



Sicherer Umgang mit Zytostatika

Marcel Jost, Martin Rüegger, Bernard Liechi, Alois Gutzwiller

Das Modell Suva

Die vier Grundpfeiler der Suva

- Die Suva ist mehr als eine Versicherung: sie vereint Prävention, Versicherung und Rehabilitation.
- Die Suva wird von den Sozialpartnern geführt. Die ausgewogene Zusammensetzung im Verwaltungsrat aus Arbeitgeber-, Arbeitnehmer- und Bundesvertretern ermöglicht breit abgestützte, tragfähige Lösungen.
- Gewinne gibt die Suva in Form von tieferen Prämien an die Versicherten zurück.
- Die Suva ist selbsttragend; sie erhält keine öffentlichen Gelder.

Suva

Abteilung Arbeitsmedizin
Postfach, 6002 Luzern

Auskünfte

Tel. 041 419 51 11
e-Mail: arbeitsmedizin@suva.ch

Bestellungen

www.suva.ch/waswo
Fax 041 419 59 17
Tel. 041 419 58 51

Sicherer Umgang mit Zytostatika

Autoren

Dr. med. Marcel Jost, Abteilung Arbeitsmedizin, Suva Luzern
Dr. med. Martin Rüegger, Abteilung Arbeitsmedizin, Suva Luzern
Dr. med. Bernard Liechti, Abteilung Arbeitsmedizin, Suva Lausanne
Dr. phil. II Alois Gutzwiller, Abteilung Präventionsdienste, Suva Luzern

Abdruck – ausser für kommerzielle Nutzung – mit Quellenangabe gestattet.

1. Auflage – November 1990

Überarbeitung – März 2004

8. Auflage – Februar 2011 – 67 000 bis 69 000 Exemplare

Bestellnummer

2869/18.d

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Geltungsbereich	3
2. Gefährdung beim Umgang mit Zytostatika	6
2.1 Einteilung der Zytostatika	6
2.2 Berufskrankheiten durch Einwirkung von Zytostatika	7
2.3 Karzinogener und mutagener Effekt von Zytostatika	9
2.4 Reproduktionstoxische Wirkungen	14
2.5 Zusammenfassende Beurteilung der Gefährdung	17
3. Gefährdungsermittlung an Arbeitsplätzen beim Umgang mit Zytostatika	18
3.1 Beurteilung der Kontamination von Flächen durch Wischproben	19
3.2 Beurteilung der äusseren Belastung der Arbeitnehmenden durch Raumluftmessungen	20
3.3 Beurteilung der inneren Belastung durch ein biologisches Belastungsmonitoring	21
3.4 Beurteilung der genotoxischen Beanspruchung durch ein biologisches Effektmonitoring	23
4. Grundsätze für den sicheren Umgang mit Zytostatika	25
4.1 Schutzziele	25
4.2 Hierarchie der Schutzmassnahmen	26
4.3 Interne Richtlinien	28
4.4 Pflichten der Arbeitgebenden und Arbeitnehmenden	29
4.5 Beschäftigungsverbot für schwangere und stillende Arbeitnehmerinnen	32
5. Schutzmassnahmen bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika	33
5.1 Technische Massnahmen	33
5.2 Organisatorische Massnahmen	40
5.3 Personenbezogene Schutzmassnahmen	42

6.	Schutzmassnahmen beim Transport sowie bei der Verabreichung und Entsorgung von Zytostatika	45
6.1	Transport	45
6.2	Verabreichung von Zytostatika	46
6.3	Entsorgung von Zytostatika	49
7.	Massnahmen nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika	50
7.1	Kontamination von Arbeitnehmenden	50
7.2	Kontamination von Flächen durch unbeabsichtigte Freisetzung	51
7.3	Spill Kit	52
8.	Personalärztliche Massnahmen	54
8.1	Personalärztliche Untersuchungen	54
8.2	Ärztliche Massnahmen nach akuter Kontamination	55
9.	Versicherungsrechtliches	56
10.	Literatur	58
10.1	Gesetzliche Bestimmungen	58
10.2	Richtlinien und Empfehlungen	58
10.3	Auswahl weiterer Literatur	59
Anhang		
	Sicherer Umgang mit Medikamenten im Allgemeinen	64

1. Einleitung und Geltungsbereich

Die Behandlung mit zytostatisch wirkenden Medikamenten hat die Prognose vieler maligner Neoplasien verbessert. Für die Behandlung wird eine Vielzahl von Zytostatika eingesetzt, die chemisch unterschiedliche Strukturen aufweisen. Zytostatika werden auch ausserhalb der onkologischen Behandlung bei Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis oder Autoimmunerkrankungen als Immunsuppressiva eingesetzt. Zytostatika weisen zum Teil karzinogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften auf. Sofern keine geeigneten Schutzmassnahmen bei der Zubereitung, der Verabreichung und der Entsorgung dieser Stoffe getroffen werden, ist eine gesundheitliche Gefährdung des Personals möglich. Die Sektion «Internistische Onkologie» der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung SAKK hat deshalb bereits 1985 eine Risikobeurteilung der gesundheitlichen Gefährdung erstellt sowie Empfehlungen für Schutzmassnahmen beim Umgang mit Zytostatika veröffentlicht.

Aufgrund der Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten (VUV) vom 19. Dezember 1983 beaufsichtigt die Suva seit 1984 in allen Betrieben der Schweiz die Anwendung der Vorschriften über die Verhütung von Berufskrankheiten (4). Sie hat 1987 Empfehlungen für den sicheren Umgang mit Zytostatika herausgegeben, welche nach Vernehmlassung bei der Schweizerischen Gesellschaft für Onkologie und der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung 1990 als Erstauflage dieser Schrift veröffentlicht worden sind.

In der Zwischenzeit sind neue rechtliche Grundlagen in Kraft getreten wie die Richtlinie 6508 der Eidg. Koordinationskommission für Arbeitssicherheit (sog. Bezugsrichtlinie der EKAS) (12), die neuen Bestimmungen der Verordnung 1 zum Arbeitsgesetz über den Sonderschutz von Frauen (6) sowie die Verordnung des EVD vom 20. März 2001 über gefährliche und beschwerliche Arbeiten bei Schwangerschaft und Mutterschaft (Mutterschutzverordnung) (7). Die vorliegende Publikation fasst den heutigen Stand der Kenntnisse über die Gefährdung des Personals beim Umgang mit Zytostatika zusammen und möchte aus Sicht des Aufsichtsorganes für die Berufskrankheitenverhütung

in der Schweiz dazu beitragen, eine solche Gefährdung durch geeignete technische, organisatorische und personenbezogene Schutzmassnahmen zu verhindern.

Die vorliegenden Empfehlungen über den sicheren Umgang mit Zytostatika stützen sich auf das Unfallversicherungsgesetz (UVG) (2). Sie beziehen sich nur auf Aspekte des Arbeitnehmerschutzes und gelten damit für UVG-versicherte Arbeitnehmende. Massnahmen zum Produkteschutz und zur Gewährleistung der Patientensicherheit sind nicht Gegenstand der vorliegenden Publikation. Für diese Aspekte wird auf das Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) und die dazu gehörenden Verordnungen sowie auf das kantonale Recht bezüglich Heilmittel verwiesen (9, 10). Insbesondere wird darauf verwiesen, dass zum Zeitpunkt der Drucklegung die Begriffe der Zytostatikazubereitung und -herstellung noch nicht verbindlich festgelegt und die diesbezüglichen Vorschriften noch nicht publiziert worden sind.

Die Empfehlungen der vorliegenden Publikation sind auf den Umgang mit denjenigen Zytostatika ausgerichtet, die Eigenschaften von CMR-Arzneimitteln aufweisen. Unter CMR-Arzneimitteln werden solche verstanden, die als krebserzeugend (C = carcinogen), erbgutverändernd (M = mutagen) oder fortpflanzungsgefährdend (R = reproduktionstoxisch) gelten (siehe Anhang, Seite 65).

Als Umgang mit Zytostatika wird nur derjenige in Einrichtungen des Gesundheitswesens verstanden. Der Gesundheitsschutz bei der industriellen Produktion ist nicht Gegenstand dieser Publikation.

Die Entsorgung von Zytostatika und von Zytostatika kontaminierten Materialien ist mit den zuständigen kantonalen und kommunalen Behörden abzusprechen. Fragen des Einsatzes von schwangeren und stillenden Mitarbeiterinnen werden im Arbeitsgesetz und den dazu gehörenden Verordnungen geregelt; für diesen Problembereich sind die kantonalen Arbeitsinspektorate resp. das Staatssekretariat für Wirtschaft, seco, zuständig.

Die Neuauflage dieser Publikation erfolgt nach Vernehmlassung bei der Schweizerischen Gesellschaft für medizinische Onkologie, der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie, dem Schweizerischen Verband der Betriebsärzte im Gesundheitsdienst SOHF, dem Schweizerischen Apothekerverband, der Gesellschaft Schweizerischer Amts- und Spitalapotheker, der Vereinigung der Kantonsapotheker, dem Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner SBK/ASI, der Onkologiepflege Schweiz, der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH, der Swissmedic, der H + sowie dem für Aspekte des Arbeitsgesetzes zuständigen Staatssekretariat für Wirtschaft, seco.

Für die Abbildungen danken wir insbesondere den Firmen B. Braun (Abbildungen 6 und 9), HomeCare-Medical (Abbildung 12), Skan (Abbildungen 3 und 4) sowie Teco Medical/Carmel (Abbildungen 1, 7, 8).

2. Gefährdung beim Umgang mit Zytostatika

Zytostatika sind Medikamente, die das Zellwachstum hemmen, ihr Hauptangriffspunkt sind alle Tumorzellfraktionen, die sich in der Zellteilung befinden. Man unterscheidet phasenspezifische Zytostatika, zyklusspezifische Zytostatika und zyklusunspezifische Zytostatika. Auf Grund ihrer Wirkung sind bei Exposition mutagene (keimschädigende), reproduktionstoxische (Gefährdung der Leibesfrucht und Beeinträchtigung der Fertilität) und karzinogene (krebserzeugende) Nebenwirkungen möglich. Je nach Klassifikation werden auch Hormone, monoklonale Antikörper und weitere Substanzen zu den Zytostatika gezählt.

2.1 Einteilung der Zytostatika

Die Zytostatika lassen sich in folgende Hauptgruppen einteilen:

- **Alkylierende Stoffe:** Diese reagieren mit zahlreichen Makromolekülen im Zellplasma und Zellkern, vor allem der DNS (Desoxyribonukleinsäure), und hemmen auf diese Weise die Zellteilung. Beispiele alkylierender Stoffe sind Busulfan, Carboplatin, Carmustin (BCNU), Chlorambucil, Chlormethin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Lomustin (CCNU), Melphalan, Mitomycin, Oxaliplatin, Procarbazine, Semustin, Streptozotocin und Thiotepa.
- **Antimetaboliten:** Diese blockieren vorwiegend die Nukleinsäuresynthese in der S-Phase des Zellzyklus oder andere wichtige Stoffwechselwege der Zelle. Beispiele sind 5-Fluorouracil, Cytosinarabinosid, 2-Desoxycoformycin, Fludarabin, Gemcitabin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin, Azathioprine als nicht verwertbare Bausteine des Nukleinsäurestoffwechsels oder Methotrexat als Inhibitor des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase. Hydroxyurea ist wahrscheinlich als Antimetabolit durch Hemmung des Thymidineinbaus in die Zelle wirksam.
- **Antibiotika:** Antibiotika mit antineoplastischer Wirkung hemmen die DNS durch Interkalation zwischen die Nukleinsäurebasen. Beispiele sind Bleomycin, Dactinomycin, Anthrazykline wie Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin und Idarubicin, sowie Mithramycin, Mitomycin und Mitoxantron.

- **Topoisomerase I Inhibitoren:** Beispiele sind Camptothecin, Irinotecan, Topotecan.
- **Topoisomerase II Inhibitoren:** Beispiele sind Amsacrin, Etoposid (VP 16), Teniposid (VM 26).
- **Vincaalkaloide und Taxane:** An der Ausbildung der Spindel in der Mitose sind Mikrotubuli und andere Zellfunktionen beteiligt. Vincaalkaloide binden an Tubulin, den Baustein der Microtubuli, und verhindern somit deren Bildung. Beispiele sind Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin. Taxane verhindern die Depolymerisation von Tubulin und es kommt während der Mitose zu abnormalen Bündelstrukturen und multipler Spindelbildung. Beispiel sind Paclitaxel und Docetaxel.
- **Inhibitoren der Signalübertragung (STI):** Imatinib, Gefitinib.
- **Andere Substanzen mit noch ungeklärtem Wirkmechanismus:** Beispiele sind Asparaginase und Dacarbazin.
- **Hormonell wirkende Stoffe:** Beispiele sind Aromatasehemmer, Estramustin (hat neben der hormonellen Wirkung eine alkylierende sowie eine den Vincaalkaloiden vergleichbare Wirkung), Flutamid, Fosfestrol/ Diethylstilbestrol, Medroxyprogesteron, Mitotan, Prednison, Tamoxifen und andere.
- **Antikörper gegen Tumorzellen:** Rituximab, Trastuzumab.

2.2 Berufskrankheiten durch Einwirkung von Zytostatika

In therapeutischen Dosen können bei Patienten lokal unerwünschte Wirkungen von Zytostatika auftreten, beispielsweise bei direktem Haut- oder Schleimhautkontakt oder paravasaler Applikation. Zytostatika können auch zu Nebenwirkungen an anderen Organsystemen führen. Da toxische Wirkungen von Zytostatika einer Dosiswirkungsbeziehung folgen, können sie zur Beurteilung der Gefährdung des Personals beim Umgang mit Zytostatika nur sehr beschränkt herangezogen werden.

Über mögliche Erkrankungen von Mitarbeitern, welche auf den Umgang mit Zytostatika zurückzuführen sind, ist nur selten und vor allem aus der Zeit vor der Einführung der seit vielen Jahren gebräuchlichen Schutzmassnahmen berichtet worden.

2.2.1 Systemische Intoxikationen

Akute systemische Intoxikationen mit Zytostatika sind bei Arbeitnehmenden nur sehr selten beschrieben worden. Ursachen waren entweder akute Kontaminationen oder schlechte arbeitshygienische Bedingungen vor der Einführung von Schutzmassnahmen, wie sie heute bei der Herstellung resp. Zubereitung von Zytostatika üblich sind. So wurden bei Arbeitnehmenden, die mit Zytostatika ohne Sicherheitswerkbank und in kleinen und nicht gelüfteten Räumen arbeiteten, Beschwerden wie Kopfweg, Schwindel, Nausea und Schleimhautreizungen beschrieben (51, 59, 78). Nach einer grossflächigen Kontamination der Kleider mit Carmustin trat bei einem Arbeitnehmenden Erbrechen und Diarrhoe ohne lokale toxische Kontaktdermatitis auf. Die erhebliche Exposition kam dadurch zustande, dass die kontaminierten Kleider nach dem Waschen der Kontaktstellen der Haut nicht gewechselt wurden (51). Bei einem Arbeitnehmenden, der Vincristin in einer Werkbank mit horizontalem Luftstrom und damit in einem heute nicht mehr zulässigen System zubereitet hatte, traten neben einer Augenlidschwellung Atemnot und ein thorakales Oppressionsgefühl ohne Lungenfunktionseinschränkung auf (51). In diesen Situationen wurden keine Spätfolgen beobachtet.

