

Praxisseminar Sicherheitstraining Zytostatika

13. bis 14. November 2009 in Hamburg

Bettina Kopp, München

Unter dem Motto „Maximale Sicherheit durch praxisnahe Fortbildung“ veranstaltete die Firma Berner International das Praxisseminar Sicherheitstraining Zytostatika am 13. und 14. November 2009 in Hamburg. Das vom TÜV Nord ins Leben gerufene Seminar findet mittlerweile im 15. Jahr statt und wird seit 2006 von Berner International mit Unterstützung von Referenten aus Institutionen wie ADKA, BGW, TÜV Nord u. v. m. ausgerichtet. Zahlreiche Themen aus dem beruflichen Alltag, beispielsweise Rechtsgrundlagen für Gefahrstoffe und Arzneimittel, Funktion und Prüfung von Sicherheitswerkbänken, Verhalten bei unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika oder die persönliche Schutzausrüstung wurden in Vorträgen und praktischen Vorführungen behandelt und konnten in Kleingruppen – mit dem Ziel der sicheren Handhabung von CMR-Arzneimitteln – selbst erprobt werden. Außerdem bot das Seminar den Teilnehmern die Gelegenheit zur Diskussion mit den Referenten und Kollegen.

Krankenhauspharmazie 2010;31:273–7.

Dipl. Ing. Thomas Hinrichs, Berner International GmbH, Elmshorn, begrüßte die rund 50 Teilnehmer des Praxisseminars. Das als zertifizierte Fortbildungsveranstaltung der ADKA und der Hamburger Apothekerkammer anerkannte Seminar findet aufgrund der großen Nachfrage mittlerweile dreimal im Jahr statt und richtet sich an alle Personen, die berufsbedingt mit CMR-Arzneistoffen (CMR: kanzerogen, mutagen, reproduktionstoxisch) arbeiten. Neu sei, betonte Hinrichs, eine stärkere Fokussierung auf die praktische Arbeit, die etwa 40% der Schulungsinhalte umfasst.

CMR-Arzneimittel - rechtliche Grundlagen

Jürgen Barth, Justus-Liebig-Universität, Gießen, stellte die gültigen nationalen und internationalen Gesetze, Richtlinien und Regeln im Umgang mit CMR-Arzneistoffen vor. Die Problematik bestehe darin, sagte Barth, dass Zytostatika einerseits Arzneimittel seien, die einem Menschen appliziert werden und deshalb eine definierte Arzneimittelqualität aufweisen müssen, andererseits handle es sich um Substanzen mit kanzerogenen, mutagenen und reproduktionstoxischen Eigenschaften, die das Personal, das von Berufs wegen Umgang mit diesen Substanzen hat, nicht gefährden dürfen.

Nach gültigem Recht unterliegen alle Stoffe und Zubereitungen – ungeachtet ihrer Zweckbestimmung – dem Chemikaliengesetz und der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV). Demzufolge hat der Arbeitgeber vor Beginn der Arbeiten eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen, das heißt die Arbeitsbedingungen und Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Zytostatika zu bewerten, notwendige Maßnahmen zum Schutz des Personals festzulegen, deren Einhaltung regelmäßig zu überprüfen und gegebenenfalls Verbesserungen vorzunehmen.

Im zweiten Teil seines Vortrags ging der Referent auf die rechtlichen Grundlagen zur Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität der Zytostatika-Zubereitungen ein, die beispielsweise in der BAK-Leitlinie (Leitlinie der Bundesapothekerkammer „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potential“, Revision 25.11.2008) [3] als nationale Leitlinie geregelt sind.

Im zweiten Teil seines Vortrags ging der Referent auf die rechtlichen Grundlagen zur Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität der Zytostatika-Zubereitungen ein, die beispielsweise in der BAK-Leitlinie (Leitlinie der Bundesapothekerkammer „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potential“, Revision 25.11.2008) [3] als nationale Leitlinie geregelt sind.

