

MEWIP – Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken

– Hinweise zur Planung eines Umgebungsmonitorings

A. Heinemann, C. Hadtstein

Zytostatika haben häufig kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften. Die sog. MEWIP-Studie der BGW konnte zeigen, dass das Umgebungsmonitoring mittels Wischproben auf Zytostatika ein validiertes, routinetaugliches Messverfahren ist.

Im Rahmen der MEWIP-Studie (siehe *Kasten 1*) wurden in 130 zytostatikazubereitenden Apotheken auf freiwilliger Basis insgesamt 1.272 Wischproben durchgeführt. Die Proben wurden an drei Stellen im Zeitraum von 2006 bis 2007 gesammelt und im Institut für Energie- und Umwelttechnik e. V. (IUTA) auf 8 Substanzen hin untersucht. Das Studiendesign war so ausgelegt, dass einer Teilgruppe der Apotheken das eigene Messergebnis unter gleichzeitiger Darlegung der anonymisierten Resultate der anderen Gruppenmitglieder mitgeteilt wurde. Hieraus sollte ein Anreiz zur Verbesserung der eigenen Monitoringergebnisse entstehen.

Abgesehen von einigen erhöhten Werten und einem Extremwert von 1.888 ng/cm² für Gemcitabin bot sich insgesamt ein positives Bild der Belastungssituation in den Apotheken. Ein ausführlicher Beitrag über die Zielsetzung, das Studiendesign und die Ergebnisse der Studie wird im Hauptteil der ASU in einem der folgenden Hefte erscheinen. Die im Rahmen der Studie gewonnenen Erkenntnisse zur Planung und Durchführung eines Monitorings werden nachfolgend dargestellt.

Einleitung: Umgebungsmonitoring mittels Wischproben

Bei dem in der Studie angewendeten Wischprobenverfahren handelt es sich um eine einfache, kostengünstige Probenahmemethode. Im sog. „Probenahme-Set“ werden alle benötigten Utensilien von den Analyselaboren bereit gestellt. Die ausgewählten Oberflächen werden mit feuchten Tüchern nach einem standardisierten Verfahren gewischt. Die Wischproben werden dann gekühlt ins Labor gesendet, wo sie auf verschiedene Zytostatikarückstände hin analysiert werden können. Das Verfahren kann individuell auf bestimmte Substanzen und Probenahmeorte abgestimmt werden. Die Probenahme selbst ist unkompliziert und kann vom Apothekenpersonal selbst durchgeführt werden, wodurch das gesamte Verfahren kostengünstig ist.

Das Umgebungsmonitoring kann durch die Detektion von Zytostatikarückständen bis in den pg/cm²-Bereich zur Identifizierung von Freisetzung- und Verteilungswegen genutzt werden und bietet sich insbesondere nach Unfällen (z. B. Leckagen, Bruch) und bei anderen Verdachtsmomenten an, um Klarheit über die Kontaminationssituation zu erhalten und ggf. Maßnahmen (z. B. Änderung der Arbeitsweise) einzuleiten. Wie in der MEWIP-Studie gezeigt wurde, kann es auch zur routinemäßigen Überprüfung der Substanzbelastung eingesetzt werden und so zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Arbeitssituation beitragen. Auch zur Validie-



Dr. André Heinemann,
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW),
FB Gefahrstoffe und Toxikologie,
Korrespondenzadresse:
Bonner Straße 337, 50968 Köln
Claudia Hadtstein,
Institut für Angewandte Pharmazie e. V.
Köln (IfAP), Bitburger Straße 4,
54668 Echternacherbrück

rung und Optimierung von Reinigungsverfahren kann das Verfahren eingesetzt werden. Generell hängt der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Monitorings vom jeweiligen Ergebnis ab. Insbesondere wenn mehrere Messwerte oberhalb des Orientierungswertes liegen (siehe Abschnitt *Ableitung eines Orientierungswertes*) sollte der Abstand aber so gewählt werden, dass Änderungen der Arbeitsweise sinnvoll auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden können (nach 2 bis 12 Wochen). Bei niedrigeren oder negativen Ergebnissen sollte die Umgebungsbelastung im Abstand von etwa 6 bis 18 Monaten erneut überprüft werden, um eine dauerhafte Funktion der Schutzvorkehrungen sicher zustellen. In Deutschland haben sich zwei Einrichtungen auf die Analyse von Zytostatika spezialisiert. Beide Einrichtungen bieten entsprechende Probenahme-Sets an (siehe *Kasten 2*).