Bei Arbeitnehmenden mit langdauerndem Umgang mit Zytostatika ist in älteren Untersuchungen ein Zusammenhang mit Lebererkrankungen vermutet worden. Sotaniemi beschrieb 1983 drei Fälle von Lebererkrankungen bei Krankenschwestern, welche jahrelang in onkologischen Abteilungen gearbeitet hatten (73). Damals wurden keine Schutzmassnahmen bei der Zubereitung von Zytostatika getroffen. Bei zwei der Mitarbeiterinnen wurde eine Leberzirrhose und Steatose, bei einer eine portale Hepatitis beschrieben. Aufgrund der unterschiedlichen histologischen Befunde bleibt die Kausalität zwischen der beruflichen Zytostatikaexposition und den beobachteten Leberveränderungen jedoch unsicher.

2.2.2 Irritative und sensibilisierende Wirkung

Viele Zytostatika wirken reizend auf Haut und Schleimhäute. Hautkrankheiten sind bei Arbeitnehmenden, welche Umgang mit Zytostatika hatten, beschrieben worden. Bei ungeschütztem Kontakt können sowohl toxisch irritative Kontaktdermatitiden wie auch allergische Kontaktekzeme verursacht werden. Solche sind beim Umgang mit Doxorubicin, Daunorubicin, 5-Fluorouracil und Amsacrin beobachtet worden. Nach Expositionen gegenüber Amsacrin wurde auch über das Auftreten einer Urticaria berichtet (59).

2.3 Karzinogener und mutagener Effekt von Zytostatika

2.3.1 Einstufung von Zytostatika als karzinogene Stoffe

In vitro Untersuchungen und Tierversuche haben zu einer Einstufung von Zytostatika nach ihrer mutagenen, reproduktionstoxischen und karzinogenen Wirkung geführt. Aufgrund von Untersuchungen über Zweittumoren bei Patienten mit langdauernder und hoher Zytostatikabehandlung und von Tierversuchen hat die International Agency for Research on Cancer IARC folgende Einstufung der Zytostatika bezüglich der Karzinogenität vorgenommen (46):

- **Gruppe 1** (Genügende Evidenz für eine karzinogene Wirkung bei Menschen): Azathioprin, Busulfan, Chlorambucil, Chlornaphazin, Cyclophosphamid, Melphalan, Semustin, Thiotepa, Tresulphan, MOPP-Schema, Etoposid in Kombination mit Cisplatin und Bleomycin (BEP-Schema).
- **Gruppe 2 A** (Wahrscheinlich karzinogen für den Menschen): Azacitidin, Carmustin, Chlormethin, Chlorozoticin, Cisplatin, Doxorubicin, Lomustin, Procarbazin.
- **Gruppe 2 B** (Mögliche karzinogene Wirkung beim Menschen): Amsacrin, Bleomycin, Dacarbazin, Daunorubicin, Mitomycin, Mitoxantron, Streptozotocin.
- **Gruppe 3** (Nicht klassifizierbar bezüglich karzinogener Wirkung am Menschen): Actinomycin D, 5-Fluorouracil, Hydroxyurea, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Toremifen, Vinblastinsulfat, Vincristinsulfat.

2.3.2 Nachweis der genotoxischen Wirkung von Zytostatika

Die innere Belastung mit genotoxischen Arbeitsstoffen kann anhand der Ausscheidung mutagener Substanzen im Urin nachgewiesen werden, eine Beanspruchung durch genotoxische Stoffe anhand des Effektes auf verschiedene Zelltypen.

2.3.2.1 Innere Belastung

Der Nachweis einer inneren Belastung mit genotoxischen Stoffen erfolgt in der Regel mittels des Ames-Tests (Fluktuationstest), mit welchem die Anwesenheit mutagener Substanzen im Urin untersucht wird. Dadurch werden mutagene Stoffe erfasst, gegenüber denen der Arbeitnehmende vor allem während den letzten drei Tagen vor der Probenahme ausgesetzt war. Der Test besitzt eine gute Sensitivität, dagegen eine lediglich mässige Spezifität. Mitbeeinflussende Faktoren sind zu berücksichtigen, vor allem Rauchen, das den Test verfälschen kann.

Bei Arbeitnehmenden mit Umgang mit Zytostatika ist eine Vielzahl von Untersuchungen zur Beurteilung der Mutagenität des Urins durchgeführt worden. Bei Arbeiten ohne spezielle Schutzmassnahmen ist in der Mehrheit der Fälle eine signifikante Zunahme der Mutagenität des Urins im Vergleich zu nicht Exponierten festgestellt worden. Bei Arbeitnehmenden, die Zytostatika an einer Sicherheitswerkbank zubereitet oder personenbezogene Schutzmassnahmen eingehalten haben, konnte in der Regel kein Nachweis einer vermehrten Mutagenität des Urins erbracht werden. Dies gilt auch für die in der Schweiz durchgeführte Untersuchung von Friederich (37). Auch wurde in einigen Untersuchungen gezeigt, dass die Einführung von Schutzmassnahmen bei den exponierten Arbeitnehmenden eine vorher erhöhte Mutagenität des Urins zum Verschwinden brachte (13, 35, 50).

2.3.2.2 Beanspruchung

Die Beanspruchung durch genotoxische Stoffe von Zytostatika exponierten Arbeitnehmenden kann durch die Beobachtung von Chromosomenaberrationen (CA), eines Schwester-Chromatid-Austausches (SCE), von Mikronuklei (MN), einer Addukt-Bildung oder von DNA-Brüchen beurteilt werden.

■ **Chromosomenaberrationen (CA):** Chromosomenveränderungen werden in Lymphozyten des Blutes gesucht. Die Ergebnisse widerspiegeln eine genotoxische Wirkung über eine verhältnismässig lange Zeitperiode. Die Berücksichtigung von mitbeeinflussenden Faktoren ist wichtig. Auch bei der Allgemeinbevölkerung werden Chromosomenaberrationen beobachtet. Das Fehlen einer Dosis-Wirkungsbeziehung und das Persistieren von CA während langer Zeit verunmöglichen die Beurteilung der Wirksamkeit von neu eingeführten Schutzmassnahmen. In älteren Untersuchungen wurden bei Exponierten ohne spezielle Schutzmassnahmen im Vergleich zu Kontrollpersonen zum Teil vermehrt Chromosomenaberrationen be-

schrieben. Auch in zwei neueren Untersuchungen an ungeschützten Arbeitnehmenden wurden vermehrt CA beobachtet, nicht hingegen bei Arbeitnehmenden, welche Zytostatika in einer Sicherheitswerkbank hergestellt resp. zubereitet hatten (40, 54).

- **Schwester-Chromatid-Austausch (SCE):** Der Austausch der DNA zwischen zwei Schwester-Chromatiden des gleichen Chromosoms wird in Lymphozyten des Blutes beurteilt. Der Test ist sensitiver als der Nachweis von CA. Da SCE nur während einiger Wochen in den Lymphozyten nachweisbar sind, lässt sich damit eine genotoxische Belastung der letzten Wochen vor der Probenahme beurteilen. Mitbeeinflussende Faktoren sind zu berücksichtigen. Die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen bei Zytostatika exponierten Arbeitnehmenden sind kontrovers. Untersuchungen, in denen eine signifikante Zunahme der SCE beobachtet worden sind, halten sich etwa die Waage mit solchen, in denen kein entsprechender Effekt nachgewiesen werden konnte. In mehreren neueren Untersuchungen liess sich bei Einhaltung von Schutzmassnahmen (Sicherheitswerkbank) keine signifikante Zunahme von SCE in Lymphozyten beobachten.
- **Nachweis von Mikronuklei (MN):** Mikrokerne als Fragmente der DNA sind Indikatoren einer Chromosomenruptur. Die Analyse wird in der Regel in Erythrozyten oder Lymphozyten durchgeführt. In neueren Untersuchungen bei exponierten Arbeitnehmenden ist bei Einhalten von Schutzmassnahmen in der Regel keine erhöhte Mikrokernrate beobachtet worden.
- **Addukte:** Die meisten genotoxischen Substanzen bilden mit Makromolekülen wie DNA oder Proteinen in der Zelle Addukte. DNA-Addukte werden in Leukozyten, Hämoglobin-Addukte in Erythrozyten untersucht. Die Möglichkeiten der Beurteilung einer Exposition gegenüber Zytostatika sind noch Gegenstand der Forschung.
- **DNA-Brüche:** Diese können beispielsweise mit dem COMET-Assay resp. alkalischer oder neutraler Elution nachgewiesen werden. Die wenigen mit diesen Methoden durchgeführten Untersuchungen gestatten noch keine abschliessende Beurteilung.

Werden karzinogene Zytostatika in Sicherheitswerkbänken zubereitet, konnte keine genotoxische Gefährdung nachgewiesen werden. Lediglich bei der Herstellung resp. Zubereitung von Zytostatika ohne Schutzmassnahmen liessen sich in einzelnen Arbeiten entsprechende Veränderung nachweisen. Zudem konnte in der Humantoxikologie bislang kein direkter Zusammenhang zwischen Genotoxizität und erhöhtem Karzinomrisiko belegt werden.

2.3.3 Epidemiologische Untersuchungen bei Arbeitnehmenden

Bis zum Zeitpunkt der Drucklegung sind drei Untersuchungen zur Frage des Zusammenhanges zwischen beruflichem Umgang mit Zytostatika und malignen Neoplasien publiziert worden.

Skov veröffentlichte 1990 eine Untersuchung über das Krebsrisiko von Zytostatika exponierten Ärzten. Das relative Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe betrug für Leukämien 2.85 mit einem Konfidenzintervall von 0.51–16.02. Damit konnte keine signifikante Assoziation zwischen Zytostatikaexposition und Leukämien resp. Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet werden (70).

Eine weitere Studie von Skov erschien 1992. Sie untersuchte das Risiko des Auftretens einer Leukämie bei dänischen Krankenschwestern mit Zytostatikaumgang. Das relative Risiko (RR) dieser Krankenschwestern war zwar im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (RR 10.65), das Ergebnis beruhte jedoch auf lediglich zwei Fallbeobachtungen, nämlich einem Fall einer akuten myeloblastischen Leukämie und einem Fall einer chronischen myeloischen Leukämie. Das relative Risiko für alle malignen Tumoren betrug 1.2 (Konfidenzintervall 0.65–2.01), für lymphatische und hämatopoietische Tumoren 5.37 (Konfidenzintervall 1.11–15.7) und für Leukämien 10.65 (Konfidenzintervall 1.29–38.5) (71).

Hansen und Olsen untersuchten die Krebsmorbidity dänischer Apothekenmitarbeiterinnen, die Medikamente, unter anderem Zytostatika, hergestellt und abgegeben hatten. Die Krebsmorbidity war insgesamt nicht höher als erwartet. Für Hauttumore (nicht Melanome) (Odds Ratio (OR) 1.5, Konfidenzintervall 1.1–2.1) und Non-Hodgkin-Lymphome (OR 3.7, Konfidenzintervall 1.2–8.9) wurde ein erhöhtes Risiko, allerdings auf Basis kleiner Fallzahlen, beobachtet (41).

Damit besteht aufgrund epidemiologischer Untersuchungen kein Nachweis, dass Arbeitnehmende, die Zytostatika herstellen, zubereiten oder verabreichen, bei Einhalten der heute empfohlenen Schutzmassnahmen ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen.

2.3.4 Abschätzung eines allfälligen Krebsrisikos für Arbeitnehmende aus Tierversuchen und Daten über Zweittumoren bei behandelten Patienten

Eine Abschätzung eines durch den Umgang mit Zytostatika bedingten zusätzlichen Krebsrisikos wurde aufgrund von Dosis-Wirkungsbeziehungen im Tierversuch und bei mit Zytostatika behandelten Patienten vorgenommen, unter der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung auch in einem niedrigen Einwirkungsbereich. Eine Untersuchung des Berufsgenossenschaftlichen Instituts für Arbeitssicherheit BIA und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege BGW hat für die Einwirkung von Cyclophosphamid aufgrund der bei den Arbeitnehmenden gemessenen Cyclophosphamidkonzentrationen im Urin (Biomonitoring) bei einem 35 Jahre dauernden täglichen Umgang ein zusätzliches Tumorrisiko in der Grössenordnung zwischen 2×10^{-5} bis 7×10^{-4} errechnet (43). Zum Vergleich wird das Risiko für die Verursachung einer malignen Neoplasie durch Umweltfaktoren in Deutschland auf 2×10^{-4} im ländlichen Raum und bis 10^{-3} in Ballungsgebieten geschätzt. Eine weitere Arbeit hat eine ähnliche Grössenordnung des Zusatzrisikos bei der Herstellung/Zubereitung von Zytostatika ergeben (64). Damit liegt das theoretische Zusatzkrebsrisiko bei täglicher Zytostatikazubereitung/-herstellung während der ganzen Lebensarbeitszeit wesentlich unter demjenigen, welches durch Umwelteinflüsse zu erwarten ist.

Die Verlässlichkeit von Aussagen, welche sich auf Dosis-Wirkungsbeziehungen in einem höheren Dosisbereich abstützen, ist bei linearer Extrapolation in einen wesentlich tieferen Dosisbereich noch nicht abschliessend geklärt.

2.4 Reproduktionstoxische Wirkungen

Die Frage, ob der Verlauf einer Schwangerschaft bei Mitarbeiterinnen mit Zytostatikaeumgang ungünstig beeinflusst wird, ist in mehreren Untersuchungen geprüft worden. Diese sind in chronologischer Reihenfolge:

Hemminki führte eine Fallkontrollstudie bei Krankenschwestern durch, die während ihrer Schwangerschaft Zytostatika zubereitet oder verabreicht hatten. Dabei fand sich kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Ebenso war das Risiko von Missbildungen der Neugeborenen bei Krankenschwestern, welche weniger als einmal pro Woche mit Zytostatika umgingen, nicht signifikant erhöht (OR 2.0, Konfidenzintervall 0.7–5.3). Bei häufigerem Umgang mit Zytostatika war das Risiko einer Missbildung jedoch statistisch signifikant erhöht (OR 4.7, Konfidenzintervall 1.2–18.1). Schutzmassnahmen beim Umgang mit Zytostatika wurden damals nicht durchgeführt (45).

Selevan führte eine Fallkontrollstudie in 17 finnischen Spitälern durch. Die Autorin geht davon aus, dass beim Umgang mit Zytostatika keine Schutzmassnahmen getroffen worden sind. Zwischen Arbeiten mit Zytostatika während des ersten Trimesters der Schwangerschaft und dem Auftreten von Spontanaborten wurde eine statistisch signifikante Beziehung beobachtet (OR 2.3, Konfidenzintervall 1.2–4.39). Eine Assoziation zwischen einem erhöhten Spontanabortrisiko und der Exposition gegenüber Zytostatika wurde vor allem für Arbeiten mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin vermutet (63).

McDonald untersuchte die Assoziation verschiedener beruflicher Einwirkungen auf die Schwangerschaft. Bei Krankenschwestern oder Ärztinnen, welche während des ersten Trimesters Zytostatika handhabten, wurde eine signifikante Zunahme von Spontanaborten beobachtet (8 eingetretene gegenüber 4.07 erwarteten Spontanaborte). Die Frage, ob der Umgang mit Zytostatika unter Schutzmassnahmen erfolgte, ist unklar (52).

