

# Neue Aspekte der Anwendung von Zytostatika



Dr. André Heinemann, BGW Köln

# Eigenschaften von Zytostatika

- krebserzeugend, keimzellmutagen, reproduktionstoxisch
- keine Dosis-Wirkungs-Beziehung vorhanden\*)
- keine gesundheitsbasierten Schwellenwerte vorhanden
- Grenz-, Richt- oder Vorsorgewerte existieren nicht

\*) bei genotoxischen Substanzen

# Aktuelle Zusammenstellung der Eigenschaften



Stand: 12/2018

Arzneistoff: INN-Bezeichnung	CAS-Nummer	ATC-Code	Wirkstoffgruppe nach ATC- Klassifikation	Signalwort	Gefahrbezeichnung: GHS-Piktogramm(e)	H-Sätze: CMR-Wirkungen Kategorie 1A und 1B	H-Sätze: CMR-Wirkungen Kategorie 2	Wörter: H-Sätze	Hersteller- unabhängige Informationen	Darreichungsform des Fertigarzneimittels
Vandetanib	443913-73-3	L01XE12	Proteinkinase- Inhibitoren	Gefahr		H360DF		H373		Filmtabletten
Vemurafenib	1029872-54-5	L01XE15	Proteinkinase- Inhibitoren	Gefahr		H350	H361	H302 H372	NIOSH T1	Filmtabletten
Venetoclax	1257044-40-8	L01XX52	andere antineo- plastische Mittel	Gefahr		H360				Filmtabletten
Vinblastin	143-67-9	L01CA01	Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio- Therapie	Gefahr		H360		H302 H315 H318 H335	NIOSH T1 IARC 3	Injektionslösung, Weichkapseln
Vincristin	2068-78-2	L01CA02	Vinka-Alkaloide und Analoga	Gefahr		H360		H301 H311 H315 H319 H331 H335	NIOSH T1 IARC 1 (als Teil von MOPP)	Injektionslösung
Vindesin	59917-39-4	L01CA03	Vinka-Alkaloide und Analoga	Gefahr			H361	H300 H318		Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Vinflunin	194468-36-5	L01CA05	Vinka-Alkaloide und Analoga	Gefahr			H341	H317		Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Vinorelbis	125317-39-7	L01CA04	Vinka-Alkaloide und Analoga	Gefahr		H340 H360	Hersteller: Hinweise auf Reproduktions- toxizität		NIOSH T1	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Vismodegib	879085-55-9	L01XX43	andere antineo- plastische Mittel	Gefahr		H360DF		H373	NIOSH T1	Hartkapseln

Download: [www.bgw-online.de](http://www.bgw-online.de) (Suche: BGW 09-19-008)

ATC-Gruppen: L01 „Antineoplastische Mittel“,  
L02 „Endokrine Therapie“  
L04 „Immunsuppressive Substanzen“

