

Informationen zu Arbeitsbedingungen und -vorgängen vor, während und nach der Zubereitung von Zytostatika analysiert: Umgang mit angelieferten Vials, Vorbereitung, technische Ausstattung des Arbeitsplatzes, Lagerung, Desinfektion, Entsorgung des Zytostatikaabfalls, Verpackung der fertigen Zubereitungen. Außerdem wurden die jährlich verarbeiteten Zytostatikamengen von Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil sowie Cis- und Carboplatin erfasst. Es zeigte sich, dass die Vorgehensweisen auch unter Einhaltung der gesetzlichen Richtlinien von Apotheke zu Apotheke variierten, was die Auswertung des offen gehaltenen Fragebogens schwierig machte.

Schutzmaßnahmen wurden in den verschiedenen Apotheken unterschiedlich gehandhabt. Für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Arbeitsweisen und Kontamination wurden die Wischproben-Ergebnisse (Anteile positiver und negativer Proben) und die Fragebogen-Antworten (eingeteilt in zwei bis drei Kategorien) in Verbindung gesetzt und Zusammenhänge untersucht. Es ließen sich für einzelne Arbeitsweisen Zusammenhänge mit Kontaminationen bestimmter Flächen aufzeigen: Sprühdesinfektion führt durch abtropfende Desinfektionslösung offensichtlich häufiger als Wischdesinfektion zu Kontamination benachbarter Flächen und Böden. Andere Zusammenhänge ließen sich nicht eindeutig verifizieren. Die Kontaminationshäufigkeit der Substanzen untereinander korrelierte nur teilweise mit der Anzahl an Zubereitungen (Groß- und Kleinverbraucher-Apotheken). Die Kontamination scheint weitgehend unabhängig von den Verbrauchszahlen der Apotheken zu sein.

Als wichtigstes Ergebnis dieser Arbeit ist festzuhalten, dass allgemeingültige Aussagen über Zusammenhänge von Arbeitsweisen und Kontamination nur schwer möglich sind. Offenbar ist die Handhabung in jeder Apotheke so verschieden, dass es schwierig ist, generelle Verbesserungsvorschläge hinsichtlich der Arbeitsweisen zu geben. Vielmehr zeigt sich, dass jede Apotheke für sich selbst anhand der Kontaminationsergebnisse ihre Schwachstellen im Arbeitsablauf aufdecken und eliminieren muss, um die potentielle gesundheitliche Gefährdung durch Zytostatika zu minimieren. Die Arbeitsweisen in Apotheken mit erhöhten Kontaminationen sollten neu überdacht und gezielte Verbesserungen des Arbeitsablaufs vorgenommen werden.

Die Untersuchung von Arbeitsplätzen auf Zytostatikakontamination dient als Grundlage für die Expositionsprophylaxe im Rahmen des Mitarbeiterschutzes. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind selbstverständlich nur ein Ausschnitt der tatsächlichen Situation. Sie zeigen

aber, dass ein Umgebungsmonitoring mittels Wischproben zum Standard werden und alle Apotheken, die Zytostatika zubereiten, einschließen sollte.

## 8 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006
- <sup>2</sup> Riede, U.-N., Schaefer, H.-E. Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1995
- <sup>3</sup> Karow, T., Lang-Roth, R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Selbstverlag, Pulheim: 2006
- <sup>4</sup> Ziegler E, Mason H J, Baxter P J. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup Environ Med* 2002;59:608-612
- <sup>5</sup> Sessink, P. J. M., Boer, K. A., Scheefhals, A. P. H., Anzion, R. B. M., Bos, R. P. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:105-112
- <sup>6</sup> Nies, E., Roller, M. Wie hoch ist das Krebsrisiko bei beruflichem Umgang mit Zytostatika? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2001;36:41-45
- <sup>7</sup> Sorsa, M., Hemminiki, K., Vainio, H. Occupational exposure to anticancer drugs potential and real hazards. *Mutat Res* 1985;154:135-149
- <sup>8</sup> Sorsa, M., Anderson, D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res* 1996;355:253-261
- <sup>9</sup> Turci, R., Sottani, C., Spagnoli, G., Minoia, C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B* 2003;789:169-209
- <sup>10</sup> Pethran, A., Schierl R., Hauff, K., Grimm, C.-H., Boos, K.-S., Nowak, D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:5-10
- <sup>11</sup> Ensslin, A., Pethran, A., Schierl, R., Fruhmann, G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65:339-342
- <sup>12</sup> Ensslin, A. S., Huber, R., Pethran, A., Römmelt, H., Schierl, R., Kulka, U., Fruhmann, G. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetic studies. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:205-208
- <sup>13</sup> Ensslin, A. S., Stoll, Y., Pethran, A., Pfaller, A., Römmelt, H., Fruhmann, G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital

- personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994;51:229-233
- <sup>14</sup> Sessink, P. J. M., Wittenhorst, B. C. J., Anzion, R. B. M., Bos, R. P. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health* 1997;52:240-244
- <sup>15</sup> Nygren, O., Lundgren, C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:209-214
- <sup>16</sup> Evelo, C. T. A., Bos, R. P., Peter, J. G. P., Henderson, P. T. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;58:151-155
- <sup>17</sup> Schreiber, C., Radon, K., Pethran, A., Schierl, R., Hauff, K., Grimm, C.-H., Boos, K.-S., Nowak, D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:11-16
- <sup>18</sup> Sessink, P. J. M., Van de Kerkhof, M. C. A., Anzion, R. B. M., Noordhoek, J., Bos, R. P. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994;49:165-169
- <sup>19</sup> Fransman, W., Vermeulen, R., Kromhout, H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg* 2004;48:237-244
- <sup>20</sup> Fransman, W., Vermeulen, R., Kromhout, H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:403-412
- <sup>21</sup> Hirst, M., Mills, D. G., Tse, S., Levin L., White, D. F. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1984;1:186-188
- <sup>22</sup> Kromhout, H., Hoek, F., Uitterhoeve, R., Huijbers, R., Overmars, R. F., Anzion, R., Vermeulen, R. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model for the results of three workplace surveys. *Am Occup Hyg* 2000;44:551-560
- <sup>23</sup> McDevitt, J. J., Lees, P. S. J., McDiarmid, M. A. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med* 1993;35:57-60
- <sup>24</sup> Minoia, C., Turci, R., Sottani, C., Schiavi, A., Perbellini, L., Angeleri, S., Draicchio, F., Apostoli, P. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel

- occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998;12:1485-1493
- <sup>25</sup> Paul, H., Baumann, L., Artelt, S., Kock, H. Umgebungskontrolle auf Kontamination mit Zytostatika, Nachweis von Platin auf Oberflächen in Räumlichkeiten mit zentraler Zytostatikaherstellung. *Krankenhauspharmazie* 1998;19:181-186
- <sup>26</sup> Floridia, L., Pietropaolo, A. M., Tavazzani, M., Rubino, F. M., Colombi, A. Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high-performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. *J Chromatogr B* 1999;724:325-334
- <sup>27</sup> Micoli, G., Turci, R., Arpellini, M., Minoia, C. Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B* 2001;750:25-32
- <sup>28</sup> Connor, T. H., Anderson, R. W., Sessink, P. J. M., Broadfield, L., Power, L. A. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:1427-1432
- <sup>29</sup> Funck S, Schierl R. Sicherheit bei der Zytostatikaherstellung. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2004;144:1089-1094
- <sup>30</sup> Pethran, A., Schierl, R., Schmaus, G. Wischproben an Arbeitsplätzen mit Zytostatika-Exposition. *Krankenhauspharmazie* 2001;22:11-15
- <sup>31</sup> Scherrer, M., Daschner, F., Strehl, E., van Gemmern, R. Zytostatika: Umgang und Entsorgung. *Krankenhauspharmazie* 1997;18:176-178
- <sup>32</sup> Sessink, P. J. M., Anzion, R. B., Van den Broek, P. H. H., Bos, R. P. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Week Sci* 1992;14:16-22
- <sup>33</sup> Schmaus, G., Schierl, R., Funck, S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:956-961
- <sup>34</sup> Connor T H. Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:2450-2453
- <sup>35</sup> Connor T H, Sessink J M, Harrison B R, Pretty J R, Peters B G, Alfaro R M, Bilos A, Beckmann G B, Bing M R, Anderson L M, DeChristoforo R. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:475-484
- <sup>36</sup> Nygren, O., Gustavsson, B., Ström, L., Friberg, A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg* 2002;46:555-557