Stücker führte eine Kohortenstudie in Frankreich durch. Die Zubereitung der Zytostatika erfolgte nicht an einer Sicherheitswerkbank und personenbezogene Schutzmassnahmen wurden nur sporadisch getroffen. Bei Zytostatikaexposition während der Schwangerschaft traten Spontanaborte signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe (75).

Skov untersuchte bei dänischen Krankenschwestern mit Zytostatikaexposition während der Schwangerschaft den Verlauf bezüglich Spontanaborten, vorzeitigem Geburtstermin, Geburtsgewicht und Missbildungen. Die gängigen Schutzmassnahmen (Sicherheitswerkbank, personenbezogene Schutzmassnahmen) wurden beachtet. Eine Beziehung zwischen dem Umgang mit Zytostatika während der Schwangerschaft und den erwähnten Parametern wurde nicht beobachtet (71).

Schaumburg untersuchte die Wirkung verschiedener Tätigkeiten im Gesundheitswesen auf Geburtsgewicht, Auftreten einer Frühgeburt resp. Dauer der Schwangerschaft. Zwischen dem Umgang mit Zytostatika und den erwähnten Endpunkten konnte keine signifikante Assoziation beobachtet werden (61).

Stücker in Frankreich untersuchte das Gewicht Neugeborener in Abhängigkeit zur Zytostatikaexposition während der Schwangerschaft der Mutter. Eine signifikante Differenz zwischen dem Geburtsgewicht und der Exposition der Mütter konnte nicht beobachtet werden (76).

Saurel-Cubizolles, ebenfalls in Frankreich, untersuchte die Beziehung zwischen Umgang mit Zytostatika und dem Auftreten von ektopen Schwangerschaften. Dabei zeigte sich eine positive Assoziation mit dem Alter und der Anzahl der Schwangerschaften. Das relative Risiko einer ektopen Schwangerschaft bei beruflichem Umgang mit Zytostatika während der Schwangerschaft betrug 10.0 (Konfidenzintervall 2.1–56.2). Der Stand der getroffenen Schutzmassnahmen ist unklar (60).

Bouyer untersuchte in einer Fallkontrollstudie bei Arbeitnehmerinnen in Spitälern das Auftreten ektoper Schwangerschaften in Abhängigkeit von beruflichen Einwirkungen. Schutzmassnahmen beim Umgang mit Zytostatika wurden wahrscheinlich eingehalten. Zwischen beruflichen Einwirkungen und ektoper Schwangerschaft konnte keine Assoziation beobachtet werden (28).

Peelen untersuchte den Verlauf der Schwangerschaft bei Arbeitnehmerinnen in der Onkologie, die während der Schwangerschaft Zytostatika zubereiteten. Schutzmassnahmen wurden empfohlen. In Untersuchungen bei einem Teilkollektiv konnten allerdings häufig Zytostatika im Urin nachgewiesen werden, was auf ungenügende Schutzmassnahmen hinweist. Neugeborene wiesen ein erhöhtes Risiko von Missbildungen (OR 5.1, Konfidenzintervall 1.1–23.6) und ein tiefes Geburtsgewicht auf (OR 16.7, Konfidenzintervall 3.4–81.6) (57).

Valanis untersuchte bei Krankenschwestern und Apothekerinnen mit Zytostatikaumgang während der Schwangerschaft das Auftreten von Missbildungen beim Neugeborenen. Während der Schwangerschaft exponierte Mitarbeiterinnen wiesen ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte auf (OR 1.5, Konfidenzintervall 1.2–1.8). Die Daten wurden bereits 1988/89 gesammelt, was annehmen lässt, dass zum Teil Schutzmassnahmen getroffen worden waren. Die Untersuchung liefert dazu jedoch keine Informationen (79).

Bei Beschäftigten in der pharmazeutischen Industrie fand Taskinen keine Beziehung zwischen der Exposition gegenüber Zytostatika während der Schwangerschaft und einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf (77).

Trotz methodischen Einschränkungen, die auch einigen der zitierten epidemiologischen Untersuchungen eigen sind, ergeben die bisher publizierten Untersuchungen einen ernstzunehmenden Hinweis darauf, dass ein ungünstiger Schwangerschaftsverlauf dann möglich ist, wenn Frauen während der Schwangerschaft ohne geeignete Schutzmassnahmen Zytostatika handhaben.

2.5 Zusammenfassende Beurteilung der Gefährdung

Berufskrankheiten, die durch die berufliche Exposition gegenüber Zytostatika verursacht wurden, sind bisher selten beschrieben worden. Durch direkten Kontakt oder Exposition gegenüber Aerosolen können bei fehlenden Schutzmassnahmen oder bei Zwischenfällen Kontaktdermatitiden, Reizerscheinungen an Konjunktiven und Schleimhäuten der Atemwege sowie allgemeine Beschwerden nach Aufnahme über die Atemwege oder die Haut auftreten.

Von den Zytostatika haben vor allem die alkylierenden Substanzen eine mutagene und karzinogene Wirkung. Wenn keine geeigneten Schutzmassnahmen getroffen werden, kann eine genotoxische Beanspruchung bei Zytostatika exponierten Arbeitnehmenden nachgewiesen werden, wobei bisher in der Humantoxikologie keine klare Beziehung zwischen der genotoxischen Beanspruchung (wie Chromosomenaberrationen, Schwester-Chromatid-Austausch und Mikronuklei) und einem erhöhten Risiko für das Auftreten maligner Neoplasien belegt werden konnte. Die wenigen und kleinen epidemiologischen Untersuchungen zur Frage einer Assoziation zwischen beruflichem Umgang mit Zytostatika und dem Auftreten maligner Neoplasien sind bei Arbeitnehmenden durchgeführt worden, welche wahrscheinlich keine Schutzmassnahmen beachtet haben. Sie ergeben keine konklusive Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko.

Bezüglich eines ungünstigen Schwangerschaftsverlaufes hat die Mehrheit der epidemiologischen Untersuchungen bei Zytostatika exponierten Mitarbeiterinnen eine Assoziation zwischen der Handhabung von Zytostatika während der Schwangerschaft – allerdings ohne Schutzmassnahmen – und einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf ergeben. Die Untersuchungen zeigen zum Teil ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Spontanabortes, von Missbildungen, aber auch von tiefem Geburtsgewicht. Untersuchungen bei Arbeitnehmerinnen, die beim Umgang mit Zytostatika während der Schwangerschaft Schutzmassnahmen angewendet haben, zeigen kontroverse Ergebnisse. Hingegen stehen Untersuchungen über den Schwangerschaftsverlauf von Mitarbeiterinnen mit Exposition gegenüber Zytostatika noch aus, die während der Schwangerschaft konsequent die in dieser Schrift empfohlenen Schutzmassnahmen angewendet haben.

3. Gefährdungsermittlung an Arbeitsplätzen beim Umgang mit Zytostatika

An Arbeitsplätzen, an denen mit Zytostatika umgegangen wird, ist eine Gefährdungsermittlung notwendig. Diese umfasst u. a. die Erfassung der Art der verwendeten Zytostatika, die getroffenen Schutzmassnahmen sowie die Art und Dauer der Tätigkeit der Arbeitnehmenden.

Bei Einhaltung der in der vorliegenden Publikation empfohlenen Schutzmassnahmen ist eine weitergehende detaillierte Gefährdungsermittlung mit Hilfe der in Abschnitt 3.1–3.4 beschriebenen Methoden nicht notwendig.

Für besondere Fragestellungen beim Umgang mit Zytostatika stehen folgende Methoden zur Verfügung:

- Beurteilung der Kontaminationen von Flächen durch Wischproben.
- Beurteilung der äusseren Belastung der Arbeitnehmenden durch Raumluftmessungen.
- Beurteilung der inneren Belastung durch ein biologisches Belastungsmonitoring.
- Beurteilung der genotoxischen Beanspruchung durch ein biologisches Effektmonitoring.
- Beurteilung toxischer Effekte anlässlich arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen.

3.1 Beurteilung der Kontamination von Flächen durch Wischproben

Kontaminationen von Flächen anlässlich der Herstellung, Zubereitung oder Verabreichung von Zytostatika können durch Wischproben nachgewiesen werden. Untersucht wurden unter anderem Kontaminationen mit Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil und Methotrexat. Kontaminationen wurden bereits in den Medikamentenlagern festgestellt, was vermuten lässt, dass schon Spitalapotheken mit äusserlich kontaminierten Behältern beliefert werden. Kontaminationen wurden im Raum für die Herstellung/Zubereitung der Zytostatika sowohl auf der Arbeitsfläche und den Aussenflächen der Sicherheitswerkbank als auch auf den Böden und an den Wänden beobachtet. Bei der Verabreichung der Zytostatika können Kontaminationen an Wänden, Böden, Tischen, Infusionsständern, Infusomaten und Toiletten nachgewiesen werden. Auch in den angrenzenden Büroräumen konnte eine Kontamination mit Zytostatika festgestellt werden (39, 66). Eine Untersuchung in 21 Institutionen mit Herstellung/Zubereitung von Zytostatika in einer Sicherheitswerkbank der Klasse II konnte in der Regel durch Wischproben Kontaminationen von Cyclophosphamid nachweisen mit mittleren Werten am Boden von 0.13 ng/cm^2 , im Bereich der Sicherheitswerkbank von 0.79 ng/cm^2 und an den Aussenflächen der Infusionsbeutel/Behältnisse nach der Zubereitung/Herstellung mit 10 ng/cm^2 . Nach Einführen eines Sicherheitsproduktes für die geschlossene Herstellung von Zytostatika mit Druckausgleich (Securmix[®]) waren keine Kontaminationen mehr nachweisbar (69). Bei der Verwendung eines geschlossenen Systems mit Druckausgleich (PhaSeal[®]) für die Zubereitung/Herstellung von Zytostatika konnte ebenfalls anhand von Wischproben gezeigt werden, dass eine Kontamination vermieden werden kann (67).

Mit Wischproben können minimalste Zytostatikakontaminationen nachgewiesen werden. Sie ergeben jedoch keine Aussagen über die damit verbundene gesundheitliche Gefährdung der Arbeitnehmenden. Hingegen stellen sie ein Instrument für die Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen technischen und organisatorischen Massnahmen dar.

Für die Dokumentation der Ursache und des Ausmasses einer Kontamination von Instrumenten und Flächen durch Medikamente wird auch die Markierung mit Fluoreszein beschrieben. Mit dieser Methode können beispielsweise verschiedene Verfahren für die Zubereitung/Herstellung von Medikamenten bezüglich der Kontamination verglichen werden (74) (Abbildung 1).

3.2 Beurteilung der äusseren Belastung der Arbeitnehmenden durch Raumlufmessungen

Die äussere Belastung mit Zytostatika kann anhand von Raumlufmessungen der Arbeitsstoffe beurteilt werden. Bei der Zubereitung von Zytostatika ohne Sicherheitswerkbank und bei der Verabreichung konnten in einigen Untersuchungen messbare Konzentrationen von 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid nachgewiesen werden. Mit Raumlufmessungen kann somit bestätigt werden, dass bei der Zubereitung von Zytostatika ohne Schutzmassnahmen Aerosole entstehen und durch inhalative Aufnahme zu einer inneren Zytostatikabelastung der Arbeitnehmenden führen können.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Standardlösungen einiger Zytostatika bereits bei Raumtemperatur in relevanten Mengen verdunsten können, was beispielsweise bei Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Carmustin festgestellt worden ist (31, 55). Dies kann bedeuten, dass Aerosole, die bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika entstehen und anschliessend im HEPA-Filter der Sicherheitswerkbank abgeschieden werden, zeitlich verzögert verdampfen und zu Kontaminationen im Raum führen. Die praktische Bedeutung dieser Feststellungen wird gegenwärtig kontrovers diskutiert (34, 47).

Da bisher nur wenig Raumlufmessungen von Zytostatika publiziert worden sind und in den in Kapitel 2 erwähnten epidemiologischen Untersuchungen keine Expositionsdaten vorliegen, können noch keine Dosis-Wirkungsbeziehungen hergestellt und damit keine Grenzwerte (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationswerte, MAK-Werte) für Zytostatika begründet werden.

3.3 Beurteilung der inneren Belastung durch ein biologisches Belastungsmonitoring

Einige Zytostatika oder deren Metaboliten können im Blut oder im Urin nachgewiesen werden. Bestimmt worden sind vor allem Cyclophosphamid, Ifosfamid, 5-Fluorouracil, Methotrexat und Platin. Durch das biologische Belastungsmonitoring wird die innere Dosis eines Arbeitsstoffes bestimmt. Damit wird die Belastung durch eine inhalative sowie auch eine zusätzliche perkutane oder gastrointestinale Aufnahme erfasst. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen haben gezeigt, dass eine innere Belastung gegenüber Zytostatika durch Herstellung, Zubereitung und Verabreichung resultieren kann. Für Details wird auf Übersichtsarbeiten verwiesen (66). Neuere Untersuchungen an Arbeitnehmenden in Spitalapotheken und Onkologieabteilungen haben mittels Biomonitoring gezeigt, dass bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika trotz üblicher Schutzmassnahmen nicht selten eine innere Belastung nachgewiesen werden kann (58). Dies gilt nicht nur für die zubereitende Person, sondern auch für Personen, die bei der Herstellung und Zubereitung assistieren (62). Die Nachweisbarkeit von Zytostatika im biologischen Monitoring korreliert mit der Anzahl der zubereiteten Zytostatika. Das Biomonitoring gestattet es auch, die Wirksamkeit unterschiedlicher Schutzmassnahmen bei der Herstellung/Zubereitung von Zytostatika miteinander zu vergleichen (81). Für die innere Belastung ist die Aufnahme über die Haut ein wichtiger Faktor (34, 82).

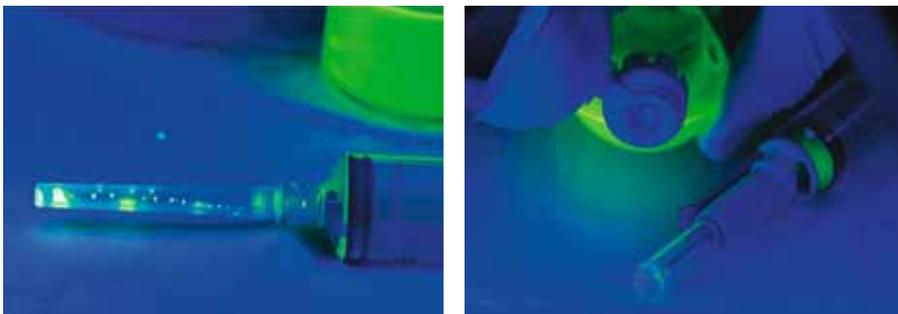


Abbildung 1
Nachweis einer Leckage bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika durch Fluoreszenz. Konventionelles System (Abbildung 1 a) mit Leckage in die Schutzkappe der Kanüle und PhaSeal[®] System (Abbildung 1 b) ohne Leckage.