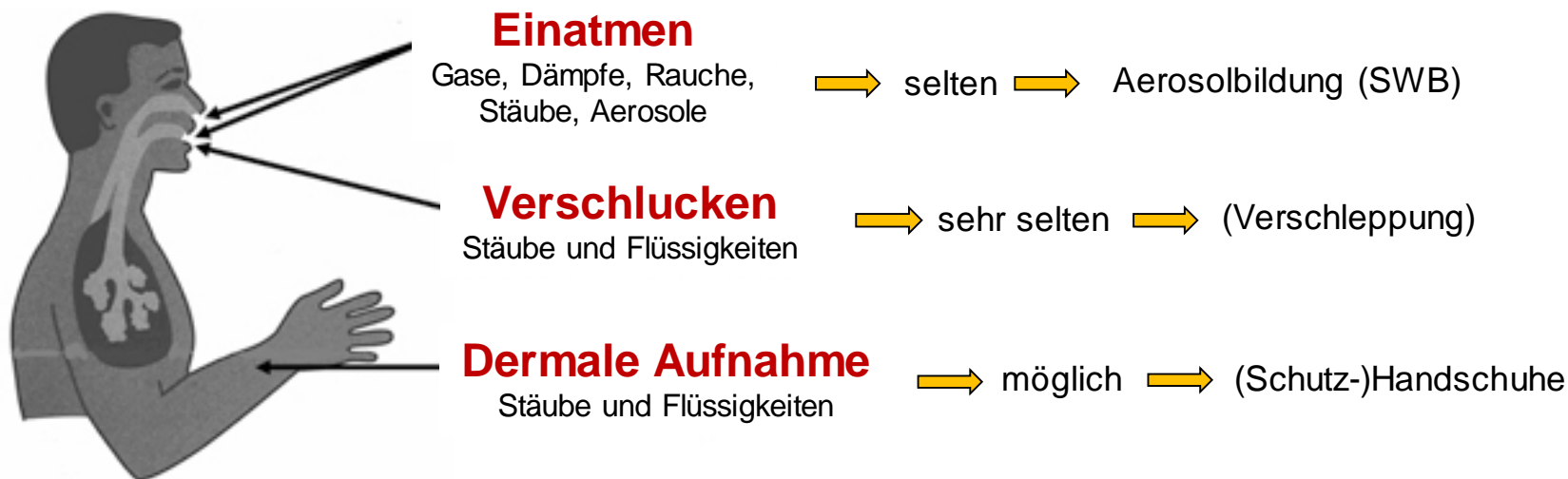
- Hilfestellung bei der Informationsermittlung
- Ausgangspunkt für die Gefährdungsbeurteilung

# Zytostatika-Einsatz im Gesundheitswesen

- Apotheken
- Arztpraxen
- Krankenhäuser
- Pflegedienste
- Altenheime
- Tierarztpraxen
- Tierkliniken



# Aufnahmewege für Zytostatika am Arbeitsplatz



- Langjährige Einwirkung geringer Zytostatikamengen
- Kurzzeitige Einwirkung durch unvorhergesehene Ereignisse (z.B. Leckagen)

# Expositionsmöglichkeiten in Apotheken

- Restanhaftungen an Originalverpackungen beim Auspacken
- Freisetzungen bei Tätigkeiten (z.B. Anstechen der Vials)
- Restanhaftungen an benutzten Materialien bzw. Abfällen
- unfallartige Ereignisse (z.B. Fallenlassen mit Leckage)
- Störung des Laminar-Air-Flow der Sicherheitswerkbank
- „Verschleppung“ von Zytostatikaverunreinigungen (z.B. durch Handschuhe und Schutzkleidung, Schuhe des Personals, Tablettts und Materialschleuse, Räder von Transportwagen etc.)

# Expositionsmöglichkeiten: onkologische Stationen, Ambulanzen und Praxen

- Kontakt mit Restanhaftungen an der Außenseite von Infusionsbestecken bzw. -beuteln
- Unbeabsichtigte Freisetzung von Zytostatika bei der Vorbereitung und Applikation von Infusionen
- Restanhaftungen an benutzten Materialien bzw. Abfällen
- unfallartige Ereignisse (z.B. Fallenlassen mit Leckage, unbeabsichtigte Freisetzungen während der Gabe)
- „Verschleppung“ von Zytostatikaverunreinigungen (z.B. durch kontaminierte Handschuhe)
- Faktor „Patient“ (Urin, Schweiß, Bettwäsche...)

