

R. Mathias Aquila
Dr. med.

Biologisches Monitoring und Effektmonitoring bei Zytostatikaexposition im Krankenhausbereich

Geboren am 15.01.1968 in Mannheim
Reifeprüfung am 22.05.1987 in Mannheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987 bis SS 1994
Physikum am 30.08.1989 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 27.10.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Arbeits- und Sozialmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. G. Triebig

Zytostatika sind nach heutigem wissenschaftlichem Kenntnisstand als potentiell krebserzeugende Gefahrstoffe einzustufen. Der Umgang mit solchen Substanzen unterliegt am Arbeitsplatz daher der gesetzlichen Unfallverhütungsvorschrift. Für den beruflichen Umgang mit diesen Arzneimitteln werden darüberhinaus umfassende Sicherheitsmaßnahmen empfohlen.

In den vergangenen Jahren konnten in einer Reihe von Arbeiten bei Krankenschwestern, die im Zytostatikabereich tätig waren, meßbare Zytostatikabelastungen und innere Beanspruchungsreaktionen nachgewiesen werden.

Mit der vorliegenden arbeitsmedizinischen Pilotstudie sollten erstmals Verfahren des Biomonitoring und Biologischen Effektmonitoring einer exakten Arbeitsplatzanamnese gegenübergestellt werden.

Ziele der Untersuchung waren es, zu klären ob

1. eine innere Belastung durch bestimmte Zytostatika (Ifosfamid und Methotrexat) eingetreten ist und innere Beanspruchungsreaktionen im Mikronucleustest nachgewiesen werden können
2. die Methoden des Biologischen Effektmonitoring verglichen mit den Ergebnissen des Biomonitoring über eine ausreichende Sensitivität und Spezifität verfügen
3. aufgrund des Vergleiches von Arbeitsanamnese, Biomonitoring und Biologischem Effektmonitoring Rückschlüsse auf mögliche Kontaminationswege beim Umgang mit Zytostatika gezogen werden können
4. gesundheitliche Beeinträchtigungen aufgetreten sind, die auf eine Belastung mit Zytostatika zurückgeführt werden können
5. eine Empfehlung gegeben werden kann, welche Untersuchungsmethoden bei einer regelmäßigen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung des zytostatikaexponierten Krankenpflegepersonals berücksichtigt werden könnten.

Die Prüfgruppe setzte sich aus 44 Krankenschwestern und -pflegern, die im Zytostatikabereich dreier Abteilungen des Klinikums der Universität Heidelberg beschäftigt waren, zusammen. Die Kontrollgruppe umfaßte 44 im Krankenhausbereich tätige Probanden, deren Alters- und Geschlechtsverteilung der Untersuchungsgruppe entsprach.

Jeweils vor Beginn und nach dem Ende eines fünftägigen Arbeitszeitraumes erfolgte die Abnahme von Blut- und Urinproben.

Im Rahmen des Biomonitoring wurde eine Analyse des Urines auf Methotrexat und eine Analyse des Plasmas auf Ifosfamid durchgeführt, sofern die Probanden angaben, mit diesen Zytostatika gearbeitet zu haben. Hierbei kamen hochdruckflüssigkeits- und gaschromatographische Methoden zum Einsatz. Ergänzend wurde bei sämtlichen Studienteilnehmern die Thioetherkonzentration im Urin gemessen.

Das Biologisches Effektmonitoring umfaßte die Mikrokernuntersuchung als zytogenetisches Verfahren sowie ein Blutbild mit Differentialblutbild.

Bei fünf von 15 Probanden, die mit Methotrexat gearbeitet hatten war eine innere Belastung mit diesem Zytostatikum nachweisbar. Die Meßwerte lagen zwischen 96,0 µg/l und 522,5 µg/l Urin.

Bei der Ifosfamidanalyse der Plasmaproben von Probanden, die mit diesem Zytostatikum gearbeitet hatten, konnte keine innere Belastung nachgewiesen werden. Bei der Thioetheruntersuchung zeigte sich lediglich für die Kollektivuntergruppe der männlichen Probanden einen signifikanten Anstieg der Thioetherkonzentration zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht allein auf den Umgang mit Zytostatika zurückzuführen, sondern vielmehr Folge der Einwirkung unspezifischer Confounding Faktoren wie z. B. Nikotinkonsum und Ernährungsgewohnheiten.

Die Mikrokernuntersuchung ergab zum Ende des Untersuchungszeitraumes signifikante Anstiege der Mikrokernzahl für diejenigen Probanden, die im Untersuchungszeitraum mehr als zehn Arbeitsgänge mit Zytostatikaumgang aufwiesen oder keine Diät mit reduziertem Anteil schwefelhaltiger Nahrungsmittel eingehalten hatten.

Häufiger Umgang mit Zytostatika kann nach den vorliegenden Ergebnissen bei nicht ausreichender Einhaltung der Sicherheitsrichtlinien demnach zu einem Anstieg der Mikrokernzahl führen. Die Relevanz einer Erhöhung der Mikrokernzahl für das individuelle genotoxische Risiko ist jedoch noch umstritten.

Es konnte gezeigt werden, daß die nachweisbare Belastung von fünf Probanden mit Methotrexat auf eine unzureichende Nutzung der vorhandenen Sicherheitseinrichtungen und Körperschutzmittel zurückzuführen war. Aufgrund der individuellen Arbeitsanamnese erscheint eine inhalative Inkorporation des Zytostatikums bei diesen Probanden am wahrscheinlichsten. Insbesondere die Vorbereitung von Methotrexatinfusionen aus Fertiglösungen ist als ursächlicher Arbeitsvorgang in Betracht zu ziehen.

Bei denjenigen Probanden, die sämtliche empfohlenen Sicherheitseinrichtungen und Körperschutzmittel (Vertical-laminar-air-flow-System, spezielle Schutzkleidung, Schutzbrille und spezielle Handschuhe) eingesetzt hatten, konnte in keinem Fall eine innere Belastung mit Ifosfamid oder Methotrexat nachgewiesen werden.

Die Effizienz der Sicherheitseinrichtungen an den bestehenden Zytostatikarbeitsplätzen konnte bestätigt werden. An diesen Arbeitsplätzen kommt es zu keiner mit derzeit üblichen Verfahren meßbaren Zytostatikaeinwirkung.

Zur Überprüfung der Arbeitsplatzhygiene ist der Einsatz von Verfahren des Biomonitoring (gegebenenfalls ergänzt durch ein Biologisches Effektmonitoring) dennoch zu empfehlen.

Mit der Einrichtung von Onkologischen Ambulanzen und zentralen Zytostatikazubereitungsstellen sind darüberhinaus Arbeitsplätze geschaffen worden, an denen ganztägig mit großen Zytostatikamengen gearbeitet wird. Für diese Arbeitsplätze kann die regelmäßige Überprüfung der Arbeitsplatzhygiene durch ein spezielles arbeitsmedizinisches Untersuchungsprogramm, das Methoden des Biomonitoring und Biologischen Effektmonitoring umfaßt, besonders empfohlen werden.