

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

**Einflussfaktoren auf die berufsbedingte Inkorporation von Zytostatika in
Klinikapothecken**

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

vorgelegt von
Claudia Schreiber
aus
Siegen

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Nowak

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Dr. H. Mückter

Priv. Doz. Dr. M. Dreyling

Prof. Dr. B. Pyzybilla

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. K. Radon

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung. 28.11.2002

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Einsatz und Wirkungsweise von Zytostatika	3
1.1.1	Generelle Wirkprinzipien	3
1.1.2	Nebenwirkungen	4
1.1.3	Nachweis von Nebenwirkungen	5
1.2	Arbeiten mit Zytostatika	5
1.2.1	Richtlinien und Gesetze	5
1.2.2	Zentrale Zytostatikazubereitung in Krankenhausapotheken	6
1.3	Einflussgrößen auf die Inkorporation	9
1.3.1	Aufnahmewege	9
1.3.2	Sicherheitsmaßnahmen	10
2	Zielsetzung	12
3	Probanden und Methoden	13
3.1	Kollektiv	13
3.2	Untersuchungsablauf	14
3.2.1	Fragebogen und offene Beobachtung	15
3.2.2	Harnproben	17
3.3	Urinanalysen	18
3.3.1	Alkylantien	18
3.3.2	Anthrazykline	19
3.3.3	Platin	19
3.4	Statistische Methoden	20
4	Ergebnisse	23
4.1	Deskriptive Daten	23
4.1.1	Technische Ausstattung der Arbeitsplätze	23
4.1.2	Verarbeitete Mengen an Zytostatika	23
4.1.3	Persönliche Schutzmaßnahmen	24

4.1.4	Reinigung des Arbeitsplatzes	24
4.1.5	Abfallentsorgung	25
4.2	Auswertung der Befunde	26
4.3	Auswertung der möglichen Einflussfaktoren auf die Befunde	30
4.4	Einzelfallbetrachtungen	33
4.5	Auswertung der eigenen Beobachtungen	39
5	Diskussion	41
5.1	Diskussion der Methoden	41
5.2	Diskussion der Ergebnisse	44
5.2.1	Positive Befunde	44
5.2.2	Signifikante Einflussfaktoren auf die Befunde	46
5.2.3	Einzelfallbetrachtungen	49
5.2.4	Eigene Beobachtungen	50
5.3	Handlungsempfehlungen	51
5.4	Ausblick	53
6	Zusammenfassung	55
7	Verzeichnis der Abkürzungen	56
8	Literaturverzeichnis	57
9	Danksagung	60
10	Lebenslauf	61
11	Anhang	62

1 Einleitung

Während man früher Zytostatika-Applikationen ausschließlich auf der Station hergestellt hat, ist man seit einigen Jahren dazu übergegangen, diese auch zentral in einem speziellen Labor innerhalb der Krankenhausapotheke zuzubereiten, wodurch ein neuartiger Arbeitsplatz entstanden ist. Die vorliegende Arbeit betrachtet ausschließlich solche Arbeitsplätze in der zentralen Zytostatikazubereitung in Krankenhausapotheken.

Aufgrund kanzerogener, mutagener und teratogener Wirkungen von Zytostatika ist es notwendig, dass sich das Personal bestmöglich vor der Aufnahme dieser Substanzen schützt. Es wurden daher Richtlinien durch die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege erlassen¹, deren Befolgen das gesundheitliche Risiko der Arbeitnehmer minimieren soll. Trotzdem konnten im Biomonitoring an Mitarbeitern aus der zentralen Zytostatikazubereitung Zytostatika im Urin nachgewiesen werden.^{2,3} Hieraus ergibt sich die Vermutung, dass dieser Arbeitsplatz das Risiko einer möglichen Kontamination und damit Gesundheitsgefährdung für die Mitarbeiter birgt. Die Kontaminationspfade sind bisher weitgehend unbekannt.

1.1 Einsatz und Wirkungsweise von Zytostatika

1.1.1 Generelle Wirkprinzipien

Tumore zeichnen sich durch autonome Zellvermehrung und überschießendes Wachstum aus. Bösartige Tumore kennzeichnet infiltrierendes Wachstum und Metastasierung entweder lymphogen oder hämatogen in den ganzen Organismus. Systemisch wirksame Arzneimittel ermöglichen eine Tumorthapie vor allem bei der Behandlung von disseminierten Tumoren und Metastasierungen. Zytostatika greifen sich schnell teilendes Zellgewebe an und hemmen das Zellwachstum bzw. wirken zytotoxisch. Man unterscheidet nach den Wirkungsmechanismen Alkylantien, Antimetabolite, Mitosehemmstoffe, Antibiotika, Enzyme und andere Zytostatika. Da die einzelnen Arzneien in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus wirken, kombiniert man verschiedene

Präparate miteinander, um eine größtmögliche Effektivität zu erzielen (Polychemotherapie). Für jeden Patienten wird ein individuelles Therapieschema bezüglich der Substanzen und der Dosierung (je nach Art der Erkrankung, Körperoberfläche etc.) erstellt.

1.1.2 Nebenwirkungen

Zytostatika greifen auch gesundes, schnell proliferierendes Gewebe an, wie z.B. Epithelien der Schleimhäute und Gonaden, sowie Haut und Hautanhangsgebilde und das blutbildende System. Es kann zu gastrointestinalen Störungen, Schädigung der Reproduktionsorgane, reversiblen Haarausfall oder Schwächung der Infektabwehr kommen. Für Patienten besteht das Risiko der Entwicklung eines Sekundärtumors durch die Behandlung mit Zytostatika.⁴ Bei Anwendern wurde vereinzelt die Entstehung von Primärtumoren beschrieben⁵ oder in einer Kohortenstudie ein Zusammenhang mit Krebserkrankungen hergestellt.⁶ Bei einer Untersuchung von 7094 Schwangerschaften, bei denen ein Elternteil Zytostatika vor oder während der Schwangerschaft gehandhabt hatten, stellte sich heraus, dass die Exposition der Mutter oder die Handhabung während der Schwangerschaft mit einem signifikant erhöhten Risiko für Spontan-Aborte einherging.⁷ Für Frauen, deren Männer exponiert waren, zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko, das jedoch nicht statistisch signifikant war.⁸ Auch wurde Infertilität in Zusammenhang mit der Handhabung von Zytostatika gebracht.⁹ Die Auswertung von epidemiologischen und experimentellen Literaturdaten ergab bei 35jährigem arbeitstäglichem Umgang mit Cyclophosphamid ein Risiko von 1:10.000 für die Entwicklung eines Tumors.¹⁰

Aufgrund dieser Zusammenhänge klassifizierte die International Agency for Research on Cancer (IARC) einige Chemotherapeutika als kanzerogene Stoffe.^{11,12} In der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 905 „Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe“¹³ werden alkylierende Zytostatika als krebserzeugende Arzneistoffe eingestuft. In der TRGS 525 „Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen der humanmedizinischen Versorgung“¹⁴ werden zahlreiche Zytostatika den sogenannten CMR-Arzneimitteln (cytotoxisch, mutagen, reproduktionstoxisch) zugeordnet.

1.1.3 Nachweis von Nebenwirkungen

Zur Erfassung der inneren Belastung des Körpers und der Beanspruchung des Organismus dient das Biomonitoring. Dabei handelt es sich beim Belastungsmonitoring um eine Methode zum Nachweis von aus der Umgebung aufgenommenen Stoffen, vor allem im Urin und im Blut, entweder durch den Nachweis der Substanzen selbst, Metaboliten oder substanzspezifischer Reaktionen des Körpers. Urin-Mutagenität kann mit dem Ames-Test nachgewiesen werden (Rückmutationsrate von Histidin-abhängigen Bakterienstämmen). Beim Beanspruchungsmonitoring hingegen dienen als Beanspruchungsparameter Genomveränderungen wie DNA-Addukte, die Schwesterchromatid-Austauschrate, Chromosomenaberration oder die Bestimmung der Mikrokernrate zum Nachweis von zytogenetischen Effekten aufgrund der Einwirkung mutagener Arbeitsstoffe.^{15,16}

1.2 Arbeiten mit Zytostatika

1.2.1 Richtlinien und Gesetze

Auch wenn für stochastisch auftretende Schäden keine Schwellenwerte existieren, wurden aufgrund der Annahme, dass auch Kleinstdosen von Zytostatika den Organismus schädigen können, für den Arbeiterschutz Richtlinien und Gesetze erlassen. Laut der TRGS 525¹⁴ ist der Arbeitgeber verpflichtet, die Gefährdung zu ermitteln und erforderliche Schutzmaßnahmen festzulegen. Es werden in dieser Verordnung Angaben zu allgemeinen Schutzmaßnahmen, persönlicher Schutzausrüstung, Reinigung des Arbeitsplatzes und Entsorgung der Zytostatika gemacht. Betriebsanweisungen müssen in den Apotheken und Stationen vorliegen und die Beschäftigten unterwiesen werden (GefStoffV). Die Technischen Regeln und die Verordnungen sind gesetzlich im Arbeitsschutzgesetz verankert.

Zur Quantifizierung arbeitsplatzbezogener Gesundheitsrisiken existieren Grenzwerte, deren Einhalten nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis gewährleistet, dass im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt wird. Bisher ist es noch nicht

möglich, Richtwerte (TRK-Werte) für krebserzeugende Arzneistoffe festzulegen,¹⁷ denn mutagen bedingte genetische Veränderungen werden stochastisch verursacht und können sich zeitverzögert, u. U. Generationen später, manifestieren. Für den beruflichen Umgang mit Zytostatika liegen unzureichende Erkenntnisse über deren Wirkungen vor, so dass bisher kein arbeitsplatzbezogener Grenzwert für diese Arzneistoffe festgelegt werden kann. Für den Umgang mit krebserzeugenden Stoffen wurde ein neuer Grenzwert „Expositionsäquivalent für kanzerogene Arbeitsstoffe“ (EKA-Wert) geschaffen. Dieser ergibt sich aus der Beziehung zwischen der Stoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz und der Konzentration im biologischen Material. Die Werte spiegeln die innere Belastung bei ausschließlich inhalativer Stoffaufnahme wieder. Für Zytostatika wurde bisher kein EKA-Wert ermittelt, möglicherweise wäre er auch nicht sinnvoll - bedenkt man, dass die Inkorporation nicht unbedingt über die Atemluft, sondern eventuell eher perkutan erfolgt.

1.2.2 Zentrale Zytostatikazubereitung in Krankenhausapotheken

Die zentrale Herstellung von Applikationen erfordert in der Regel die Anwesenheit von zwei Mitarbeitern (Abbildung 1). Ein Mitarbeiter (Zubereiter) sitzt an einer Werkbank und bereitet die Applikationen zu. Damit dieser Mitarbeiter nicht aufstehen muss, um benötigtes Material zu holen, ist die Anwesenheit eines weiteren Mitarbeiters (Zureicher) notwendig, der ihm die benötigten Materialien anreicht und die nicht mehr benötigten Materialien aus der Werkbank entfernt. Durch die Arbeitsteilung können bewegungsbedingte Turbulenzen des Luftstroms in der Werkbank vermieden und damit der Produkt- und der Mitarbeiterschutz verbessert werden.



Abbildung 1: Zubereiter und Zureicher in der zentralen Zytostatikazubereitung

Mitarbeiter können nur durch das Medikament selbst Kontakt zu den im Urin nachgewiesenen Stoffen haben.^{2,3} Um die Möglichkeiten der Kontamination aufzuzeigen, soll der Weg des Zytostatikums in der Klinikapotheke beschrieben werden: Die Anlieferung der Medikamente erfolgt in der Klinikpackung. Diese enthält Ampullen, die wiederum in einzelnen Sekundärverpackungen (Faltschachteln aus Pappe) eingepackt sind. Die Schachteln mit den Ampullen werden in Vorratsschränke bzw. in einen Kühlschrank einsortiert. Für die zentrale Zytostatikazubereitung in Klinikapotheken werden von den behandelnden Ärzten Anforderungen geschrieben, in denen die genaue Zusammensetzung des benötigten Medikamentes aufgeführt wird. Neben den wirksamen Bestandteilen wird auch die Menge der zu verwendenden Trägerlösung (z.B. 5 %ige Kochsalzlösung) und die Applikationsform (Infusion oder Bolus) festgelegt. Wird ein Zytostatikum zur Herstellung eines Medikamentes benötigt, dann entnimmt es der Zureicher aus dem Vorratsschrank oder dem Kühlschrank, entfernt die Umverpackung und bringt es in die Nähe der Werkbank. Meist werden alle Medikamente, die für die Zubereitung während einer Schicht benötigt werden, auf einem Rollwagen neben der Werkbank oder einem Tablett auf der Arbeitsfläche abgestellt. Vor dem Einbringen in die Werkbank wird die Primärverpackung vom Zureicher desinfiziert. Dies erfolgt durch Absprühen oder Abwischen, meist mit 70 %igem Alkohol. Die Desinfektion dient dem Produktschutz, denn die Applikation soll unter keimarmen Bedingungen hergestellt werden. Anschließend wird die Ampulle in die Werkbank hineingereicht. Wenn es sich um eine pulverförmige Substanz handelt, muss der Zubereiter diese durch die Zugabe eines Lösungsmittels vor der Weiterverarbeitung lösen. Der Zubereiter zieht die benötigte Menge des gelösten Zytostatikums in eine Einmalspritze auf und spritzt das Arzneimittel in die angeforderte Trägerlösung (Abbildung 2). Reste in den Ampullen werden entweder für eine andere Zubereitung im gleichen Zubereitungsabschnitt in der Werkbank belassen oder als Anbruch im Kühlschrank zwischengelagert.



Abbildung 2: Zubereiter beim Einspritzen des Zytostatikums in die Trägerlösung

Innerhalb der Werkbank fällt durch die Zubereitung Abfall an, der auf zwei Arten entsorgt werden kann. In der Werkbank steht zur Abfallentsorgung entweder eine Plastikhartbox (Kanülenabwurf), die komplett zur Abfallentsorgung gegeben wird, oder eine Nierenschale, in die der Abfall gelegt wird. Die Nierenschale wird dann außerhalb der Werkbank in einen Abfallbehälter gegeben.

Aus diesen Zubereitungsschritten leiten sich folgende mögliche Kontaminationspfade ab: Ausgehend von der Beobachtung, dass die Primärverpackungen außen, wie sie vom Hersteller geliefert werden, kontaminiert sein können,^{18,19,20} wäre es möglich, dass der Zureicher bereits beim Auspacken und Reinigen der Ampullen Kontakt zu den Inhaltsstoffen bekommt. Der Zubereiter fasst die Ampullen ebenfalls zum Lösen, Aufziehen und Entsorgen an. Zusätzlich besteht bei der Entnahme aus den Ampullen und dem Einspritzen in die Trägerlösung die Möglichkeit des Austritts des Stoffes durch Tropfenbildung, gegebenenfalls mit Aerosolierung, so dass der Zubereiter dabei auch wieder Kontakt zu den Stoffen haben könnte. Ein weiteres Risiko birgt die Nadelstichverletzung. Dazu kann es beim Einspritzen des Medikamentes in die Trägerlösung, beim Verfehlen oder Durchstechen des Stutzens, sowie bei dem Aufsetzen der Schutzkappen auf die Kanülen nach deren Gebrauch kommen. Zusätzlich besteht bei Unfällen durch Glasbruch eine weitere Kontaminationsmöglichkeit.

Im Rahmen der zentralen Zytostatikazubereitung gibt es verschiedene Möglichkeiten der Personaleinsatzplanung. Manche Arbeitsregime sehen vor, dass die Mitarbeiter zwischen den einzelnen Abteilungen innerhalb der Klinikapotheke wechseln, bei anderen gibt es einen festen Personalstamm, der ausschließlich im Zytostatikalarbor arbeitet. Rotieren die Mitarbeiter zwischen den Abteilungen, so kann dieser Wechsel z.B. wöchentlich, monatlich oder quartalsweise erfolgen. Arbeitet ein konstantes Team ausschließlich im Zytostatikalarbor, so sind die Mitarbeiter entweder praktisch immer in der gleichen Funktion (ausschließlich als Zubereiter oder ausschließlich als Zureicher) tätig oder sie wechseln sich in beiden Funktionen halbtags, tageweise, wochenweise oder in unregelmäßigen Abständen ab.

1.3 Einflussgrößen auf die Inkorporation

1.3.1 Aufnahmewege

Als Aufnahmewege für Zytostatika kommen Hautkontakt, Inhalation oder Schlucken in Betracht. Um herauszufinden, welcher Inkorporationsweg vorherrscht, wurden verschiedene Untersuchungen mit Sammlung und Analyse von Luftproben und Wischproben in Zytostatikalarboren durchgeführt. Bei einer dieser Studien wurden häufiger positive Wischproben als positive Luftproben gefunden.²¹ Das technische Instrumentarium zum Erfassen von Luftproben wurde von den Autoren allerdings in Frage gestellt, da die bisher verwendeten Luftprobensammler nur Filter für Schwebepartikel enthalten. Da zu den Dampfdrücken der einzelnen Zytostatika nur wenige Angaben vorliegen,²² ist es denkbar, dass Zytostatika in der Raumluft gasförmig vorliegen. Als Beispiel für eine Reaktion nach vermutlich inhalativer Aufnahme wurde in einem Einzelfall das Auftreten von Lidschwellung und Niesattacke bei einem Mitarbeiter nach dem Verarbeiten von Vincristin an einer Werkbank mit horizontaler Luftströmung beschrieben.²³ In der gleichen Arbeit wurden Reaktionen wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen bei einer Krankenschwester beschrieben, nachdem sich 30 mg Carmustin in 250 ml Lösung bei einem Unfall über ihre Arme und Füße ergossen hatten und sie zwar die Hautpartien wusch, jedoch nicht die durchtränkte Kleidung wechselte. An anderer Stelle wurde die

inhalative Aufnahme als möglich erachtet, da der Nachweis von Cyclophosphamid in Urinproben bei zwei zubereitenden Krankenschwestern nach der Exposition früher erfolgen konnte, als bei fünf freiwilligen Probanden nach dermalen Applikation.²⁴ Für eine dermale Aufnahme spricht der Nachweis von Cyclophosphamid im Urin einer Pflegekraft, die 500 mg dieser Substanz in einer Berner Box ohne Handschuhe zubereitet hatte.²⁵ Tierexperimentelle Daten mit Ratten belegen die Aufnahme von Cyclophosphamid sowohl nach intratrachealer als auch nach dermalen Applikation.²⁶ Das Verschlucken von Substanzen dürfte bei guter Laborpraxis hingegen unwahrscheinlich sein, da in den Laboren das Essen und Trinken sowie das Rauchen untersagt sind. Beim Verlassen des Labors ist gründliches Händewaschen obligat. Die Unsicherheiten in den Messmethoden und in der Interpretation der Ergebnisse lassen den inhalativen Aufnahmeweg nicht eindeutig identifizieren. Die Beobachtungen sprechen daher am ehesten für eine dermale Aufnahme.