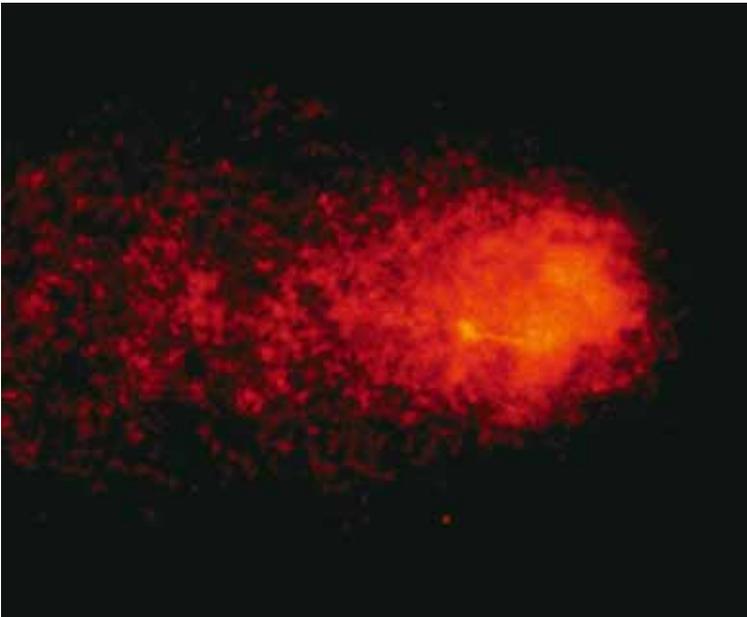
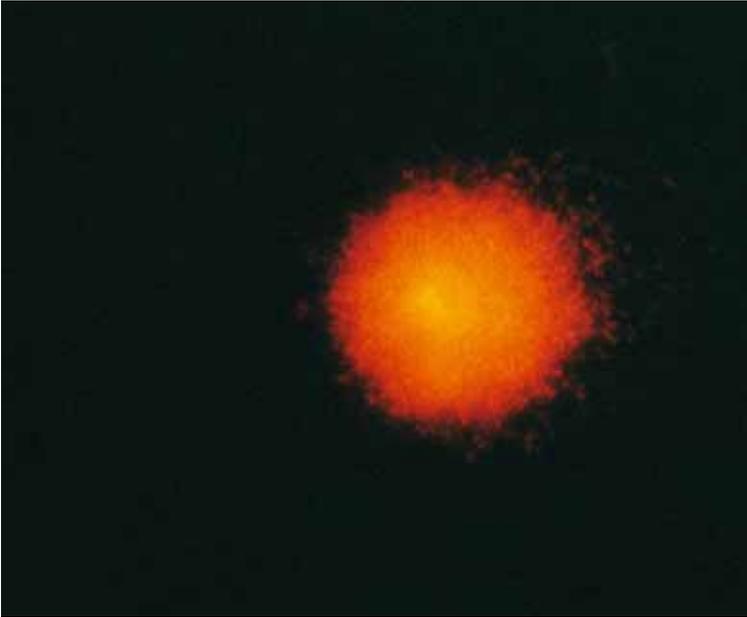


Abbildung 2
Comet Assay zum Nachweis von DNA-Strangbrüchen
(Bild: Dr. U. Glück, Abteilung Arbeitsmedizin, Suva Luzern)
oben: Keine DNA-Strangbrüche
unten: Schweif infolge DNA-Strangbrüchen.

Eine Beurteilung der gemessenen Zytostatika-Konzentrationen im Blut oder Urin anhand biologischer Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte) ist nicht möglich, da bisher keine solchen aus epidemiologischen Untersuchungen begründet werden konnten. Für die Interpretation müssen damit Referenzwerte herangezogen werden. Ein biologisches Belastungsmonitoring kann dann eingesetzt werden, wenn nach einem Zwischenfall eine akute Kontamination eingetreten ist, wenn eine Beeinträchtigung technischer Schutzmassnahmen wie beispielsweise einer Sicherheitswerkbank vermutet wird, oder wenn Arbeitnehmende über Beschwerden klagen, die im Zusammenhang mit einer Zytostatikaexposition stehen könnten.

3.4 Beurteilung der genotoxischen Beanspruchung durch ein biologisches Effektmonitoring

Eine Beanspruchung durch genotoxische Stoffe kann durch ein biologisches Effektmonitoring beurteilt werden. Es werden vor allem folgende Methoden eingesetzt:

- Chromosomenaberrationen (CA)
- Schwester-Chromatid-Austausch (SCE)
- Nachweis von Mikronuklei (MN)
- Nachweis von Addukten (DNA-Addukte, Proteinaddukte)
- Nachweis von Punktmutationen
- Nachweis von DNA-Brüchen

Für Untersuchungen bei Zytostatika exponierten Arbeitnehmenden wird auf Abschnitt 2.3 verwiesen.

Die Methoden des biologischen Effektmonitoring sind im Allgemeinen nicht spezifisch, abgesehen von der Bestimmung von Addukten. Sie gestatten es jedoch, die Exposition gegenüber verschiedenen genotoxischen Wirkungen in ihrer Gesamtheit zu beurteilen. In der Regel ist das biologische Effektmonitoring nur auf Gruppenbasis, d.h. für Untersuchungen an einem genügend grossen Kollektiv von Arbeitnehmenden, geeignet.

Ein biologisches Effektmonitoring kann in folgenden Situationen erwogen werden:

- Nachweis oder Ausschluss einer erhöhten genotoxischen Beanspruchung bei vermuteter Funktionsbeeinträchtigung technischer Schutzmassnahmen (Sicherheitswerkbank oder technische Raumlüftung) oder bei der Abweichung von vorgeschriebenen Arbeitspraktiken.
- Nachweis oder Ausschluss einer genotoxischen Beanspruchung nach Zwischenfällen mit akuten Kontaminationen, insbesondere durch eine perkutane Resorption von Zytostatika.
- Beurteilung der Effizienz von neu eingeführten Schutzmassnahmen zur Verringerung der Zytostatikaexposition.

Für die Beurteilung einer genotoxischen Wirkung über einen kürzeren Zeitraum, das heisst von Tagen und Wochen, eignet sich vor allem die Methode des Schwester-Chromatid-Austausches oder des Nachweises von Addukten.

Wie bereits in Kapitel 2.3 festgehalten worden ist, besteht keine klare Beziehung zwischen den Ergebnissen des biologischen Effektmonitoring und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer malignen Neoplasie, weder auf individueller noch auf kollektiver Basis. Bei der Interpretation der Resultate und insbesondere der Kommunikation der Resultate gegenüber den betroffenen Arbeitnehmenden ist dieser Tatsache Rechnung zu tragen.

4. Grundsätze für den sicheren Umgang mit Zytostatika

4.1 Schutzziele

Ohne geeignete Schutzmassnahmen können berufliche Expositionen gegenüber Zytostatika durch deren toxisch-irritative, sensibilisierende, karzinogene, mutagene und reproduktionstoxische Wirkung zu einer Gefährdung der Arbeitnehmenden führen. Grundsätzlich sind deshalb folgende Schutzziele zu beachten:

Eine Gefährdung der Arbeitnehmenden durch die toxisch-irritative, sensibilisierende, karzinogene, mutagene oder reproduktionstoxische Wirkung von Zytostatika ist durch geeignete technische, organisatorische und personenbezogene Schutzmassnahmen zu verhindern.

Durch diese Massnahmen ist zu gewährleisten, dass für die Arbeitnehmenden keine erhöhte genotoxische Beanspruchung im biologischen Effektmonitoring, kein erhöhtes Krebsrisiko, kein ungünstiger Schwangerschaftsverlauf und keine akuten oder chronisch verlaufenden Berufskrankheiten zu erwarten sind.

Durch geeignete Schutzmassnahmen ist damit die äussere und innere Belastung der Arbeitnehmenden mit Zytostatika so gering wie möglich zu halten.

Um die Schutzziele zu erreichen, ist die Bildung von Zytostatikaerosolen und -stäuben sowie Kontaminationen mit Zytostatika bei der Herstellung und Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung sowie bei der Lagerung und dem Transport zu verhindern. Falls solche dennoch entstehen, muss gewährleistet werden, dass sie nicht in den Atembereich der Beschäftigten gelangen oder perkutan aufgenommen werden.

Wichtig ist, dass diese Schutzziele auch für Reinigungs- und Wartungspersonal gelten, einschliesslich für das externe Personal, das an Zytostatikarbeitsplätzen Reinigungs-, Wartungs- und Reparaturarbeiten ausführt.

Die Hersteller von Zytostatika haben sicherzustellen, dass Primär- und Sekundärpackungen nicht kontaminiert sind. Untersuchungen haben gezeigt, dass diesem Umstand nicht immer genügend Rechnung getragen wird (36).

4.2 Hierarchie der Schutzmassnahmen

Technische Schutzmassnahmen haben zur Verhütung von Berufskrankheiten grundsätzlich Priorität. Sie zielen darauf ab, Einwirkungen auf den Arbeitnehmenden zu verhindern oder zumindest zu verringern. Für die Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind geeignete Sicherheitswerkbänke oder Isolatoren zu verwenden. In Institutionen, in denen nur gelegentlich Zytostatika zubereitet werden, kann dies auch mit Hilfe von geeigneten Systemen, die eine Freisetzung verhindern («Sealed system») erfolgen. Zur Vermeidung einer Aerosolisierung können auch beim Einsatz einer Sicherheitswerkbank geeignete Hilfsmittel wie Druckentlastungs- und Überleitungssysteme verwendet werden. Für die Verabreichung von Zytostatika sind Sicherheitssysteme vorzuziehen.

Organisatorische Massnahmen haben die technischen Schutzmassnahmen zu ergänzen. Jede Institution, in der Zytostatika hergestellt oder zubereitet werden, hat ein Konzept zur Verhütung einer Gefährdung beim Umgang mit diesen Stoffen zu erarbeiten. Für die einzelnen Arbeitsplätze müssen detaillierte Richtlinien für die Prävention vorhanden sein und umgesetzt werden. In jeder Institution ist eine für die Arbeitssicherheit zuständige Person zu bestimmen. Die Arbeitnehmenden sind über die Gefährdungen und die Massnahmen beim Umgang mit Zytostatika zu informieren und zu schulen. Die Frage der Zentralisierung der Zytostatikaherstellung resp. -zubereitung,

des Einsatzes spezialisierter Fachkräfte sowie des Schutzes von schwangeren und stillenden Frauen ist zu regeln. Organisatorische Massnahmen sind auch für die Herstellung/Zubereitung, Verabreichung, den Transport, die Lagerung, die Entsorgung sowie für Zwischenfälle mit Freisetzung von Zytostatika und für Reinigungsarbeiten festzulegen.

Dazu gehören insbesondere geeignete Arbeitstechniken bei der Herstellung/Zubereitung und Verabreichung von Zytostatika sowie die korrekte Verwendung und Wartung der Sicherheitswerkbänke.

Personenbezogene Schutzmassnahmen sind für den sicheren Umgang mit Zytostatika ebenfalls wichtig. Im Vordergrund steht das Tragen geeigneter Schutzhandschuhe bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika oder bei der Reinigung, insbesondere nach unbeabsichtigter Freisetzung solcher Stoffe. Das Tragen einer geeigneten Schutzkleidung bei der Herstellung/Zubereitung, bei Reinigungsarbeiten und nach unbeabsichtigter Freisetzung gehört ebenfalls zu den personenbezogenen Massnahmen. Nicht zu vergessen sind andere persönliche Schutzmittel wie Atemschutzmasken oder Schutzbrillen in bestimmten Situationen, wie der Zubereitung ohne Sicherheitswerkbank und ohne geschlossene Systeme sowie bei Reinigungsarbeiten und nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika.

Arbeitsmedizinische Massnahmen sind personalärztliche Untersuchungen, die Beurteilung des Schutzes von schwangeren und stillenden Arbeitnehmerinnen, die arbeitsmedizinische Beurteilung nach Zwischenfällen mit Freisetzung von Zytostatika, nach vermuteten oder dokumentierten Beeinträchtigungen der technischen Schutzmassnahmen sowie bei Beschwerden von Arbeitnehmenden, bei denen ein Zusammenhang mit der Zytostatikaexposition vermutet wird.

4.3 Interne Richtlinien

In jeder Institution des Gesundheitswesens sollen aufgrund einer Risikobeurteilung unter Beizug von Spezialisten der Arbeitssicherheit interne Richtlinien für den sicheren Umgang mit Zytostatika erarbeitet werden. Diese sind schriftlich festzuhalten und in den einzelnen Organisationseinheiten umzusetzen.

Darin sollten mindestens folgende Elemente für die Herstellung/Zubereitung, die Verabreichung, die Entsorgung, den Transport und für Massnahmen bei unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika geregelt werden:

- Grundsätze des sicheren Umgangs mit Zytostatika.
- Anwendung technischer Massnahmen: Sicherheitswerkbänke; Lüftungstechnik; technische Hilfsmittel wie Druckentlastungssysteme/Überleitsysteme; Einsatz von Systemen, die eine Zytostatikafreisetzung verhindern.
- Allgemeine organisatorische Massnahmen: Grundsätze der Information und Schulung, Ort der Herstellung/Zubereitung (zentral/dezentral), Einsatz von Arbeitnehmenden für den Umgang mit Zytostatika, Schutz schwangerer und stillender Mitarbeiterinnen, Aufgaben des Sicherheitsbeauftragten und der Spezialisten der Arbeitssicherheit.
- Besondere organisatorische Massnahmen beim Umgang mit Zytostatika: Geeignete Arbeitstechniken, Verhütung von Kontaminationen, Reinigungsarbeiten, korrekte Verwendung und Wartung von Geräten und technischen Hilfsmitteln, Verhalten bei unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika.
- Personenbezogene Schutzmassnahmen: Tragen von Schutzhandschuhen, Schutzkleidung, Atemschutzmasken und Schutzbrillen.
- Personalärztliche Massnahmen: Durchführung von personalärztlichen Untersuchungen; ärztliche Massnahmen nach Zwischenfällen mit unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika, bei Verdacht auf eingeschränkte Wirksamkeit von technischen Schutzmassnahmen und bei Beschwerden von Arbeitnehmenden.

Der Arbeitgeber ist verpflichtet, die Umsetzung der Schutzmassnahmen zu überprüfen und zu dokumentieren.

4.4 Pflichten der Arbeitgebenden und Arbeitnehmenden

4.4.1 Pflichten der Arbeitgebenden

Zur Verhütung von Berufskrankheiten und zur Wahrung der Arbeitssicherheit muss der Arbeitgeber aufgrund der Verordnung vom 19. Dezember 1983 über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten (VUV) alle Anordnungen und Schutzmassnahmen treffen, die dieser Verordnung, den übrigen geltenden Vorschriften über die Arbeitssicherheit sowie den anerkannten sicherheitstechnischen und arbeitsmedizinischen Regeln entsprechen (Art. 3 Abs. 1 VUV) (4).

Die Verpflichtung, die Arbeitnehmenden vor Berufsunfällen und Berufskrankheiten zu schützen, obliegt somit dem Arbeitgeber. Dieser hat dafür zu sorgen, dass eine zweckmässige Organisation zur Gewährleistung der gesetzlich vorgeschriebenen Arbeitssicherheit geschaffen wird und die dafür notwendigen personellen und materiellen Mittel zur Verfügung stehen.

