



KLINISCHE EVIDENZ
Onkologie





Inhalt

Studien

Kontamination des Urins mit antineoplastischen Arzneimitteln von Mitarbeitern des Gesundheitswesens in Kanada 4–7

Evaluation eines neuen, geschlossenen Sicherheitssystems in einer multizentrischen Studie, um die Oberflächenkontamination mit antineoplastischen Arzneimitteln zu reduzieren 9–15

Kontamination des Urins mit antineoplastischen Arzneimitteln von Mitarbeitern des Gesundheitswesens in Kanada

Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers

(Chun Yip Hon, Kay Teschke, Hui Shen, Paul A. Demers, Scott Venners, Int Arch Occup Environ Health, 2015)

Hintergrund:

Mitarbeiter, welche mit antineoplastischen Mitteln arbeiten, sind Gesundheitsrisiken ausgesetzt.⁽¹⁾ Gesundheitliche Folgen können Erbgutveränderung, reproduktionstoxische Wirkungen und Krebs sein.^(2,3,4) Der primäre Weg der Exposition von antineoplastischen Arzneimitteln ist der Hautkontakt. Zum einen erfolgt die Exposition auf dem direkten Weg beim Handling der Arzneimittel und zum anderen indirekt, indem kontaminierte Flächen oder Objekte angefasst werden.^(5,6) Die folgende Studie untersucht die Kontamination mit antineoplastischen Arzneimitteln über den Hautkontakt, durch Inhalation sowie der Hand-zu-Mund-Exposition bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens.

Ziel:

Das Ziel der Studie ist es, die Konzentration von Cyclophosphamid im Urin von Mitarbeitern, die potenziell mit antineoplastischen Mitteln in Berührung kommen könnten, zu messen und zu beurteilen. Ferner sollen Faktoren identifiziert werden, die möglicherweise mit der Konzentration von Cyclophosphamid im Urin zusammenhängen.

Methode:

Insgesamt nahmen sechs verschiedene Zentren an der Studie teil. Fünf Akutkrankenhäuser und ein Krebszentrum. Insgesamt wurden 201 Urinproben (24-Stunden-Proben) bei 103 Studienteilnehmern genommen. Als nachweisbar gilt eine

Konzentration (LOD=Limit of detection) von $> 0,05$ ng/mL an Cyclophosphamid im Urin. Alles, was unter dieser Grenze liegt, wurde in der Studie als nicht nachweisbar ausgewiesen. Es wurde Urin in zwei „Runden“ gemessen, die mindestens einen Abstand von drei Wochen hatten (im Mittel lag der Abstand der Messungen bei 97 Tagen). Teilnehmer der Studie waren Apotheker, Empfänger der Arzneimittel (Rezeptionist), pharmazeutisch-technische Assistenten, Krankenpfleger, Mitarbeiter des Transports und andere Mitarbeiter (z.B. ehrenamtliche Mitarbeiter, Aushilfen, Ernährungsberater etc.), welche auf Stationen arbeiten, auf denen Cyclophosphamid verabreicht wird.

Zusätzlich zu den Proben wurden die Studienteilnehmer bezüglich der Häufigkeit des Kontaktes mit antineoplastischen Mitteln befragt. Es wurde zunächst evaluiert ob Trainings zur sicheren Applikation von toxischen Arzneimitteln absolviert wurden und im Anschluss, ob bewusst mit Cyclophosphamid während der Schicht gearbeitet wurde.

Ergebnisse:

Von den entnommenen Proben ($n=201$) lagen insgesamt 55 % der gemessenen Werte über der Nachweisgrenze von 0,05ng/mL. Runde eins zeigte auf, dass 40 % der Proben ($n=103$) über der Nachweisgrenze lagen. In der zweiten Runde waren es 71 % ($n=98$).

Die höchste Konzentration an Cyclophosphamid im Urin konnte bei den Rezeptionisten mit 0,115ng/mL nachgewiesen werden. Der Tätigkeitsbereich, in dem proportional die häufigsten Proben über der Nachweisgrenze gemessen wurden, sind jene, die als „Andere“ deklariert wurden. Darunter gefasst sind Mitarbeiter, die nicht verantwortlich für die Gabe von Cyclophosphamid sind.

Des Weiteren wurde ermittelt, dass unter den 201 Proben 10 Proben (entspricht 4,5 %) einen Wert von über 1.000 ng/Tag aufweisen. Von den 10 Proben waren vier Studienteilnehmer Krankenschwestern, zwei PTAs, ein Apotheker, zwei Mitarbeiter vom Empfang sowie ein Mitarbeiter, welcher zwar auf der Station arbeitet, allerdings nicht verantwortlich für die Verabreichung von Cyclophosphamid war. Nur wenn der Messwert unter 1.000 ng/Tag liegt, geht man davon aus, dass keine Steigerung des Krebsrisikos oder andere schwerwiegende gesundheitliche Folgen vorliegen.⁽⁷⁾

Variable	Kategorie	Proben- größe Runde 1	Proben- größe Runde 2	% > Nachweis- grenze	Arith- metisches Mittel
Tätigkeitsbereich	Apotheker	16	16	44	0,089
	Rezeptionist Apotheke	6	6	58	0,115
	PTA	21	21	57	0,170
	Pförtner	6	4	50	0,085
	Kranken- schwester	29	28	56	0,185
	Transport im Krankenhaus	4	4	63	0,134
	Empfang	11	10	55	0,197
	Andere (Stationshilfen, Freiwillige, Aushilfen, Ernährungsbe- rater)	10	9	67	0,182
Geschlecht	Weiblich	82	79	55	0,158
	Männlich	21	19	55	0,151
Pflicht mit antineop- lastischen Mitteln zu arbeiten	Ja	82	80	56	0,160
	Nein	21	18	51	0,142
Zeit des Kontakts AM* in %	<25%	68	66	54	0,170
	>25%	35	32	57	0,152
Wird auf der Station mit AM* gearbeitet?	Ja	72	72	56	0,150
	Nein	31	26	54	0,173
Hat ein Training zur sicheren Verab- reichung von AM* stattgefunden?	Ja	52	52	47	0,129
	Nein	51	46	64	0,185
Kontakt mit Cyclophospha- mid während der Schicht?	Nein/Weiss ich nicht	73	71	58	0,181
	Ja	30	27	49	0,095

*AM=Antineoplastische Mittel

Fazit:

Die Studie zeigt, dass antineoplastische Arzneimittel, in diesem Fall Cyclophosphamid, im Urin bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens nachgewiesen werden können. Auffällig ist, dass nicht nur bei Apothekern und Krankenschwestern Cyclophosphamid nachgewiesen wurde, sondern auch bei Mitarbeitern, die die Zytostatika nicht direkt vorbereiten / applizieren.

Anhand der Evaluierungsfragebögen konnte zudem eine Korrelation zwischen den Probenergebnissen und dem Trainingsstatus des Personals nachgewiesen werden. Je besser das Personal im Umgang mit antineoplastischen Mitteln geschult war, desto geringer war die Konzentrationshöhe im Urin.

Literatur:

- (1) NIOSH (2004) Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings (S. 2004-2165)
- (2) Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S et al (2005) Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract 11(2):69–78
- (3) Ritchie MA, McAdams C, Fritz N (2000) Exposure risk in the handling and administration of chemotherapy agents: a review and synthesis of the literature. Online J Knowl Synth Nurs 7(1):51–60
- (4) Connor TH, McDiarmid MA (2006) Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA Cancer J Clin 56(6):354–365
- (5) Sessink PJ, Van de Kerckhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP (1994) 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 49(3):165–169
- (6) Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C (2010)
- (7) Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H (2005) Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. Int Arch Occup Environ Health 78(5):403–412

● Evaluation eines neuen, geschlossenen Sicherheitssystems in einer multizentrischen Studie, um die Oberflächenkontamination mit antineoplastischen Arzneimitteln zu reduzieren

Multicenter evaluation of a new closed system drug-transfer device in reducing surface contamination by antineoplastic hazardous drugs

(Sylvia B. Bartel, Timothy G. Tyler, Luci A. Power, Am J Health Syst Pharm, 2018)

Hintergrund:

Die Hauptursache, weshalb Mitarbeiter im Gesundheitswesen mit antineoplastischen Arzneimitteln in Kontakt kommen, ist der Hautkontakt mit kontaminierten Oberflächen. Bisher gibt es keine Studie, welche die Kontamination von Oberflächen während der Applikation aufzeigt.

Ziel:

Die Kontamination von Oberflächen erfolgt in der Regel durch Verschütten von antineoplastischen Arzneimitteln oder bei Undichtigkeiten der verwendeten Verbrauchsmaterialien. Um diese Risiken zu minimieren, soll in der vorliegenden Studie eine Bewertung der Wirksamkeit eines kürzlich eingeführten Closed-System-Transfer-Device (CSTD), also einem geschlossenen Sicherheitskonnektionssystem, zur Reduzierung der Oberflächenkontamination während der Zubereitung und der simulierten Applikation von antineoplastischen Arzneimitteln erfolgen.

Methode:

Auswahl der teilnehmenden Zentren

Teilnehmende Zentren wurden über das NCI (National Cancer Institute) und über die Association of Community Cancer Centers rekrutiert. Es wurden 19 Zentren herausgesucht, die an der Studie teilnehmen, wobei 6 wieder ausgeschlossen wurden. Grund hierfür war u.a. dass kein Apotheken- und Krankenschwesterpersonal zur Durchführung der Studie zur Verfügung stand.

Zur Testung des CSTD wurde ein Versuchsaufbau innerhalb des Applikationsbereiches errichtet, der eine tatsächliche Gabe von Chemotherapien simulieren soll. Hierzu wurde ein Infusionsstuhl mit Armlehne, ein Infusionsständer sowie Infusionspumpen verwendet. Mitarbeiter, die an der Studie teilnahmen, mussten mindestens ein Jahr Erfahrung im Handling von antineoplastischen Arzneimitteln vorweisen.

Studienteam

Das Studienteam bestand aus Apothekern mit Erfahrung in der Vorbereitung von antineoplastischen Arzneimitteln und Krankenschwestern, denen das sichere Handling mit antineoplastischen Arzneimitteln bekannt ist. Diese konnten die Mitarbeiter, welche die Studie betreuten, im Vorfeld trainieren. Sie wurden im Rahmen der Studie damit beauftragt zu kontrollieren, ob bei der Verabreichung adäquate Schutzkleidung getragen wurde, das Management funktionierte, wenn antineoplastische Arzneimittel verschüttet wurden, ob geeignete Abwurfbehälter zur Verfügung standen und ob die Prozesse der Entsorgung klar definiert waren.

Verfahren der Probenentnahme

Es wurden Wischproben in zwei Durchgängen entnommen. Während der Probenentnahme mussten saubere Handschuhe getragen werden und ein Tupfer in eine vorbereitete Lösung (50:50 Wasser / Methanol) getunkt werden, um diesen zu befeuchten.

Der Tupfer wurde danach auf die zu testende Fläche gedrückt und die Fläche wurde im Zickzack Muster von oben nach unten abgewischt. Die andere Seite des Tupfers

wurde ebenfalls genutzt, um zwei Wischproben von der gleichen Fläche zu entnehmen, indem von links nach rechts gewischt wurde. Der Tupfer wurde dann in einen 16-ml-Glasbehälter gegeben. Der Testdurchgang wurde mit einem zweiten Tupfer wiederholt und ebenfalls in den Glasbehälter gegeben.

Der Glasbehälter wurde anschließend versiegelt und die Identifikationsnummer, Ort der Wischprobe, Material der Oberfläche und das Datum der Probe ins Studienprotokoll aufgenommen. Während des Transports wurden die Proben gekühlt. Zudem mussten die Proben 96 Stunden nach Probenentnahme im Labor zur Analyse vorliegen.

Analyse der entnommenen Proben

Die Proben wurden im Labor auf Cyclophosphamid und Fluoruracil getestet. Alle quantitativen Analysen wurden mit einem Massenspektrometer mit Elektrospray-Ionisation durchgeführt. Die Nachweisgrenze pro Probe lag bei 1 ng, was 0.002 ng/cm² für jede getestete Fläche entsprach.