1.3.2 Sicherheitsmaßnahmen

Raumbedingungen

Die Werkbank für die Zytostatikazubereitung muss nach TRGS 525¹⁴ in einem separaten Raum mit einer Größe von mindestens 10 qm und einer Raumhöhe von 2,5 m aufgestellt werden. Die Einrichtung des Raums muss sich auf das unbedingt notwendige Mobiliar beschränken. Während des Betriebes der Werkbank darf kein Fenster geöffnet werden. Die Luftzugverhältnisse im Raum und die übrige Einrichtung dürfen keine negativen Auswirkungen auf die Luftstromverhältnisse in der Werkbank haben.

Werkbänke

Zytostatika-Werkbänke müssen den Anforderungen der DIN 12980 genügen. Sie 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 (Produktschutz). Dies wird durch Werkbänke mit definierter laminarer Luftströmung (LAF= laminar air flow) erreicht. Die mikrobiologische Sicherheitswerkbank nach DIN 12950, Teil 10, Klasse II konnte bis September 2001 weiter verwendet werden.²⁷ Die Prüfung der Funktionstüchtigkeit ist beim

Aufstellen der Werkbank, nach Filterwechsel, Änderungen am Aufstellungsort und nach längstens 12-monatigem Abstand durchzuführen. Hinsichtlich der Frage, ob die Werkbank mit Umluft oder mit Abluft betrieben wird, ist auch die TRGS 560 “Lufrückführung beim Umgang mit krebserzeugenden Gefahrstoffen” zu berücksichtigen.²⁸

Technische Hilfsmittel

Um die Aerosolbildung bei der Zubereitung von Infusionen und Injektionen zu vermeiden, sollten technische Hilfsmittel wie z.B. Druckentlastungssysteme mit Aerosolfilter (Spikes) oder Überleitsysteme verwendet werden.¹⁴

Persönliche Schutzausrüstung

Als persönliche Schutzausrüstung werden Schutzhandschuhe, hochgeschlossene Kittel mit langen Ärmeln und enganliegenden Bündchen empfohlen.¹⁴ Schutzhandschuhe sollen den Hautkontakt bei gleichzeitig hohem Tragekomfort verhindern und nicht sensibilisierend wirken.²⁹ Aus verschiedenen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass dicke Latexhandschuhe (0,018- 0,023 cm)³⁰ für die Zytostatikazubereitung favorisiert werden sollten, da diese von den meisten Zytostatika nur erschwert penetriert werden.³¹ Dies gilt in gleicher Weise für andere Materialien, wobei allerdings die Materialstärke von größter Bedeutung ist.³² Im Zytostatikalarbor tragen manche Mitarbeiter zwei Paar Handschuhe übereinander, um eine größere Materialstärke zu erzielen oder um einer Allergie mit entsprechenden Unterziehandschuhen vorzubeugen. Es wird empfohlen, die Handschuhe halbstündlich zu wechseln.¹

Für die Durchführung von Reinigungsmaßnahmen, die über das bloße Abwischen der Arbeitsflächen hinausgehen, also z.B. die Beseitigung von Verschüttungen durch Glasbruch bei unfallartigen Ereignissen oder Generalreinigungen, sollen zusätzlich flüssigkeitsdichte Kittel, Schutzbrille, Überschuhen und Atemschutzmaske getragen werden.¹⁴

2 Zielsetzung

Der vorliegenden Arbeit liegt die Studie “Untersuchung einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch berufliche Exposition gegenüber Zytostatika” zugrunde. Durch die Untersuchung sollte geklärt werden, ob und in welchem Umfang Zytostatika von Mitarbeitern in der zentralen Zytostatikazubereitung aufgenommen werden (Belastungsmonitoring). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mögliche Faktoren zu ermitteln, die zu einer Inkorporation der Chemotherapeutika durch das Apothekenpersonal geführt haben können. Im Rahmen einer Längsschnittstudie an Mitarbeitern der zentralen Zytostatikazubereitung sollten Zusammenhänge zwischen Verhalten am Arbeitsplatz und Inkorporation der verarbeiteten Medikamente aufgedeckt werden. Es war zu untersuchen, ob

- unterschiedliche räumliche und technische Gegebenheiten von Bedeutung für die Aufnahme von Zytostatika sind,
- die Anzahl der Zytostatikazubereitungen oder die verarbeitete Gesamtmenge der Medikamente einen Einfluss auf die Aufnahme der Substanzen hat,
- Tragedauer, Art und Anzahl der verwendeten Handschuhe einen Einfluss auf die Inkorporation haben,
- sich aus dem vorhandenen Datenmaterial Hinweise ableiten lassen, welcher Aufnahmeweg, per inhalationem oder perkutan, vorherrscht,
- eine unterschiedliche Belastung von Personen, die entweder nur als Zubereiter oder nur als Zureicher arbeiten oder die wechselweise beide Funktionen ausüben, feststellbar ist,
- und ob aus persönlicher Beobachtung heraus weitere Einflussfaktoren einer Zytostatikainkorporation erkennbar sind.

Hieraus sollten Handlungsempfehlungen abgeleitet werden, um die Mitarbeiter optimal vor der Aufnahme der verarbeiteten Stoffe zu schützen.

3 Probanden und Methoden

Innerhalb von drei Jahren wurden im Rahmen der Studie „Untersuchung einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch berufliche Exposition gegenüber Zytostatika“ deutschlandweit die Mitarbeiter von 14 Klinikapotheken (87 Personen) mit zentraler Zytostatikazubereitung bis zu vier Mal untersucht.

Zu Beginn der Studien hatten sich von den mitwirkenden Apotheken jeweils 100 % der in der zentralen Zytostatikazubereitung beschäftigten Mitarbeiter zur Teilnahme bereit erklärt (87 Personen). Im Laufe der drei Jahre sind Mitarbeiter der Apotheken aus persönlichen Gründen (z.B. Schwangerschaft oder Arbeitsplatzwechsel) ausgeschieden („drop-outs“), so dass die Teilnehmerzahl für den zweiten und dritten Untersuchungszeitpunkt 81 bzw. 69 Personen betrug. Im Verlauf der Studie haben sich jeweils alle Mitarbeiter der Klinikapotheken, die dort weiter arbeiteten, beteiligt. Die deskriptiven Daten zur Charakterisierung der Teilnehmer und der Apotheken beziehen sich auf das Kollektiv zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung.

3.1 Kollektiv

An der Studie beteiligten sich 75 Frauen und 12 Männer. 85 % (74 von 87) waren Nichtraucher, wobei Exraucher, die zu Beginn der Studie länger als einen Monat nicht mehr geraucht haben, als Nichtraucher klassifiziert wurden. Die Dauer des berufsbedingten Umgangs mit Zytostatika lag im Median bei 3,6 Jahren (Spannweite 0,1 - 9,5 Jahre). Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung des Kollektivs hinsichtlich Geschlecht, Alter und der Dauer des berufsbedingten Umgangs mit Zytostatika zum ersten Untersuchungszeitpunkt (Zyklus 1).

Zyklus 1	n	Geschlecht		Alter [Jahre]			Expositionsdauer [Jahre]		
		männl.	weibl.	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.
Gesamt	87	12	75	34	23	62	3,6	0,1	9,5

Tabelle 1: Zusammensetzung des Kollektivs zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung

Generell wurde im Zytostatikalarbor von Montag bis Freitag gearbeitet. Im ersten Zyklus arbeiteten 22 Mitarbeiter ausschließlich als Zubereiter (25,3 %), 21 Mitarbeiter ausschließlich als Zureicher (24,1 %) und 44 Mitarbeiter wechselweise in beiden Funktionen (50,6 %). Je nach Arbeitsregime der Apotheke wechselten sich die Mitarbeiter, die die Tätigkeiten des Zubereiters und des Zureichers ausübten, innerhalb eines Tages, an verschiedenen Tagen, wochen- oder monatsweise ab. Die männlichen Mitarbeiter waren vorwiegend als ausschließlich Zubereitende (8 von 12) und zu gleichen Teilen in den übrigen Funktionen (je 2 von 12) tätig. Die weiblichen Mitarbeiter arbeiteten vorwiegend sowohl als Zubereiter als auch als Zureicher (42 von 75), in der Funktion als ausschließlich Zubereitende fungierten 14 von 75 und als ausschließlich Zureichende 19 von 75.

Anhand der Menge des jährlichen Zytostatika-Verbrauchs wurden die Apotheken in Groß- und Kleinverbraucher-Apotheken eingeteilt. Zugrunde gelegt wurde der Jahres-Median 1997 der verbrauchten Zytostatika, die in dieser Studie untersucht wurden (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Epirubicin, Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, Cisplatin, Carboplatin): Für alle Apotheken 2,04 kg. Apotheken mit einem medianen Jahresverbrauch von mehr als 2,04 kg wurden als Großverbraucher-Apotheken eingestuft, solche mit einem kleineren Verbrauch als Kleinverbraucher-Apotheken.

3.2 Untersuchungsablauf

Um die innere Belastung der Mitarbeiter zu quantifizieren, sollten diese am Ende einer Arbeitswoche, in der sie schwerpunktmäßig in der zentralen Zytostatikazubereitung arbeiteten, über 24 Stunden jeden Spontanurin separat sammeln. Vorgesehen dafür war der Zeitraum von Donnerstag bis Freitag. Diese Sammlung erfolgte zu maximal 3 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (Zyklus 1, 2 und 3). Zusätzlich wurde an dem der Urinsammlung folgenden Montag eine weitere Urinprobe gewonnen, die als Kontrollwert nach zweitägiger Abwesenheit von Arbeitsplatz dienen sollte („Montagsurin“). Als weiterer Referenzwert wurde eine Urinprobe nach mindestens dreiwöchiger Abwesenheit vom Arbeitsplatz von jedem Mitarbeiter abgegeben („Nullprobe“).

3.2.1 Fragebogen und offene Beobachtung

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde von den Teilnehmern ein Fragebogen ausgefüllt (Anhang I). Neben Alter und Geschlecht wurden Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, letzte Röntgenaufnahme, Impfungen und schwere Infekte innerhalb der letzten 2 Jahre sowie die Dauer der berufsbedingten Exposition gegenüber Zytostatika erfasst. Weiterhin wurden die Zeitpunkte der Spontan- und Montagsurine und einer Blutentnahme dokumentiert. Die Teilnehmer wurden weiterhin aufgefordert, die zum Untersuchungszeitpunkt angewendeten persönlichen Schutzmaßnahmen zu notieren. Es bestand auch die Absprache, Unfälle, wie Verspritzen oder Zerbrechen von Ampullen, am Untersuchungstag einzutragen. Von allen Apotheken lagen der Verfasserin dieser Arbeit zusätzlich die Betriebsanweisungen für die Arbeit mit Zytostatika vor.

Jede Zytostatika verarbeitende Apotheke muss aus Gründen der Produkthaftung in ihren Arbeitsplänen genau festhalten, welche Zusammensetzung die einzelnen Applikationen haben, welche Menge der einzelnen Arzneistoffe sie enthalten sowie die Angabe der Chargennummer und das Datum der Zubereitung. Für die Studie standen diese Protokolle der Sammelwochen zur Verfügung, mit der ergänzenden Angabe, welcher Mitarbeiter bei den einzelnen Zubereitungen in welcher Funktion gearbeitet hatte. Es konnte daher anhand der Protokolle genau nachvollzogen werden, wie viel Milligramm der betrachteten Medikamente im Beobachtungszeitraum von jedem einzelnen Mitarbeiter im Sammelzyklus als Zubereiter und/oder als Zureicher verarbeitet wurden und welche Anzahl an Applikationen dementsprechend hergestellt worden war.

Zur Gewichtung der in der Untersuchungswoche verarbeiteten Mengen an Zytostatika wurden Daten zur Ausscheidungskinetik bei Patienten, die Cyclophosphamid, Epirubicin oder Doxorubicin verabreicht bekamen³³, sowie tierexperimentelle Daten zugrunde gelegt.²⁶ Hieraus ergab sich folgende Gewichtung für die verarbeiteten Mengen und die Anzahl der Zubereitungen an Zytostatika:

- Tag des Beginns der Urinsammlung =1/1
- Tag unmittelbar vor Beginn der Urinsammlung =1/1
- zwei Tage vor Beginn der Urinsammlung =1/2
- drei Tage vor Beginn der Urinsammlung =1/4

Von jeder beteiligten Apotheke wurde zusätzlich für die durchgeführte Auswertung eine Arbeitsplatzanalyse durchgeführt. Es wurden bei jedem einzelnen Mitarbeiter die Arbeitsbedingungen erfasst, bei denen vermutet wird, dass sie einen Einfluss auf die Inkorporation haben. Mittels telefonischer Befragung der jeweiligen Ansprechpartner in den einzelnen Apotheken wurden durch die Verfasserin dieser Arbeit folgende ergänzenden Details erhoben (Anhang II):

- die generellen Regelungen für die Verwendung von Handschuhen
- die Art der verwendeten Werkbank und deren Betreiben mit Umluft oder Abluft,
- die Häufigkeit der Reinigung der Werkbank und der Arbeitsflächen im Raum,
- die Häufigkeit der Reinigung des Bereiches, in dem die benötigten Zytostatikaampullen abgestellt wurden, bevor sie in die Werkbank eingereicht wurden,
- Reinigungsmodus der Ampullen vor der Einbringung in die Werkbank,
- Reinigungsmodus der fertigen Applikation beim Verlassen der Werkbank,
- Modus der Abfallentsorgung aus der Werkbank und die Aufbewahrung des Abfalls im Raum,
- das Rotationsprinzip innerhalb der Apothekenabteilungen und die generelle Einteilung der Mitarbeiter in die Funktionsbereiche der Zytostatikazubereitung (Arbeitsregime), und
- die Aufteilung der Räumlichkeiten, d. h., ob im Zytostatikabor noch andere Arbeiten außer der Zytostatikazubereitung ausgeführt wurden.

Ungenaue Angaben zur persönlichen Schutzausrüstung in den Wochenprotokollen wurden ebenfalls telefonisch nacherhoben. Produktinformationsmaterial zu den verwendeten Handschuhen wurde bei den Herstellern angefordert. Dies ermöglichte die genaue

Erfassung des Materials und der Materialstärke der verwendeten Handschuhe. Zur Erfassung der Handschuhdicke bei übereinandergetragenen Handschuhen wurden die einzelnen Materialstärken addiert.

Bei der Betrachtung der Abfallentsorgung wurde unterschieden, ob der Abfall aus der Werkbank offen oder geschlossen entsorgt wurde. Zur „geschlossenen Entsorgung“ wurde der Abfall entweder innerhalb der Werkbank in eine Plastikhartbox abgeworfen, in eine Plastiktüte eingeknotet oder in einer Nierenschale gesammelt, in die Arbeitsunterlage eingeschlagen und anschließend aus der Werkbank entfernt. „Offener Abfall“ wurde in einer Nierenschale gesammelt und ohne weitere „Verpackung“ aus der Werkbank herausgenommen. Bei der Betrachtung der Abfallaufbewahrung im Raum wurde unterschieden, ob der Abfallbehälter offen oder geschlossen war und ob der Deckel bei dem geschlossenen Behälter nach einmaligem Gebrauch wieder geöffnet werden konnte.

Die Arbeitsplatzanalyse wurde außerdem von der Verfasserin durch den persönlichen Besuch von 5 Apotheken ergänzt. Dabei wurden die Mitarbeiter in der zentralen Zytostatikazubereitung während mehrerer Stunden bei ihrer Arbeit beobachtet. Den Mitarbeitern war bekannt, dass die anwesende Person ihr Verhalten am Arbeitsplatz beobachtete (=offene Beobachtung³⁴). Die eingehenden Beobachtungen dienten der Erfassung der Arbeitsabläufe und der Analyse der einzelnen Arbeitsschritte, wodurch Anregungen für Handlungsempfehlungen, sowie Eindrücke von quantitativ nicht fassbaren Störgrößen gewonnen werden konnten.

3.2.2 Harnproben

Die Urinproben wurden fraktioniert in gespülten und mit entsalztem Wasser gereinigten Polyethylenflaschen gesammelt, von den Mitarbeitern mit der Uhrzeit und Probennummer versehen und bei -20° C gefroren an das Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München verschickt.

3.3 Urinanalysen

Da die Urinproben in drei verschiedenen Laboren ausgewertet wurden, musste jede einzelne Probe portioniert werden. Von jedem Urin wurde zusätzlich eine Rückstellprobe angelegt. In den einzelnen Laboren wurden die Proben bei -20°C bis zur Aufarbeitung gelagert. Aufgrund der klinischen Relevanz und der vorhandenen Analysemethoden umfassten die Urinanalysen den Nachweis folgender Zytostatika:

- die Alkylantien Cyclophosphamid und Ifosfamid
- die Anthrazykline Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin und Idarubicin
- Platin aus den platinhaltigen Medikamenten Cisplatin und Carboplatin

Im ersten Sammelzyklus wurden die Einzelurine analysiert, ab dem zweiten Zyklus volumen-repräsentative Mischproben. Wenn eine Mischprobe positiv oder fraglich positiv war, wurden zusätzlich die Einzelfractionen überprüft.