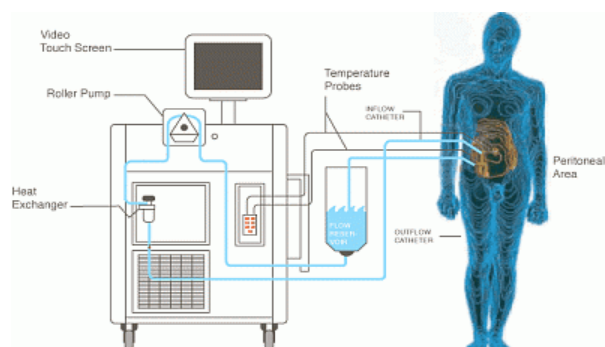
# Expositionsmöglichkeiten im OP-Saal

- Freisetzungen während der Durchführung von hyperthermalen intraperitonealen Chemoperfusionen (**HIPEC**)
- Freisetzungen während der Durchführung von intraperitonealen Druck-Aerosol-Chemotherapien (**PIPAC\***)
- Spritzer und Aerosole bei der Gabe von Bolus-Injektionen
- unfallartige Ereignisse (z.B. Fallenlassen von Behältnissen mit Leckage)
- „Verschleppung“ von Zytostatikaverunreinigungen (z.B. durch kontaminierte Handschuhe)

\* **P**ressurized **I**ntraperitoneal **A**erosol **C**hemotherapy



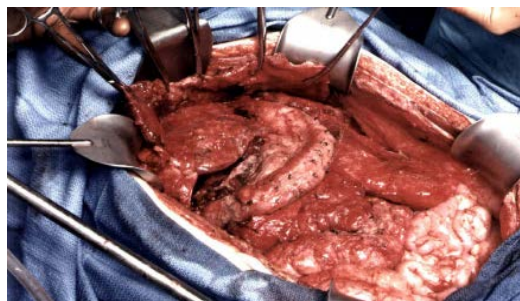
# HIPEC: Beschreibung des Verfahrens



- sichtbare Tumore\* werden zunächst entfernt
- weiteres Gewebe wird unter Wärme ( $< 40^{\circ}\text{C}$ ) mit Zytostatikum (Cisplatin, Oxaliplatin, Mitomycin C) ca. 1-2 Stunden gespült

\* Magen-, Kolon- und Ovarialkarzinome

## Verschiedene Vorgehensweisen:



offenes Verfahren

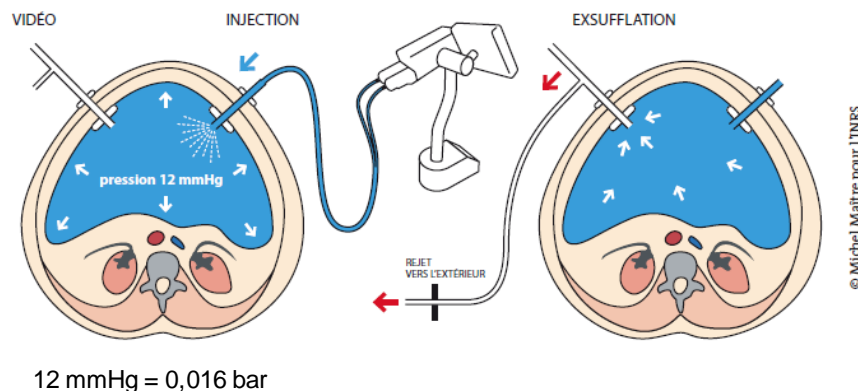


geschlossenes Verfahren

# HIPEC: Schutzmaßnahmen gemäß TRGS 525

- Persönliche Schutzausrüstung für den Chirurgen:
  1. Schutzbrille mit Seitenschutz oder Operationsschutzmaske mit Gesichtsschirm
  2. Operationskittel (vorzugsweise Einmalkittel) aus Wasser abweisendem Material und ggf. Stulpen aus wasserdichtem Material
  3. Schutzhandschuhe, bei Manipulationen im Bauchraum ggf. zwei Paar Handschuhe übereinander (double gloving) und
  4. ggf. Atemschutz bei offenen HIPEC-Operationen (FFP 3-Maske)
- Darauf achten, dass eingesetzte CMR-Arzneistoffe nicht verschleppt werden.
- Kontaminierte Schutzkleidung innerhalb Anwendungsbereich entsorgen