Der Arbeitgeber ist auch verpflichtet, Arbeitnehmende über die bei ihrer Tätigkeit auftretenden Gefahren in Kenntnis zu setzen sowie über die Massnahmen zu deren Verhütung zu instruieren (Art. 6 VUV). Diese Instruktion muss vor oder bei der Arbeitsaufnahme erfolgen, soll regelmässig wiederholt werden und ist zu dokumentieren. Der Arbeitgeber hat auch dafür zu sorgen, dass die angeordneten Schutzmassnahmen eingehalten werden.

Neben den technischen und organisatorischen Massnahmen sind je nach Situation auch personenbezogene Schutzmassnahmen, das heisst, die Verwendung persönlicher Schutzausrüstungen, notwendig. Der Arbeitgeber hat diese gemäss Artikel 5 VUV zur Verfügung zu stellen.

Der Arbeitgeber wird verpflichtet, Arbeitsärzte und andere Spezialisten der Arbeitssicherheit beizuziehen, wenn es zum Schutze der Gesundheit der Arbeitnehmenden und für deren Sicherheit erforderlich ist. Die Beizugspflicht richtet sich namentlich nach dem Risiko, der Anzahl der beschäftigten Personen und dem für die Gewährleistung der Arbeitssicherheit im Betrieb erforderlichen Fachwissen. Die Eidg. Koordinationskommission für Arbeitssicherheit (EKAS) hat im Hinblick auf die Umsetzung dieser Vorgaben 1996 eine Richtlinie über den Beizug von Arbeitsärzten und anderen Spezialisten der Arbeitssicherheit, kurz Beizugsrichtlinie, in Kraft gesetzt. Arbeitssicherheit und Gesundheitsschutz sollen in die Organisation und die Abläufe der Betriebe integriert werden. Betriebe mit weniger als 5 beschäftigten Arbeit-

nehmenden und einem Netto-Prämiensatz von weniger als 5 Promille für die Berufsunfallversicherung können die Richtlinie freiwillig anwenden. Die Bestimmungen der EKAS-Richtlinie können im Rahmen einer individuellen Lösung oder einer überbetrieblichen Lösung (Branchenlösung, Betriebsgruppenlösung, Modelllösung) umgesetzt werden. Die H+ hat eine Branchenlösung ausgearbeitet und durch die EKAS genehmigen lassen. Bezüglich der Details des Bezugs sogenannter ASA-Spezialisten wird auf die EKAS-Richtlinie 6508 verwiesen (12).

Für Einzelheiten der rechtlichen und administrativen Aspekte der Arbeitssicherheit wird auf die Wegleitung durch die Arbeitssicherheit der Eidg. Koordinationskommission für Arbeitssicherheit (EKAS) verwiesen (11).

4.4.2 Pflichten und Mitwirkung der Arbeitnehmenden

Die Pflichten der Arbeitnehmenden zur Verhütung von Berufsunfällen und Berufskrankheiten sind im Grundsatz in Artikel 82 Absatz 3 des Unfallversicherungsgesetzes (UVG) vom 20. März 1981 festgehalten (2).

Die Arbeitnehmenden sind verpflichtet, den Arbeitgeber in der Durchführung der Vorschriften über die Arbeitssicherheit zu unterstützen. Insbesondere müssen sie ihre Arbeit sorgfältig ausführen, das heisst, die Weisungen des Arbeitgebenden in Bezug auf die Arbeitssicherheit befolgen, allgemein anerkannte und bekannte Sicherheitsregeln auch von sich aus berücksichtigen und Schutzeinrichtungen sowie persönliche Schutzausrüstungen benützen und in einwandfrei gebrauchsfähigem Zustand halten. Daneben haben Arbeitnehmende dem Arbeitgebenden festgestellte sicherheitstechnische Mängel zu melden.

Für weitere Informationen wird auf die Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten (VUV) sowie die Wegleitung durch die Arbeitssicherheit der Eidg. Koordinationskommission für Arbeitssicherheit verwiesen (4, 11).

Das Bundesgesetz über die Information und Mitsprache der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer in den Betrieben (Mitwirkungsgesetz vom 17. Dezember 1993) gewährt den Arbeitnehmenden unter anderem Mitwirkungsrechte in Fragen der Arbeitssicherheit. Bezüglich der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes am Arbeitsplatz sind die erforderlichen Rechte der Arbeitnehmenden mit der Revision vom 16. September 1997 (Inkrafttre-

ten am 1. Januar 1998) in die VUV eingebaut worden. Den Arbeitnehmenden oder deren Vertretung im Betrieb steht in Fragen der Arbeitssicherheit ein Mitspracherecht zu. Dieses umfasst den Anspruch auf frühzeitige und umfassende Anhörung sowie das Recht, Vorschläge zu unterbreiten, bevor der Arbeitgeber eine Entscheidung trifft (Art. 6a VUV). Die Durchführungsorgane der Arbeitssicherheit werden verpflichtet, die Arbeitgeber und die Arbeitnehmenden oder deren Vertretungen im Betrieb in zweckmässiger Weise über ihre Pflichten und Möglichkeiten zur Wahrung der Arbeitssicherheit zu informieren. Bei Betriebsbesuchen und Abklärungen der Durchführungsorgane der Arbeitssicherheit sind die Arbeitnehmenden oder ihre Vertretung im Betrieb auf ihren Wunsch in geeigneter Form beizuziehen (Art. 61 Abs. 1 bis VUV).

4.5 Beschäftigungsverbot für schwangere und stillende Arbeitnehmerinnen

Aufgrund von Artikel 62 ArGV 1 (6) dürfen schwangere Frauen und stillende Mütter nur beschäftigt werden, wenn Mutter und Kind nicht gefährdet bzw. Risiken durch Schutzmassnahmen ausgeschaltet sind. In der Verordnung des EVD vom 20. März 2001 über gefährliche und beschwerliche Arbeiten bei Schwangerschaft und Mutterschaft (Mutterschutzverordnung) (7) werden in Artikel 13 und 16 Einwirkungen von chemischen Gefahrstoffen geregelt. Als besonders gefährlich für die Mutterschaft werden namentlich Stoffe mit den Gefahrenbezeichnungen R 40, R 45, R 49 und R 61 («kann das Kind im Mutterleib schädigen») sowie Mitosehemmstoffe erwähnt. Als CMR-Arzneimittel eingestufte Zytostatika erfüllen diese Voraussetzungen (siehe auch Anhang, Seite 65).

Aufgrund dieser gesetzlichen Vorgaben hat das seco als zuständige Aufsichtsbehörde Folgendes festgelegt:

Eine Exposition kann bei den existierenden Arbeitsverfahren trotz aller Schutzmassnahmen nicht ausgeschlossen werden. Nur geschlossene Systeme lassen einen solchen Schluss zu. Schwangere Frauen und stillende Mütter dürfen daher nicht mit der Zubereitung/Herstellung, der Applikation und der Entsorgung von Zytostatika beauftragt werden. Mitarbeiterinnen im gebärfähigen Alter sind bei Antritt einer Stelle, die den Umgang mit Zytostatika einschliesst, über eine damit verbundene Gefährdung im Falle einer Schwangerschaft zu orientieren. Es wird empfohlen, Frauen mit Kinderwunsch von solchen Tätigkeiten zu entbinden. Wird eine Schwangerschaft vermutet oder ist sie nachgewiesen, muss die Mitarbeiterin umgehend den Vorgesetzten informieren. Er muss die Mitarbeiterin vom Umgang mit Zytostatika befreien.

Weitere Fragen zum Einsatz von schwangeren und stillenden Mitarbeiterinnen sind im Arbeitsgesetz und den dazugehörigen Verordnungen geregelt. Die Einhaltung dieser rechtlichen Bestimmungen wird durch die kantonalen Arbeitsinspektorate resp. das Staatssekretariat für Wirtschaft, seco, als zuständige Vollzugsbehörden überwacht.

5. Schutzmassnahmen bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika

Für die Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind geeignete technische, organisatorische und personenbezogene Schutzmassnahmen zu treffen und die in Kapitel 4 festgehaltenen Grundsätze zur Verhütung gesundheitlicher Risiken zu beachten.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Schutzmassnahmen beziehen sich nur auf Aspekte des Arbeitnehmerschutzes. Für weitergehende Massnahmen zum Produkteschutz wird auf die entsprechenden rechtlichen Grundlagen der Heilmittelgesetzgebung, insbesondere das Heilmittelgesetz (9) und die Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (10), die Fachinformation des jeweiligen Produktes und den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik verwiesen.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung sind die Begriffe «Herstellung» und «Zubereitung» von Zytostatika noch nicht verbindlich festgelegt. Die beiden Begriffe beziehen sich auf Aspekte des Produktschutzes sowie der Patientensicherheit und nicht des Arbeitnehmerschutzes.

5.1 Technische Massnahmen

Zu den technischen Massnahmen für die Herstellung und Zubereitung von Zytostatika gehören:

- Geeignete Räume und Ausstattungen.
- Die Herstellung und Zubereitung in einer geeigneten Sicherheitswerkbank oder einem Isolator.
- Die Verwendung technischer Hilfsmittel wie Druckentlastungs- oder Überleitsysteme.
- Die Anwendung von Systemen für die Zubereitung, die eine Zytostatikafreisetzung verhindern, insbesondere, wenn weder Sicherheitswerkbank noch Isolator zur Verfügung stehen.

5.1.1 Räume und Ausstattung

- Die Herstellung und Zubereitung von Zytostatika soll in einem abgetrennten Arbeitsraum durchgeführt werden.
- Der Arbeitsraum muss eine ausreichende und geeignete Belüftung aufweisen.
- Eine technische Raumlüftung darf die Funktion der Sicherheitswerkbank nicht beeinträchtigen.
- Während der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind Fenster und Türen geschlossen zu halten.
- Arbeitsräume, in denen Zytostatika hergestellt/zubereitet werden, sind zu kennzeichnen.
- Arbeitsflächen und Oberflächen sollen glatt und leicht zu reinigen sein.
- Einer ergonomischen Arbeitsgestaltung ist Rechnung zu tragen. Dies betrifft beispielsweise Klima, Beleuchtung und Belastungen des Bewegungsapparates sowie die Zeitverhältnisse für die Arbeiten.



Abbildung 3
Sicherheitswerkbank der Klasse II.

5.1.2 Sicherheitswerkbänke und Isolatoren

- Die Herstellung und Zubereitung von Zytostatika hat in der Regel in einer Sicherheitswerkbank der Klasse II oder in einem Isolator zu erfolgen.
- Bei Neuinstallation einer Sicherheitswerkbank soll eine nach DIN 12980 (23) typengeprüfte Zytostatika-Werkbank eingesetzt werden.
- Bereits installierte Sicherheitswerkbänke der Klasse II, beispielsweise gemäss DIN 12950, NF X 44-201 oder EN 12469, dürfen weiter betrieben werden.
- Bei häufiger Herstellung und Zubereitung von Zytostatika ist ein Fortluftsystem einzurichten.
- Bei gelegentlicher Zubereitung von Zytostatika ist ein Fortluftsystem zu empfehlen.



Abbildung 4
Isolator in
einer Kranken-
hausapotheke.

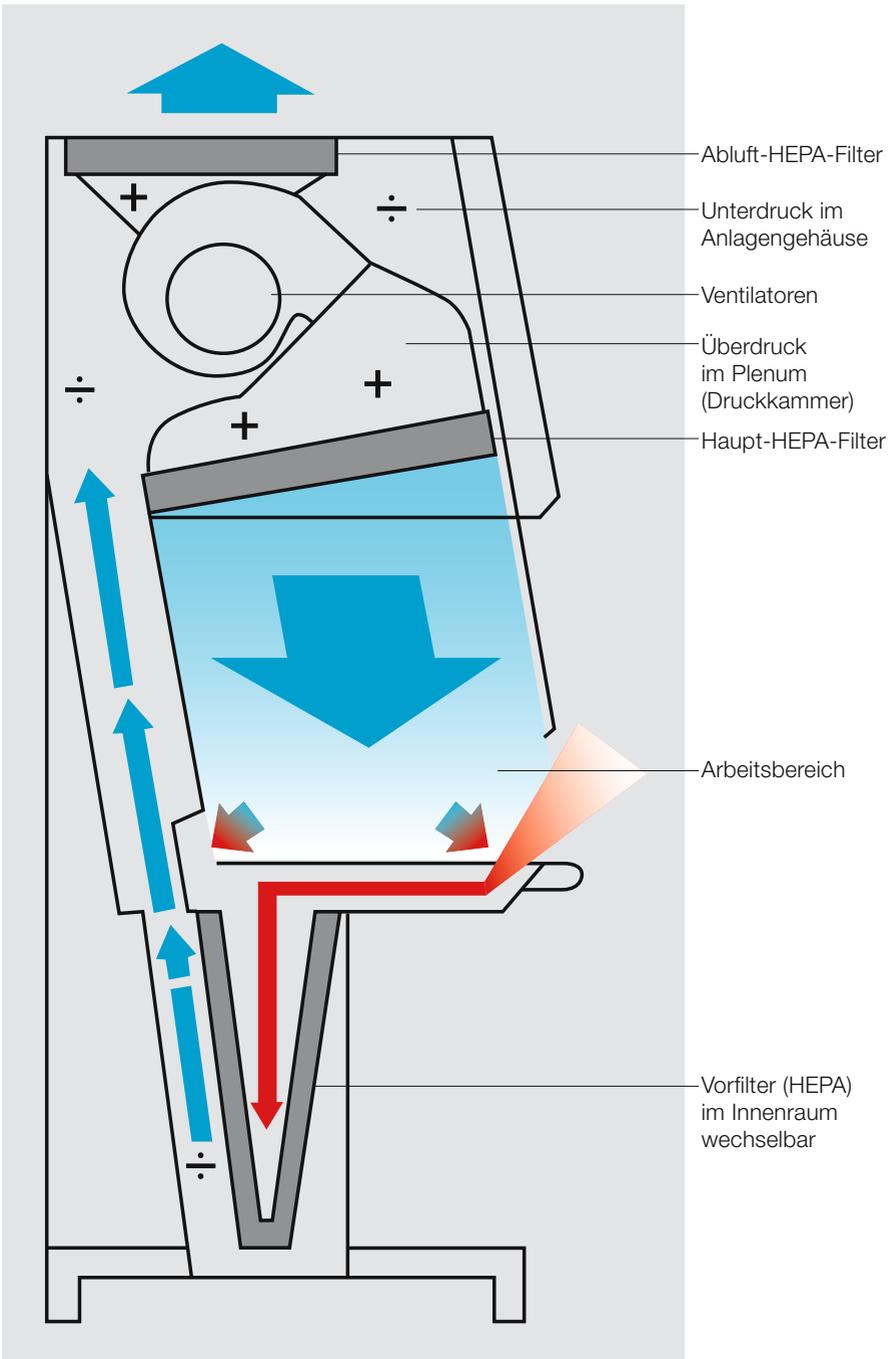


Abbildung 5
 Schema der Luftführung einer Sicherheitswerkbank der Klasse II.

- Bei der Inbetriebsetzung einer neuen Sicherheitswerkbank, nach Reparaturen und nach jedem Filterwechsel ist eine Funktionsprüfung der Sicherheitswerkbank durchzuführen und zu dokumentieren.
- Eine regelmässige Wartung des Gerätes ist erforderlich. Diese sollte ein- bis zweimal pro Jahr nach den Vorgaben der Herstellerfirma erfolgen. Die Filter von Sicherheitswerkbanken dürfen nur von geschultem Fachpersonal gewechselt und entsorgt werden. Die Wartungstätigkeiten sind zu dokumentieren.
- Die Sicherheitswerkbank soll frühestens 30 Minuten nach Ende der Herstellung/Zubereitung ausgeschaltet werden.
- Der Arbeitsbereich der Sicherheitswerkbank ist regelmässig zu reinigen. Während der Reinigung soll das Gerät eingeschaltet bleiben, damit die Dämpfe des Reinigungsmittels abgesaugt werden. Eine Sprühreinigung ist zu vermeiden.
- Die Funktion der Sicherheitswerkbank darf nicht durch Luftströmungen im Arbeitsraum beeinträchtigt werden, d. h. die Luftgeschwindigkeit im Bereich der Sicherheitswerkbank sollte 0,2 Meter pro Sekunde nicht überschreiten.
- Die Luftschlitze der Sicherheitswerkbank dürfen nicht abgedeckt werden.
- Im Arbeitsbereich der Sicherheitswerkbank sollen nur die unbedingt notwendigen Materialien vorhanden sein; diese sollen im hinteren Bereich der Arbeitsfläche aufgestellt werden, damit die Luftströmung nicht beeinträchtigt wird.

5.1.3 Technische Hilfsmittel zur Verringerung der Aerosolisierung

Zur Verhinderung der Aerosolisierung von Zytostatika bei der Herstellung und Zubereitung in einer Sicherheitswerkbank ist die Verwendung geeigneter technischer Hilfsmittel empfehlenswert.

- Für das Lösen und Mischen der Substanzen werden Druckentlastungseinrichtungen wie hydrophobe Druckausgleichsfilter oder Überleitungssysteme empfohlen. Auf langsamen Druckausgleich ist zu achten.
- Die Verwendung von Luer-Lock-Anschlüssen ist zu empfehlen, damit bei Auftreten eines Überdruckes keine Dekonnektion auftritt.
- Arbeiten in der Sicherheitswerkbank sollen auf einer saugfähigen nach unten undurchlässigen Unterlage durchgeführt werden, damit eine Kontamination der Arbeitsflächen verhindert wird.



Abbildung 6
Druckausgleichsystem (Mini-Spike V[®]) für die Herstellung/Zubereitung von Zytostatika mit Aerosolfilter 0.45 µm und Partikelfilter 5 µm.

5.1.4 Systeme, die eine Zytostatikafreisetzung verhindern

Sofern die Zubereitung ohne Sicherheitswerkbank erfolgt, ist grundsätzlich ein System, das eine Kontamination der Umgebung und eine Exposition der Arbeitnehmenden zuverlässig verhindert, zu verwenden (Abbildung 7). Der Verzicht auf eine Sicherheitswerkbank ist nur bei seltener Zubereitung zulässig, das heisst bei durchschnittlich weniger als einer Zubereitung pro Tag.



Abbildung 7

System für die Herstellung/Zubereitung von Zytostatika mit Verhindern einer Freisetzung PhaSeal[®]. Durch den Protektor wird der Überdruck ausgeglichen und der Austritt von Aerosolen verhindert.

5.2 Organisatorische Massnahmen

Organisatorische Massnahmen bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind:

- Allgemeine organisatorische Massnahmen.
- Geeignete Arbeitstechniken zur Verhinderung der Freisetzung von Zytostatika.
- Beachtung des Beschäftigungsverbot für schwangere und stillende Frauen.

5.2.1 Allgemeine organisatorische Massnahmen

- Aus Sicht des Arbeitnehmerschutzes ist eine Zentralisierung oder Teilzentralisierung der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sinnvoll, wenn damit eine Verbesserung der Arbeitssicherheit erreicht wird.
- Die Anzahl der gegenüber Zytostatika exponierten Arbeitnehmenden ist möglichst zu beschränken.
- Für den Umgang mit Zytostatika soll nur Personal eingesetzt werden, das über die Gefährdung informiert und bezüglich der sicheren Handhabung geschult worden ist. Auch das Reinigungs- und Wartungspersonal ist über die Gefährdung und Schutzmassnahmen zu informieren und zu schulen.
- Der Zutritt für Unbefugte in Räume, in denen Zytostatika hergestellt/ zubereitet werden, ist zu verbieten.
- Essen, Trinken und Rauchen im Arbeitsraum sind zu untersagen.
- Die regelmässige Reinigung des Herstellungs- resp. Zubereitungsraumes ist in einem Hygieneplan festzuhalten (siehe Kapitel 5.2.4).
- Die Schutzmassnahmen beim Umgang mit Zytostatika sind in internen Richtlinien schriftlich festzuhalten.

5.2.2 Geeignete Arbeitstechniken

- Durch geeignete Arbeitstechniken soll eine Freisetzung von Zytostatika verhindert werden.
- Überdruck oder Unterdruck bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika soll vermieden werden. Auf langsamen Druckausgleich muss insbesondere bei der Entnahme aus der Injektionsflasche geachtet werden. Die Verwendung von hydrophoben Druckausgleichsfiltern ist empfehlenswert.
- Sollten Ampullen verwendet werden, ist das Trockenmaterial vor der Öffnung in den Bodenbereich der Ampulle zu bringen. Bei der Öffnung soll ein steriler Tupfer zum Vermeiden von Schnitten und zur Verhinderung einer Freisetzung von Zytostatikaerosolen oder -stäuben zu Hilfe genommen werden. Das Lösen des Ampulleninhaltes hat langsam zu erfolgen.
- Luft ist unter Verwendung eines sterilen Tupfers vorsichtig und langsam aus der aufgezogenen Spritze herauszudrücken.
- Abgefüllte Spritzen sind am Luer-Lock-Anschluss mit einer aufschraubbaren Kappe zu verschliessen.
- Die Aussenfläche von Zytostatika enthaltenden Spritzen und Behältern ist vor dem Transport feucht zu reinigen. Diese sind für den Transport in geeignete Transportbehältnisse resp. Einschweissbeutel zu verpacken (siehe Kapitel 6.1).

5.2.3 Beschäftigungsverbot für schwangere Frauen und stillende Mütter

- Eine eingetretene Schwangerschaft soll unverzüglich dem Personalarzt oder der für den Einsatz der Arbeitnehmenden zuständigen Stelle gemeldet werden.
- Schwangere und stillende Frauen dürfen nicht für die Herstellung oder Zubereitung, einschliesslich der Assistenz, eingesetzt werden (siehe Kapitel 4.5).

5.2.4 Reinigung der Räumlichkeiten

- Das Vorgehen bei der Reinigung ist schriftlich festzulegen.
- Die Reinigung soll feucht erfolgen (kein trockenes Wischen, kein Staubsaugen).
- Das Reinigungspersonal soll geeignete flüssigkeitsdichte Handschuhe tragen.
- Nach dem Ausziehen der Handschuhe sind die Hände zu waschen.
- Zur Reinigung verwendete Materialien sind so zu sammeln und zu entsorgen, dass eine Freisetzung von Zytostatika vermieden wird.

5.3 Personenbezogene Schutzmassnahmen

Personenbezogene Schutzmassnahmen bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind:

- Tragen geeigneter Schutzhandschuhe.
- Tragen geeigneter Schutzkleidung.
- In bestimmten Situationen Tragen einer Atemschutzmaske oder von Schutzbrillen/Gesichtsschildern.

Schutzhandschuhe und Schutzkleidung sollen nicht nur von denjenigen Personen getragen werden, die Zytostatika herstellen resp. zubereiten, sondern auch von assistierenden Arbeitnehmenden.

5.3.1 Schutzhandschuhe

- Bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind geeignete Schutzhandschuhe zu tragen. Der Schutz hängt von der Dicke und dem Material des Handschuhs, vom Typ der einwirkenden Zytostatika sowie der Dauer der Handschuhkontamination ab (33, 38, 48, 49).
 - Empfohlen wird das Tragen von ungepuderten Latexschutzhandschuhen mit einer Dicke von mindestens 0,2 mm oder von Schutzhandschuhen aus Nitrilkautschuk.
 - Bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika mit hoher Penetrationsfähigkeit wie Carmustin, Cyclophosphamid oder Thio-Tepa wird das Tragen von zwei Handschuhen (Double Gloving) empfohlen.
 - Die Schutzhandschuhe sollen alle 30 Minuten gewechselt werden. Bei Kontamination der Schutzhandschuhe durch Zytostatika oder bei Rissen sind diese sofort zu wechseln.
- Nach Arbeitsende sind die Hände zu waschen.
 - Spezielle Schutzhandschuhe mit einer Einfärbung gestatten es, Risse und Löcher während des Gebrauches rascher zu erkennen.
 - Bei Isolatoren sind die fest angeschlossenen Handschuhe üblicherweise aus wesentlich dichteren und stärkeren Materialien gefertigt. Dort wird empfohlen, den direkt auf der Hand getragenen zweiten Handschuh (z. B. Latexhandschuh) regelmässig zu wechseln.

5.3.2 Schutzkleidung

- Bei der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind spezielle vorne geschlossene und langärmelige Arbeitskleider mit enganliegenden Bündchen zu tragen.
- Komfort und Schutzwirkung der Schutzkleidung sind gegeneinander abzuwägen. Einen höheren Komfort bieten Schutzkleidungen aus unbeschichtetem Polypropylen, einen höheren Schutz Arbeitskleidungen mit einer Beschichtung von Polyethylen oder Polyvinylchlorid. Materialien, welche eine geringe Penetration von Zytostatika aufweisen, sind mit Saranex oder Polyethylen beschichtetes Tyvek (42).
- Die Arbeitskleidung ist beim Verlassen des Arbeitsraumes für die Zytostatikazubereitung auszuziehen resp. zu wechseln.

5.3.3 Atemschutz und Schutzbrille

- Eine Atemschutzmaske der Schutzstufe P 2 oder P 3 sowie eine Schutzbrille mit Seitenschutz oder ein Gesichtsschild sind bei der Zubereitung von Zytostatika ohne Sicherheitswerkbank und ohne System zu tragen, das eine Freisetzung von Zytostatika zuverlässig verhindert.
- Atemschutzmasken und Schutzbrillen sind bei Reinigungs- und Unterhaltsarbeiten in der Sicherheitswerkbank, die über die blosse Reinigung des Arbeitsbereichs nach der Arbeit hinausgehen, sowie bei der Beseitigung von grösseren Verunreinigungen nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika zu tragen.

6. Schutzmassnahmen beim Transport sowie bei der Verabreichung und Entsorgung von Zytostatika

6.1 Transport

- Nach erfolgter Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sind die Behältnisse an den Aussenflächen feucht zu reinigen.
- Für den Transport von Zytostatika sind bruchssichere, flüssigkeitsdichte und verschliessbare Transportbehältnisse zu verwenden. Zusätzlich wird empfohlen, Einschweissbeutel zu benützen.
- Nach der Herstellung und Zubereitung von Zytostatika sollen aufgezogene Spritzen durch verschraubbare Kappen verschlossen werden.
- Behältnisse mit Zytostatika sowie allenfalls zusätzlich eingesetzte Transportbehälter sind zu kennzeichnen.
- Das Verhalten nach einer unbeabsichtigten Freisetzung von Zytostatika muss den Arbeitnehmenden, die den Transport durchführen, bekannt sein. Es wird empfohlen, auf oder in den Behältern eine Verhaltensanweisung resp. eine Telefonnummer anzubringen, an welche Stelle man sich im Ereignisfall wenden kann. Der Ort des Spill Kits (siehe Kapitel 7.3) muss bekannt sein.
- Personenbezogene Schutzmassnahmen sind bei Einhalten der erwähnten Empfehlungen für das Transportpersonal nicht notwendig.

6.2 Verabreichung von Zytostatika

Bei der Verabreichung von Zytostatika muss durch technische, organisatorische und personenbezogene Massnahmen gewährleistet werden, dass möglichst keine Freisetzung von Zytostatika erfolgt.

6.2.1 Technische Massnahmen

- Sicherheitssysteme, die eine Freisetzung von Zytostatika zuverlässig verhindern, sind zu bevorzugen.
- Es sollen Verschlüsse, die eine unbeabsichtigte Dekonnektion zuverlässig verhindern, verwendet werden (z. B. Schraubverschlüsse).



Abbildung 8
Sicherheitssystem zur Verhinderung
einer Freisetzung von Zytostatika bei
der Verabreichung (PhaSeal®).



Abbildung 9a und 9b
Sicherheitssystem für den Transfer des Zytostatikums in einen Infusionsbeutel für
die Verabreichung (Cyto-Set®).

6.2.2 Organisatorische Massnahmen

- Arbeitnehmende, die Zytostatika verabreichen, sind über die Gefährdung zu informieren und in der sicheren Handhabung von Zytostatika zu schulen.
- Die internen Richtlinien für die Schutzmassnahmen bei der Verabreichung von Zytostatika sind schriftlich festzuhalten und umzusetzen.
- Geeignete Arbeitstechniken zur Verhinderung von Kontaminationen sind anzuwenden:
 - Das Infusionsbesteck soll mit der Trägerlösung ohne Zytostatika aufgefüllt und entlüftet werden.
 - Beim Vorbereiten der Infusion soll eine Kontamination der Umgebung verhindert werden.
 - Nach Ende der Infusion ist eine Freisetzung von Zytostatika zu verhindern und die Dekonnektion, falls überhaupt notwendig, so vorzunehmen, dass alle Zytostatikareste im System verbleiben.
 - Für die Entsorgung sind flüssigkeitsdichte, verschliessbare Behältnisse zu verwenden. Fallen spitze oder scharfe Gegenstände an, müssen diese Behältnisse zudem durchstichsicher sein.
- Nach der hygienischen Händedesinfektion sind die Hände nach der Verabreichung von Zytostatika mit Wasser und Seife zu waschen.
- Schwangere und stillende Frauen dürfen nicht für die Verabreichung von Zytostatika eingesetzt werden (siehe Kapitel 4.5).
- Für die Reinigung der Räumlichkeiten wird auf Kapitel 5.2.4 verwiesen.

6.2.3 Personenbezogene Schutzmassnahmen

- Bei der Verabreichung von Zytostatika, bei der eine Kontamination der Haut möglich ist, sind Schutzhandschuhe zu tragen (puderfreie Latexhandschuhe oder Nitrilhandschuhe).
- Bei der Verabreichung von Zytostatika ist dann eine Schutzkleidung zu tragen, wenn mit einer Kontamination der Arbeitskleidung zu rechnen ist.
- In der Regel ist das Tragen einer Atemschutzmaske und einer Schutzbrille bei der Verabreichung von Zytostatika nicht angezeigt.
- Das Verhalten bei einer unbeabsichtigten Freisetzung von Zytostatika sowie der Ort des Spill Kits (siehe Kapitel 7.3) muss Arbeitnehmenden, die Zytostatika verabreichen, bekannt sein.



Abbildung 10
Atemschutzmasken vom Typ FFP3
(gemäss Euronorm 149).



Abbildung 11
Schutzbrille zum Schutz
vor Zytostatikaspritzern.