3.3.1 Alkylantien

Die Bestimmung von Cyclophosphamid und Ifosfamid erfolgte im Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München. Es wurde eine 5 ml-Urinprobe nach dem Zusatz von internem Standard (Cyclophosphamid- d_6) mit Methyl-tertiär-Butylethen extrahiert und nach mehreren Schritten derivatisiert. Die Abtrennung erfolgte kapillar-gaschromatographisch. Die quantitative Bestimmung wurde massenspektrometrisch mit Hilfe des Single-Ion-Monitorings (SIM) durchgeführt.³⁵ Die Nachweisgrenze betrug $0,04\ \mu\text{g/l}$ Urin für Cyclophosphamid und $0,07\ \mu\text{g/l}$ Urin für Ifosfamid. Die Bestimmungsgrenze lag für Cyclophosphamid bei $0,13\ \mu\text{g/l}$ Urin und bei Ifosfamid bei $0,20\ \mu\text{g/l}$ Urin.

Ein eindeutiger Nachweis des Vorhandenseins einer gewissen Substanz in einer Analysenprobe ist möglich, wenn sie mindestens in einer über das Messinstrument definierten Menge vorhanden ist (Nachweisgrenze). Dabei kann jedoch nicht eindeutig

festgelegt werden, in welcher Höhe diese Substanz in der Probe enthalten ist. Die Quantifizierung ist erst möglich, wenn die Substanz in einer größeren, bestimmbaren Menge enthalten ist (Bestimmungsgrenze). Damit kann den Probanden der eindeutige Konzentrationswert ihrer Urinprobe zugewiesen werden. Bei der Chromatographie beträgt die Nachweisgrenze ca. die 3-fache und die Bestimmungsgrenze ca. die 10-fache Höhe des Hintergrundsignals.

3.3.2 Anthrazykline

Die Analysen von Doxo-, Dauno-, Epi-, und Idarubicin wurden im Labor des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Diese erfolgten unter Verwendung von Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) mit integrierter Probenaufbereitung.³⁵ Es wurde ein automatisiertes, computergesteuertes Zweisäulen - HPLC-System mit integriertem Extraktions- und Anreicherungsschritt (LC-LC-Kopplung) unter Einsatz eines porösen Säulenpackungsmaterials benutzt.³⁶ Die Nachweisgrenzen und Bestimmungsgrenzen lagen im unteren ppt-Bereich (Angaben der Nachweis-/Bestimmungsgrenzen [pg/l Urin] bei einem Injektionsvolumen von 4 ml: Doxorubicin 4,5/ 9,9; Epirubicin 6,1/ 11,0; Daunorubicin 35,0/ 95,2; Idarubicin 11,5/ 22,5).

3.3.3 Platin

Die Messung des Plattingehaltes im Urin erfolgte im Labor des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München. Zusätzlich wurden für Platin weitere "Nullurine" untersucht, die aus den Montags-Urinproben ("Montagsurin") und einer Urinprobe nach 3-wöchiger Abwesenheit vom Arbeitsplatz ("Nullprobe") bestanden, wodurch die individuelle Platinkonzentration der Mitarbeiter ohne arbeitsplatzbezogene Exposition ermittelt werden konnte. Dies war wichtig, weil auch ohne berufliche Exposition Platin im Urin nachgewiesen werden kann.³⁷ Die Analyse erfolgte mittels Voltammetrie nach UV-Photolyse. Dazu wurden 0,5 ml Urinproben mit

Wasserstoffperoxid und Schwefelsäure versetzt und mit UV-Licht bestrahlt. Die aufgeschlossene Urinprobe wurde nach Zugabe von Schwefelsäure, Formaldehyd und Hydrazin-Sulfat voltammetrisch auf Platin analysiert. Die Nachweisgrenze lag bei 1,8 ng/l Urin (1 ml Probenvolumen), die Bestimmungsgrenze bei 4 ng/l Urin.³⁸

3.4 Statistische Methoden

Aus den erhobenen Daten wurde eine Matrix erstellt (Anhang III). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm „Statistica für Windows“ Version 5.1 der Firma Statsoft (Tulsa, Oklahoma, USA).

Zur einheitlichen Darstellung der meist nicht normalverteilten Daten wurde im folgenden der Median angegeben.

Für den paarweisen Vergleich der Gruppen Zubereiter, Zureicher und derjenigen Personen, die als Zubereiter wie auch als Zureicher tätig waren, wurde der χ^2 -Test angewendet, ebenso für den Vergleich der Probanden, die an einem, zwei oder allen drei Zyklen („drop-outs“) teilgenommen haben.

Für die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die positiven Urinbefunde wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient (stetige Zielgrößen), sowie der Median-Test (diskrete Zielgrößen) verwendet. Zur Differenzierung des Belastungsgrades der einzelnen Mitarbeiter mit positiven Urinbefunden erfolgte eine Einstufung der Befunde anhand der Quantität der nachgewiesenen Substanzen im Urin. Bei Befunden mit Alkylantien und Anthrazyklinen wurden die Probanden anhand der positiven Einzelurine in folgende Gruppen eingestuft:

- 0 = jeder Einzelurin mit Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze ($c < \text{NWG}$),
- 1 = einzelne Urinproben mit Konzentration oberhalb der Nachweisgrenze und unterhalb der Bestimmungsgrenze ($\text{NWG} \leq c < \text{BG}$)
- 2 = einzelne Urinproben mit Konzentration oberhalb der Bestimmungsgrenze (einzelne $c \geq \text{BG}$)
- 3 = jeder Einzelurin mit Konzentration größer der Bestimmungsgrenze (jede $c \geq \text{BG}$).

Bei den Platinbefunden wurde unterschieden, ob die individuellen “Grundwerte” der einzelnen Mitarbeiter (anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen der Nullurine ermittelt) mit 95 %iger, 99 %iger oder 99,9 %iger Wahrscheinlichkeit über dem jeweiligen individuellen Hintergrundwert lagen. Dazu wurden die Werte während der Sammelzyklen mit den Werten nach Abwesenheit vom Arbeitsplatz verglichen.

Zusätzlich erfolgte bei positiven Urinbefunden mit Alkylantien und Anthrazyklinen eine Zusammenfassung der Gruppen 1, 2 und 3 zur Kategorie „Substanz mindestens nachgewiesen“ ($c \geq \text{NWG}$). Außerdem erfolgte bei positiven Urinbefunden mit Platin eine Einteilung der Befunde in „vermutlich nicht berufsbedingten Platinbefund“ (mit ≤ 95 %iger Wahrscheinlichkeit), also innerhalb des persönlichen Referenzbereichs liegend, und „vermutlich berufsbedingten Platinbefund“ (mit >95 %iger Wahrscheinlichkeit über dem jeweiligen individuellen Hintergrundwert). Der Zusammenhang für diese Zielgrößen wurde mittels univariater logistischer Regression überprüft und Odds-Ratios mit 95 % Konfidenzintervall berechnet.

Bei der Auswertung der deskriptiven Statistik kam bei positiven Befunden mit Alkylantien und Anthrazyklinen nur die Kategorie „Substanzen mindestens nachgewiesen“ ($c \geq \text{NWG}$) zur Anwendung. Positive Befunde bei Platin wurden mit „vermutlich berufsbedingtem Platinbefund“ (>95 %iger Wahrscheinlichkeit) berücksichtigt.

Es wurde zusätzlich eine Kategorie gebildet, welcher alle Mitarbeiter mit mindestens einem positiven Befund mit Alkylantien oder Anthrazyklinen zugeordnet wurden („Positiv ohne Platin“) und eine Kategorie, der Mitarbeiter mit mindestens einem positiven Befund

mit Alkylantien oder Anthrazykline oder Platin („Positiv inklusive Platin“) angehörten. Diese Unterteilung der Zielgrößen wurde vorgenommen, weil nur die positiven Befunde der Alkylantien und Anthrazykline eindeutig auf die berufliche Aufnahme zurückzuführen sind, wohingegen die positiven Platinbefunde auch auf anderen Ursachen beruhen können (beispielsweise die zahnärztliche Versorgung mit platinhaltigen Goldlegierungen).³⁹

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Daten

4.1.1 Technische Ausstattung der Arbeitsplätze

Bei 13 der 14 Apotheken wurde eine Werkbank der Klasse II nach DIN 12950 Teil 10 verwendet. Die Werkbänke wurden bei 3 Apotheken (22 von 87 der Teilnehmer arbeiteten dort) mit Umluft, bei 9 Apotheken (56 von 87 Teilnehmern) mit Abluft betrieben. Eine Apotheke (7 von 87 Teilnehmern) hatte sowohl eine Werkbank mit Umluft als auch eine Werkbank mit Abluft in Betrieb. Bei einer Apotheke wurde zum Ende der Studie die Werkbank von Umluft auf Abluft umgestellt. Bei der Zuordnung der Werkbänke, an denen die einzelnen Teilnehmer gearbeitet hatten, wurde dieser Wechsel berücksichtigt. Bei einer Apotheke arbeiteten die Mitarbeiter (2 von 87 Teilnehmern) an einem Isolator, der mit Umluft betrieben wurde. Die EDV-Bearbeitung erfolgte in allen Apotheken in einem zusätzlichen Raum außerhalb des Zytostatikallabors.

4.1.2 Verarbeitete Mengen an Zytostatika

Daten zu den verbrauchten Jahresmengen lagen von 13 Apotheken für 1995-1997 und von einer Apotheke für Juli 1996 bis Dezember 1997 vor. Am meisten wurden Cyclophosphamid (CP) und Ifosfamid (IF) verarbeitet (46,2 kg bzw. 51,4 kg). Es wurden 7,9 kg der platinhaltigen Medikamente Cis- und Carboplatin, 0,9 kg Epirubicin (Epi), 1,0 kg Doxorubicin (Doxo), 0,3 kg Daunorubicin (Dauno) und 0,04 kg Idarubicin (Ida) verbraucht.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht der ermittelten Pro-Kopf-Menge [mg] und der Anzahl der Zubereitungen der einzelnen Medikamente während der Sammelzyklen im Beobachtungszeitraum (Zyklus 1-3). Dazu wurden die gehandhabten Mengen und die Anzahl der Zubereitungen jeweils gewichtet und aufsummiert (vgl. 3.2.1).

Medikament	Medikamentenmenge [mg]		Anzahl der Zubereitungen	
	Median	Maximum	Median	Maximum
Cyclophosphamid	9344 mg	43625 mg	6	38,25
Ifosfamid	6680 mg	57001 mg	0,75	16,5
Cisplatin	258 mg	3358 mg	3,5	20,5
Carboplatin	906 mg	6378 mg	1	17,5
Epirubicin	162 mg	1475 mg	1	10,25
Doxorubicin	194 mg	2336 mg	2	14,75
Daunorubicin	0 mg	731 mg	0	7,0
Idarubicin	0 mg	59 mg	0	3,5

Tabelle 2: Verteilung der Medikamentenmenge [mg] und Anzahl der Zubereitungen auf die einzelnen Mitarbeiter innerhalb des Beobachtungszeitraums

4.1.3 Persönliche Schutzmaßnahmen

Das Material und die Tragedauer der Handschuhe konnten von allen Teilnehmern erhoben werden, während die Materialstärke der Handschuhe bei zwei Mitarbeitern nicht in Erfahrung zu bringen war. Das Material der Handschuhe bestand bei fast allen in der Funktion des Zubereiters und Zureichers arbeitenden Mitarbeitern aus Latex (93 %). Zwei Zubereiter und 4 Zureicher trugen keine Latexhandschuhe oder Latexhandschuhe in der Kombination mit Handschuhen aus anderen Materialien. Andere getragene Handschuhmaterialien waren PVC (Polyvinyl-Chlorid) und SEBS (Styrol-Ethylen-Butylen-Chlorid). Die Tragedauer der Handschuhe betrug in allen drei Zyklen für die Funktion des Zubereiters im Median 37,5 Minuten (Spannweite 30-120 Minuten) und für die Funktion des Zureichers im Median 90 Minuten (Spannweite 30-120 Minuten). Die Materialstärke der getragenen Handschuhe betrug bei den Zubereitern im Median 0,38 mm (Spannweite 0,10-0,70 mm) und für den Zureicher im Median 0,34 mm (Spannweite 0,08-0,70 mm).

4.1.4 Reinigung des Arbeitsplatzes

Die Häufigkeit der Reinigung des Arbeitsplatzes pro Woche (für alle drei Zyklen

gleichermaßen) ergaben sich folgendermaßen: Die Arbeitsflächen innerhalb der Werkbank wurden im Median 10,25 Mal (Spannweite 5-46), die Arbeitsflächen außerhalb der Werkbank im Median 5 Mal (Spannweite 0,25-10) und der Bereich, in dem die benötigten Zytostatikaampullen abgestellt wurden im Median 5 Mal (Spannweite 1-5) pro Woche gereinigt.

Zur Reinigung wurde aus Gründen der Sterilität 70-80 %iger Alkohol verwendet. Eine Apotheke benutzte 55 %igen Isopropylalkohol. Die Zytostatikaampullen wurden bei 5 Apotheken (von 23 der 87 Teilnehmern) vor Einbringung in die Werkbank mit Alkohol abgewischt und bei den übrigen Apotheken (von 67 der 87 Teilnehmer) sprühdesinfiziert. Die fertige Applikation (Infusionsbeutel, -flasche oder Perfuserspritze) wurde bei keiner Apotheke regelmäßig nach der Fertigstellung in der Werkbank abgewischt, bevor sie zur Station gebracht wurde.

4.1.5 Abfallentsorgung

Der mit Zytostatika kontaminierte Abfall wurde in 4 Apotheken (von 15 der 87 Teilnehmer) offen, in 10 Apotheken (von 72 der 87 Teilnehmer) verschlossen aus der Werkbank entfernt und verschlossen im Raum aufbewahrt. Dies erfolgte entweder durch Einschweißen mittels Pacto-Safe[®] oder in einer Plastikhartbox mit irreversibel zu verschließendem Deckel. Bei einer Apotheke (6 der 87 Teilnehmer arbeiteten dort) war dieser Abfallbehälter mit einem zu öffnenden Deckel versehen.

4.2 Auswertung der Befunde

Bei den Urinalysen wurden für alle untersuchten Substanzen außer Daunorubicin und Idarubicin, positive Befunde festgestellt. Bei der Auswertung aller positiven Urinbefunde werden in Tabelle 3 die Häufigkeiten im Verhältnis zu der Gesamtteilnehmerzahl sowie im Verhältnis zu den Mitarbeitern, die die relevanten Medikamente im betrachteten Zeitraum verarbeitet haben, dargestellt.

Medikamente		Zyklus 1 n=87	Zyklus 2 n=81	Zyklus 3 n=69
Cyclophosphamid	Anzahl der pos. Befunde	26	15	6
	% der Teilnahme	29,9	18,3	8,7
	% der Handhabung	29,9 (n=87)	19,0 (n=79)	8,8 (n=68)
Ifosfamid	Anzahl der pos. Befunde	9	5	0
	% der Teilnahme	10,3	6,2	0
	% der Handhabung	15,0 (n=60)	9,3 (n=54)	0 (n=51)
Epirubicin	Anzahl der pos. Befunde	3	1	4
	% der Teilnahme	3,4	1,2	5,8
	% der Handhabung	4,2 (n=71)	1,4 (n=70)	7,0 (n=57)
Doxorubicin	Anzahl der pos. Befunde	5	0	3
	% der Teilnahme	5,7	0	4,3
	% der Handhabung	7,0 (n=71)	0 (n=77)	4,6 (n=65)
Platin (aus Cis- und Carboplatin)	Anzahl der pos. Befunde	12	11	12
	% der Teilnahme	13,8	13,6	17,4
	% der Handhabung	14,5 (n=83)	13,6 (n=81)	17,6 (n=68)

Tabelle 3: Übersicht zu der Anzahl der positiven (pos.) Befunde in Relation zum Gesamtkollektiv (% der Teilnahme) und in Relation zu dem Kontakt zum Medikament (% der Handhabung)

Tabelle 4 zeigt die relativen Häufigkeiten der Teilnehmer mit mindestens einem positiven Befund im jeweiligen Zyklus mit und ohne Berücksichtigung der Platinbefunde. Es zeigt sich, dass der Anteil der Teilnehmer mit positiven Befunden im Laufe der Untersuchung abnahm.

	Zyklus 1 (n=87)	Zyklus 2 (n=81)	Zyklus 3 (n=69)
„Positiv ohne Platin“	32 (36,8 %)	18 (22,2 %)	10 (14,5 %)
„Positiv inklusive Platin“	40 (46,0 %)	27 (33,3 %)	19 (27,5 %)

Tabelle 4: Fallzahlen und Prozentsätze der Kategorien Mitarbeiter mit positivem Urinbefund mit Alkylantien und/oder Anthrazyklinen („Positiv ohne Platin“) und Mitarbeiter mit positivem Befund mit irgendeiner der untersuchten Substanzen („Positiv inklusive Platin“)

Zur Verdeutlichung der Verteilung der Befunde auf die einzelnen Probanden dient die folgende Übersicht (Tabelle 5). Die Probanden wurden sortiert nach der Funktion, die sie im ersten Zyklus ausübten, aufgeführt. Sie wurden den einzelnen Apotheken zur Identifikation zugeordnet. Die schwarz hinterlegten Probanden-Kästchen identifizieren Mitarbeiter mit mindestens einem positiven Befund. Die positiven Urinbefunde werden mit "X" oder "O" gekennzeichnet. Bei "X" handelt es sich um positive Befunde bei Mitarbeitern, die im betrachteten Zeitraum das Medikament gehandhabt hatten, bei "O" handelt es sich um positive Befunde bei Mitarbeitern, die zur entsprechenden Substanz im Untersuchungszeitraum als Zubereiter oder Zureicher keinen eruierbaren Kontakt hatten. In der letzten Spalte ist angegeben, wie häufig der einzelne Mitarbeiter, im Verhältnis zu seiner Teilnahme, positive Befunde hatte. Die weiß hinterlegten Probanden-Kästchen identifizieren Mitarbeiter, die während der Studie keine positiven Befunde aufwiesen. Dunkelgrau schraffierte Kästchen kennzeichnen das Ausscheiden von Mitarbeitern.