Sicherheitswerkbänke

Sicherheitswerkbänke sind ein essenzieller Bestandteil der technischen Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Kontaminationen mit Zytostatika. Peter Strahl, TÜV Nord Cert GmbH, Hamburg, gab einen Überblick über die verschiedenen Typen und Funktionsweisen von Sicherheitswerkbänken, die bei der Zubereitung von Zytostatika verwendet werden. Die sich im Einsatz befindenden Sicherheitswerkbänke gewährleisten Produkt- und Personenschutz. Darüber hinaus müssen alle neu zu beschaffenden Sicherheitswerkbänke für Zytostatika folgende Anforderungen nach DIN 12980 erfüllen:

- Kontaminationsarmer Filterwechsel
- Alle Filter müssen durch Schutzmaßnahmen gegen Beschädigungen geschützt werden

Bettina Kopp, Krankenhausapotheke, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München,
E-Mail: Bettina.Kopp@lrz.tu-muenchen.de

- Bei Anschluss einer Sicherheitswerkbank für Zytostatika an eine Fortluftanlage muss das sichere Zusammenwirken beider Anlagen geprüft und überwacht werden

Wie die verschiedenen Schutzfunktionen einer Sicherheitswerkbank durch Luftströmungen gewährleistet werden, wurde eindrucksvoll durch Visualisierung dieser Luftströmungen mittels Einsatz von Rauch dargestellt (Abb. 1). Der Referent betonte, dass jedoch erst eine genaue Abstimmung beider Luftströme in Verbindung mit der Filterung von Partikeln durch Hochleistungsschwebstofffilter die volle Schutzfunktion einer Sicherheitswerkbank gewährleisten. Ziel sei eine möglichst vollständige Abscheidung der freigesetzten Zytostatika-Aerosole.

Service und Wartung

Dipl. Ing. Jan Ott, TÜV Nord Cert GmbH, Hamburg, stellte in seinem Vortrag dar, wie wichtig der technische Service für den sicheren Betrieb von Sicherheitswerkbanken ist. Basierend auf den geltenden gesetz-

lichen und technischen Grundlagen seien die drei Säulen der Sicherheit – eine GS-geprüfte Werkbank, gutes Handling des arbeitenden Personals und ein qualifizierter Service – die Voraussetzungen für ein sicheres Arbeiten im Zytostatikalarbor. Der Service hat als eine wiederkehrende Prüfung drei Bereiche abzudecken:

- die Sicherheitswerkbank
- den Reinraum, in dem die Werkbank steht
- die raumlufttechnischen Anlagen

GMP im Apothekenlabor – von der Planung bis zur Dokumentation

Herr Hinrichs referierte über Anforderungen, die an eine GMP-gerechte Zytostatika-Zubereitung im Apothekenlabor gestellt werden.

Das Ziel bei der Zubereitung von Zytostatika ist eine kontinuierliche aseptische Einzelherstellung von Parenteralia in patientenindividueller Dosierung. Die GMP-Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung (Anhang 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis: Herstel-

lung steriler Arzneimittel, Stand: 12.03.2008) spielen gerade hier eine zentrale Rolle, da Qualitätsabweichungen gravierende Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Patienten bedeuten können.

Unterschiedliche Institutionen fordern bei der Zubereitung von Zytostatika unterschiedliche Reinraumqualitäten. Verlangt der EU-GMP-Leitfaden „A in B“, ist nach der BAK-Leitlinie [3] oder ADKA-Leitlinie „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“, Stand 2003 [4], „A in D beziehungsweise C“ ausreichend. Laut Hinrichs sei der in der Praxis zu verzeichnende Trend „A in B“. Weitere qualitätssichernde Maßnahmen stellen beispielsweise die Qualifizierung der Räumlichkeiten, Validierung aller Prozessschritte, die EDV-gestützte Herstellung und ein kontinuierliches Monitoring der Partikel- und Luftströmungsgeschwindigkeiten dar. Abschließend präsentierte er Praxisbeispiele für die Planung und Organisation eines Zytostatikalarbors.



Abb. 1. Visualisierung der Luftströmungen in einer Sicherheitswerkbank.

links: Laminare Verdrängungsströmung – der von oben nach unten gerichtete Luftstrom im Arbeitsraum gewährleistet Produkt- und Verschleppungsschutz. Jede Störung dieses Luftstroms, beispielsweise durch sich im Arbeitsraum befindliche Gegenstände wie Stative oder nachträglich montierte Lampen, führe zu Turbulenzen und damit zu einer Gefährdung der Sterilität des Produkts; rechts: Durch die Lufteintrittsströmung in der Arbeitsöffnung wird verhindert, dass Partikel aus der Werkbank nach außen gelangen, was zum Schutz der Personen dient, die sich vor der Werkbank befinden.