# PIPAC: Beschreibung des Verfahrens



- Minimal-invasive Einbringung von Zytostatika-Aerosol\* mit CO<sub>2</sub> als Trägergas (3-6 l) in Bauchraum (Einblasung des Zytostatikums, max. 20 bar)
  - \* z.B.: Cisplatin (7,5 mg in 150 ml NaCl), Doxorubicin (1,5 mg in 150 ml NaCl), Oxaliplatin (92 mg in 150 ml NaCl)
- Verweilzeit des Gemisches im Bauchraum (ca. 30“)
- CO<sub>2</sub>-Überdruck wird durch einen Auslass im Trokar abgelassen; Teil des Gases wird vom Körper resorbiert
- anschließende Absaugung/Ableitung des Restgases aus dem Bauchraum
- einmalige Verwendung aller Teile, die Patientenkontakt haben (außer Kameraeinheit)

# PIPAC: Schutzmaßnahmen (Empfehlungen)

## Exposition gegenüber Spritzern und Aerosolen vermeiden

- Verbotsschilder (D-P006) an OP-Saal-Türen anbringen, Zugang zum OP-Saal bei laufender PIPAC-Therapie nur für befugtes und unterwiesenes Personal
- Tragen von Handschuhen und Schutzbrille im OP, sobald mit Zytostatika gearbeitet wird
- OP-Lüftungssystem gemäß DIN-Vorschriften (DIN 1946-4) in Betrieb
- Ferngesteuerte Aktivierung des Aerosoleinbringens (keine Mitarbeiter anwesend)
- Während Anwendung ist ein Betreten nur im Notfall (z.B. wenn Patient kreislaufinstabil wird) und nur für kurze Zeit unter Verwendung einer FFP3-Maske erlaubt
- Sichere Abführung von Restgas (z.B. gesonderte Abluftführung oder über die Sonderabluft für Anästhesiegase)
- System vorsichtig entfernen (Müllvlies bereit halten)

Das PIPAC-Verfahren wurde 2016 von der Unfallkasse Baden-Württemberg (H. Brinker) und der DEKRA in Tübingen genauer untersucht.

# Vorschriften, Regelungen und Normen

- Gefahrstoffverordnung
- TRGS 400 (Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen)
- TRGS 525 (Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung)
- TRGS 526 (Laboratorien)
- DIN 12980 (Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und sonstige CMR-Arzneimittel)
- ....

Bei Tätigkeiten mit Zytostatika ist der Arbeitgeber verpflichtet, eine **Gefährdungsbeurteilung** durchzuführen und **Schutzmaßnahmen** zu treffen.

# BGW-Schrift: Zytostatika im Gesundheitsdienst

M620



BGW 09-19-042



NEU  
→

Download: [www.bgw-online.de](http://www.bgw-online.de) (Suche: **M620** oder **BGW 09-19-042**)

# Gründe für Überarbeitung

- **Gefahrstoffverordnung** (November 2010, Fassung: 29.03.17)
- **TRGS 525** (September 2014, Fassung: 10.07.15)
- **Anpassung an den aktuellen Stand der Technik**
- **Berücksichtigung neuer Forschungsergebnisse**
- **Neue Gliederung: Schritte der Gefährdungsbeurteilung**
- **Optimierung des Layouts**
- **Aktualisierung der Literaturquellen**