Gänzlich ohne positiven Befund über alle drei Zyklen waren 31 der ursprünglich 87 Teilnehmer (35,6 %). Im ersten Zyklus waren 47 von 87 (54 %), im zweiten Zyklus 54 von 81 (67 %) und im dritten Zyklus 50 von 69 (72 %) Mitarbeitern ohne positiven Befund. Beim Gruppenvergleich zwischen den Personen, die in der Funktion des Zubereiters, des Zureichers oder in beiden Funktionen gearbeitet hatten, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,725$). Ebenso unterschied sich die Verteilung der Befunde bei Probanden, die an einem, zwei oder drei Zyklen teilgenommen haben („drop-outs“) nicht signifikant voneinander ($p= 0,752$).

Apo	Prob	1. Zyklus						2. Zyklus						3. Zyklus						%
		Fnk	CP	IF	Epi	Doxo	Pt	Fnk	CP	IF	Epi	Doxo	Pt	Fnk	CP	IF	Epi	Doxo	PT	
1	2	B						B+R						B+R	X		X	X		20
	6	B	X					B						B+R						7
	7	B						B						B+R						0
2	2	B		X				B+R						B+R						7
	3	B						B+R						B+R						0
4	1	B						R						B	X				X	13
	4	B	X					R		X				B	X					20
	6	B						R	X					B						7
5	1	B	X					B						B						7
	4	B						B						B						0
	5	B						B						B						0
	6	B						B	X	X				B	X					20
	7	B	X					B						B						7
7	2	B						B						B						0
	4	B	X					B						B						7
	7	B	X					B						B					X	13
	8	B				X		B						B						7
8	1	B																	0	
9	2	B																		0
	3	B	X			X		R					X	R						20
12	3	B	X	O				B+R												20
	5	B						R												0
1	1	R	X				X	B	X				X							40
	3	R	X					B+R						B+R						7
4	2	R						B												0
	3	R						B						R						0
	5	R	X	X				B	X											30
	7	R						B	X					R			X	X		20
5	2	R					X	R	X	O			X	R				X	X	40
	3	R						R	X					R						7
	8	R						R						R			X			7
	9	R					X	R						R					X	13
	10	R						B						R						0
7	1	R					X	R						R					X	13
	3	R		O				R					X	R					X	20
	5	R						R						R						0
	6	R						R					X	R					X	13
	9	R	X					R						R						7
8	2	R						R						B						0
	3	R					O	B						B						7
9	1	R						B	X					B						7
	4	R						B						B						0
12	2	R						B						B						0
1	4	B+R						B+R						B+R						0
	5	B+R		X				B						B						7

Apo	Pro	1. Zyklus						2. Zyklus						3. Zyklus						%	
		Fnk	CP	IF	Epi	Doxo	Pt	Fnk	CP	IF	Epi	Doxo	Pt	Fnk	CP	IF	Epi	Doxo	Pt		
2	1	B+R					X	B					X	B+R					X	20	
	4	B+R																		0	
	5	B+R						B+R						B+R						0	
	6	B+R						B+R						B+R			X			7	
	7	B+R	X		X			B+R	X					B+R						20	
	8	B+R						B+R												0	
	9	B+R						B+R						B+R						0	
	3	1	B+R	X					B+R						B+R						7
		2	B+R																		0
3		B+R	X	X																40	
4		B+R						B+R						B+R						0	
5		B+R						B+R		X	X			B+R						13	
6		B+R						B+R												0	
6	1	B+R						B+R		X										10	
	2	B+R						B+R						B+R						0	
	3	B+R	X					B+R						B+R						7	
	4	B+R						B+R						B+R						0	
	5	B+R						B+R						B+R						0	
	6	B+R	X				X	B+R					X	B+R						20	
8	4	B+R	X				B						WN						7		
10	1	B+R		O	X	X		B+R	X											40	
	2	B+R	X		O			B+R	X					B+R						20	
	3	B+R		X		X	X	B+R					X	B+R				X		33	
	4	B+R	X			X		B+R	X											30	
	5	B+R	X					B+R						B+R	X					13	
	6	B+R	X	X				B+R						B+R						13	
11	1	B+R						B+R						B+R					X	7	
	2	B+R						B+R						B+R						0	
	3	B+R						B+R						B+R						0	
	4	B+R	X					B+R	X					B+R						13	
	5	B+R					X	B+R					X	B+R				X		20	
	6	B+R	X					B+R						B+R						7	
	7	B+R						B+R	X											10	
	8	B+R						B+R						B+R						0	
	9	B+R						B+R						B+R						0	
12	1	B+R	X																	20	
	4	B+R						R	X											10	
13	1	B+R	X				X	B+R					X	B+R						20	
	2	B+R						B+R						B+R	X			X		13	
	3	B+R					X	B+R						B+R						7	
14	1	B+R					O	B+R					X	B+R						13	
	2	B+R						B+R						B+R						0	

Tabelle 5: Übersicht der Teilnahme, der ausgeübten Tätigkeit, der positiven Befunde und deren relativen Häufigkeit (X: pos. Befund und Umgang vorhanden, O: pos. Befund ohne eruierten Kontakt; %: Verhältnis der positiven Befunde zur Teilnahme, schwarz unterlegt: Teilnehmer mit Befund; dunkelgrau: nicht mehr teilgenommen an der Studie, Apo = Apotheke, Prob = Proband, Fnk = ausgeübte Funktion, CP = Cyclophosphamid, IF = Ifosfamid, Epi = Epirubicin, Doxo = Doxorubicin, Pt = Platin, B = gearbeitet als Zubereiter, R = gearbeitet als Zureicher, B+R = gearbeitet sowohl als Zubereiter als auch als Zureicher, WN = "weder noch": dieser Mitarbeiter (Apotheke 8 Mitarbeiter 4 im 3. Zyklus) hat die betrachteten Medikamente im Beobachtungszeitraum weder als Zubereiter noch als Zureicher gehandhabt)

Im folgenden wird die Verteilung der positiven Befunde auf die einzelnen Apotheken dargestellt (vgl. Tabelle 6). Dabei wird die Anzahl der positiven Befunde mit irgendeiner der untersuchten Substanzen („Positiv inklusive Platin“) im Verhältnis zu den maximal möglichen positiven Befunden, also in Abhängigkeit der Teilnahme über die drei Zyklen, innerhalb der Apotheke betrachtet. (Rechenbeispiel: In Apotheke 1 haben 6 Mitarbeiter an 3 Zyklen teilgenommen, und ein Mitarbeiter an 2 Zyklen. Das bedeutet, dass insgesamt 100 Mal die Möglichkeit bestand, einen positiven Befund bei den einzelnen untersuchten Substanzen zu finden. Es wurden in dieser Apotheke 10 positive Befunde nachgewiesen. $10 \text{ von } 100 = 10 \%$). Die Anzahl der positiven Befunde in Apotheke 10 erwiesen sich im Chi-Quadrat-Test im Vergleich zu den übrigen Apotheken als signifikant höher ($p < 0,0001$).

Apotheke	positive Urinbefunde (im Verhältnis zur Teilnahme)	Apotheke	positive Befunde (im Verhältnis zur Teilnahme)
1	10 %	8	4 %
2	7 %	9	8 %
3	8 %	10	24 %
4	13 %	11	6 %
5	10 %	12	8 %
6	6 %	13	13 %
7	9 %	14	7 %

Tabelle 6: Verteilung der positiven Urinbefunde auf die Apotheken im Verhältnis zur Teilnahme über die drei Beobachtungszyklen

4.3 Auswertung der möglichen Einflussfaktoren auf die Befunde

Zunächst erfolgte eine Analyse der möglichen Einflussfaktoren mit Einstufung der positiven Urinbefunde anhand der Quantität der nachgewiesenen Substanzen im Urin (vgl. 3.4). Es zeigte sich dabei, dass die Abfallaufbewahrung im Raum in einem Behälter mit zu öffnendem Deckel im zweiten und dritten Zyklus ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,0002$) und das Material der verwendeten Handschuhe des Zubereiters im zweiten Zyklus ($p = 0,05$) einen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der positiven Befunde mit Cyclophosphamid hatten (Tabelle 7).

Für Ifosfamid wurde aufgrund der geringen Fallzahlen nur für den ersten Zyklus eine

Analyse der möglichen Einflussfaktoren durchgeführt. Es ergab sich bei der Einstufung der positiven Urinbefunde anhand der Quantität der nachgewiesenen Substanzen im Urin ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Abfallaufbewahrung im Raum in einem Behälter mit zu öffnendem Deckel und den Nachweis von Ifosfamid im Urin ($p = 0,002$).

Für Platin ergaben sich im zweiten Zyklus signifikant häufiger positive Urinbefunde für die Zubereiter im Vergleich zu den Zureichern ($p = 0,02$).

Unabhängige Variable	Zielgröße (positive Urinbefunde)		
	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3
Aufbewahrung des Abfalls im Raum in einem Behälter mit zu öffnendem Deckel	Ifosfamid ($p = 0,002$)	Cyclophosphamid ($p = 0,03$)	Cyclophosphamid ($p = 0,0002$)
Material der verwendeten Handschuhe in der Funktion des Zubereiters		Cyclophosphamid ($p = 0,05$)	
Funktion des Zubereiters		Platin ($p = 0,02$)	

Tabelle 7: Übersicht der statistisch signifikanten Einflussfaktoren auf die positiven Urinbefunde mit Einstufung der positiven Befunde anhand der Quantität der nachgewiesenen Substanzen

Zusätzlich erfolgte die Analyse möglicher Einflussfaktoren mit Zusammenfassung der positiven Urinbefunde zu den Kategorien „Substanz mindestens nachgewiesen“ (für Alkylantien und Anthrazykline) bzw. „mit mindestens 95 %iger Wahrscheinlichkeit vermutlich berufsbedingter Urinbefund“ (für Platin) sowie „positiv inklusive Platin“ (für irgendeine der untersuchten Substanzen) mittels univariater logistischer Regression. Die Ergebnisse sind als Odds-Ratios mit 95 % Konfidenzintervall dargestellt. Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse für Einflussfaktoren, die mit positiven Urinproben in wenigstens zwei Zyklen in Zusammenhang gebracht werden konnten. Vermutlich bedingt durch die relativ kleine Anzahl an positiven Urinbefunden schließen die meisten 95 % Konfidenzintervalle die Zahl eins ein.

Die Analysen deuten darauf hin, dass die Verwendung von einem geschlossenen Abfallbehälter vor positiven Urinbefunden (Cyclophosphamid, Ifosfamid und mit mindestens einer der untersuchten Substanzen) schützt.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass tendenziell die verarbeitete Menge und die Anzahl der Zubereitungen an Cyclophosphamid in der Funktion des Zubereiters die Anzahl der positiven Befunde mit Cyclophosphamid in allen Untersuchungszyklen erhöht. Die Materialstärke der Handschuhe, die die Zureicher trugen, konnte mit der Anzahl an positiven Urinbefunden mit Cyclophosphamid in Zusammenhang gebracht werden, allerdings war hier die Richtung des Zusammenhangs nicht konsistent. Die Anzahl der Zubereitungen in der Funktion des Zureichers war schwach mit der Anzahl positiver Cyclophosphamid Befunde und mit dem Vorhandensein irgendeiner der untersuchten Substanzen im Urin assoziiert.

Unabhängige Variable	Zyklus	Zielgröße (positive Urinbefunde)		
		Cyclophosphamid	Ifosfamid	Positiv inkl. Platin
Abfallbehälter mit irreversibel geschlossenem Deckel	Zyklus 1	0.19 [0.03-1.12]	0.08 [0.013-0.5]	-
	Zyklus 2	0.19 [0.03-1.09]	-	0.22 [0.04-1.33]
	Zyklus 3	0.25 [0.02-3.00]	-	0.35 [0.04-2.82]
Materialstärke der verwendeten Handschuhe in der Funktion des Zureichers	Zyklus 1	2.68 [0.02-326.85]	6.55 [0.13-3184.3]	21.3 [0.27-1692.75]
	Zyklus 2	0.0005 [0.00-0.36]	5.6 [0.009-3638.1]	0.48 [0.13-17.40]
	Zyklus 3	8.87 [0.00-43828.5]	-	0.44 [0.00-46.31]
Anzahl der Zubereitungen in der Funktion des Zureichers	Zyklus 1	1.0 [0.97-1.04]	1.0 [0.95-1.06]	0.96 [0.96-1.03]
	Zyklus 2	1.02 [0.98-1.06]	1.03 [0.97-1.09]	1.04 [1.00-1.08]
	Zyklus 3	0.95 [0.88-1.04]	-	1.03 [0.99-1.07]
Verarbeitete Menge an Cyclophosphamid in der Funktion des Zubereiters	Zyklus 1	2.12 [0.52-8.62]	-	-
	Zyklus 2	28.04 [1.75-448.74]	-	-
	Zyklus 3	4.28 [0.25-73.13]	-	-
Anzahl der Zubereitungen an Cyclophosphamid in der Funktion des Zubereiters	Zyklus 1	1.04 [0.96-1.13]	-	-
	Zyklus 2	1.06 [0.95-1.17]	-	-
	Zyklus 3	1.22 [1.03-1.44]	-	-

Tabelle 8: Odds-Ratios (95 % Konfidenzintervall) der möglichen Einflussfaktoren auf die positiven Urinbefunde (Für Cyclophosphamid und Ifosfamid galt als positiver Befund eine Konzentration der Substanz im Urin > Nachweisgrenze, für Platin wurde eine mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit berufsbedingte Platinaufnahme als positiver Befund gewertet; "Positiv inklusive Platin": wenigstens ein positiver Urinbefund mit irgendeiner der untersuchten Substanzen; "Anzahl der Zubereitungen" = Hergestellte Anzahl der Zubereitungen von irgendeiner der untersuchten Substanzen)

4.4 Einzelfallbetrachtungen

Es zeigte sich, dass ca. 2/3 der Teilnehmer (56 von ursprünglich 87 Teilnehmern) wenigstens einen positiven Befund innerhalb des Beobachtungszeitraumes aufwiesen. Im folgenden wird eine kasuistische Betrachtung der Mitarbeiter vorgenommen, bei denen positive Befunde über der Bestimmungsgrenze nachgewiesen wurden. Es werden Hypothesen aufgestellt, wie es zu diesen Befunden gekommen sein könnte.

Ausscheidungskinetik

Betrachtet man die Teilnehmer mit positiven Einzelurinen ausschließlich oberhalb der Bestimmungsgrenze ($c > BG$), dann lassen sich diese nach den verarbeiteten Medikamenten in 2 Gruppen einteilen: Gruppe 1: Mitarbeiter, die am Tag der Urinsammlung und am Tag vor der Urinsammlung die Alkylantien Cyclophosphamid und Ifosfamid gehandhabt haben und Gruppe 2: diejenigen, die im gleichen Zeitraum die Anthrazykline Epirubicin und Doxorubicin gehandhabt haben. Die Einzelurinproben wurden den Zeiträumen 1-5 zugeordnet. (Zeitraum 1: 9³⁰-12³⁰, Zeitraum 2: 12³⁰-15³⁰, Zeitraum 3: 15³⁰-18³⁰, Zeitraum 4: 18³⁰-23³⁰, Zeitraum 5: 23³⁰-9³⁰ Uhr), so dass eine einheitliche Betrachtung im zeitlichen Verlauf möglich wurde. Für die Alkylantien ergab sich bei 4 von 6 Mitarbeitern ein deutliches Ansteigen der positiven Befunde bis zum Nachmittag, die dann zur Nacht abfielen (Abbildung 3). Auffällig ist, dass bei dem Proband 0404 bereits im Morgenurin ein Wert deutlich oberhalb der Bestimmungsgrenze vorhanden war.