6.3 Entsorgung von Zytostatika

Die Entsorgung von Zytostatika bzw. von Zytostatika kontaminierten Materialien (auch Anlageteilen) ist mit den zuständigen kantonalen oder kommunalen Behörden abzusprechen.

Aus Sicht des Arbeitnehmerschutzes sind folgende Massnahmen zu treffen:

- Infusionsbehältnisse und –systeme sind nach der Verabreichung der Zytostatika nicht zu trennen, sondern komplett zu entsorgen.
- Spritzen und Kanülen sind nach Injektionen nicht zu trennen, sondern komplett zu entsorgen. Ein Recapping ist verboten.
- Die Abfallbehälter müssen flüssigkeitsdicht sein. Für die Entsorgung spitzer oder scharfer Gegenstände müssen durchstichsichere Abfallbehältnisse verwendet werden.
- Abfallbehälter für Zytostatika und Zytostatika kontaminierte Materialien müssen speziell gekennzeichnet sein.
- Eine Kontamination der Aussenfläche der Abfallbehälter bei der Entsorgung der Materialien ist zu vermeiden.
- Bei allen Arbeiten, bei denen ein Hautkontakt mit Zytostatika möglich ist, sind geeignete Schutzhandschuhe zu tragen.
- Bei der Entsorgung von Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen wird aus hygienischen Gründen generell empfohlen, Schutzhandschuhe zu tragen. Bei der Entsorgung von Erbrochenem nach oraler Gabe von Zytostatika und bei Ausscheidungsprodukten von Patienten nach Hochdosisbehandlung sind immer Schutzhandschuhe zu tragen.
- Die Sicherheitswerkbänke sollten nach DIN 12980 auf kontaminationsarmen Filterwechsel vorbereitet sein. Luftfilter dürfen nur durch geschultes Fachpersonal gewechselt werden. Bei der Entsorgung der Filter von Sicherheitswerkbänken sind spezielle widerstandsfähige Abfallbehältnisse zu verwenden.

7. Massnahmen nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika

Verunreinigungen nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika sind umgehend unter Einsatz personenbezogener Schutzmassnahmen zu beseitigen.

Die zur Dekontamination notwendigen Materialien und Schutzausrüstungen (Spill Kit) sind in allen Institutionen, in denen Zytostatika zubereitet oder verabreicht werden, bereit zu halten.

Das Verhalten nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika und der Standort des Spill Kits muss allen Arbeitnehmenden, die Umgang mit Zytostatika haben, bekannt sein.

7.1 Kontamination von Arbeitnehmenden

Nach einer akuten Kontamination von Arbeitnehmenden besteht die Möglichkeit einer toxisch irritativen Wirkung des Zytostatikums auf Haut, Schleimhäute und Konjunktiven oder einer perkutanen Aufnahme.

Nach einer unbeabsichtigten Kontamination mit Zytostatika sollen die verunreinigte Kleidung, die Schutzhandschuhe oder andere Schutzmittel sofort ausgezogen werden. Kontaminiertes Wegwerfmaterial ist in für Zytostatikaabfälle bestimmte Behälter zu entsorgen. Kontaminierte, wieder verwendbare Artikel (zum Beispiel Schutzkleidung) sind in flüssigkeitsdichte Behälter zu geben und gemäss interner Regelung zu reinigen.

Die betroffenen Hautstellen sind umgehend mit Wasser und Seife zu waschen.

Nach Spritzern in die Augen sollen diese während mindestens 5 Minuten unter fliessendem Wasser oder mit einer isotonischen Flüssigkeit gespült werden. Anschliessend ist umgehend ein Augenarzt aufzusuchen.

Nach Kontamination von Personen muss der Personalarzt aufgesucht und das Ereignis dokumentiert werden.

7.2 Kontamination von Flächen durch unbeabsichtigte Freisetzung

Verunreinigungen durch Zytostatika sollen umgehend beseitigt werden.

Bei der Beseitigung sind folgende Massnahmen angezeigt:

- Die Reinigung von Zytostatika kontaminierten Flächen soll nur durch entsprechend informiertes und geschultes Personal vorgenommen werden.
- Für die Reinigung ist folgende Schutzausrüstung zu tragen: Schutzbrille, Atemschutzmaske der Schutzstufe P3, Schutzhandschuhe (2 übereinander getragene Latexhandschuhe oder Nitrilhandschuhe), flüssigkeitsdichte Schutzkleidung und flüssigkeitsdichte Ueberschuhe.
- Zytostatika enthaltende Flüssigkeiten sind mit Einmaltüchern oder Zellstoff aufzuwischen. Zytostatika enthaltende Trockensubstanz soll mit angefeuchtetem Zellstoff aufgenommen werden. Anschliessend sind die Flächen mit Detergenzien und Wasser ausreichend, d. h. 2–3 mal, zu reinigen.
- Glassplitter sollen mit Hilfsmitteln aufgenommen und in flüssigkeitsdichten durchstichsicheren Behältern entsorgt werden.
- Nach der Freisetzung grösserer Mengen ist die kontaminierte Stelle bis zum Abschluss der Reinigung abzusperren und zu kennzeichnen.
- Für die Entsorgung des bei der Reinigung anfallenden Materials wird auf Kapitel 6.3 verwiesen.

7.3 Spill Kit

In jeder Institution, in der Zytostatika hergestellt, zubereitet oder verabreicht werden, ist ein Spill Kit mit den notwendigen Materialien für die Reinigung nach unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika bereitzustellen. Die Aufbewahrungsorte der Spill Kits müssen allen Arbeitnehmenden, die mit Zytostatika umgehen, bekannt sein.

Ein Spill Kit soll folgende Materialien enthalten:

- Zwei Paar geeignete Schutzhandschuhe (ungepuderte Latexhandschuhe mit Wandstärke von mindestens 0,2 mm oder Nitrilhandschuhe)
- Atemschutzmaske der Schutzstufe P 3
- Schutzbrille
- Flüssigkeitsdichte Einwegschrürze
- Flüssigkeitsdichte Überschuhe
- Saugfähige Einmaltücher und Zellstoff in ausreichendem Mass
- Instrument zum Aufnehmen von Glassplittern
- Handbesen und Handschaufel
- Seifenlösung und Alkohol zur Reinigung
- Absorptionsgranulat für Flüssigkeiten
- Warnschilder/Markierstift zum Absperren/Anzeichnen
- Geeigneter durchstichsicherer und flüssigkeitsdichter Abfallbehälter für spitze oder scharfe Gegenstände
- Flüssigkeitsdichte Behältnisse zum Aufnehmen der Zytostatika kontaminierten Materialien und der verwendeten Schutzausrüstungen.



Abbildung 12
Beispiel eines Spill Kit.

8. Personalärztliche Massnahmen

8.1 Personalärztliche Untersuchungen

Arbeitnehmende, die mit Zytostatika umgehen, sollen gemäss den in den einzelnen Institutionen für alle Arbeitnehmenden üblichen Vorgaben erfasst werden. Sie sind darüber zu informieren, dass sie bei gesundheitlichen Problemen, die sie mit diesen Arzneimitteln im Zusammenhang bringen, den Personalarzt aufsuchen können.

Anlässlich der Eintrittuntersuchung von Zytostatika exponierten Arbeitnehmenden hat die Personalärztin/der Personalarzt Problemen – insbesondere von Seiten der Haut – die das Expositionsrisiko erhöhen könnten, Beachtung zu schenken. Die Personalärztin/der Personalarzt sollte sich versichern, dass die Arbeitnehmenden über den sicheren Umgang mit Zytostatika ausreichend informiert sind.

Weitergehende personalärztliche Kontrolluntersuchungen für gegenüber Zytostatika exponierte Arbeitnehmende sind hingegen aufgrund der heutigen Kenntnisse nicht angezeigt.

Es wird empfohlen, Art und Ausmass des Umgangs mit Zytostatika in den Personalakten festzuhalten.

8.2 Ärztliche Massnahmen nach akuter Kontamination

Umittelbar nach jeder aussergewöhnlichen Kontamination soll ein Arzt aufgesucht werden. Die zu treffenden Massnahmen richten sich nach Art, Intensität und Lokalisation der Kontamination. Nach Spritzern von Zytostatika haltigen Flüssigkeiten in die Augen soll nach den Erste-Hilfe-Massnahmen umgehend ein Augenarzt aufgesucht werden.

Jeder Zwischenfall ist anschliessend dem Personalarzt zu melden. Die Ursachen des Zwischenfalles sind zu analysieren, damit eine Wiederholung vermieden werden kann.

Vor allem bei massiven resp. grossflächigen Kontaminationen können weitergehende Abklärungen in Betracht gezogen werden, wie eine Anamnese (mögliche auf Zytostatikaeinwirkung zurückzuführende Beschwerden), ein klinischer Status (insbesondere unter Berücksichtigung von Haut, Hautanhangsgebilden, Schleimhäuten, Konjunktiven und lymphatischem System), Laboruntersuchungen (wie Blutbild, Leber- und Nierenparameter) oder ein biologisches Belastungsmonitoring. Dieses ist jedoch von beschränktem Wert, da bisher keine entsprechenden Grenzwerte (Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte) festgelegt worden sind.

9. Versicherungsrechtliche Aspekte

Das Bundesgesetz vom 6. Oktober 2000 über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ATSG), das Bundesgesetz vom 20. März 1981 über die Unfallversicherung (UVG) sowie die zugehörige Verordnung vom 20. Dezember 1982 über die Unfallversicherung (UVV) regeln die Versicherung gegen die wirtschaftlichen Folgen von Berufsunfällen, Nichtberufsunfällen und Berufskrankheiten (1, 2, 3). Den gesetzlichen Bestimmungen zufolge sind alle in der Schweiz beschäftigten Arbeitnehmenden, einschliesslich HeimarbeiterInnen, Lehrlinge, Praktikanten/Innen und Volontäre/Innen sowie in Lehr- oder Invalidenwerkstätten tätige Personen obligatorisch versichert.

Gemäss Artikel 9 Absatz 1 UVG gelten als Berufskrankheiten Krankheiten, die bei der beruflichen Tätigkeit ausschliesslich oder vorwiegend durch schädigende Stoffe oder bestimmte Arbeiten verursacht worden sind. Der Bundesrat erstellt die Liste dieser Stoffe und Arbeiten sowie der arbeitsbedingten Erkrankungen. In der Liste des Anhanges 1 der Verordnung über die Unfallversicherung (UVV) sind Zytostatika und andere Arzneimittel bisher nicht enthalten. Sofern jedoch von einer Krankheit nachgewiesen wird, dass sie ausschliesslich oder stark überwiegend durch die berufliche Tätigkeit verursacht worden ist, gilt gemäss Artikel 9 Absatz 2 des UVG auch diese Krankheit als Berufskrankheit. Somit wird eine Erkrankung durch die berufliche Exposition gegenüber Zytostatika dann als Berufskrankheit anerkannt, wenn sie mit Wahrscheinlichkeit stark überwiegend auf die berufliche Tätigkeit bei der Herstellung/Zubereitung oder Anwendung von Zytostatika zurückgeführt wird. Die Leistungen entsprechen denjenigen bei Unfällen.

Eine plötzliche, nicht beabsichtigte schädigende Einwirkung eines ungewöhnlichen äusseren Faktors auf den menschlichen Körper, die eine Beeinträchtigung der körperlichen oder geistigen Gesundheit oder den Tod zur Folge hat, gilt gemäss Artikel 4 des Bundesgesetzes vom 6. Oktober 2000 über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ATGS) als Unfall (1). Wenn bei der Handhabung von Zytostatika durch einen ungewöhnlichen äusseren Faktor eine akute Freisetzung mit Kontamination der Haut, der Schleimhäute oder Konjunktiven erfolgt oder eine akute inhalative Aufnahme des Zytostatikums eintritt, können gesundheitliche Folgen eines entsprechenden Zwischenfalls als Unfallfolgen angesehen werden.

Grundsätzlich ist bei jedem begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit und bei jedem Unfallereignis eine Meldung an den zuständigen UVG-Versicherer zu erstatten.

10. Literatur

10.1 Gesetzliche Bestimmungen

- 1) Bundesgesetz vom 6. Oktober 2000 über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ATSG)
- 2) Bundesgesetz vom 20. März 1981 über die Unfallversicherung (UVG)
- 3) Verordnung vom 20. Dezember 1982 über die Unfallversicherung (UVV)
- 4) Verordnung vom 19. Dezember 1983 über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten (VUV)
- 5) Bundesgesetz vom 13. März 1964 über die Arbeiten in Industrie, Gewerbe und Handel (Arbeitsgesetz Stand am 2. August 2000) (ArG)
- 6) Verordnung 1 vom 10. Mai 2000 zum Arbeitsgesetz (ArGV 1)
- 7) Verordnung des EVD vom 20. März 2001 über gefährliche und beschwerliche Arbeiten bei Schwangerschaft und Mutterschaft (Mutterschutzverordnung)
- 8) Verordnung 3 vom 18. August 1993 zum Arbeitsgesetz (ArGV 3)
- 9) Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG)
- 10) Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Bewilligung im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV) (Stand am 28. Dezember 2001)

10.2 Richtlinien und Empfehlungen

- 11) Eidg. Koordinationskommission für Arbeitssicherheit (EKAS): Wegleitung durch die Arbeitssicherheit. EKAS Form. 6029.
- 12) Eidg. Koordinationskommission für Arbeitssicherheit (EKAS): Beizug von Arbeitsärzten und anderen Spezialisten der Arbeitssicherheit. Spezialrichtlinie Nr. 6508.
- 13) Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit IVSS: Sicherer Umgang mit Zytostatika. Grunddokumentation: Arbeitspapier für Spezialisten der Arbeitssicherheit. ISSA-Prevention-Series No. 2019/ISBN 92-843-7100-7 (1996)
- 14) Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit IVSS: Sicherer Umgang mit Anästhesiegasen. Grunddokumentation: Arbeitspapier für Spezialisten der Arbeitssicherheit. ISSA-Prevention-Series 2042/ISBN 92-843-7148-1 (2002)
- 15) Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS): Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Aerosolbehandlung (Pentamidin, Ribavirin). Grundlegendokumentation: Arbeitspapier für Spezialisten der Arbeitssicherheit. ISSA-Prevention-Series No. 2035/ISBN 92-843-7133-3 (1998)
- 16) Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (Suva): Umgang mit Anästhesiegasen: Gefährdung, Schutzmassnahmen. Arbeitsmedizin 2869/29

- 17) Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (Suva): Aerosolbehandlung mit Pentamidin: Gefährdung, Schutzmassnahmen. *Arbeitsmedizin* 2869/32
- 18) Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (Suva): Latex-Allergie: Gefährdung und Schutzmassnahmen am Arbeitsplatz. *Arbeitsmedizin* 2869/33
- 19) Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (Suva): Checkliste persönlicher Schutzausrüstungen (PSA). Form. 6709/1
- 20) Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor: OSHA Technical Manual: Controlling occupational exposure to hazardous drugs. www.osha-slc.gov
- 21) Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW): Sichere Handhabung von Zytostatika. Merkblatt M 620
- 22) Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS): Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung. Technische Regeln für Gefahrstoffe TRGS 525. *Bundesarbeitsblatt* 5/98: 99–106 (1998)
- 23) Deutsches Institut für Normung e.V.: DIN 12980, Laboreinrichtungen-Sicherheitswerkbänke für Zytostatika und hochwirksame Substanzen. Beuth Verlag GmbH, D-10772 Berlin (2004).
- 24) Institut of Applied Healthcare Sciences: Quality Standards for the Oncologic Pharmacy Service (1999).
- 25) Institut National de Recherche et de Sécurité INRS: Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. Toxicité et risques professionnels. Fiche Médico-Technique 33
- 26) Institut National de Recherche et de Sécurité INRS: Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. Recommandations pour la prévention des risques professionnels. Fiche Médico-Technique 36

10.3 Auswahl weiterer Literatur

- 27) Bos R.P., Sessink P.J.M.:
Biomonitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer drugs. *Rev Environ Health* 1997; 12:43–58
- 28) Bouyer J., Saurel-Cubizolles M.J., Grenier C., Aussel L., Job-Spira N.:
Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24:98–103
- 29) Connor T.H.:
Permeability testing of glove materials for use with cancer chemotherapy drugs. *Oncology* 1995; 52:256–59
- 30) Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J.M., Broadfield L., Power L.A.:
Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in the United States and Canada. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:1427–1432
- 31) Connor T.H., Shults M., Fraser M.P.:
Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 °C using a desiccator technique. *Mutat Res* 2000; 470:85–92
- 32) Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J., Spivey S.M.:
Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59:68–72

- 33) Connor T.H.:
Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs.
Am J Health-Syst Pharm 1999; 56:2450–53
- 34) Eickmann U.:
Dampfdruck von Zytostatika – Problem oder Fiktion?
Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 2004.
- 35) Falck K.P.:
Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs.
Lancet 1979; I:1250–1251
- 36) Favier B., Gilles L., Ardiet C., Latour J.F.:
External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers.
J Oncol Pharm Practice 2003; 9:15–20
- 37) Friederich U., Molko F., Hofmann V. et al.:
Limitations of the Salmonella/Mammalian Microsome Assay to Determine Occupational Exposure to Cytostatic Drugs.
Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22:567-575
- 38) Gross E.R., Groce D.F.:
An evaluation of nitrile gloves as an alternative to natural rubber latex for handling chemotherapeutic agents.
J Oncol Pharm Practice 1998; 4:165-168
- 39) Funck S., Schmaus G., Schierl R.:
Ein neues Wischproben-Verfahren für das Zytostatikum 5-Fluorouracil.
Zbl Arbeitsmedizin 2002; 52:137
- 40) Glatzel M., Oestreicher U., Stephan G.:
Zytogenetische Untersuchungen an zytostatikaexponierten Krankenschwestern.
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 1992; 27:269 – 275
- 41) Hansen J., Olsen J.H.:
Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians.
Scand J Work Environ Health 1994; 20:22–26
- 42) Harrison B.R., Kloos M.D.:
Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs.
J Oncol Pharm Practice 1999; 5:61–66
- 43) Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG):
Krebsrisiko durch beruflichen Umgang mit Zytostatika – quantitative Betrachtungen.
BIA-Report 5/2001
- 44) Heese W., Zur Mühlen A.:
Umgang mit Zytostatika. Ein Leitfaden für die Praxis.
Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz,
München 2001
- 45) Hemminki K., Kyyrönen P., Lindbohm M.L.:
Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome.
J Epidemiol Community Health 1985; 39:141–47
- 46) International Agency for Research on Cancer (IARC):
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
IARC Lyon. <http://193.51.164.11/>

- 47) Kiffmeyer Th.K., Kube C., Opiolka S., Schmidt K.G., Schöppe G., Sessink P.J.M.:
Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety.
The Pharmaceutical Journal 2002; 268:331–337
- 48) Klein M., Rau S., Samev N., Carstens G.:
Protection offered by selected medical gloves made of either latex or a synthetic elastomer against exposure to nine cytotoxic agents.
European Hosp Pharm 1999; 5:152–58
- 49) Klein M., Lambov N., Samev N., Carstens G.:
Permeation of cytotoxic formulations through swatches from selected medical gloves.
Am J Health-Syst Pharm 2003; 60:1006–1011
- 50) Kolmodin-Hedman B., Hartvig P., Sorsa M., Falck K.:
Occupational Handling of Cytostatic Drugs.
Archives of Toxicology 1983; 54:25–33
- 51) McDiarmid M., Egan T.:
Acute occupational exposure to antineoplastic agents.
J Occup Med 1988; 30:984–87
- 52) McDonald A.D., McDonald J.C., Armstrong B., Cherry N.M., Côté R., Lavoie J., Nolin A.D., Robert D.:
Congenital defects and work in pregnancy.
Br J Ind Med 1988; 45:581–88
- 53) Niklasson B., Bjorkner B., Hansen L.:
Occupational contact dermatitis from antitumor agent intermediates.
Contact Dermatitis 1990; 22:233–35
- 54) Oestreicher U., Stephan G., Glatzel M.:
Chromosome and SCE Analysis in Peripheral Lymphocytes of Persons Occupationally Exposed to Cytostatic Drugs Handled with and without Use of Safety Covers.
Mutat Res 1990; 242:271–277
- 55) Opiolka S., Mölter W., Goldschmidt R., Erich E., Schöppe G.:
Evaporation of cytostatic drugs during preparation.
Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 1998; 58:291–295
- 56) Opiolka S., Mölter W., Kiffmeyer T.K., Goldschmidt R., Schöppe G.:
Dampfdrücke von Zytostatika.
Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 1999; 59:443–444
- 57) Peelen S., Roeleveld N., Heederik D., Krombout H., de Kort W.:
Toxic effects on reproduction in hospital personnel.
Dutch Ministry of Social Affairs and Employment 1999
- 58) Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C.H., Boos K.S., Nowak D.:
Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel.
Int Arch Occup Environ Health 2003; 76:5–10
- 59) Reynolds R.D., Ignoffo R., Lawrence J., Torti F.M., Kuretz M., Anson N., Meier A.:
Adverse reactions to AMSA in medical personnel.
Cancer Treat Rep 1982; 66:1885
- 60) Saurel-Cubizolles M.J., Job-Spira N., Estryn-Behar M.:
Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs.
Lancet 1993; 341:1169–71
- 61) Schaumburg I., Olsen J.:
Birth Weight and Gestational Age among Children of Danish Pharmacy Assistants.
J Epidemiol Community Health 1991; 45:49–51

- 62) Schreiber C., Radon K., Pethran A., Schierl R., Hauff K. et al.:
Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel.
Study of work-related risk factors.
Int Arch Occup Environ Health 2003; 76:11–16
- 63) Selevan S.G., Lindbohm M.L., Hornung R.W., Hemminki K.:
A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses.
N Engl J Med 1985; 313:1173–78
- 64) Sessink P.J.M., Kroese E.D., van Kranen H.J., Bos R.P.:
Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide.
Int Arch Occup Environ Health 1993; 67:317–23
- 65) Sessink P.J.M., Verplanke A.J.W., Herber R.F.M., Bos R.P.:
Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction.
Int Arch Occup Environ Health 1997; 69:215–18
- 66) Sessink P.J.M., Bos R.P.:
Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs.
Drug Safety 1999; 20 (4):347–59
- 67) Sessink P.J.M., Rolf M.A.E., Rydén N.S.:
Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system.
Hosp Pharm 1999; 34:1311–17
- 68) Singleton L.C., Connor T.H.:
An evaluation of the permeability of chemotherapy gloves to three cancer chemotherapy drugs.
Onc Nurs Forum 1999; 26:1491–96
- 69) Soave C., Giuliani C., Bartolucci G.B., Carrieri M., Sannolo N. et al.:
Cyclophosphamide environmental contamination in drug reconstitution units in twenty one Italian hospitals.
European Journal of Hospital Pharmacy 2003;10:15–19
- 70) Skov T., Lynge E., Maarup B., Olsen J., Rorth M., Winthereik H.:
Risks for physicians handling antineoplastic drugs.
Lancet 1990; 336:1446
- 71) Skov T., Maarup B., Olsen J., Rorth M., Winthereik H., Lynge E.:
Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs.
Br J Ind Med 1992; 49:855–61
- 72) Sorsa M., Anderson D.:
Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents.
Mutat Res 1996; 355:253–61
- 73) Sotaniemi E.A., Sutinen S., Arranto A.J., Sutinen S., Sotaniemi K.A., Lehtola J., Pelkonen R.O.:
Liver damage in nurses handling cytostatic agents.
Acta Med Scand 1983; 214:181–89
- 74) Spivey S., Connor T.H.:
Determining Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System.
Hospital Pharmacy 2003; 38:135–139
- 75) Stücker I., Caillard J.F., Collin R., Gout M., Poyen D., Hémon D.:
Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs.
Scand J Work Environ Health 1990; 16:102–07

- 76) Stücker I., Mandereau L., Hémon D.:
Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy.
Scan J Work Environ Health 1993; 19:148–153
- 77) Taskinen H. et al.:
Spontaneous abortions among women working in a pharmaceutical industry.
Br J Ind Med 1986; 43:199–205
- 78) Valanis B., Vollmer W.M., Labuhn K.T., Glass A.G.:
Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses.
Cancer Nurs 1993; 16:288–295
- 79) Valanis B., Vollmer W.M., Steele P.:
Occupational exposure to antineoplastic agents. Self reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists.
J Occup Environ Med 1999; 41:632–38
- 80) Vanderbroucke J., Robays H.:
How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience.
J Oncol Pharm Practice 2001; 6:146–152
- 81) Wick C., Slawson M.H., Jorgenson J.A., Tyler L.S.:
Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents.
Am J Health-Syst Pharm 2003; 60:2314–2320
- 82) Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H.:
Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals.
Ann Occup Hyg 2004; 48:237–244

Anhang

Sicherer Umgang mit Arzneimitteln im Allgemeinen

1. Grundsätze

Die nachstehenden Ausführungen beziehen sich auf den Arbeitnehmerschutz. Zu beachten sind alle bundesrechtlichen und kantonalen Vorschriften bezüglich Arzneimittel.

Für den sicheren Umgang mit Arzneimitteln sind folgende Massnahmen zu treffen:

- Jede Institution im Gesundheitswesen hat mögliche Gefährdungen zu ermitteln und zu beurteilen. Für die Ermittlung und Beurteilung sind Fachleute mit den notwendigen Kenntnissen beizuziehen. Bei Unklarheiten sind Spezialisten der Arbeitssicherheit, insbesondere Arbeitsärzte/-ärztinnen oder Arbeitshygieniker/-innen, im Rahmen der Bezugsrichtlinie 6508 der EKAS beizuziehen.
- Die notwendigen technischen, organisatorischen und personenbezogenen Schutzmassnahmen beim Umgang mit Arzneimitteln sind durch die Institution aufgrund der Gefährdungsbeurteilung festzulegen und schriftlich in internen Richtlinien festzuhalten.
- Arbeitnehmende sind über die Gefährdung durch Arzneimittel zu informieren und in der korrekten Handhabung zu schulen.
- Für den Umgang mit bestimmten Arzneimitteln gelten besondere Bestimmungen. Dies betrifft zum Beispiel CMR-Arzneimittel, Anästhesiegase und die Aerosolbehandlung. Für den Umgang mit diesen Arzneimitteln sind besondere Empfehlungen zu beachten.
- Beim Umgang mit anderen Arzneimitteln ist vor allem die Darreichungsform zu berücksichtigen:
 - a) Darreichungsformen, bei denen keine Exposition der Arbeitnehmenden zu erwarten ist:
 - Überzogene Tabletten/Granulate
 - Magensaftresistente Tabletten/Granulate
 - Hartkapseln
 - Weichkapseln

- b) Darreichungsformen mit möglicher Exposition der Arbeitnehmenden:
- Nicht überzogene Tabletten/Granulate
 - Defekte Tabletten und Kapseln
 - Pulver zur Einnahme
 - Pulver zur Herstellung von Lösungen und Suspensionen zur Einnahme
 - Pulver zur Anwendung auf der Haut
 - Pulver zur Herstellung von Injektions- und Infusionslösungen
 - Injektions- und Infusionslösungen
 - Topische Lösungen und Salben/Crèmen

2. CMR-Arzneimittel

Darunter werden Arzneimittel verstanden, die als krebserzeugend (C, carcinogen), erbgutverändernd (M, mutagen) oder fortpflanzungsgefährdend (R, reproduktionstoxisch) gelten. Die Definition der Einstufungen C 1–3, M 1–3 und R 1–3 werden ab 2005 in der Grenzwertliste der Suva publiziert. Die Einstufung von Arzneimitteln in die Kategorie CMR hat durch die Institution unter Beizug kompetenter Fachleute und der Arzneimittelfachinformationen (präklinische Daten) zu erfolgen. Neben Zytostatika sind beispielsweise auch bestimmte Virostatika wie Nukleosidantagonisten in flüssiger Form im Sinne von CMR-Arzneimitteln zu handhaben. Für den sicheren Umgang mit CMR-Arzneimitteln gelten analoge Empfehlungen wie in Kapitel 4–8 der vorliegenden Publikation.

3. Weitere Empfehlungen

Aufgrund der Ergebnisse der Gefährdungsermittlung und -beurteilung sind folgende allgemeine Massnahmen zu empfehlen:

- Bei der Verabreichung von Tabletten/Granulaten sowie Kapseln ohne mögliche Exposition der Arbeitnehmenden sind abgesehen von den hygienischen Massnahmen keine besonderen Schutzmassnahmen notwendig.
- Bei der Verabreichung von Tabletten/Granulaten und Pulvern mit möglicher Exposition der Arbeitnehmenden ist ein direkter Hautkontakt zu vermeiden. Deshalb sind entweder Schutzhandschuhe zu tragen oder zum Verteilen Pinzetten oder Löffel zu benutzen.
- Bei der Verabreichung von flüssigen Präparaten oder Pasten, Salben und Cremes ist ein Hautkontakt zu vermeiden. Deshalb sind Schutzhandschuhe zu tragen oder geeignete Hilfsmittel wie Spatel, Pinsel oder Applikatoren zu verwenden. Für die Anwendung von Farbstofflösungen eignen sich vor allem Schutzhandschuhe aus Nitrilkauschuk. Bei der Verwendung von Hautpflegemitteln sind keine Schutzmassnahmen erforderlich.
- Bei der Inhalationsbehandlung mit Aerosolen und Dämpfen sollte eine Exposition der Arbeitnehmenden soweit wie möglich vermieden werden. Eine Verringerung der Exposition von Arbeitnehmenden kann durch vom Patienten selbst gesteuerte Inhalationshilfen und Geräte erreicht werden. Nach den Behandlungen sollen die Räume gut gelüftet werden. Für die Aerosolbehandlung mit Pentamidin und Ribavirin wird auf die Publikation der Suva «Aerosolbehandlung mit Pentamidin: Gefährdung, Schutzmassnahmen» (Bestellnummer 2869/32) verwiesen.
- Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Infusionen und Injektionen soll eine Dekonnektion und eine Aerosolbildung vermieden werden. Gegebenenfalls sind technische Hilfsmittel wie Druckausgleichsfilter anzuwenden. Bei möglichen Hautkontakten mit Injektions- und Infusionslösungen empfiehlt sich das Tragen von Schutzhandschuhen.

Suva

Postfach, 6002 Luzern
Telefon 041 419 58 51
www.suva.ch

Bestellnummer

2869/18.d