# Fachliche Abstimmung

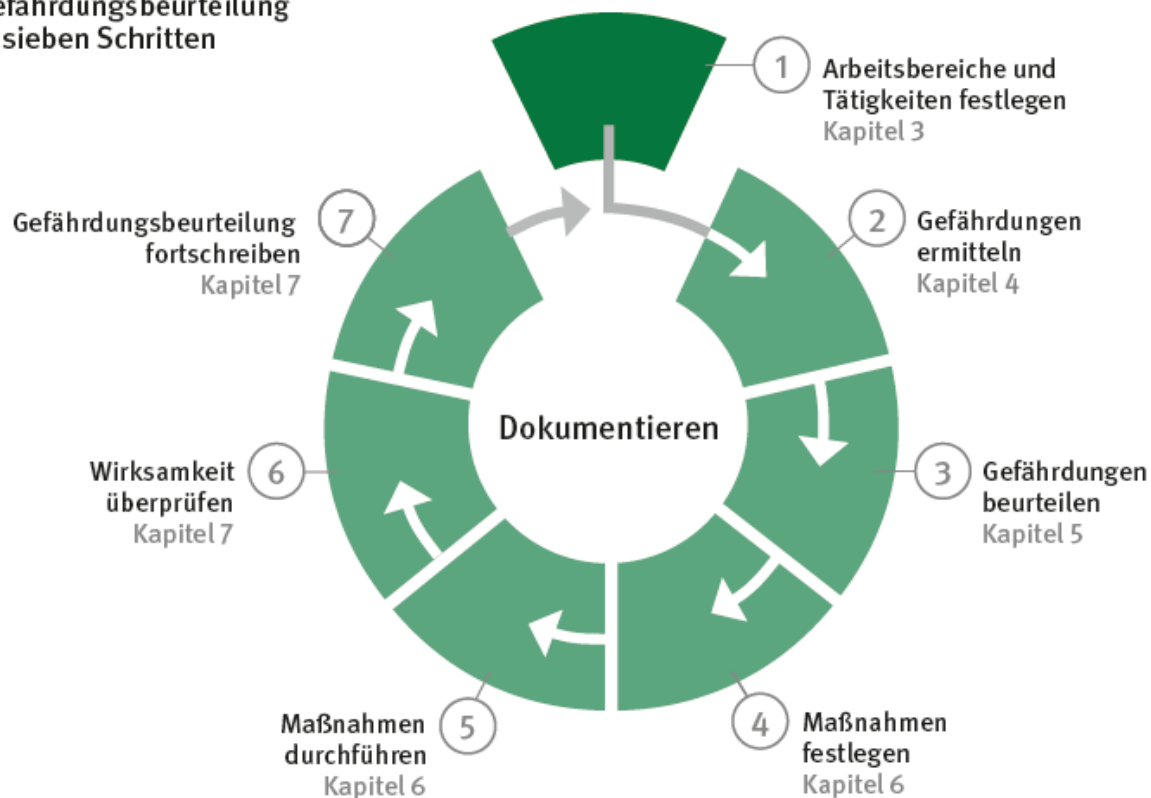
- **DGUV**
  - Sachgebiet Gesundheitsdienst
- **Unfallkassen**
  - Unfallkasse Nord
  - Unfallkasse Hessen
- **Staatlicher Arbeitsschutz**
  - Landesamt für Umwelt und Arbeitsschutz
- **ADKA**
  - Apotheke des Universitätsklinikums Mainz





# Neugliederung

Gefährdungsbeurteilung  
in sieben Schritten



# Neugliederung

alt	neu
Einleitung	Einleitung
Charakterisierung von Zytostatika	Anforderungen an die Gefährdungsbeurteilung für Zytostatika
Begriffe: Zubereiten und Verabreichen	Arbeitsbereiche und Tätigkeiten festlegen
Informationsermittlung und Gefährdungsbeurteilung	Gefährdungen ermitteln
Schutzmaßnahmen	Gefährdungen beurteilen
Unterrichtung und Unterweisung	Maßnahmen festlegen und durchführen
Arbeitsmedizinische Vorsorge	Wirksamkeitsprüfung, Fortschreibung und Dokumentation
Rechtsgrundlagen	Arbeitsmedizinische Vorsorge
Literatur	Rechtsgrundlagen
Anhang	Literatur
	Anhang

# Inhaltliche Änderungen - Beispiele

- 2 **Anforderungen an die Gefährdungsbeurteilung für Zytostatika**
  - Schritte der Gefährdungsbeurteilung mit Verweis auf entsprechendes Kapitel
- 3 **Arbeitsbereiche und Tätigkeiten festlegen**
  - Begriffe „Zubereitung“ und „Verabreichung“ jetzt hier zu finden
  - Teilen oder Verändern von Kapseln oder Tabletten zählt zur Zubereitung
- 4 **Gefährdungen ermitteln**
  - akute Gefährdung / chronische Gefährdung / Umweltgefährdungen / physikalisch-chemische Gefährdungen
  - 4.1.1 **Akute Toxizität**
    - Tabelle zu direkten Wirkungen (ätzend etc.) von Zytostatika neu gefasst
  - 4.1.2 **Chronische Toxizität**
    - Berücksichtigungsgrenzwerte für Gemische (0,1% krebserzeugend)
  - 4.2.1 **Umgebungsmonitoring**
    - 0,1 ng/cm<sup>2</sup> als Anhaltspunkt bei Gefährdungsbeurteilungen (Projekt „MEWIP“)
- 5 **Gefährdungen beurteilen**
  - Beispiele zur Einschätzung der Gefährdung aktualisiert
  - ZED-Eintrag, wenn Schutzniveau (TRGS 525, M620) nicht eingehalten wird

# Inhaltliche Änderungen - Beispiele

## 6 Schutz werdender und stillender Mütter

- Gefahrstoff-Tätigkeiten mit „unverantwortbarer Gefährdung“ sind unzulässig
- Schwangere und Stillende dürfen i.d.R. keine Tätigkeiten mit Zytostatika durchführen

Gefährdung ist **unverantwortbar**, wenn die **Eintrittswahrscheinlichkeit** einer Gesundheitsbeeinträchtigung angesichts der **Schwere** des möglichen Gesundheits**schadens** nicht hinnehmbar ist.

Der Ausschuss für Mutterschutz\*) beim Bundesfamilienministerium erarbeitet zukünftig Umsetzungshilfen für die betriebliche Praxis

\*) stellt sicherheitstechnische, arbeitsmedizinische und arbeitshygienische Regeln zum Schutz von Mutter und Kind auf

# Inhaltliche Änderungen - Beispiele

## 6.1 Zubereitung

- Anforderungen an Sicherheitswerkbänke (SWB) und Isolatoren
- Zubereitung außerhalb SWB/Isolator in Ausnahmefällen möglich
- PSA: Qualitätsanforderungen an Schutzhandschuhe aktualisiert
- Handschuhwechsel: z.B. nach 30 Minuten (Angaben des Herstellers entscheidend)
- bei gründlicher Reinigung von Sicherheitswerkbank/Isolator: FFP3-Maske

## 6.2 Lagerung, Verpackung und Transport

- Etikett „Gelbe Hand“ aufgenommen
- Transport nur durch unterwiesene Personen

## 6.3 Vorbereitung und Applikation

- Onkologische Oralia
- Druck-Aerosolchemotherapie (PIPAC),
- hyperthermale intraperitoneale Chemoperfusion (Projekt „HIPEC“)
- Substanzverschleppungen in onkologischen Praxen und Ambulanzen (Projekt „WIPON“) vermeiden (wandmontierte Infusionsständer etc.)

## 6.4 Entsorgung von Abfällen

- Infusionssysteme im Ganzen entsorgen

## 6.5 Unbeabsichtigte Freisetzung

- 2-stufige Reinigung mit 0,1 M Natronlauge oder einem alkalischen Reiniger und danach alkoholisches Reinigungsmittel (z.B. 70%-iges Isopropanol)
- Atemschutzmaske (FFP3)

# Inhaltliche Änderungen - Beispiele

## 7 Wirksamkeitsprüfung, Fortschreibung und Dokumentation

- komplett neu

## 8 Arbeitsmedizinische Vorsorge

- Vorgehen bei Tätigkeiten der Zubereitung, Applikation und Entsorgung von Zytostatika;
  - ➔ Wunschvorsorge ist i.d.R. ausreichend

## 9 Rechtsgrundlagen

- aktualisiert

## 10 Literaturangaben

- aktualisiert

## 11 Anhang

- Anhang I: Gefahrstoffrechtliche Zuordnung an CLP-Verordnung angepasst
- Anhang II: Betriebsanweisungen aktualisiert  
(alter Anhang II: Kriterien für Überleitsysteme wurde entfernt)
- Anhang III: TRGS 525 (Abschnitte 4 und 5) aufgenommen

# Inhaltliche Änderungen - Beispiele

## Anhang II: (Tätigkeitsbezogene) Betriebsanweisungen aktualisiert

- Benutzung von Sicherheitswerkbänken und Isolatoren für Zytostatika
- Zubereitung von Zytostatika
- Innerbetrieblicher Transport von zytostatikahaltigen Arzneimitteln
- Vorbereitung und Verabreichung von Zytostatika
- Reinigung von Bereichen, in denen Zytostatika verabreicht werden
- Entsorgung von zytostatikahaltigen Abfällen



**NEU**

bearbeitbare und  
speicherbare Word-Datei:  
[www.bgw-online.de](http://www.bgw-online.de)



# BGW-Schrift: Zytostatika im Gesundheitsdienst

## Die neue Broschüre

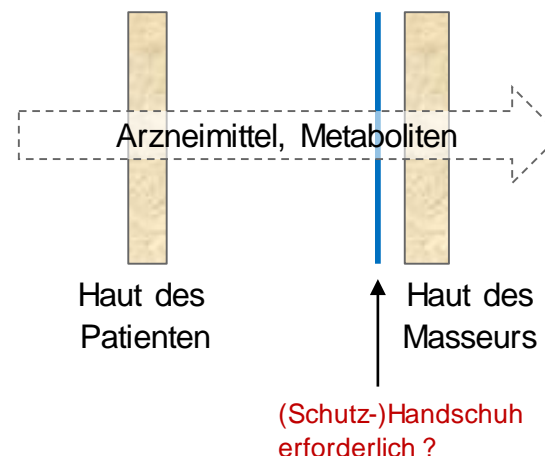
- gibt Hinweise zur Durchführung der Gefährdungsbeurteilung
- beschreibt Schutzmaßnahmen
- bietet betroffenen Apotheken, Krankenhäusern etc. mehr Rechtssicherheit
- basiert auf den aktuellen Arbeitsschutzvorschriften
- berücksichtigt neue Stoffe und Arbeitsverfahren
- baut auf dem früheren „M620“ auf
- verwendet Kennzeichnungen gemäß CLP-Verordnung
- ist gestalterisch und inhaltlich auf dem neuesten Stand



# Besteht für Masseure bei der Durchführung von manuellen Lymphdrainagen an Chemo-Patienten ein gesundheitliches Risiko? - Sind Schutzmaßnahmen notwendig? ⇒ Projekt „DDE“



Internet: ca. 1-2 % einer therapeutischen Dosis werden über den Schweiß ausgeschieden



- Was weiß man über die dermale Ausscheidung von Arzneimitteln?**  
 (Physiologische Grundlagen: Aufbau der Haut, Ausscheidungsmechanismen, qualitative und quantitative Betrachtungen)
- Was weiß man über die dermale Aufnahme von Arzneimitteln?**  
 (Physiologische Grundlagen, Einflussgrößen, Tätigkeiten, bekannte Belastungen)
- Welche Schlüsse können daraus für den Arbeitsschutz gezogen werden?**  
 (Bewertung, Relevanz für Lymphdrainagen)

**Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit!**