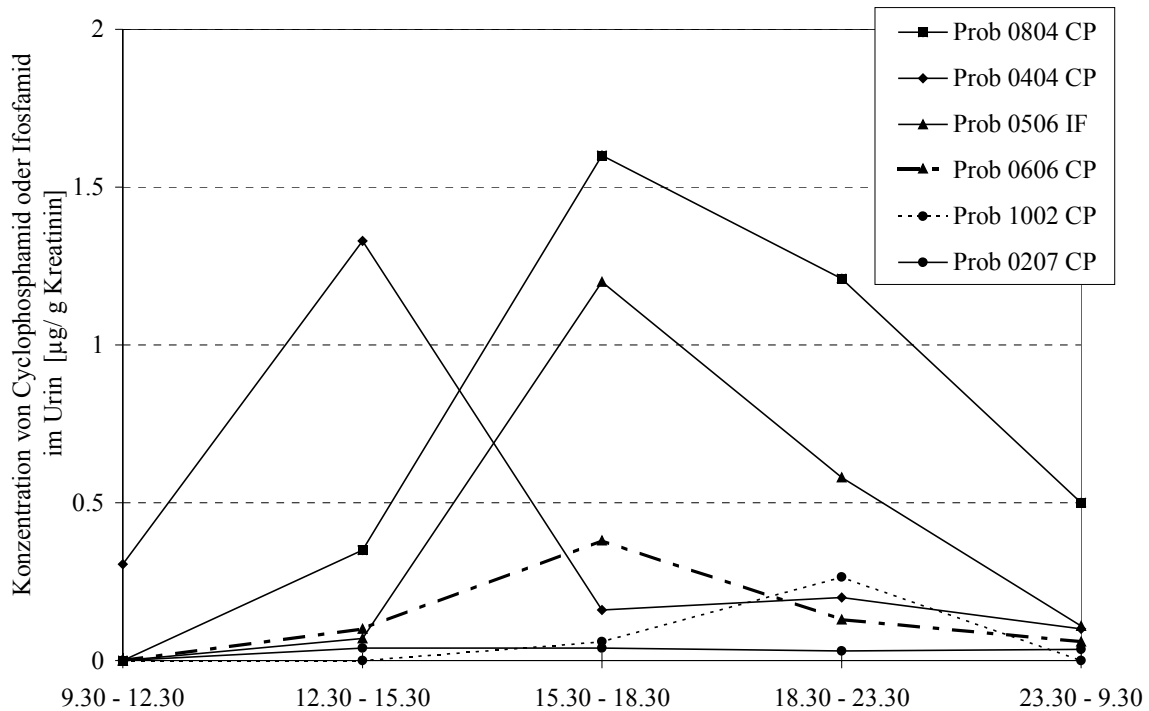


Abbildung 3: Ausscheidung von Cyclophosphamid (CP) und Ifosfamid (IF) bei Probanden (Prob), die am Tag der Urinsammlung und am Tag vor der Urinsammlung diese Alkylantien gehandhabt haben (Gruppe 1)

Vergleicht man die Urinbefunde der einzelnen Mitarbeiter (Abbildung 4) mit den verarbeiteten Mengen, dann bestätigt sich das in der Regressionsanalyse gefundene Ergebnis, dass die Höhe der im Urin nachgewiesenen Mengen nicht mit der verarbeiteten Menge ansteigt.

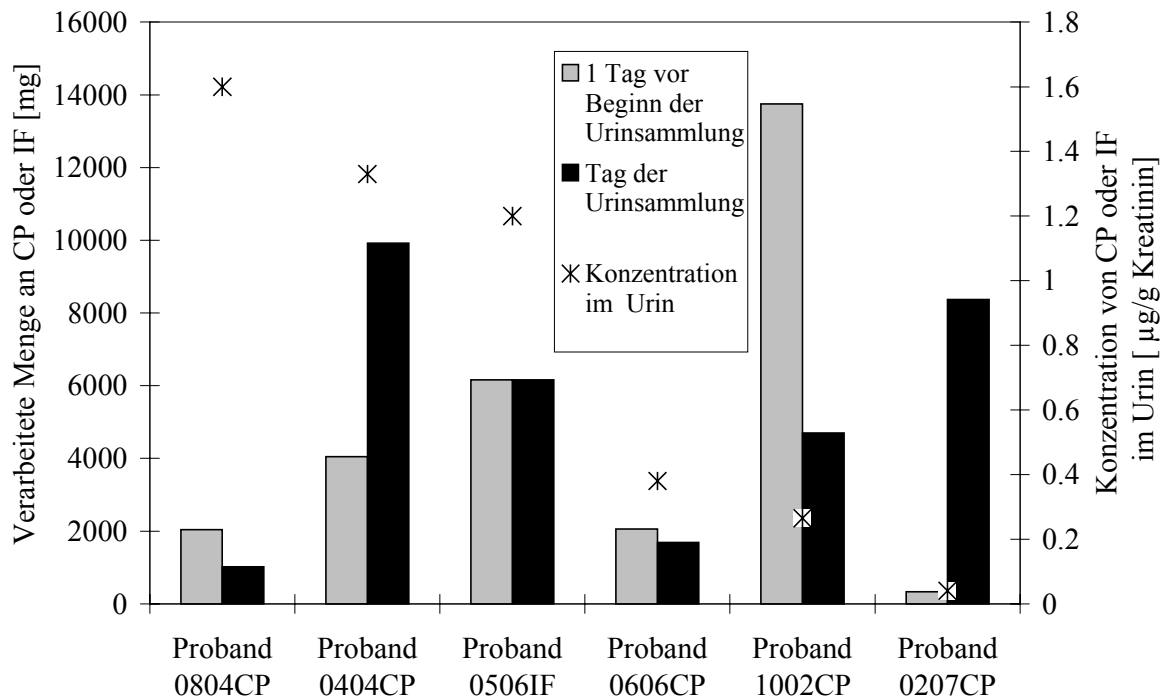


Abbildung 4: Vergleich der verarbeiteten Mengen an Cyclophosphamid (CP) und Ifosfamid (IF) mit der Höhe der Befunde bei Probanden, die am Tag der Urinsammlung und am Tag vor der Urinsammlung diese Alkylantien gehandhabt haben (Gruppe 1)

Unter Berücksichtigung der Funktion, in der die Mitarbeiter gearbeitet haben, ergibt sich, dass vorwiegend zubereitende Mitarbeiter betroffen waren (Tabelle 9).

	Funktion	0804 CP	0404 CP	0506 IF	0606 CP	1002 CP	0207 CP
1 Tag vor Beginn der Urinsammlung	Zubereiter	2040 mg	4050 mg	6160 mg	1160 mg		3570 mg
	Zureicher				900 mg	13750 mg	4794 mg
Tag der Urinsammlung	Zubereiter	1020 mg	9921 mg	6160 mg	1685 mg	4700 mg	
	Zureicher						332 mg

Tabelle 9: Übersicht zu den verarbeiteten Mengen an Cyclophosphamid (CP) und Ifosfamid (IF) und der ausgeübten Funktion der Mitarbeiter, die am Tag der Urinsammlung und am Tag vor der Urinsammlung diese Alkylantien gehandhabt haben (Gruppe 1)

Bei den Anthrazyklinen (Gruppe 2) ergibt sich überwiegend eine kontinuierliche Abnahme der Konzentration über den Tagesverlauf (Abbildung 5). Bei einem Probanden steigt die Urinkonzentration zwischen 15.30 Uhr und 23.30 Uhr auf einen überdurchschnittlich hohen Wert an.

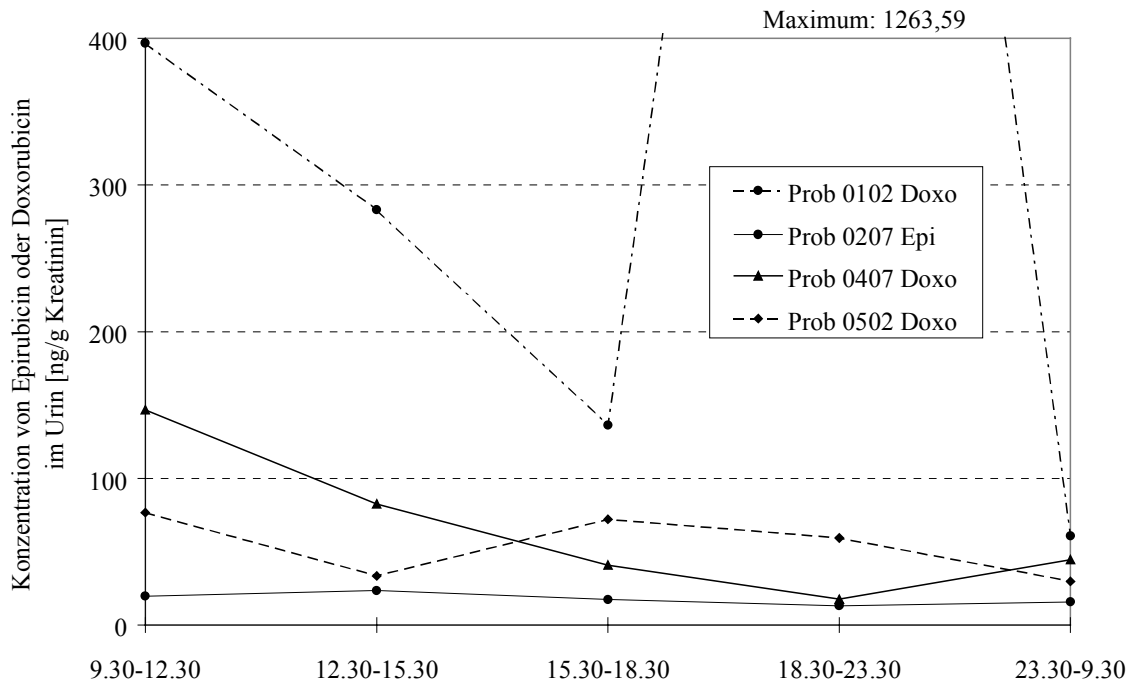


Abbildung 5: Ausscheidung von Doxorubicin (Doxo) und Epirubicin (Epi) bei Probanden (Prob), die am Tag der Urinsammlung und am Tag vor der Urinsammlung diese Anthrazykline gehandhabt haben (Gruppe 2)

Vergleicht man die verarbeiteten Mengen der Substanzen (Tabelle 10) mit den nachgewiesenen Konzentrationen im Urin, dann fällt auf, dass zum Zeitpunkt zwischen 15.30 Uhr und 18.30 Uhr der Mitarbeiter mit dem höchsten Befund die größte Menge am Tag der Urinsammlung verarbeitet hatte und der Mitarbeiter mit dem geringsten Befund die kleinste Menge. Man kann in diesen Fällen ableiten, dass hierbei die verarbeitete Menge der Substanzen einen Einfluss auf die Höhe des Befundes gehabt haben könnte.

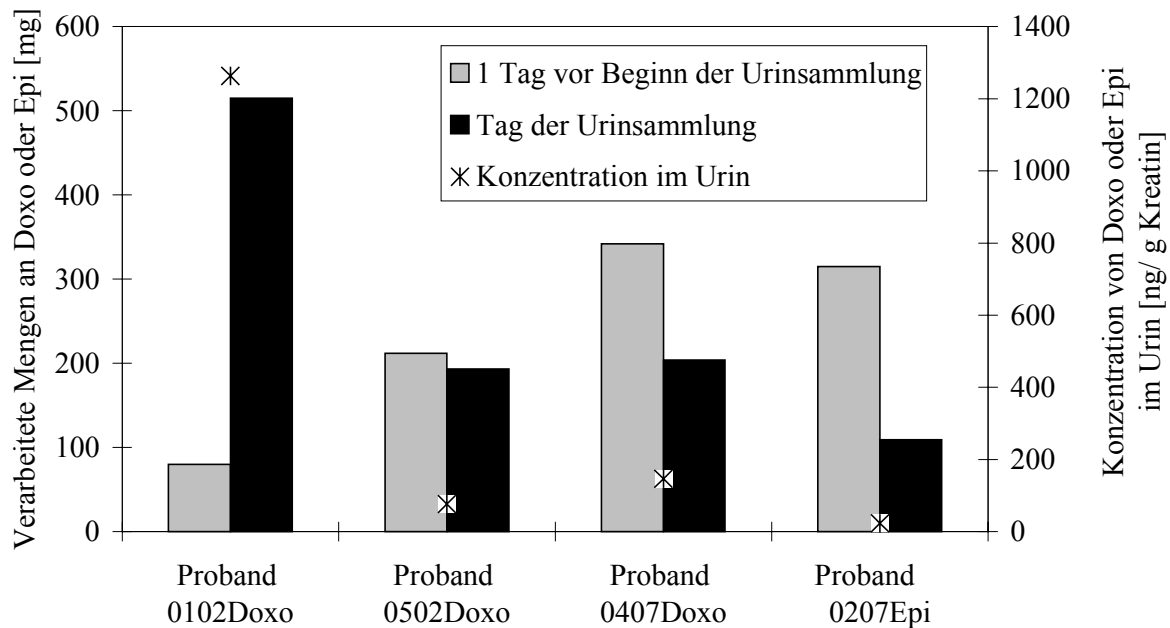


Abbildung 6: Vergleich der verarbeiteten Mengen an Doxorubicin (Doxo) und Epirubicin (Epi) mit der Höhe der Befunde bei Probanden, die am Tag der Urinsammlung und am Tag vor der Urinsammlung diese Anthrazykline gehandhabt haben (Gruppe 2)

Von diesen Mitarbeitern arbeiteten drei in der Funktion des ausschließlich Zureichenden und einer wechselseitig in beiden Funktionen (Tabelle 10).

Mitarbeiter	Funktion	0102 Doxo	0502 Doxo	0407 Doxo	0207 Epi
1 Tag vor Beginn der Urinsammlung	Zubereiter				
	Zureicher	80 mg	212 mg	342 mg	315 mg
Tag der Urinsammlung	Zubereiter	515 mg			
	Zureicher		193 mg	204 mg	109 mg

Tabelle 10: Übersicht über die verarbeiteten Mengen an Doxorubicin (Doxo) und Epirubicin (Epi) und der ausgeübten Funktion der Mitarbeiter, die am Tag der Urinsammlung und am Tag vor der Urinsammlung diese Anthrazykline gehandhabt haben (Gruppe 2)

Auffällig ist, dass bereits zu Beginn der Urinsammlung deutlich erhöhte Befunde gefunden wurden und dass gleichzeitig keiner der Einzelbefunde im Tagesverlauf Werte unterhalb der Nachweisgrenze erreichte.

Zum Vergleich der Kinetik wurde eine weitere Gruppe von Mitarbeitern herangezogen, die nur am Tag vor dem Beginn der Urinsammlung und nicht am Tag der Urinsammlung selber, Epirubicin gehandhabt hatten (Abbildung 7).

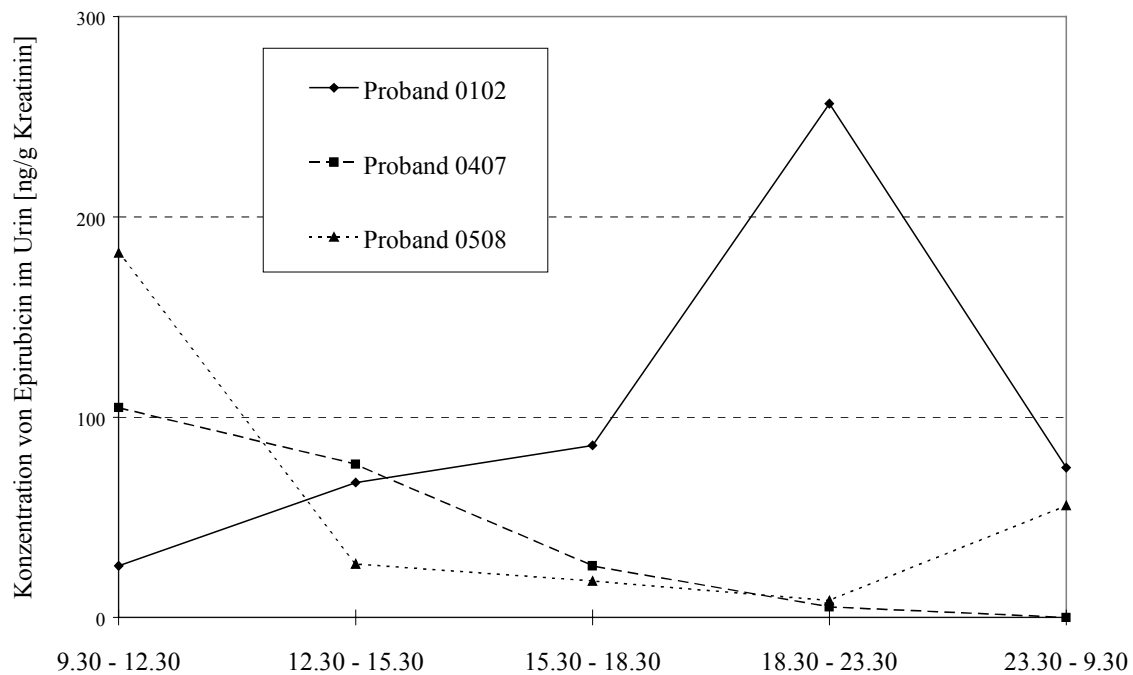


Abbildung 7: Ausscheidung von Epirubicin bei Probanden, die am Tag vor der Urinsammlung Epirubicin gehandhabt haben, jedoch nicht am Tag der Urinsammlung

Bemerkenswert ist, dass die Befunde bei zwei Mitarbeitern im Tagesverlauf kontinuierlich abfallen und bei einem von beiden gegen Werte kleiner der Nachweisgrenze streben. Bei einem Mitarbeiter steigt die Konzentration im Urin im Tagesverlauf bis zum Abend an und fällt dann zur Nacht auf ein Drittel des maximalen Wertes ab. Alle Mitarbeiter arbeiteten ausschließlich als Zureicher.

Auffallend sind insbesondere die Befunde der Mitarbeiter, die die entsprechenden Substanzen im betrachteten Zeitraum nach allen eruierten Angaben nicht gehandhabt haben. Abbildung 8 zeigt die Ausscheidungskinetik eines Mitarbeiters, der Ifosfamid weder am Tag der Urinsammlung noch am Tag unmittelbar vor der Urinsammlung gehandhabt hat.