Phase I (Wischprobe – Messung der Kontamination von Oberflächen vor der Nutzung eines CSTD)

Phase I der Wischprobe wurde durchgeführt, um eine existierende Oberflächenkontamination „vor“ der Durchführung der Studie zu messen (ohne Verwendung eines CSTD). Dabei wurde dem Krankenhaus keine Vorgabe gemacht, wie die Flächen zu reinigen sind. Die Reinigung und die Zytostasenvorbereitung und -verabreichung sollte in gewohnter Weise erfolgen. Ziel war es, herauszufinden, ob die genannten antineoplastischen Mittel in den Zentren wirklich eingesetzt werden und ob die Kontamination ähnlich zu den Werten ist, die in der bisher verfügbaren Literatur gefunden wurde.

Es wurden Oberflächen verwendet, bei denen eine Kontamination aufgrund von Leckagen während der Verabreichung wahrscheinlich war. Die verwendeten Oberflächen bestanden aus Edelstahl, Laminat, Vinylboden oder aus Legierungen verschiedener Materialien. Es wurden Proben sowohl im Bereich der Zubereitung als auch im Bereich der Verabreichung entnommen. Im Bereich der Zubereitung wurde ein Bereich in der Sicherheitswerkbank und dem Boden vor der Sicherheitswerkbank herangezogen. Es wurden zwei 500-cm²-Flächen zur Probenentnahme genutzt, die in Nähe des Ortes waren, an dem die Infusion auch tatsächlich verabreicht wurde (in der Regel unter dem Infusionsständer) und zusätzlich die Armlehne des Infusionsstuhls.

Phase II (Wischprobe nach Reinigung der Oberflächen – vor Nutzung des CSTD)

In Phase II wurde nun das CSTD Studienprotokoll angewendet, um zu messen, inwiefern die Kontamination durch den Einsatz eines geschlossenen Sicherheitssystems reduziert werden konnte. Dazu wurden die Oberflächen gründlich gereinigt (nach gängigen Standards der Literatur).⁽¹⁻⁴⁾ Nach der Reinigung wurden Proben entnommen, um zu testen, ob die Oberflächen von antineoplastischen Mitteln befreit sind. Dazu wurden die Testmedien auf Cyclophosphamid und Fluoruracil getestet. Es wurden Kontaminationen über der Nachweisgrenze gefunden, weshalb man davon ausgeht, dass keine der gängigen Reinigungstechniken und -mittel ausreichend sind, um Oberflächen von antineoplastischen Mitteln zu befreien.

Um diese Verzerrung zu eliminieren, wurden alle zu testenden Oberflächen vor Beginn der Phase II (Testung der Kontamination unter Verwendung eines CSTD) mit Edelstahlplatten versehen.

Getestetes CSTD

Getestet wurde das Produkt „Halo“ von Corvida Medical. Das geschlossene Sicherheitssystem hat eine Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) und ist damit für die Nutzung in den USA zugelassen.

Phase II (Testung des CSTD)

Das Phase-II-Studienprotokoll wurde entwickelt, um die Effizienz des CSTD während der Zubereitung sowie der simulierten Verabreichung bewerten zu können. Es wurden dabei Cyclophosphamid und Fluoruracil ausgewählt, da dies gängige Chemotherapien im klinischen Umfeld sind. Zudem stehen analytische Methoden zur Verfügung, mit denen die Oberflächenkontamination dieser beiden Stoffe gemessen werden kann.

Die Glasbehälter, in denen die Oberflächenproben nach der Probenentnahme der Oberflächen für den Transport in das Labor verpackt wurden, wurden vor der Studie gründlich gereinigt und zur Analyse ins Labor geschickt. Hier wurde geprüft, ob diese arzneimittelfrei sind. Die Zubereitung in Phase II wurde in einer Sicherheits-

werkbank Klasse 2 (3-Filter-System, sogenannte Zytostatikawerkbank) unter sterilen Bedingungen mit einem CSTD durchgeführt.

Verabreichung

Die Verabreichung wurde nicht an Patienten durchgeführt, sondern lediglich simuliert. Es wurde eine Infusionspumpe und eine primäre Infusionsleitung mit 0,9%iger NaCl-Lösung verwendet. An die Primärleitung wurde eine Sekundärleitung mit einem leeren Infusionsbeutel gehängt, in welche das Testmedium mit einer 16-G-Nadel zugespritzt werden konnte. Die Verbindungen von Nadel zu Infusionsbeutel wurden mit Klebeband gesichert. Vor der simulierten Infusion wurde das komplette Setup auf Leckagen geprüft. An allen Zuspritzports und Spritzen wurde mit dem CSTD gearbeitet. Es wurden jeweils zwei Durchgänge mit einer Infusionsdauer von 30-45 Minuten hintereinander durchgeführt. Zwischendurch wurde die zu testende Fläche nicht gereinigt. Nach der ersten Infusion wurde die Sekundärleitung gemeinsam mit dem Infusionsbeutel von der Primärleitung (unter Verwendung des geschlossenen Systems) getrennt.

Die Gabe von Wirkstoffen über den Zuspritzport erfolgte mit einer Spritze und dem CSTD-Spritzenadapter sowie dem Adapter auf der Infusionsleitung am Zuspritzport. Nachdem die Infusion beendet wurde, wurde die Spritze dekonnektiert, der Spritzenadapter blieb dabei auf der Spritze. Die Entsorgung der verwendeten Materialien erfolgte in einer zusätzlichen Verpackung in einem dafür vorgesehenen Behälter.

Ergebnisse:

In der **Zubereitung** von antineoplastischen Mitteln wurden vor Nutzung eines geschlossenen Systems bei 11 von 13 Zentren Kontaminationskonzentrationen über der Nachweisgrenze gefunden. Nach Nutzung eines geschlossenen Systems konnte nur noch bei 4 der 13 Zentren Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze gefunden werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Folgenden nur die Ergebnisse des Bereichs der Verabreichung genauer dargestellt.

Im Bereich der **Verabreichung** von antineoplastischen Mitteln wurden vor der Nutzung eines CSTD bei allen 13 Zentren Kontaminationskonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze gefunden, nach Verwendung waren es nur noch 2 Zentren (siehe Tabelle 1 bzw. 2).

Tabelle 1: Kontamination mit Cyclophosphamid und Fluoruracil vor Nutzung eines CSTD (Verabreichung), Angaben in (ng/cm²)

CP = Cyclophosphamid, 5FU= Fluoruracil

Zentrum Nr.	Boden, rechts		Boden, links		Arملهne	
	CP	5FU	CP	5FU	CP	5FU
3	0,004	0,112	0,006	0,145	0,015	0,598
4	0,086	0,600	0,056	0,270	0,028	0,069
6	0,007	0,025	0,005	0,013	0,021	0,034
8	0,005	0,013	0,005	0,010	0,005	0,056
9	< NG	0,003	< NG	< NG	0,007	0,007
10	0,073	0,288	0,083	0,100	0,007	< NG
12	< NG	0,004	< NG	< NG	< NG	< NG
13	0,021	0,005	0,036	0,009	0,004	0,014
14*	0,012	< NG	0,007	< NG	0,007	< NG
16*	0,246	3,480	0,023	3,880	0,270	0,301
17*	0,002	< NG	< NG	< NG	< NG	0,006
18*	0,018	0,988	0,021	0,664	0,010	0,089
19*	0,360	< NG	0,042	0,019	0,028	0,004
Median	0,013	0,019	0,014	0,016	0,007	0,014

** Es wurden nur 13 der 19 Zentren getestet, da sechs Zentren nicht den vorausgesetzten Kriterien entsprachen. Trotzdem wurde die Nummerierung der 19 Zentren beibehalten.

Tabelle 2: Kontamination mit Cyclophosphamid und Fluoruracil nach Nutzung eines CSTD (Verabreichung), Angaben in (ng/cm²)

CP = Cyclophosphamid, 5FU= Fluoruracil

Zentrum Nr.	Boden, rechts		Boden, links		Arملهne	
	CP	5FU	CP	5FU	CP	5FU
8	0,02	< NG	< NG	< NG	< NG	< NG
14	< NG	< NG	< NG	< NG	< NG	0,003

 INTRAVASCULAR THERAPIES

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte: info@vygon.de

Vygon GmbH & Co. KG – Prager Ring 100 • 52070 AACHEN • DEUTSCHLAND

Tel.: +49 (0)241 9130 - 0

Fax: +49 (0)241 9130 - 106

Email: info@vygon.de • www.vygon.de