- <sup>37</sup> Hepp, R., Gentschew, G. Untersuchung zur Außenkontamination der Primärverpackungen von Zytostatika. *Krankenhauspharmazie* 1998;19:22-27
- <sup>38</sup> Wilken, A. Beobachtungen zur Außenkontamination der Primärverpackungen von Zytostatika. *Krankenhauspharmazie* 1997;18:37-39
- <sup>39</sup> Mason, H. J., Morton, J., Garfitt, S. J., Iqbal, S., Jones, K. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup Hyg* 2003;47:681-685
- <sup>40</sup> Favier, B., Gilles L., Ardiet, C., Latour, J. F. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract* 2003;9:15-20
- <sup>41</sup> Delporte, J. P., Chenoix, P., Hubert, P. H. Chemical contamination of the primary packaging of 5-fluorouracil RTU solutions commercially available on the belgian market. *EHP* 1999;5:119-121
- <sup>42</sup> Hedmer, M., Georgiadi, A., Rämme Bremberg, E., Jönsson, B. A. G., Eksborg, S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg* 2005;49:629-637
- <sup>43</sup> Abel, E. A. Immunosuppressant and cytotoxic drugs: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000;18:95-101
- <sup>44</sup> Baker G. L., Kahl, L. E., Zee, B. C., Stolzer B.L., Agarwal A. K., Medsger T.A. Jr. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 1987;83:1-9
- <sup>45</sup> Moody, D. J., Kagan, J., Liao, D., Ellison, G. W., Myers, L. W. Administration of monthly-pulse cyclophosphamide in multiple sclerosis patients. Effects of long-term treatment on immunologic parameters. *J Neuroimmunol* 1987;14:161-173
- <sup>46</sup> Dutz, J. P., Ho, V. C. Immunosuppressive agents in dermatology: an update. *Dermatol Clin* 1998;16:235-251
- <sup>47</sup> Buckley, R H. Transplantation immunology: Organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S733-S744
- <sup>48</sup> Rosenthal, R. C. Multimodality therapy: using the best available treatments rationally. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:1-8
- <sup>49</sup> Takada, S. Principles of chemotherapy safety procedures. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:73-74

- <sup>50</sup> Ausschuß für Gefahrstoffe. Technische Regeln für Gefahrstoffe 525. Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen der humanmedizinischen Versorgung. Bundesarbeitsblatt 1998;5:99-105
- <sup>51</sup> Briggs, G. Drugs in pregnancy and lactation. Williams and Wilkins, Baltimore, USA:1994
- <sup>52</sup> IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, France:1981, Vol. 26
- <sup>53</sup> IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon, France: 1987, Supp. 7
- <sup>54</sup> IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon, France: 1990, Vol. 50
- <sup>55</sup> Kempf, S. R., Ivankovic, S. Chemotherapy-induced malignancies in rats after treatment with cisplatin as single agent and in combination: preliminary results. *Oncology* 1986;43:187-191
- <sup>56</sup> Lepold, W. R., Miller E. C., Miller, J. A. Carcinogenicity of antitumor cis-platinum(II) coordination complexes in the mouse and rat. *Cancer Res* 1979;39:913-918
- <sup>57</sup> Uno, Y., Morita, M. Mutagenic activity of some platinum and palladium complexes. *Mutat Res* 1993;298:269-275
- <sup>58</sup> Ausschuß für Gefahrstoffe. Technische Regeln für Gefahrstoffe 905. Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe. Bundesarbeitsblatt 1997;6:40-46
- <sup>59</sup> Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley-VCH Verlag, Weinheim:2005
- <sup>60</sup> Falck, K., Gröhn, P., Sorsa, M., Vainio, H., Heinonen, E., Holsti, L. R. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979;1:1250-1251
- <sup>61</sup> Weidner Maluf, S., Erdtmann, B. Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res* 2000;471:21-27
- <sup>62</sup> Goloni-Bertollo, E. M., Tajara, E. H., Manzato, A. J., Varella-Garcia, M. Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Int J Cancer* 1992;50:341-344
- <sup>63</sup> Bos, R. P., Sessink, P. J. M. Biomonitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer drugs. *Rev Environ Health* 1997;12:43-58

- <sup>64</sup> Norppa, H., Sorsa, M., Vainio, H., Gröhn, P., Heinonen, E., Holsti, L., Nordman, E. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1980;6:299-301
- <sup>65</sup> Sessink, P. J. M., Cerna, M., Rössner, P., Pastorcova, A., Bavarova, H., Frankova, K., Anzion, R. B. M., Bos, R. P. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res* 1994;309:193-199
- <sup>66</sup> DeMéo, M. P., Mérono, S., DeBaille, A. D., Botta, A., Laget, M., Guiraud, H., Duménil, G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;66:363-368
- <sup>67</sup> Cooke, J., Williams, J., Morgan, R. J., Cooke, P., Calvert, R. T. Use of cytogenetic methods to determine mutagenic changes in the blood of pharmacy personnel and nurses who handle cytotoxic agents. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:1199-1205
- <sup>68</sup> Strucker, I., Hirsch, A., Doloy, T., Bastie-Sigeac, I., Hemon, D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;57:195-205
- <sup>69</sup> Pilger, A., Köhler, I., Stettner, H., Mader, R. M., Rizovski, B., Terkola, R., Diem, E., Franz-Hainzl, E., Konnaris, C., Valic, E., Rüdiger, H. W. Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:442-448
- <sup>70</sup> Roth, S., Norppa, H., Järventaus, H., Kyyrönen, P., Ahonen, M., Lehtomäki, I., Sainio, H., Sorsa, M. Analysis of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs. *Mutat Res* 1994;325:157-162
- <sup>71</sup> Hessel, H., Radon, K., Pethran, A., Maisch, B., Gröbmair, S., Sauter, I., Fruhmann, G. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs-evaluation by the micronucleus assay. *Mutat Res* 2001;497:101-109
- <sup>72</sup> Levine L. I., Holly, E. A., Seward, J. P. Bladder cancer in a 39-year old female pharmacist. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1089-1090
- <sup>73</sup> Hansen, J., Olsen, J. H. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:22-26

- <sup>74</sup> Skov, T., Maarup, B., Olsen, J., Rørth, M., Winthereik, H., Lyng, E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992;49:855-861
- <sup>75</sup> Wall, R. L., Clausen, K. P. Carcinoma in urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1975;293:271-273
- <sup>76</sup> Haas, J. F., Kittelmann, B., Mehnert, W. H., Staneczek, W., Mohner, M., Kaldor, J. M., Day, N. E. Risk of leukaemia in ovarian tumour and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br J Cancer* 1987;55:213-218
- <sup>77</sup> Selevan, S. G., Lindbohm M.-L., Hornung, R. W., Hemminki, K. A Study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313:1173-1178
- <sup>78</sup> Stücker, I., Caillard, J.-F., Collin, R., Gout, M., Poyen, D., Hémon, D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:102-107
- <sup>79</sup> Valanis, B., Vollmer, W. M., Steele, P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999;41:632-638
- <sup>80</sup> Jung, D., Krämer, I., Kreiner, C., Queisser-Luft, A., Konietzko, J. Zytostatika Zubereitung an Sicherheitswerkbänken, Auswirkungen auf Schwangerschaftsverlauf und Nachkommenschaft von Apothekenpersonal. *Krankenhauspharmazie* 2001;22:3-10
- <sup>81</sup> Hemminki, K., Kyyrönen, P., Lindbohm, M.-L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* 1985;39:141-147
- <sup>82</sup> Dranitsaris, G., Johnston, M., Poirier, S., Schueller, T., Milliken, D., Green, E., Zanke, B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Practice* 2005;11:69-78
- <sup>83</sup> Saurel-Cubizolles, M. J., Job-Spira, N., Estryn-Behar, M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet* 1993;341:1169-1171
- <sup>84</sup> Valanis, B., Vollmer, W., Labuhn, K., Glass, A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1997;39:574-580
- <sup>85</sup> Shortridge, L. A., Lemasters, G. K., Valanis, B., Hertzberg, V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Nurs* 1995;18:439-444

- <sup>86</sup> National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Alert, Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004
- <sup>87</sup> ADKA Ausschuss für Arzneimittelherstellung und Analytik. Eigenherstellung in Krankenhausapotheken. Krankenhauspharmazie 1998;6:301-303
- <sup>88</sup> Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege. Sichere Handhabung von Zytostatika. Merkblatt M620 2000
- <sup>89</sup> Stoikes, M. E., Carlson, J. D. Farris, F. F., Walker, P. R. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to fluorouracil and methotrexate. Am J Hosp Pharm 1987;44:1341-1346
- <sup>90</sup> Laidlaw, J. L., Connor, T. H., Theiss, J. C., Anderson, R. W., Matney, T. S. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. Am J Hosp Pharm 1984;41:2618-2623
- <sup>91</sup> Klein, M., Lambov, N., Samev, N., Carstens, G. Permeation of cytotoxic formulations through swatches from selected medical gloves. Am J Health-Syst Pharm 2003;60:1006-1011
- <sup>92</sup> Cass, Y., Musgrave, C. F. Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic agents. Am J Hosp Pharm 1992;49:1957-1958
- <sup>93</sup> Sessink, P. J. M., Bos R. P. Drugs hazardous to healthcare workers: evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. Drug Saf 1999;20:347-359
- <sup>94</sup> Mason, H. J., Blair, S., Sams, C., Jones, K., Garfitt, S. J. Cuschieri, M. J., Baxter, P. J. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. Ann Occup Hyg 2005;49:603-610
- <sup>95</sup> Pethran, A., Hauff, K., Hessel, H., Grimm C.-H. Biological, cytogenetic, and ambient monitoring of exposure to antineoplastic drugs. J Oncol Pharm Practice 1998;4:57
- <sup>96</sup> Wick, C., Slawson, M. H., Jorgenson, J. A., Tyler, L. S. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. Am J Health-Syst Pharm 2003;60:2314-2320
- <sup>97</sup> Schierl, R. Environmental monitoring of platinum in air and urine. Microchem J 2000;67:245-248
- <sup>98</sup> Kittlaus, W. Entwicklung einer bruchresistenten Verpackung für Zytostatikavials. Krankenhauspharmazie 2001;22:425-426

## 9 Anhang

Fragebogen begleitend zur Wischprobennahme:

<p><b>Klinikum der Universität München</b>          Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin –          Innenstadt          Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak  <b>Labor für Spurenanalytik</b></p> <hr/> <p>Dr. R. Schierl, Ziemssenstr. 1, D-80336 München –          Tel: 089/5160-2463 - Fax –3957 - email: rschierl@arbeits.med.uni-muenchen.de</p>	 Ludwig— Maximilians— Universität— München—				
<p><u>Fragebogen zur Vorbereitung einer Zytostatika-Wischprobennahme</u></p> <p><b><u>Apotheken</u></b></p>					
<b>Allgemeine Daten</b>					
Apotheke					
Adresse/Tel					
Ansprechpartner					
<b>Verbrauchszahlen</b>					
	Cyclophosphamid	Ifosfamid	5-FU	Cisplatin	Carboplatin
Menge (g/Jahr)?					
Zahl der Zubereitungen/Jahr					
<b>Warenannahme Zytostatika</b>					
Wo kommt die Ware an?					
Werden beim Auspacken Handschuhe getragen?					
Vorgehen bei Transportschäden?					
<b>Lagerung</b>					
Wo und wie werden die Zytostatika (Über-) Vorräte gelagert?	z.B. im Karton, in dem sie geliefert wurden, ausgepackt, in Primärverpackung				

<b>Zubereitung von Zytostatika</b>	
Worin wird zubereitet?	z.B. LAF (Abluft, Umluft), Isolator etc.
Gibt es ein Zubereiter-Zureicher-Wechselschema? Wieviele Personen sind beteiligt	z.B. täglich, wöchentlich, monatlich
Wo werden die Zytostatika aus der Primärverpackung entnommen?	z.B. auf einer Unterlage
Wo stehen die gerichteten Zytostatika bis zum Gebrauch (Einreichen)?	z.B. Wagen, Schale, Unterlage
Wann werden die Zytostatika unter den LAF gereicht?	z.B. für wieviele Zubereitungen, während, nach der Zubereitung
Desinfektion (womit, was, wann, wischen, sprühen)?	
Wo werden die fertigen Zubereitungen abgestellt?	z.B. auf einer Unterlage
Wann werden die Zytostatika-anbrüche aus dem LAF geholt?	z.B. nach jeder Zubereitung, einmal am Tag
Welche bzw. wieviele Handschuhe tragen Zureicher und Zubereiter? Wann werden die Handschuhe gewechselt?	z.B. nach 30 min., nach Kontamination, nach bestimmten Zubereitungen

<b>Abfallentsorgung</b>	
Wie oft wird der Abfall aus der Werkbank entsorgt?	
Wohin wird der Abfall entsorgt?	z.B. Pakto-Safe

<b>Verpackung/Transport</b>	
Wie wird die fertige Zubereitung verpackt (z.B. einschweißen) Und transportiert (z.B. in Kisten)	z.B. in Kisten, Beuteln
Wo werden die Kisten gepackt und verschlossen?	z.B. im Zubereitungsraum, außerhalb
Wer holt die Kisten ab? Sind diese Leute eingewiesen?	z.B. Transportdienst, Zivi

**Selbstverständlich unterliegen alle Angaben dem Datenschutz und werden nur anonymisiert in weitere Auswertungen miteinbezogen!!!**

## **10 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die gute Betreuung sowie für die Bereitstellung und Nutzungsmöglichkeiten des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin.

Ich danke Herrn Dr. Rudolf Schierl für die sehr gute Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit. Seine stetige Diskussionsbereitschaft und die vielen Gespräche und Hinweise haben diese Arbeit sehr bereichert.

Mein Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin, die nicht nur auf fachlicher Ebene zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen teilnehmenden Apotheken danke ich für ihre Kooperationsbereitschaft und die Gewissenhaftigkeit bei der Durchführung der Wischproben und dem Ausfüllen der Fragebögen.

Allen, die in irgendeiner Weise am Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren, danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit. Jeder Einzelne hat mir mit seinen Erfahrungen, Wissen und Ratschlägen sehr weitergeholfen.

Schließlich geht ein herzlicher Dank auch an meine Eltern, die mir die Durchführung dieser Arbeit erheblich erleichtert haben und an Sven für sein Verständnis und seine Unterstützung.

# 11 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Antje Sophia Heise
Geburtsdatum	11. April 1975
Geburtsort	Nürnberg
Staatsangehörigkeit	deutsch

## Schulbildung

1981 - 1985	Grundschule Georg-Ledebour, Nürnberg
1985 - 1994	Gymnasium Wilhelm-Löhe, Nürnberg
07/1994	Abschluss: Abitur

## Auslandsaufenthalt

09/1994 - 12/1994	Studien- und Sprachaufenthalt an der Università per Stranieri, Perugia, Italien
-------------------	--

## Arbeitstätigkeit

05/1995 - 08/1995	Krankenpflegehelferin, Klinikum Fürth
-------------------	---------------------------------------

## Hochschulbildung

10/1995 - 03/1996	Studium der Architektur an der Technischen Universität (TUM), München
-------------------	--

03/1996-10/2002	Studium der Medizin an der Ludwig- Maximilians-Universität (LMU), München
-----------------	--

03/1998	Ärztliche Vorprüfung
03/1999	1. Staatsexamen
09/2001	2. Staatsexamen
10/2002	3. Staatsexamen

seit 2003 Doktorandin am Institut und  
Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin  
der LMU München unter Leitung von Prof.  
Dr. D. Nowak

## Berufliche Tätigkeit

09/2003-12/2005	Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin in der Dermatologischen Praxis Dr. W. Klövekorn und Dr. A. Tepe, Gilching
-----------------	---

Seit 03/2006	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Arbeits- und Umweltmedizin, München
--------------	---