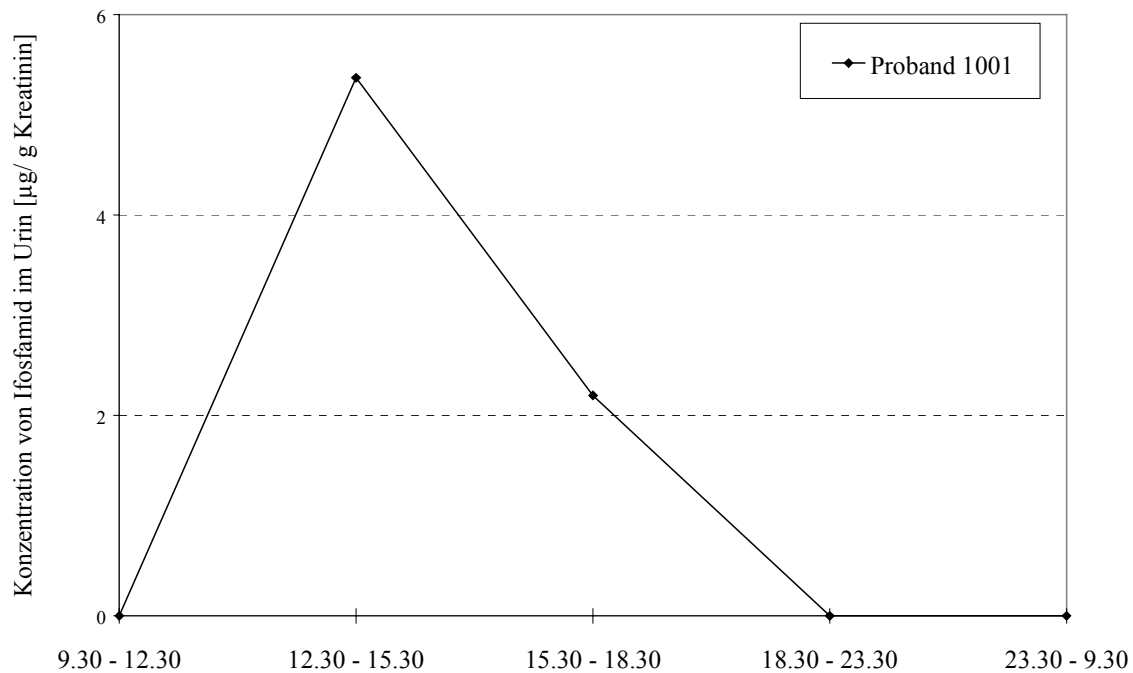


Abbildung 8: Ausscheidung von Ifosfamid bei einem Probanden, der Ifosfamid weder am Tag der Urinsammlung noch am Tag davor gehandhabt hatte

4.5 Auswertung der eigenen Beobachtungen

Durch die ausführlichen Beobachtungen an den einzelnen Apothekenarbeitsplätzen wurde die Heterogenität der verschiedenen Arbeitsabläufe bei den einzelnen Mitarbeitern deutlich. Im folgenden wird beschrieben, welche beobachteten Merkmale möglicherweise Einfluss auf die Inkorporation und die daraus resultierenden positiven Befunde gehabt haben könnten, die durch die Befragung nicht zu erfassen waren. So wurde bemerkt, dass einige Mitarbeiter die pulverförmigen, noch zu lösenden Medikamente in der Werkbank grob schüttelten, andere Mitarbeiter jedoch das Lösen durch Rollen der Ampulle ausführten. Auch war die Frontscheibe der Werkbank zum Teil relativ weit geöffnet. Die Werkbänke wurden mit unterschiedlich viel Material bestückt. Ein anderes Problem waren die Luftstromverhältnisse im Zytostatikalarbor. Es wurde beobachtet, dass in einem Labor beim Betreten des Raumes deutlich spürbare Zugluft entstanden war. Allein durch die räumlichen Gegebenheiten unterschieden sich die Apotheken darin, dass bei manchen eine Personenschleuse mit der Funktion eines Windfangs dem Laborraum vorgebaut war und bei anderen kein Vorraum vorhanden war.

Außerdem könnten positive Befunde durch unterschiedliche Anwendung weiterer Schutzmaßnahmen der Mitarbeiter begründet sein. Zusätzlich zu Handschuhen und Kitteln trugen einige Teilnehmer Hauben, Mundschutz oder Laborschuhe. Diese Maßnahmen dienten dem Produktschutz. Unterschiede zwischen den Apotheken könnten auch auf den verschiedenen verwendeten technischen Hilfsmitteln beruhen (z.B. verschiedene Druckentlastungssysteme, Überleitungssysteme, Spender für Desinfektionsmittel). Bei den einzelnen Apotheken wurden unterschiedlich häufig die Unterlagen gewechselt und verschieden viele Tupfer als Tropfenfänger beim Einspritzen in die Trägerlösung verwendet.

Weiterhin wurde beobachtet, dass durch das Nichttragen von Socken unbedeckte Hautpartien vorhanden waren. Bei einem anderen Mitarbeiter wurde beobachtet, dass zwischen Handschuh und Kittel Hautpartien frei lagen. In einer Apotheke wurde bemerkt, dass ein Mitarbeiter, entgegen der üblichen Laborpraxis, einmalig Zytostatikaampullen ohne Handschuhe aus den Primärverpackungen entnahm. Ein Zureichender versäumte, die Handschuhe innerhalb des vorgegebenen Zeitintervalls zu wechseln.

Auch die Entsorgung des kontaminierten Abfalls wurde sehr unterschiedlich gehandhabt. Um Nadelstichverletzungen vorzubeugen, gab es in einigen Apotheken eine Plastikhartbox innerhalb der Werkbank, in welche die Kanülen abgeworfen werden konnten. Bei anderen Apotheken wurde beobachtet, dass die Schutzkappen nach Gebrauch auf die Kanülen gesteckt wurden, um diese dann in einer Nierenschale zu entsorgen. Während in einer Apotheke für die Entsorgung des Papierabfalls, der unter Umständen kontaminierte Umverpackungen von Zytostatikaampullen enthält, durch den Betrieb zufällig anfallende Kartons verwendet wurden, die nicht unbedingt in genügender Zahl vorhanden waren, so war in einer anderen Apotheke ein Abfalltonnen-Trenn-System mit ausreichend Platz vorhanden. In einer Apotheke wurde beobachtet, wie eine Mitarbeiterin mit behandschuhter Hand den Zytostatika-Abfall im offenen Pacto-Safe[®] komprimiert hat.

Bei den Beobachtungen von 5 verschiedenen Apotheken wurde auch deutlich, inwieweit die Mitarbeiter bei den einzelnen Apotheken unter unterschiedlich starkem Zeitdruck arbeiteten.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, zu überprüfen, welche Einflussfaktoren auf die Inkorporation von Zytostatika bei Apothekenpersonal in der zentralen Zytostatikazubereitung vorliegen. Der Handlungsbedarf leitete sich von der möglichen Schädigung Zytostatika-exponierter Mitarbeiter ab. Die vorliegende Untersuchung ergab Hinweise, dass die Abfallaufbewahrung, Handschuhmaterial und Materialstärke, die verarbeiteten Mengen sowie die Anzahl der Zubereitungen von Cyclophosphamid und die Gesamtzahl der Zubereitungen Einflussfaktoren darstellen könnten. Urinbefunde oberhalb der Bestimmungsgrenze erlaubten Aussagen zur Ausscheidungskinetik von Alkylantien und Anthrazyklinen. Es wurde auch deutlich, wie unterschiedlich die Arbeitsabläufe, die persönlichen Schutzmassnahmen und die Raum- bzw. Materialausstattung waren. Die abgeleiteten Handlungsempfehlungen sollen eine Hilfestellung zum optimalen Mitarbeiterschutz geben.

5.1 Diskussion der Methoden

Studienform

Der Vorteil einer prospektiven Längsschnittstudie ist, dass gleiche Personen zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht werden. Dabei handelt es sich um Momentaufnahmen, die bei den Mitarbeitern bis zu vier Mal durchgeführt werden konnten. Eine kontinuierliche Betrachtungsweise durch eine Zeitreihenanalyse ist aufgrund der diskontinuierlichen Inkorporation nicht sinnvoll. Allerdings kristallisiert sich bei der Einzelbetrachtung der drei Zyklen sehr wohl eine Häufung bei einzelnen Personen oder Apotheken heraus, wobei die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden durch die mehrmalige Untersuchung reduziert wurde. Als problematischer Interventionseffekt könnte die Mitteilung von Zwischenergebnissen an die Teilnehmer angesehen werden. Möglicherweise könnte dies zu einem veränderten Verhalten am Arbeitsplatz geführt haben und somit die abnehmende Anzahl der positiven Urinbefunde im zweiten und dritten Untersuchungszyklus erklären.

Untersuchungskollektiv

Die Teilnahme jeweils der gesamten Belegschaft innerhalb der zentralen Zytostatikazubereitung jeder Klinikapotheke über drei Zyklen erhöht die Aussagekraft der Ergebnisse. Eine Selektion der Teilnehmer wurde damit umgangen. Der Vergleich der Häufigkeit positiver Befunde bei Probanden, die an einem, zwei oder drei Zyklen teilgenommen haben, ergab keinen signifikanten Unterschied im Verteilungsmuster. Man kann also davon ausgehen, dass durch das Ausscheiden keine Verzerrung der Ergebnisse erreicht wurde. Ein Vergleich der Zytostatikaabteilungen untereinander anhand der generellen Gegebenheiten und Arbeitsabläufe wurde dadurch möglich. Allerdings hatten die Apotheken sehr unterschiedliche Rotationsverfahren und Aufgabenverteilungen im Arbeitsregime. Die Unterschiede in der strikten Trennung zwischen den Aufgabengebieten und das unterschiedlich häufige Wechseln zwischen der Funktion des Zubereiters und Zureichers erschwerten die Vergleichbarkeit. Die Motivation der Mitarbeiter an der Studie teilzunehmen und das Projekt zu unterstützen, ergibt sich aus dem Interesse, die eigene Gesundheit zu schützen. Durch die Beobachtung von außen werden neue Impulse zur Reflexion über die eigene Arbeit gegeben. Die Studienergebnisse können dem Apothekenpersonal dazu dienen, sich besser vor Gesundheitsrisiken zu schützen, die ihnen aufgrund ihrer Arbeitsstelle möglicherweise entstehen.

Fragebogen

Die Datenerhebung mittels schriftlicher Befragung ist in der Regel kostengünstig. Der Personalaufwand ist gering. Nachteilig ist, dass die Befragungssituation kaum kontrollierbar ist. Es besteht die Möglichkeit, dass der Befragte von Dritten bei der Beantwortung der Fragen beeinflusst wird, jedoch fehlt die Beeinflussung durch den Interviewer. Zum ausreichenden Verständnis muss jede Frage eindeutig formuliert werden. Bei der Datenerhebung mittels Fragebogen ermöglichen offene Fragen die freie Äußerung der Befragten. Die Antworten werden in kein Schema gepresst und bieten damit eine größere Bandbreite, lassen sich aber schwieriger auswerten. Als Nachteil ist zu erwähnen, dass der Befragte sich an etwas erinnern muss und damit eventuell weniger Antworten gegeben werden. Geschlossene Fragen ermöglichen durch Einheitlichkeit eine höhere Vergleichbarkeit, jedoch besteht die Gefahr der Suggestivwirkung.³⁴

Offene Beobachtung

Während die Befragung auf verbale Äußerungen angewiesen ist, kann die Beobachtung der Erfassung komplexer Abläufe dienen. Die offene Beobachtung könnte zu einer Verhaltensänderung zu Beginn der Untersuchung führen. Eine schnelle Gewöhnung an den Untersucher, zumal bei mehrstündiger Beobachtung, ist jedoch denkbar, so dass die Verhaltensänderung bei der Ausführung alltäglicher Handlungsabläufe vermutlich minimal ist. Ein Vorteil der offenen Beobachtung ist der freie Verhaltensspielraum der zu Untersuchenden. Es kann ein Vertrauensverhältnis zwischen Beobachter und Beobachteten aufgebaut werden und es besteht die Möglichkeit des Informationsaustausches.³⁴

Arbeitsplatzanalyse

Alle Arbeitsplätze wurden im Rahmen der Studie „Untersuchung einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch berufliche Exposition gegenüber Zytostatika“ besichtigt und objektive Daten über Ausstattung und die Arbeitsanweisungen erfasst. Die Produktionspläne der Sammelwochen und die Arbeitsanweisungen aller Zytostatikalabore lagen vor. Darüber hinaus wurden für die vorliegende Studie Daten mittels strukturiertem Telefoninterview erfasst. Dies hat den Vorteil der leichten Praktikabilität und der schnellen Verfügbarkeit der Daten. Der Nachteil der vorliegenden Studie liegt, wie bei jeder retrospektiven Betrachtung, in der möglichen Verzerrung der Daten. Bei der Befragung besteht einerseits die Gefahr, dass der Interviewer den Befragten beeinflusst, andererseits besteht die Möglichkeit, Verständnisprobleme zu beheben.³⁴

Biomonitoring

Zur Durchführung des Belastungsmonitoring wurde der Direktnachweis der verarbeiteten Substanzen im Urin gewählt. Dabei wird die effektiv ausgeschiedene Menge der jeweiligen Substanz ermittelt. Die angewendete Methode der Platinbestimmung ist ein etabliertes Verfahren. Die Analytik von Alkylantien und Anthrazyklinen wurde während der Studie validiert. Alle Methoden sind sehr sensitiv und spezifisch für die nachgewiesenen Substanzen. Die Bestimmung der im Körper vorhandenen Stoffmenge ist ein gutes Maß für die innere Belastung im Körper. Es ist vorteilhaft, dass der Aufnahmemodus nicht

berücksichtigt werden muss. Nachteilig ist jedoch, dass detaillierte Erkenntnisse über Kinetik und Stoffwechsels der Substanz vorhanden sein müssen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Positive Befunde

64 % der Probanden (56 von ursprünglich 87 Mitarbeitern) wiesen wenigstens einen positiven Befund innerhalb des Beobachtungszeitraumes auf. Unabhängig davon, an wie vielen Zyklen die Probanden teilgenommen haben, hatten 24 Mitarbeiter nur einmalig einen positiven Befund (vgl. Tabelle 5). Es wurden also bei 32 Mitarbeitern mehrmals positive Befund nachgewiesen. Es wurden keine Unfälle während der Sammelzyklen dokumentiert, die mit den positiven Befunden in Verbindung gebracht werden könnten. Daraus könnte man ableiten, dass die Aufnahme bei den Routinearbeiten erfolgte. Auch wenn die Anzahl der positiven Befunde im Verlauf der Zeit -wahrscheinlich aufgrund der Mitteilung von Zwischenergebnissen- sanken, stellte sich die Inkorporation als ein verbreitetes Problem dar.

Es ist traten häufiger positive Befunde mit Cyclophosphamid als mit Ifosfamid auf (vgl. Tabelle 3). Das könnte daran liegen, dass die Nachweisgrenze für Cyclophosphamid zweimal empfindlicher ist als die für Ifosfamid oder auch daran, dass weniger Mitarbeiter Ifosfamid gehandhabt haben. Zu bemerken ist, dass Ifosfamid in größeren Mengen verarbeitet wurde als Cyclophosphamid. Beide Medikamente wurden im Studienzeitraum ausschließlich als Pulver angeliefert. Es dauert jedoch etwa drei Mal länger Cyclophosphamid als Ifosfamid zu lösen. Es besteht damit eine längere Kontaktzeit zur Cyclophosphamid-Ampulle als zur Ifosfamid-Ampulle. Ausgehend von einer Außenkontamination, besteht damit ein höheres Risiko, Cyclophosphamid zu inkorporieren. Außerdem könnte das Schütteln der Ampullen zum Lösen zu Verwirbelungen in der Werkbank und damit zur dermalen oder möglicherweise auch inhalativen Aufnahme geführt haben.

Die geringen verarbeiteten Mengen und niedrigeren Kontakthäufigkeiten zu Dauno- und Idarubicin erklären unter Umständen die überwiegend negativen Befunde. In einer

Apotheke wurde zu keinem Zeitpunkt Dauno- oder Idarubicin verarbeitet, in drei Apotheken wurde im ersten Zyklus, in einer weiteren Apotheke im zweiten und dritten Zyklus kein Idarubicin verwendet. Die Nachweisgrenze der Anthrazykline ist um den Faktor 1000 empfindlicher als die der Alkylantien, so dass aufgrund dessen eine höhere positive Befundzahl hätte erwartet werden können.

Für die Interpretation der Platin-Werte musste für jeden einzelnen Mitarbeiter der individuelle Grundwert ermittelt werden, um davon die möglicherweise berufsbedingte Platininkorporation abgrenzen zu können. Die Interpretation der Platinwerte ist insofern schwierig, da auch andere als berufsbedingte Aufnahme möglich sein kann.³⁹

Bei der Betrachtung der positiven Befunde in Abhängigkeit zur dokumentierten Handhabung kristallisierte sich heraus, dass insgesamt 7 Probanden positive Befunde ohne persönliche Handhabung aufwiesen (vgl. Tabelle 5). Positive Befunde ohne persönliche Handhabung fanden sich auch in einer Untersuchung von Sessink et al.⁴⁰ Aufgrund der Ausscheidungskinetik ist es unwahrscheinlich, dass aufgenommene Mengen, die bereits vor dem betrachteten Zeitraum aufgenommen wurden, für die positiven Befunde verantwortlich sein können. Möglicherweise wurden positive Befunde ohne persönliche Handhabung durch Schmierkontamination verursacht. Da 7 der insgesamt 112 positiven Befunde auf diesem Schema beruhen und 6 unterschiedliche Apotheken betroffen sind, könnte man annehmen, dass Schmierkontaminationen ein verbreitetes Problem darstellen. Demnach kann letztendlich nicht mehr nachvollzogen werden, ob ein positiver Befund auf persönliche Handhabung oder auf Schmierkontamination beruht. Zu Schmierkontaminationen könnte es auch bei Apotheke 10 gekommen sein, die signifikant mehr positive Befunde aufweist als alle anderen Apotheken. Es konnten dort zwei Mitarbeiter mit positiven Befunden ohne dokumentierte Handhabung identifiziert werden. Aufgrund dessen wäre es möglich, dass die auffällige Häufung der positiven Befunde auch bei den anderen Substanzen durch Schmierkontamination verursacht wurde. Als Nachweis, dass Substanzen während des Arbeitsprozesses ausgetreten sind, könnten positive Wischproben gewertet werden. Sessink et al.³ wiesen durch positive Wischproben die Kontamination von u.a. Arbeitsflächen und Spülbecken nach. Pethran et al.²⁰ wiesen anhand positiver Wischproben Kontaminationen in Bereichen nach, wo das Vorkommen

nicht unbedingt erwartet wird, beispielsweise im Lagerraum oder im Kühlschrank, in dem die Anbrüche aufgehoben werden. Vorstellbar wäre folgender Modus: Wenn die Trägerlösung (H_2O) verdampft, dann bleiben die Partikel der Substanz dort, wo Tropfen niedergefallen sind, liegen. Denkbar ist, dass diese dann entweder in der Luft verwirbelt werden und in einem Partikel-Filter hängen bleiben, oder durch Reinigungsmaßnahmen entfernt werden. Es besteht auch die Möglichkeit, dass die Substanzen durch Reinigungsmaßnahmen verteilt werden und damit eine Schmierkontamination entstehen könnte. Als mögliche Quelle der Verunreinigungen könnte ebenfalls die Außenkontamination der Primärverpackungen in Betracht gezogen werden.^{18,19,20} Diese Beobachtungen legen am ehesten eine dermale Aufnahme nahe.