Pharmazeutische Aspekte bei der Herstellung toxischer Parenteralia

2001 erschien erstmalig eine Leitlinie der Bundesapothekerkammer [3], die Maßnahmen zur Sicherstellung der Produktqualität beinhaltet. *Hartmut Paul*, Klinikum Niederberg, Velbert, stellte in seinem Vortrag diese Leitlinie vor. Einen Schwerpunkt legte der Referent dabei auf die Prüfung der ärztlichen Verordnung auf Vollständigkeit und Plausibilität durch das pharmazeutische Personal zur Vermeidung fehlerhafter Zytostatika-Anwendungen.

Als einen weiteren Punkt zur Sicherstellung der Therapiequalität präsentierte Herr Paul mit dem Prinzip der „Retrospektiven Validierung“ [1] ein Verfahren zur mikrobiologischen Prozessvalidierung, mit dem Apotheken ein pragmatischer Ansatz zur ordnungsgemäßen Sicherstellung der mikrobiologischen Qualität der hergestellten Zytostatika-Zubereitungen an die Hand gegeben wurde. Als Grundlage dafür dienen Daten, die täglich während des laufenden Prozesses gesammelt, ausgewertet und dann rückblickend zur Validierung herangezogen werden.

Persönliche Schutzausrüstung - was ist wichtig?

Michael Klein, St. Bernward Apotheke, Hannover, gab einen Überblick zum Thema „Persönliche Schutzausrüstung“ und zeigte die wichtigsten Faktoren zur Auswahl einer geeigneten Ausrüstung auf. Nach geltendem Recht sei die Benutzung einer persönlichen Schutzausrüstung (PSA) für jeden Mitarbeiter beim Umgang mit CMR-Arzneistoffen vorgeschrieben. Er betonte jedoch, dass organisatorische Maßnahmen und die technische Ausstattung gegenüber der PSA Vorrang haben. Jedoch könne auch bei ordnungsgemäßer technischer Ausstattung die Möglichkeit einer Kontamination außerhalb der Sicherheitswerkbank gegeben sein.

Somit stelle die PSA eine zwingende Maßnahme zur Minimierung des Kontaminationsrisikos dar.

Die PSA besteht aus Schutzkittel oder Overall und Schutzhandschuhen. Zusätzliche Maßnahmen wie Atemschutz, Schutzbrille und Überschuhe sind in besonderen Fällen, beispielsweise zur Entfernung von Zytostatika-Verschüttungen oder beim Filterwechsel der Werkbank, vorgeschrieben. Entscheidendes Qualitätskriterium für den Personenschutz sei die Dichtigkeit gegenüber Flüssigkeiten, unterstrich Herr Klein.

Er sensibilisierte gleichzeitig die Zuhörer für eine kritische Bewertung der zur Prüfung der Dichtigkeit durchgeführten Permeationsprüfungen und der Notwendigkeit, Handschuhe regelmäßig zu wechseln beziehungsweise sofort auszuziehen, wenn Beschädigungen oder Benetzungen mit einem Zytostatikum auftreten. Zudem seien neben dem Personenschutz Aspekte wie Produktschutz, das heißt Keimarmut und keine Abgabe von Partikeln durch die Schutzkleidung, Tragekomfort und keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen des Trägers (Latexallergie) zu berücksichtigen.

Notfallsituation - Verhalten bei unbeabsichtigter Freisetzung?

Dr. Thekla Kiffmeyer, Institut für Energie- und Umweltanalytik (IUTA) e.V., Duisburg, befasste sich in ihrem Vortrag mit dem Verhalten bei unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika.

Die im Einzelfall tatsächlich zu treffenden Maßnahmen richten sich nach dem jeweiligen Ausmaß der Verunreinigung. Die Referentin machte deutlich, dass das wichtigste Kriterium zur Beurteilung der Relevanz einer Freisetzung die Frage ist, ob eine Personenkontamination vorliegt. Dies erfordert umgehend spezielle Maßnahmen wie das sofortige Ausziehen der kontaminierten Kleidung, betroffene Hautstellen ausgiebig mit Wasser zu spülen oder das Ausbluten lassen von Stichverletzungen. Danach

ist umgehend ein Arzt aufzusuchen. Sind keine Personen kontaminiert, bestehe kein Grund zu großer Eile, sagte Kiffmeyer. Die Anwesenden sollten sich zunächst ein genaues Bild vom Ausmaß der Freisetzung machen. Nach Anlegen der Schutzkleidung entfernt der Reinigende mithilfe einer assistierenden Person zunächst feste Materialien wie Glasbruch, bevor die kontaminierten Bereiche einer gründlichen Reinigung unterzogen werden.

Abschließend merkte die Referentin an, dass neben der Dokumentation des Vorfalles das Vorgehen zu analysieren sei, um eventuell Verbesserungen an den bestehenden Notfallplänen vornehmen zu können.

Effektive Reinigung und Desinfektion

Dr. Jochen Türk, Institut für Energie- und Umwelttechnik (IUTA) e.V., Duisburg, gab einen Einblick in das Thema Reinigung und Desinfektion in der Zytostatika-Herstellung. Bisher erfolgte die Reinigung vor allem unter hygienischen Aspekten, was zum Teil sogar eine Verteilung der Kontaminationen mit sich brachte. Durch Umstellungen in der Reinigungspraxis, gezielte Schulungen des Reinigungspersonals, Entwicklung neuer Dekontaminationsverfahren und der Kombination von Reinigung und Desinfektion konnten jedoch deutliche Verbesserungen erzielt werden. Speziell nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika reicht eine einfache Reinigung und Desinfektion nicht aus: Es empfiehlt sich jeweils in mehreren Reinigungsschritten zunächst mit einem alkalischen Reiniger gefolgt von einem alkoholischen zu reinigen. So kann eine Reinigungseffektivität größer 99% erzielt werden.

Im weiteren Verlauf seines Vortrags ging Dr. Türk auf verschiedene Desinfektionsverfahren wie Hände- und Flächendesinfektion ein. Zudem wies er darauf hin, dass bei der Flä-

chendesinfektion die Scheuer- oder Wischdesinfektion am effektivsten sei, während man die Sprühdesinfektion vermeiden sollte. Bei der Auswahl des Desinfektionsmittels müsse zudem die Materialverträglichkeit berücksichtigt werden. Validierungen zur Überprüfung der Effektivität der Reinigung können mit der Entnahme von Wischproben durchgeführt werden, während für mikrobiologische Untersuchungen Sedimentationsplatten und Abklatschtests heranzuziehen sind.

Monitoring-Effekt-Studie (MEWIP)

Dr. André Heinemann, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Köln, stellte die MEWIP-Studie vor, eine deutschlandweit in 130 Zytostatikazubereitenden Apotheken (78 Krankenhausapotheken und 52 Offizinapotheken) durchgeführte Studie zur Untersuchung der Auswirkungen eines Wischproben-Monitorings auf die Umgebungsbelastung mit Zytostatika. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass

- in allen Apotheken Kontaminationen mit Zytostatika nachgewiesen werden konnten,
- der am häufigsten kontaminierte Ort der Fußboden vor der Werkbank war,
- das am häufigsten detektierte Zytostatikum Cyclophosphamid war,
- keine Unterschiede zwischen Offizin- und Krankenhausapotheken zu erkennen waren,
- in der Studiengruppe A, die im Gegensatz zur Kontrollgruppe B Rückmeldung über die Wischprobenergebnisse erhalten hat, eine Abnahme positiver Wischproben im Verlauf der Studie zu verzeichnen war, das heißt, ein Monitoring-Effekt zu erkennen war.

Als Kernaussage stellte Heinemann heraus, dass jeder Zytostatika-zubereitenden Apotheke mit dem Wischprobenmonitoring ein validiertes und praxistaugliches Verfahren zur Gefährdungsbeurteilung und Überprüfung der Schutzmaßnahmen zum Schutz der Beschäftigten, gemäß § 11 Abs. 1 GefStoffV, zur Verfügung steht.

Forschung: Was bringt die Zukunft?

In einem zweiten Vortrag gewährte Dr. Kiffmeyer Einblicke in Projekte des Instituts für Energie- und Umweltanalytik e.V., die sich unter anderem intensiv mit der Forschung und Entwicklung zur Verbesserung des Arbeits- und Umweltschutzes beim Umgang mit toxischen Arzneistoffen, insbesondere den Zytostatika, beschäftigen.

Speziell entwickelte Verfahren zum Umgebungs- und Biomonitoring ermöglichen eine objektive Erfassung der aktuellen Belastungssituation mit Zytostatika. Dies ist zur Überprüfung der Effektivität der eingesetzten Schutzmaßnahmen und somit als Basis für Verbesserungen im Arbeitsschutz unverzichtbar.

Weitere Projekte sind beispielsweise Untersuchungen zum Verdampfungsverhalten toxischer Arzneistoffe, zur Belastung von zu entsorgenden Werkbankfiltern oder zur biologischen Abbaubarkeit von Zytostatika in Kläranlagen.

Als Neuentwicklungen stellte die Referentin vor:

- Schnelltest für Methotrexat zur quantitativen Erfassung von Zytostatikakontaminationen
- Aktivkohlefilter, um gasförmige Zytostatika in den Werkbänken zurückzuhalten
- Absorbierende Opferschichten: Spezielle Opferschichten werden zum Schutz der Bodenfläche auf den Bodenbelag aufgebracht. Diese enthalten spezielle Absorbentien, die die Zytostatika fixieren. Diese Opferschichten überstehen normale Reinigungsverfahren und werden erst durch eine spezielle Grundreinigung entfernt und anschließend neu aufgebracht. Dadurch werden Verschleppungen vermieden und die absorbierten Wirkstoffe können gezielt in der Grundreinigung entfernt und entsorgt werden.

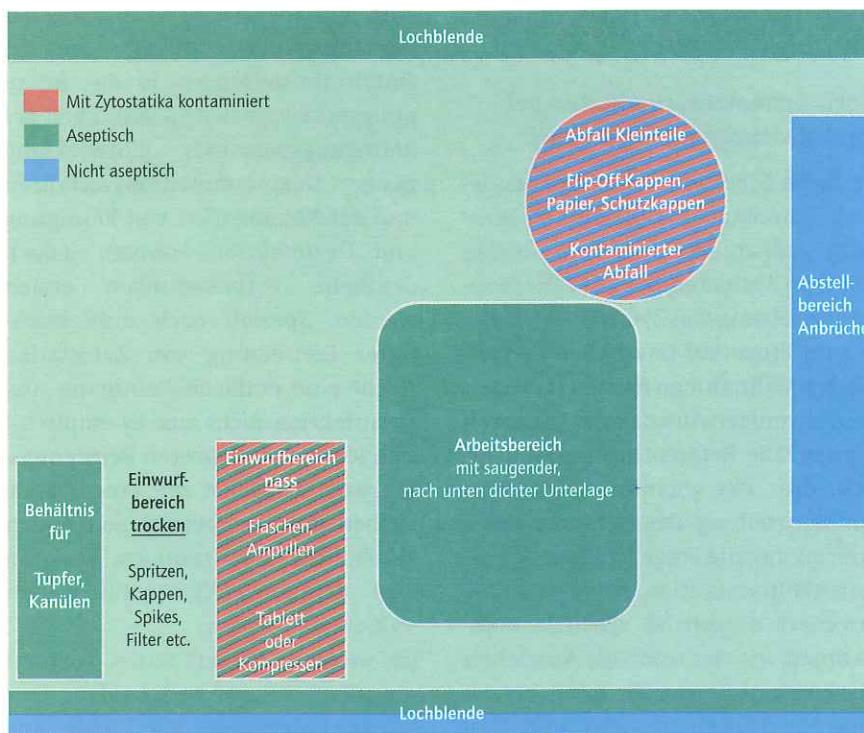


Abb. 2. Organisation des Arbeitsplatzes unter der Sicherheitswerkbank; Ziel ist eine aseptische und kontaminationsarme Arbeiten