Kasten 1:**An der MEWIP-Studie beteiligte Institute und Einrichtungen:****Finanzierung und Organisation**

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Abt. GPR, FB Gefahrstoffe und Toxikologie
 PD Dr.-Ing. U. Eickmann,
 Dr. rer. nat. A. Heinemann
 Bonner Straße 337, 50968 Köln

Organisation und Analytik

Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA)
 Bereiche Umwelthygiene & Forschungsanalytik
 Dr. rer. nat. Th. Kiffmeyer,
 Dr. rer. nat. J. Türk
 Bliersheimer Straße 60,
 47229 Duisburg

Versuchsplanung und statistische Auswertung der Daten

Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln (IMSIE)
 Dr. med. Dipl.-Math. H. Stützer,
 Dipl.-Stat. M. Hahn
 Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Datenerhebung und Organisation

Institut für Angewandte Pharmazie e.V. Köln (IfAP)
 Apothekerin C. Hadtstein
 Bitburger Straße 4,
 54668 Echternacherbrück

Markersubstanzen

Da die Gruppe der Zytostatika knapp 90 Substanzen umfasst, müssen aus Praktikabilitäts- und Kostengründen einzelne Substanzen als Marker zur Durchführung eines Monitorings ausgewählt werden. Von den acht in der MEWIP-Studie untersuchten Substanzen können *Cyclophosphamid*, *5-Fluorouracil*, *Gemcitabin* und *Ifosphamid* als Marker empfohlen werden.

Die ebenfalls in der Studie untersuchten Substanzen, Etoposid und Methotrexat, sind als Markersubstanzen nicht geeignet, da sie trotz der häufigen Verwendung in den Apotheken und sehr guter analytischer Bedingungen, in weniger als 5 % der Proben nachgewiesen wur-

den. Ähnliches gilt für Paclitaxel und Docetaxel. Falls Taxane beispielsweise nach einem Unfall, gezielt untersucht werden sollten, ist ein substanzspezifisches Monitoringverfahren der Multi-komponentenanalytik vorzuziehen.

Neben den in der MEWIP-Studie analysierten Substanzen, ist die Bestimmung von Platin als Hinweis auf Carbo-, Cis- und Oxaliplatin-haltige Rückstände in Deutschland gut erprobt. Die Methode erlaubt sehr niedrige Bestimmungsgrenzen von bis zu 0,5 pg/cm², ist jedoch unspezifisch. Seit kurzem ist auch die substanzspezifische Bestimmung der einzelnen Platinderivate möglich. Weitere spezifische Analysenverfahren sind für eine ständig wachsende Zahl von Zytostatika verfügbar. Falls die Bestimmung eines hier nicht aufgeführten Stoffs erforderlich ist, empfiehlt es sich den aktuellen Stand der Analysetechnik bei den entsprechenden Laboratorien abzufragen (siehe Kasten 2).

Auswahl der Probenahmeorte

Die Wahl der zu beprobenden Wischflächen sollte sich generell daran orientieren, wo mit Zytostatika vorrangig gearbeitet wird und wo sie freigesetzt werden können (Belastungsschwerpunkte). Dabei muss berücksichtigt werden, dass Zytostatika nicht nur unmittelbar beim Prozess der Herstellung freigesetzt und dann im Raum verteilt werden können, sondern auch nach der Anlieferung von mit Zytostatika verschmutzten Arzneimittelflaschen eine Verteilung von Zytostatika auftreten kann.

Im Rahmen der MEWIP-Studie wurde der Fußboden vor der (am intensivsten genutzten) Werkbank, eine Arbeitsfläche in unmittelbarer Nähe zur Werkbank (die z. B. zum Abstellen der Zytostatika und/oder der fertigen Applikationen diente) und eine Fläche an der Kühlschranktür einschließlich des Griffs ausgewählt. Insgesamt wurden auf dem Fußboden die meisten positiven Wischproben gefunden, gefolgt von der Arbeitsfläche und der Fläche an der Kühlschranktür. Diese Flächen wurden ausgewählt, da sie in allen Apotheken

vorhanden sind und so vergleichbare Ergebnisse gewonnen werden konnten. Die Orte wurden nicht nach ihrer Bedeutung hinsichtlich einer unmittelbaren Exposition der Mitarbeiter ausgewählt, da dies nicht primäres Ziel der Studie war.

Zur Abschätzung der Exposition der Mitarbeiter kann bei der Planung eines individuellen Monitorings zum Beispiel der Fußboden vor der Werkbank unter Umständen von geringerer Bedeutung sein, als Gegenstände die angefasst werden. Die Bedeutung der Verschleppung von Wirkstoffen (z. B. über Anfassen, Transportieren, Abstellen, Weitergeben) wurde in der Studie durch die teilweise extrem hohen Kontaminationen der Kühlschranktür gezeigt und sollte bei der Planung eines Monitorings unbedingt berücksichtigt werden. Um eine dermale Exposition der Mitarbeiter auszuschließen, sollte außerdem besonderes Augenmerk auf Objekte gelegt werden, die sowohl *mit* als auch *ohne* Handschuhe berührt werden (siehe Kasten 3).

Zeitpunkt der Probenahme

Um eine größtmögliche Sicherheit hinsichtlich der Arbeitssituation für die Beschäftigten zu erreichen, sollte der Zeitpunkt der Probenahme als „Worst-case“-Ansatz gewählt werden. Dies bedeutet, dass die Probenahme an einem Tag, an dem besonders viele Zubereitungen hergestellt wurden, vor der Reinigung zu empfehlen ist. Obwohl in der MEWIP-Studie kein direkter Zusammenhang zwischen der Zubereitungsanzahl und der Umgebungsbelastung gefunden wurde, erscheint es plausibel, dass die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination innerhalb einer Einrichtung an solch einem Tag größer ist.

Ableitung eines Orientierungswertes

Bislang bestehen in Deutschland noch keine allgemein anerkannten Grenzwert- oder Richtwerte für Zytostatika, da der Weg für eine zuverlässige, toxikologische Bewertung noch nicht gefunden worden ist. Für die Gefährdungsbeur-

Kasten 2:**Bezugsquellen
für Probenahme-Sets:**

Institut für Energie- und
Umwelttechnik e. V. (IUTA),
Dr. Jochen Türk
Bliersheimer Straße 60,
47229 Duisburg
Telefon: 0 20 65-4 18-1 79,
Fax: 0 20 65-4 18-2 11
E-Mail: tuerk@iuta.de / analysis@pharma-monitor.de
Internet: www.iuta.de
www.pharma-monitor.de

Klinikum der Universität München,
Institut und Poliklinik
für Arbeits- und Umweltmedizin,
Dr. Rudolf Schierl
Ziemssenstraße 1, 80336 München
Telefon: 0 89-51 60-24 63,
Fax: 0 89-51 60-39 57
E-Mail: rschierl@arbeits.med.uni-muenchen.de
Internet: <http://arbmed.klinikum.uni-muenchen.de>

teilung können in der Übergangszeit jedoch Orientierungswerte hilfreich sein, die sich aus vielen Messungen unter vergleichbaren Bedingungen ableiten lassen. In der MEWIP-Studie wird nach Betrachtung der über 10.000 Analysenergebnisse ein orts- und substanzspezifischer *Orientierungswert* von $0,1 \text{ ng/cm}^2$ je Wischprobe vorgeschlagen, der dem 90. Perzentil der Messwerte entspricht. Dies bedeutet, dass 90 % aller Messwerte in der Studie unterhalb des genannten Wertes lagen und daher allen Apotheken es möglich sein sollte, unter Anwendung des aktuellen *Standes der Technik*, höhere Umgebungsbelastungen zu vermeiden. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass dem genannten Orientierungswert keine toxikologische Bewertung der Exposition zugrunde liegt und mit der Wahl des 90. Perzentils keine „strenge Hürde“ gewählt wurde. Bei Ergebnissen oberhalb des Orientierungswertes sollten die Apotheken darauf hingewiesen werden, dass die Arbeitsprozesse überdacht und mögliche Schwachstellen bzw. Kontaminationswege behoben werden.

Arbeitsmediziner, die eine Apotheke bei der Optimierung der Arbeitsabläufe mit leicht umsetzbaren Hinweisen unterstützen möchten, finden von Seiten der BGW im Anhang des Abschlussberichts zur MEWIP-Studie und in der Themenschrift „Zytostatika im Gesundheitsdienst – Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika“ (Bestellnummer: M620) entsprechende Empfehlungen. Beide Schriften können von der Website der BGW unter www.bgw-online.de heruntergeladen werden (Stichwort „MEWIP“ bzw. „M620“).

**Hinweise zu weiteren
Gefahrenquellen**

Neben der Exposition gegenüber Zytostatika können weitere Faktoren die Gesundheit der Beschäftigten beeinträchtigen. So wurde im Verlauf der MEWIP-Studie beispielsweise über Beeinträchtigungen durch die ergonomischen Bedingungen am Arbeitsplatz (z. B. eingeschränkte Bewegungsfreiheit, Zwangshaltung) und störenden Lärm durch zu laute Werkbänke berichtet. Auch kann es durch den Einsatz von „aggressiven“ bzw. „reaktiven“ Reinigungsmitteln (z. B. Natriumhypochlorit oder konzentrierte Natronlauge) zur Gefährdung der Mitarbeiter kommen. Der Einsatz derartiger Mittel kann insbesondere für Routinereinigungen nicht empfohlen werden.

Resume

Das Wischprobenmonitoring ist ein einfaches, routinetaugliches Verfahren, das zur Bestimmung von Zytostatikarückständen in der Arbeitsumgebung genutzt werden kann. Der in der MEWIP-Studie abgeleitete Orientierungswert von $0,1 \text{ ng/cm}^2$ kann zur Bewertung der Expositionssituation in einer zytostatikazubereitenden Apotheke genutzt werden. Da es sich jedoch jeweils um eine Momentaufnahme handelt, sollte das Wischprobenmonitoring regelmäßig durchgeführt werden. Falls aufgrund erhöhter Messwerte Maßnahmen zur Reduzierung der Um-

Kasten 3:**Hilfestellung zur Auswahl
der Probenahmeorte:**

Gibt es

- Gegenstände, die mit und ohne Handschuhe berührt werden (meist Gegenstände im Vorbereitungsraum, wie z. B. Telefon, Türgriffe, Lichtschalter)?
- Orte, die von den Mitarbeitern „verdächtig“ werden (z. B. Einschweißgerät, Transportboxen, Abfallsammelbehältnisse)?
- Orte, an denen ein intensiver Kontakt mit Primärverpackungen und Applikationslösungen möglich ist (z. B. Anlieferung, Lagerplatz, Vor- und Nachbereitung)?
- Orte in unmittelbarer Nähe zur Herstellung, an denen „Sicherheit“ vermutet wird und keine PSA verwendet wird (z. B. Dokumentationsplatz oder gegebenenfalls auch Orte, an denen Zytostatika ausgepackt werden)?

gebungsbelastung erforderlich sind, sollte insbesondere die Verschleppung von Zytostatika bedacht werden. Wichtig ist hierbei auch, zu berücksichtigen, dass die vom Hersteller angelieferten Ampullenflaschen außen kontaminiert sein können und es schon beim Auspacken zum Kontakt mit und zur Verbreitung von Zytostatika kommen kann. Bei der Übertragung von Ergebnissen auf den genannten Orientierungswert muss berücksichtigt werden, dass dieser unter den in der MEWIP-Studie gewählten Bedingungen auf Basis der Messwerte ermittelt wurde. Dies kann insbesondere bei der Wahl davon abweichender Probenahmeorte (z. B. der in *Kasten 3* aufgeführten Orte) oder Substanzen eine Rolle spielen. Die verfügbaren Analyseverfahren und die Vielzahl der möglichen Probenahmeorte erlauben es, das Wischprobenmonitoring individuell auf die Ansprüche der betreffenden Einrichtung auszurichten, wobei die Anwendung selbstverständlich nicht auf Apotheken beschränkt ist. □