Insgesamt sanken im Verlauf der Studie die relativen Häufigkeiten der positiven Befunde mit Cyclophosphamid, Ifosfamid und Doxorubicin. Dies könnte daran liegen, dass durch den Besuch der Labore und Mitteilung von Zwischenergebnissen Maßnahmen ergriffen wurden, die zu einer Vermeidung beispielsweise von Schmierkontamination geführt haben könnten. So wurde z.B. in einer Apotheke darauf hingewiesen, dass Zureicher ihre Handschuhe vor Verlassen des Labors ablegen sollten, um die Kontamination von Türklinken oder Telefonhörern im Vorraum zu vermeiden. Die relative Häufigkeit der wenigen positiven Befunde mit Epirubicin und Platin fällt nicht wie erwartet ab, sondern bleibt eher konstant. Es ist unklar, welche Faktoren dazu geführt haben könnten.

5.2.2 Signifikante Einflussfaktoren auf die Befunde

Im Gruppenvergleich der ausgeübten Funktionen fand sich, dass es keinen Unterschied zwischen der Anzahl positiver Zytostatikabefunde bei Zubereitern und Zureichern gab. In der Vergangenheit wurden die Arbeiten des Zureichers als weniger gefährdend aufgefasst. Zureicher verwendeten in unserer Untersuchung oft weniger Sicherheitsmassnahmen. So wechselten sie im Median weniger häufig ihre Handschuhe und verwendeten dünnere Materialstärken als die Zubereiter (vgl. 4.1.3). Zureicher könnten gleichermaßen (z.B. durch kontaminierte Primärverpackungen) mit den zu verarbeitenden Substanzen in Kontakt kommen, schützen sich aber weniger. Somit kann es zu Schmierkontamination im

Raum kommen und in der Folge zu positiven Zytostatikabefunden ohne Handhabung. Dies zeigt sich auch daran, dass von den positiven Befunden ohne persönliche Handhabung überwiegend zureichende Mitarbeiter betroffen waren. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass Zureicher genauso geschützt werden sollten wie Zubereiter.

Die Aufbewahrung des Abfalls im Raum in einem Behälter mit zu öffnendem Deckel ergab im ersten Zyklus bei der Zielgröße „positiver Befund mit Ifosfamid“, sowie im zweiten und dritten Zyklus bei der Zielgröße “positiver Befund mit Cyclophosphamid” einen signifikanten Einfluss. Das könnte daran liegen, dass diese Handhabung nur bei Apotheke 10 zu finden war. Diese Apotheke wies signifikant häufiger positive Befunde auf, unterschied sich jedoch hinsichtlich der weiteren untersuchten Parameter nicht wesentlich von den anderen Apotheken. Es ist zu überlegen, ob es sich dabei tatsächlich um einen signifikanten Einflussfaktor handelte, da er im zweiten und dritten Zyklus jeweils für unterschiedliche Zytostatika signifikant war. Dies könnte auch an einer Änderung der persönlichen Arbeitsweise im Studienverlauf liegen.

Das verwendete Material der Handschuhe des Zubereiters und die Materialstärke der Handschuhe des Zureichers erwiesen sich im zweiten Zyklus bei der Zielgröße „positiver Befund mit Cyclophosphamid” als statistisch signifikant. Dass das verwendete Material keinen durchwegs signifikanten Einfluss gezeigt hat, könnte an der Homogenität der Daten liegen, so verwendeten über 93 % der Mitarbeiter Latexhandschuhe. Bei Slevine et al.³² gab es hinsichtlich der Penetration von Handschuhen keinen Unterschied zwischen verschiedenen Handschuhmaterialien, jedoch verminderte eine größere Materialstärke die Penetration. Bei Laidlaw et al.³⁰ werden dicke Latexhandschuhe für die Zytostatikazubereitung empfohlen. Interessant ist, dass die Materialstärke der Handschuhe bei Zureichern einen statistisch signifikanten Einflussfaktor darstellte. In diesem Zusammenhang könnte vermutet werden, dass die Erhöhung der Penetrationsfähigkeit durch den Alkoholgehalt des Desinfektionsmittel eine Rolle gespielt haben könnte.¹⁸ Die Handschuhe der Zureicher werden in der Regel im Rahmen der Desinfektion der Ampullen mit alkoholhaltigem Desinfektionsmittel benetzt. Der Zubereiter hat während des Arbeitsprozesses weniger Kontakt mit Desinfektionsmittel als der Zureicher.

Die verarbeitete Menge von Cyclophosphamid als Zubereiter erwies sich im zweiten Zyklus, die Anzahl der angefertigten Applikationen mit Cyclophosphamid in der Funktion des Zubereiters im dritten Zyklus als signifikanter Einfluss auf einen positiven Befund mit Cyclophosphamid. In Studien von Hirst et al.²⁴ und Sessink et al.⁴¹ erwies sich die aufgenommene Menge als unabhängig von der Dosis. Die Signifikanz könnte darauf beruhen, dass mit steigender Menge häufiger Kontakt zu unter Umständen kontaminierten Zytostatikaampullen gegeben ist und damit das Risiko einer Inkorporation steigen könnte. Es liegen jedoch keine Angaben darüber vor, wie viele Ampullen angebrochen werden mussten. Der Zusammenhang könnte auch darauf beruhen, dass es durch die längere Kontaktzeit mit Cyclophosphamid beim Lösen zu einer Aufnahme kommen konnte. Bedenkt man auch, dass jedes Durchstechen einer Ampulle die Gefahr einer Aerosolierung birgt, könnte möglicherweise die Anzahl der verwendeten Ampullen eine Einflussgröße darstellen.

Die Funktion des Zubereiters ergab im zweiten Zyklus einen signifikanten Einfluss auf einen positiven Befund mit Platin. Da die berufsbedingte Inkorporation nur schwerlich abzugrenzen ist und auch im Gruppenvergleich zwischen Zubereiter und Zureicher kein Unterschied festzustellen ist, kann hierbei nicht entschieden werden, ob dieses Ergebnis zufallsbedingt oder aus einem begründeten Zusammenhang heraus entstand.

Im zweiten Zyklus erwies sich die Gesamtzahl der angefertigten Zubereitungen für den Zureicher als Einflussfaktor für das Vorhandensein eines positiven Befundes mit irgendeiner der untersuchten Substanzen („Positiv inklusive Platin“). Auch wenn hierbei der Parameter und die Zielgröße grob bemessen wurden, so wird deutlich, dass der Zureicher genauso von Inkorporation betroffen ist, wie der Zubereiter.

Bei der Betrachtung von Parametern, die nur in einzelnen Zyklen signifikant waren, ist zu berücksichtigen, dass es sich um Momentaufnahmen handelt. Das Auftreten positiver Befunde könnte beispielsweise auch von Nachlässigkeiten, Versehen oder Ungeschicklichkeit der Mitarbeiter an den untersuchten Tagen abhängen, ohne dass systematische Besonderheiten zu Grunde liegen. Die geringe Anzahl positiver Befunde und die geringen Unterschiede der Arbeitsbedingungen erschweren die Berechnung statistisch

signifikanter Einflussfaktoren.

Die Auswertung ergab keinen Hinweis darauf, dass das Betreiben der Werkbank mit Ab- oder Umluft sowie der Einsatz des Isolators einen Einfluss auf die Befunde haben könnte. Dies erschwert die Diskussion über den Kontaminationspfad. Betrachtet man die Möglichkeit, dass Zytostatika gasförmig vorliegen könnten, dann halten die in einer mit Umluft betriebenen Werkbank eingebauten Partikel-Filter diese möglicherweise nicht zurück. Wird bei einer mit Abluft betriebenen Werkbank die Fortluft nach außen abgeleitet, erübrigt sich das Problem, vorausgesetzt, es bestehen keine Störungen im System, wie z.B. Zugluft oder Druckschwankungen im Fortluftsystem.²² Man hätte daher vermuten können, dass die mit Umluft arbeitenden Werkbänke einen negativen Einfluss auf die Inkorporation haben. Dieser Verdacht konnte nicht bestätigt werden. Es muss auch in Erwägung gezogen werden, dass eine Werkbank technische Mängel aufweisen kann und damit den Sicherheitsanforderungen nicht mehr entspricht. Eine durchgeführte Untersuchung bestätigte diesen Verdacht.⁴² Letztendlich können Aussagen zur inhalativen Aufnahme aus der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden. Material und Materialstärke der verwendeten Handschuhe waren signifikant für positive Befunde mit Cyclophosphamid, so dass in diesem Fall dermale Aufnahme naheliegend ist. Sessink et al.²⁶ fanden im Tierversuch, dass Cyclophosphamid sowohl nach intratrachealer Applikation als auch nach Hautkontakt im Urin nachweisbar war. In einer späteren Studie⁴³ stellten Sessink et al. die Penetration von Handschuhen mit u.a. Cyclophosphamid fest. Gleichzeitig wurden positive Raumluftproben gefunden. Aufgrund der niedrigen Zytostatika-Konzentrationen in den Luftproben folgerten sie, dass auch andere als inhalative Aufnahmewege vorherrschen müssen und schlossen auf Grund der Permeation der Handschuhe auf dermale Aufnahme.

5.2.3 Einzelfallbetrachtungen

Ausscheidungskinetik

Betrachtet man die Ausscheidungskinetik der Mitarbeiter, die am Tag der Urinsammlung

und am Tag vor der Urinsammlung die Alkylantien Cyclophosphamid und Ifosfamid gehandhabt haben (Gruppe 1, Abbildung 3), dann wurde Cyclophosphamid von Proband 0404 anscheinend schon am Tag vor der Urinsammlung in so großer Menge aufgenommen, dass diese in der arbeitsfreien Zeit nicht ausgeschieden werden konnte. Auch wiesen 5 von 7 Probanden vom Tag der Urinsammlung bis zum nächsten Morgen keine Werte kleiner der Nachweisgrenze auf. Man könnte daraus ableiten, dass es, je nach inkorporierter Menge, länger als 12 Stunden dauern kann, diese Substanzen vollständig auszuscheiden. Zur Ausscheidungskinetik von Zytostatika im Niedrig-Dosisbereich liegen kaum vergleichbare Arbeiten vor. Sessink et al.²⁶ fand im Tierversuch eine Eliminierung von Cyclophosphamid aus dem Urin nach 8-16 h, wobei Ratten 1 mg kg⁻¹ (0,2 mg) intratracheal, oral oder i.v. appliziert wurde (Nachweisgrenze 6µg/l Urin). Die Eliminierung nach dermalen Applikation erfolgte zeitverzögert nach 40 h.

Vergleicht man die Ausscheidungskinetik der Anthrazykline (Abbildung 5 und Abbildung 7) und betrachtet die hohe Konzentration von Doxorubicin im Urin bei Proband 0102 zu Beginn des Sammelzyklus (zwischen 9.30 und 12.30 Uhr in Abbildung 5) als Ausreißer, so könnte man angesichts der Ausscheidungskinetiken schließen, dass es 24 Stunden und länger dauern kann, diese Substanzen auszuscheiden.

Betrachtet man die Ausscheidungskinetik des Probanden ohne persönliche Handhabung (Abbildung 8), so liegt der Verdacht nahe, dass es zu einer Aufnahme im Laufe des Arbeitstages z.B. durch Schmierkontamination gekommen ist.

5.2.4 Eigene Beobachtungen

Nachdem keine der vermuteten Einflussfaktoren über drei Zyklen hinweg konstant waren, spielen eventuell weitere, nicht untersuchte Parameter eine Rolle. Wenn man die beobachteten Risikofaktoren für Verwirbelungen betrachtet (Schütteln der Ampullen und Materialmenge in der Werkbank, offene Frontscheibe, Zugluft im Labor), dann könnten diese Faktoren zu einer Inkorporation beigetragen haben.

Von den Ergebnissen ist nicht abzuleiten, ob die unterschiedlichen verwendeten technischen Hilfsmittel (z.B. Druckentlastungssysteme) und weitere Schutzmaßnahmen (Hauben, Mundschutz) einen Einfluss haben. Bei einer Untersuchung von Sessink et al.⁴⁴ wurde eine Reduktion positiver Urinbefunde nach Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen gefunden (doppelte Handschuhe, Mundschutz, Verbesserung der LAF, Ersetzen von Glasampullen mit Durchstechampullen). Die Verwendung von Mundschutz konnte nicht als Grund für die Reduktion isoliert werden. Denkt man jedoch daran, dass Schutzmasken ein zufälliges Berühren im Gesicht mit u.U. kontaminierten Handschuhen verhindern könnten, dann wäre zu vermuten, dass Masken zur Verminderung von Inkorporation eine Rolle spielen könnten. Kontamination von verwendeten Schutzmasken fanden ebenfalls Minoia et. al.⁴⁵

Ausgehend von überwiegend dermalen Aufnahme würden freie Hautpartien einen Risikofaktor darstellen. Besonders im Falle eines Unfalls, beispielsweise durch Glasbruch oder Verschüttungen, wäre so der direkte Hautkontakt vorhanden. Der Beobachtung folgend, dass Ampullen ohne Handschuhe entnommen und Handschuhwechsel vergessen wurden, könnte man vermuten, dass positive Befunde aus Unachtsamkeit auftraten. Eine mangelnde Sensibilität und eine damit verbundene Nachlässigkeit hinsichtlich der gesundheitlichen Risiken ist ebenso denkbar. Unterschiede in den persönlichen Arbeitsweisen stellen möglicherweise ebenso eine Ursache der Inkorporation dar, denn darin unterscheiden sich die einzelnen Mitarbeiter - wie beobachtet - am meisten voneinander.

5.3 Handlungsempfehlungen

Das Ziel zur Vermeidung von Inkorporation sollte in der „Expositionsprophylaxe“ liegen. Ausgehend von den möglichen Wirkungen der Zytostatika auf den Körper ist das gesamte Betreiben der Handlungsabläufe so zu gestalten, dass eine Inkorporation vermieden wird. Zusätzlich zu den Empfehlungen der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege¹ sind folgende Sicherheitsmaßnahmen als Handlungsempfehlungen denkbar und sollten bei einer größeren Zahl von Apothekenpersonal untersucht werden:

Zur Vermeidung von Schmierkontamination kann empfohlen werden, während des gesamten Aufenthaltes im Labor konsequent Handschuhe zu tragen und diese erst beim Verlassen des Labors abzulegen. Aufgrund der möglichen Außenkontamination der Zytostatikaampullen sollten diese immer mit Handschuhen aus den Sekundär-Verpackungen entnommen werden. Bei der Entnahme ist auf sichtbare Verunreinigungen, z.B. in Form von Verkrustungen, zu achten. Um Schmierkontamination zu vermeiden, sollten diese Ampullen in Folie eingeschweißt an den Hersteller zurückgeschickt oder entsorgt werden. Häufig entstehen im Laufe der Herstellung Anbrüche, die zwischengelagert werden müssen. Ausgehend von einer möglichen Außenkontamination der Ampullen sollten sie entweder eingeschweißt oder in einem Plastik-Schraubgefäß, welches gespült werden kann, gelagert werden.

Zum Einhalten der maximalen Tragedauer der Handschuhe könnte im Labor ein Wecker installiert werden, der $\frac{1}{2}$ stündlich ein akustisches Signal abgibt. Da Zureicher gleichermaßen wie Zubereiter betroffen sind, sollten sich Zureicher im gleichen Maße schützen, wie es für Zubereiter empfohlen wird. Die Materialstärke für die Handschuhe sollte möglichst dick gewählt werden. Die Anwendung von weiteren Schutzmaßnahmen hinsichtlich des Mitarbeiterschutzes ist fraglich, jedoch sollten freie Hautpartien vermieden werden.

Der Abfall sollte im Labor in einer Tonne mit irreversibel verschlossenem Deckel aufbewahrt werden. Es sollten ausreichend Abfallbehälter zur Verfügung stehen und Abfall nicht von Hand komprimiert werden.

Das Arbeiten an der Werkbank sollte grundsätzlich so erfolgen, dass möglichst wenig Verwirbelungen des laminaren Luftstroms entstehen. Dabei ist zu beachten, dass

- kontinuierlich in einer einzigen Richtung (z.B. von links nach rechts) gearbeitet wird,
- überflüssige Handbewegungen vermieden werden,
- Ampullen zum Lösen gerollt statt geschüttelt werden,
- die Lüftungsschlitze nicht mit Material verdeckt werden,

- und die Frontscheibe der Werkbank während des Arbeitsvorgangs soweit wie möglich geschlossen ist.

Um die Verschleppung aus der Werkbank zu vermeiden, ist es zu empfehlen, dass die fertigen Applikationen mit einem geeigneten Reinigungsmittel (s. u.) abgewischt werden.

Desinfektionsmittel erhöhen das Risiko für die Penetration, wodurch die Schutzfunktion der Handschuhe verringert wird. Zu empfehlen wäre für den Arbeiterschutz ein Abwischen mit einem geeigneten Lösungsmittel für Zytostatika, um die mögliche Außenkontamination zu beseitigen, und anschließend ein Abwischen oder Sprühen mit Alkohol, um den Produktschutz sicher zu stellen. Denkbar wäre auch ein Handschuhwechsel nach diesem Arbeitsgang. Ein geeignetes Reinigungsmittel für die Zytostatikaampullen wäre ein wässriges, leicht alkalisches Lösungsmittel. Kommt es zum Austritt von verarbeiteten Zytostatika, dann müssen pulverförmigen Substanzen, um Verwirbelungen zu vermeiden, mit flüssigem Medium aufgenommen werden. Bei dem Austritt von bereits gelösten Zytostatika müssen diese zuerst mit einem saugfähigen Material aufgenommen und anschließend der Untergrund gereinigt werden.

5.4 Ausblick

Bei der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass sich die Zahl der positiven Befunde im Laufe der Untersuchung deutlich verminderte. Zurückführend auf die Mitteilung von Zwischenergebnissen liegt es nahe zu vermuten, dass aufgeklärte Mitarbeiter vorsichtiger sind. Denkbar wäre die Einführung regelmäßiger Kontrollen von Urinproben und die Mitteilung positiver Befunde an die Betroffenen, um erhöhte Achtsamkeit zu erreichen. Mitarbeiter mit häufiger positiven Befunden könnten so gezielt Nachschulungen zugeführt werden. Vorstellbar wären auch Workshops oder Gruppen zum Erfahrungsaustausch, damit Arbeitsgruppen verschiedener Apotheken diskutieren könnten.

Hinsichtlich der Veränderungen und Neuerungen auf dem Medikamenten-Markt sowie bei den technischen Hilfsmitteln ergibt sich die Notwendigkeit, den Arbeiterschutz fortlaufend zu überprüfen. Es wurden z.B. Zytostatika in liposomaler Form auf dem Markt eingeführt. Zu liposomalen Zytostatika liegen bisher keine Studien zur Penetration von Handschuhen oder der dermalen Aufnahme vor. Außerdem werden für Infusionen neuerdings Kunststoffflaschen angeboten, die aufgrund größerer Stabilität einfacher als

Beutel zu handhaben sind.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, Arbeitsbedingungen zu ermitteln, die einen Einfluss auf die Inkorporation von verarbeiteten Substanzen in der zentralen Zytostatikazubereitung in Krankenhäusern ausüben könnten. Anhand der Daten sollten Handlungsempfehlungen für eine Expositionsprophylaxe abgeleitet werden.

In einer prospektiven Längsschnittstudie über drei Jahre sammelten 87 Apothekenmitarbeiter von 14 verschiedenen Kliniken bis zu 3 Mal fraktioniert 24 h Urin am Ende einer Arbeitswoche. Zusätzliche Proben wurden nach zwei Tagen sowie nach wenigstens drei Wochen Abwesenheit vom Arbeitsplatz gewonnen. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Doxo-, Dauno-, Epi-, und Idarubicin sowie Platin (von den Medikamenten Cis- und Carboplatin) wurden mittels Gaschromatographie, Massenspektrometrie, HPLC und Voltammetrie bestimmt. Folgende Arbeitsbedingungen wurden per Fragebogen erhoben: Technische Ausstattung des Arbeitsplatzes, Reinigung des Arbeitsplatzes, Umgang mit den Primärverpackungen, Entsorgung des Zytostatika-Abfalls, die verarbeiteten Mengen an Zytostatika, sowie persönliche Schutzmaßnahmen (Material, Stärke und Tragedauer der Handschuhe). Die Ergebnisse beziehen sich im ersten Zyklus auf 87, im zweiten auf 81 und im dritten auf 69 Probanden.

64 % der Probanden hatten mindestens einen positiven Befund innerhalb der drei Zyklen (56 der ursprünglich 87 Probanden). 7 positive Befunde waren mit keiner dokumentierten Handhabung der Substanzen in Verbindung zu bringen. Es konnte gezeigt werden, dass Mitarbeiter, die Material anreichten, genauso betroffen waren, wie Mitarbeiter, die die Applikationen zubereiteten. Die Abfallaufbewahrung im Labor und die Anzahl der Zubereitungen waren signifikant mit der relativen Häufigkeit der positiven Befunde assoziiert. Die gehandhabte Menge und die Anzahl der Zubereitungen von Cyclophosphamid hatte einen signifikanten Einfluss auf einen positiven Befunden mit Cyclophosphamid.

Es ist somit zu fordern, dass für Mitarbeiter, die Material anreichen, die gleichen Schutzvorschriften gelten wie für zubereitenden Personal. Weiterhin sollte die Möglichkeit für Schmierkontamination im Labor minimiert werden.

7 Verzeichnis der Abkürzungen

- PVC= Polyvinyl-Chlorid
- SEBS= Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol
- EDV= Elektronische-Daten-Verarbeitung
- CP= Cyclophosphamid
- IF= Ifosfamid
- Doxo= Doxorubicin
- Epi= Epirubicin
- NWG= Nachweisgrenze
- BG= Bestimmungsgrenze

8 Literaturverzeichnis

- ¹ Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege. Sichere Handhabung von Zytostatika. Merkblatt M620 1998.
- ² 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 cytogenetics studies. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1997;70:205-208.
- ³ 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. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and iphosphamide in urine of exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1992;64:105-112.
- ⁴ Wall, R.L., Clausen, K.P. Carcinoma in urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* 1975;293:271-273.
- ⁵ Levine, L.I., Holly, E.A., Seward, J.P., Bladder cancer in a 39-year old female pharmacist. *J. nat. Cancer Inst.* 1993;85:1089-90.
- ⁶ Hansen, J., Olsen, J.H. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1994;20:22-26.
- ⁷ Stücker, I., Caillard, J.-F., Collin, R., Gout, M., Poyen, D., Hemon, D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1990;16:102-7.
- ⁸ Valanis, B., Vollmer, W., Steele, P. Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J. Occup. Environ. Med.* 1999;41(Nr. 8):632- 638.
- ⁹ 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 (Nr. 6):574-580.
- ¹⁰ Nies, E., Roller, M. Wie hoch ist das Krebsrisiko bei beruflichem Umgang mit Zytostatika? *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 2001;36:41-45.
- ¹¹ IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. (Daunomycin) Lyon, France:Vol. 10,1976.
- ¹² IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. (Cyclophosphamide) Lyon, France:Suppl. 7, 1987.
- ¹³ Ausschluß für Gefahrstoffe. Technische Regeln für Gefahrstoffe 905. Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe. *Bundesarbeitsblatt* 1997;6:40-46.
- ¹⁴ Ausschluß für Gefahrstoffe. Technische Regeln für Gefahrstoffe 525. Umgang mit Gefahrstoff-

-
- fen in Einrichtungen der humanmedizinischen Versorgung. Bundesarbeitsblatt 1998;5:99-105.
- ¹⁵ Rüdiger, H.W., Lehnert, G. Toxikogenetik: Grundlagen, Methoden und Bedeutung für die Arbeitsmedizin. Arbeits- Sozial- und Präventivmedizin-Sonderheft 1988;11:4-16.
 - ¹⁶ Jung, D., Klein, S., Füchs, J., Engel-Jung, J., Krämer, I., Beyermann, P., Oesch, F., Konietzko, J. Genmonitoring beim Zytostatika zubereitenden Personal. Krankenhauspharmazie 1992;3:101-104.
 - ¹⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley-VCH, Weinheim:1999.
 - ¹⁸ Wilkens A. Beobachtungen zur Außenkontamination der Primärverpackungen von Zytostatika. Krankenhauspharmazie 1997;1:37-39.
 - ¹⁹ Hepp, R., Gentschew, G. Untersuchung zur Außenkontamination der Primärverpackungen von Zytostatika. Krankenhauspharmazie 1998;1:22-27.
 - ²⁰ Pethran, A., Schierl, R., Schmaus, G. Wischproben an Arbeitsplätzen mit Zytostatika-Exposition. Krankenhauspharmazie 2001;1:11-15.
 - ²¹ McDevitt, J.J., Lees, P.S.J., McDiarmid, M.A. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. J. Occup. Med. 1993;1:57-60.
 - ²² Opiolka, Mölter, Goldschmidt, Erich, Schöppe. Umgang mit Zytostatika. Besteht ein ausreichender Personenschutz bei der Zytostatika-Zubereitung? Krankenhaus Technik 1998;3:56-58.
 - ²³ McDiarmid, M.A., Egan, T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. J. Occup. Med. 1988;30:984-987.
 - ²⁴ Hirst, M., Tse, S., Mills, D.G., Levin, L., White, D.F. Occupational exposure to cyclophosphamide. Lancet 1984;I:186-188.
 - ²⁵ Pethran, A., Römmelt, H., Bürckmann, R. Bestimmung von Cyclophosphamid und Thioethern im Urin von Kankenschwestern unter Berücksichtigung unterschiedlicher Zubereitung der Zytostatika. Verhandl. Dt. Ges. Arbeitsmed. 1992:477-481.
 - ²⁶ Sessink, P.J.M., van den Broek, P.H.H., Bos, R.P. Urinary cyclophosphamide excretion in rats after intratracheal, dermal, oral and intravenous administration of cyclophosphamide. J. Appl. Toxicol. 1991;11:125-128.
 - ²⁷ Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. Anforderungen an den Betrieb von Sicherheitswerkbänken mit Lufrückführung für Arbeiten mit krebserzeugenden oder erbgutverändernden Zytostatika. Bundesarbeitsblatt 1998;7-8:69-70.
 - ²⁸ Ausschuß für Gefahrstoffe. Technische Regeln für Gefahrstoffe 560. Lufrückführung beim Umgang mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. Bundesarbeitsblatt 1996;5:54-56.
 - ²⁹ Bundesverband der Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand. Merkblatt: Regeln für den Einsatz von Schutzhandschuhen. Oktober 1995

-
- ³⁰ Laidlaw, J.L., Connors, T.H., Theiss, J.C., Anderson, R.W., Matney, T.S. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 1984;41:2618-2623.
- ³¹ Mader, R.M., Rizovski, B., Steger, G.G., Moser, K., Rainer, H., Dittrich, C. Permeability of latex membranes to anti-cancer drugs. *Int. J. Pharm.* 1991;68:151-156.
- ³² Slevin, M.L., Ang, L.M., Johnston, A., Turner, P. The efficiency of protective gloves used in the handling of cytotoxic drugs. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1984;12:151-153.
- ³³ Jardine, I., Fenselau, C., Appler, M., Kan, M-N., Brundrett, R.B., Colvin, M. Quantitation by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry of cyclophosphamide, phosphoramidate mustard, and nornitrogen mustard in the plasma and urine of patients receiving cyclophosphamide therapy. *Cancer Res.* 1978; 38:408-415.
- ³⁴ Atteslander, P. *Methoden der empirischen Sozialforschung.* Walter de Gruyter, Berlin, New York:1995.
- ³⁵ Deutsche Forschungsgemeinschaft, Hrsg. Angerer, J. *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Material.* VCH, Weinheim:1999.
- ³⁶ Grimm, C.-H. *Biologisches Monitoring bei berufsbedingter Zytostatika-Exposition. Entwicklung von automatisierten, spurenanalytischen HPLC-Verfahren.* Dissertation. Hieronymus Verlag, München:1998.
- ³⁷ Messerschmidt, J., Alt, F., Tölg, G., Angerer, J., Schaller K.H. Adsorptive voltammetric procedure for the determination of platinum baseline levels in human body fluids. *Fresenius J. Anal. Chem.* 1992;343:391-394.
- ³⁸ Ensslin, A.S., Pethran, A., Schierl, R., Fruhmann, G. Urinary platinum in hospital personnel occupational exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int. Arch. Occup. Health.* 1994; 65: 339-342.
- ³⁹ Schierl, R. Urinary platinum levels associated with dental gold alloys. *Arch. Environ. Health.* 2001;56:283-286.
- ⁴⁰ Sessink, P.J.M., Cerna, M., Rössner, P., Pastorcova, A., Bavarova, H., Frankova, K., Anzion, R.B.M., Bos, R.P. Urinary cyclophosphamid excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutation Res.*1994;309:193-199.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Hinrichs, T. Sicherheitswerkbänke suggerieren Sicherheit - Nachprüfungen beweisen das Gegenteil. *Labo Trend* 1998; Kennziffer 136.
- ⁴³ 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.

- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ 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.

9 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. D. Nowak bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und für die gute Betreuung. Auch für die Bereitstellung und Nutzungsmöglichkeiten der Einrichtungen des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin bin ich sehr dankbar. Frau Dr. A. Pethran danke ich für die gute Betreuung, Unterstützung und Anleitung bei dieser Arbeit. Für das Heranführen an das Thema und ihre jederzeit mögliche Hilfe bin ich sehr verbunden.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Katja Radon, die mit ihrem außerordentlichen Engagement entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beitrug. Besonders bedanken möchte ich mich für ihre Hilfsbereitschaft und Geduld während der Unterweisung in die statistischen Methoden und Programme sowie für die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Bei Herrn Dr. R. Schierl bedanke ich mich für die Auswertung der Platinwerte und die vielen Gespräche und Hinweise zu meiner Arbeit.

Herrn Dr. K. Hauff danke ich für die Auswertung der Alkylantien und Herrn Dr. C.-H. Grimm für die Auswertung der Anthrazykline.

Den Probanden danke ich für die Teilnahme und Kooperationsbereitschaft und die Gewissenhaftigkeit bei der Durchführung der Urinsammlungen und beim Ausfüllen der Fragebögen.

Allen Beteiligten danke ich für die gute Zusammenarbeit. Jeder Einzelne hat mir mit seinen Erfahrungen, Wissen und Ratschlägen sehr weitergeholfen.

10 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

- Name: Claudia Schreiber
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geburtsdatum: 29.01.1970
- Geburtsort: Siegen

SCHULAUSBILDUNG

1976-1980 Grundschule Wilnsdorf- Obersdorf
1980-1989 Gymnasium Am Löhrtor in Siegen; 11. Klasse an der
El Cerrito High School in Californien/ U.S.A.

BERUFLICHE AUSBILDUNG

- 1989 - 1992 Firma Hettlage KG in Münster
- Kauffrau im Einzelhandel mit Fortbildung zur Handelsassistentin
 - Ausbildereignungsprüfung

STUDIUM

- 1992 - 1996 Betriebswirtschaftslehre an der Universität Augsburg
- Diplomvorprüfung 1995; Baccalaurea Oeconomiae
 - 3-monatige Hausarbeit bei Prof. Dr. H. Gierl, Lehrstuhl für Betriebswirtschaftslehre, Schwerpunkt Marketing
- seit 1996 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Physikum im März 1998
 - 1. Staatsexamen: Frühjahr 1999
 - 2. Staatsexamen: Frühjahr 2001
 - 3. Staatsexamen: Frühjahr 2002

PRAKTIKA, FAMULATUREN UND PRAKTISCHES JAHR

- 1996: 2-monatiges Pflegepraktikum in der Waldhausklinik in Augsburg, Akutklinik für innere Erkrankungen
 - Famulaturen: Asklepios Fachkliniken München –Gauting Pneumologie, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU, Praxis Elke Morgenroth in München, Gesundheitsamt Zwickau Jugendärztlicher Dienst
- PJ: Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt der LMU (Innere Medizin), Klinikum Augsburg (Chirurgie), Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, Klinikum Innenstadt der LMU

11 Anhang

Anhang I:

Fragebogen begleitend zur Urinsammlung und Blutentnahme.

Anhang II:

Telefoninterview-Fragebogen (Arbeitsplatzanalyse).

Hatten oder haben Sie beruflichen Umgang mit radioaktiven Stoffen? Wenn ja, mit welchen Substanzen und in welchem Zeitraum?.....

Impfungen innerhalb der letzten 2 Jahre:.....

Schwere Infekte innerhalb der letzten 2 Jahre:.....

Seit wann arbeiten Sie mit Zytostatika?.....

Fraktionierte Urinsammlung über 24 Stunden:

Beginn....., den:..... von:.....Uhr
(Wochentag)

bis:, den:.....bis:.....Uhr

Anzahl der Proben (Bitte Gefäße mit Namen beschriften und fortlaufend numerieren):

.....Gefäße

Sollten Sie einmal vergessen haben, eine Urinprobe zu sammeln, bitte unbedingt vermerken!!!

Uhrzeit Probe 1:..... Uhrzeit Probe 2:.....

Uhrzeit Probe 3:..... Uhrzeit Probe 4:.....

Uhrzeit Probe 5:..... Uhrzeit Probe 6:.....

Uhrzeit Probe 7:..... Uhrzeit Probe 8:.....

Uhrzeit Probe 9:..... Uhrzeit Probe 10:.....

Uhrzeit Probe 11:..... Uhrzeit Probe 12:.....usw.

Waren Sie in der Woche der fraktionierten Urinsammlung tätig als:

Zubereiter? ja nein

Zureicher? ja nein

Blutabnahme am:

Montag, den:um:Uhr

Morgenurinfraktion vom:

Montag, den:um:Uhr

Sicherheitsmaßnahmen (welche Handschuhe, Armstulpen?):.....

Besonderheiten (z. B. Umkippen von Ampullen, Verspritzen von Substanzen):

.....

Anhang II

Telefoninterview

Handschuhe	Anzahl	Material	Handschuh-Art	Tragedauer
Zubereiter				
Zureicher				

Handschuhe	Zubereiter	Zureicher
Wechsel nach Kontamination		
Wechsel nach best. Stoffen		

Werkbank	Typ	Um-/Abluft	Besonderheiten (Wechsel etc.)

Reinigung	wie oft (tägl.)	Sprüh-/ Wischdesinf.	Reinigungsmittel
Werkbank			
Zyto-fläschchen vor Einbringung in WB			
Applikation nach Verlassen der WB			
Arbeitsflächen/ Wagen/ Tablett			

Müllentsorgung	kontaminierter Müll
Wie verlässt der Müll die Werkbank ?	

Arbeitsregime:

Raumaufteilung: