UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)

Zweiter Teilbericht:

Hospitationsbericht &

Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln

gefördert durch die
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege (BGW)

Projektlaufzeit
Juni 2013 bis Juli 2015

*Dieser Bericht enthält wesentliche Teile der Dissertationen von
Frau Verena Segner und Herrn Philipp Jochems.

UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz . Körperschaft des öffentlichen Rechts
Vorstand: Prof. Dr. med. Babette Simon (Vorsitzende und Medizinischer Vorstand), Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann (Wissenschaftlicher Vorstand), Marion Hahn (Pflegevorstand), Götz Scholz (Kaufmännischer Vorstand)
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Prof. Dr. med. Thomas Deufel
Langenbeckstr. 1 . 55131 Mainz . Telefon +49 (0) 6131 17-0 . www.unimedizin-mainz.de . Bankverbindung: IBAN: DE83 5505 0120 0000 0000 75 BIC: MALADE51MNZ

Bericht zum Projekt „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)“

Teil II: Hospitationsbericht & Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln

Stand: Juli 2015

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Stephan Letzel

Autoren:

Dr. med. Renate Kimbel

Dr. rer. nat. Bernd Roßbach

Verena Segner

Philipp Jochems

Projektmitwirkende:

Dr. rer. nat. André Heinemann

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer

Christoph Heynemann

Inhalt

1 Einleitung ... 1
2 Hospitationsbericht ... 4
2.1 Erhebung expositionsrelevanter Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln . 4
2.1.1 Entwicklung des Fragebogens ... 4
2.1.2 Auswahl von Hospitationsorten ... 5
2.1.3 Kontaktaufnahme zu den Hospitationsorten ... 6
2.1.4 Hospitationsablauf ... 6
2.2 Ergebnisse ... 7
2.2.1 Teilnehmende Einrichtungen und Teilnehmerzahlen ... 7
2.2.2 Ergebnisse der Befragung ... 7
2.3 Hospitationen durch Frau Dr. Hadtstein ... 27
2.3.1 Stationen Altenpflegeheime ... 27
2.3.2 Ambulante Pflegedienste ... 28
2.3.3 Demenzwohngemeinschaft ... 29
2.3.4 Krankenhausstationen (neurologische bzw. pädiatrische Intensivstation und viszeralchirurgische Station) ... 29
2.4 Zusammenfassung ... 31
3 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln ... 34
3.1 Material und Methode ... 34
3.1.1 Experimentelle Durchführung ... 34
3.1.2 Analytik ... 54
3.1.3 Auswertung und Statistik ... 55
3.2 Ergebnisse ... 57
3.2.1 Infusionen ... 57
3.2.2 Einzeldosen-Augentropfen ... 67
3.2.3 Brausetabletten ... 70
3.2.4 Flüssige Oralia ... 73
3.2.5 Kapseln ... 85
3.2.6 Tabletten ... 90
3.3 Diskussion ... 99
3.3.1 Infusionen ... 99
3.3.2 Einzeldosen-Augentropfen ... 106
3.3.3 Brausetabletten ... 107
3.3.4 Flüssige Oralia ... 109

3.3.5 Kapseln 113
3.3.6 Tabletten 117
4 Abschlussdiskussion 125
5 Ausblick 148
6 Zusammenfassung 149
7 Literaturverzeichnis 154

1 Einleitung

Die medikamentöse Therapie von Patienten auf Anordnung des Arztes ist ein wichtiger Bestandteil der professionellen Pflege. Verabreicht durch Pflegekräfte gelangen hierbei Medikamente in den unterschiedlichsten Darreichungs- (z. B. Kapseln, Tabletten, Säfte etc.) und Applikationsformen (z. B. oral, subkutan, intravenös etc.) zur Anwendung. Mit einem Anteil von etwa 25 % der Arbeitszeit stellen Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Verabreichung von Medikamenten insbesondere in der stationären Krankenhauspflege einen wesentlichen Teil des Aufgabenspektrums von Pflegekräften dar [1].

Jeder Umgang mit Arzneimitteln in der Pflege erfordert dabei unterschiedliche Arbeitsabläufe, bei denen es ungewollt zu einer Freisetzung von Wirk- und Hilfsstoffen in die Arbeitsumgebung der Beschäftigten kommen kann. Eine Staubfreisetzung im Umgang mit festen Arzneiformen ist genauso denkbar wie ein Flüssigkeitsaustritt bei der Zubereitung von wirkstoffhaltigen Infusionen. Als Folge einer Freisetzung kann es zu einer dermalen, oralen oder inhalativen Exposition von Beschäftigten gegenüber Arzneimittelbestandteilen kommen. In Abhängigkeit von den individuell durchgeführten (personenbezogenen) Arbeitsschutzmaßnahmen ist eine Aufnahme von Substanzen mit Gefahrstoffeigenschaften möglich (innere Belastung). Diese kann im ungünstigsten Fall bei Beschäftigten zu gesundheitlichen Effekten im Sinne einer Beanspruchungsreaktion führen (Abbildung 1).

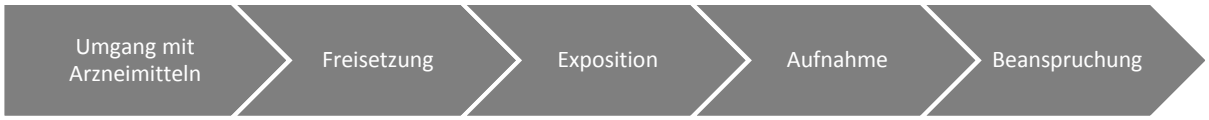


Abbildung 1: Gefährdungskette beim Umgang mit Arzneimitteln

Die geschilderte Problematik hat insbesondere für die Herstellung und den Umgang mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Zytostatika mit ihren nachgewiesenen kanzerogenen, mutagenen und/oder reproduktionstoxischen (cmr) Eigenschaften zur Etablierung umfangreicher Arbeitsschutzmaßnahmen geführt [2] [3]. Andere in der alltäglichen Pflege verwendeten Arzneistoffe (z. B. Antiinfektiva) werden dagegen möglicherweise als nicht gesundheitsbeeinträchtigend oder gefährdend

wahrgenommen, obwohl auch für viele dieser Substanzen Belege für cmr-Eigenschaften oder aber ein sensibilisierendes Potential vorliegen [4] [5].

So ergaben umfangreiche toxikologische Bewertungen von 93 antiinfektiven Arzneistoffen im Rahmen des BESI-Projektes (Teil 1: Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva) [6] einen beträchtlichen Anteil von Wirkstoffen mit Gefahrstoffeigenschaften. Im Mittelpunkt stehen hierbei sensibilisierende Eigenschaften, die für 62 % der betrachteten Stoffe nachweisbar waren. Mit einem Anteil von 28 % zeigte jedoch auch eine nicht unerhebliche Anzahl der bewerteten Stoffe cmr-Eigenschaften. [6]

Insbesondere zu Sensibilisierungen als Folge eines beruflichen Umganges mit Fertigarzneimitteln finden sich in der wissenschaftlichen Literatur Belege. Hierzu zählen Berichte über allergisch bedingte Kontaktdermatitis nach Kontakt mit Stäuben beispielsweise des Benzodiazepins Tetrazepam beim Mörsern oder mit β-Lactamen, zu denen die Penicilline und die Cephalosporine gehören. Jenseits der Kontaktdermatitis sind immunologische und nicht-immunologische Kontakturtikaria, Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und in seltenen Fällen sogar eine anaphylaktische Reaktion nach Arzneimittelkontakt beschrieben worden [7] [8].

Das im Folgenden vorgestellte Teilforschungsprojekt umfasste zwei eigenständige Forschungsabschnitte, die einerseits Hospitationen in Pflegeeinrichtungen und andererseits experimentelle Untersuchungen zur Arzneimittelfreisetzung beinhaltete.

Ziel der Hospitationen war die Erfassung, tätigkeitsbezogener Daten zum Umgang mit Arzneimitteln. Dies erfolgte mittels strukturierter Interviews mit Pflegekräften im Rahmen von Hospitationen sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich.

Auf Grundlage der daraus gewonnenen Ergebnisse schloss sich der zweite Forschungsabschnitt an, der eine qualitative und quantitative Betrachtung möglicher Kontaminationen der Arbeitsumgebung bei typischen pflegerischen Tätigkeiten mit Arzneimitteln umfasste. Hierzu wurden in einem experimentellen Ansatz wesentliche Tätigkeiten bezüglich des Umganges mit Infusionslösungen, Einzeldosen-Augentropfen, Brausetabletten, flüssigen Oralia, Kapseln sowie Tabletten nachgestellt und dabei austretende Flüssigkeits- oder Feststoffmengen visualisiert und analytisch quantifiziert. Die nach wissenschaftlicher Auswertung der experimentellen Daten erhaltenen Ergebnisse sollten eine nach Tätigkeitsart

differenzierte, Ableitung von technischen, organisatorischen und/oder personenbezogenen Arbeitsschutzmaßnahmen ermöglichen und könnten somit zu einer Verbesserung des Arbeitsschutzes im stationären und ambulanten Umgang mit Arzneimitteln in der Pflege beitragen.

2 Hospitationsbericht

2.1 Erhebung expositionsrelevanter Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln

Zur Erfassung der möglichen tätigkeitsbezogenen Expositionen wurde ein strukturiertes Interview mittels Fragebogen gewählt, dass eine strukturierte Datenerhebung und statistische Auswertung ermöglichte.

2.1.1 Entwicklung des Fragebogens

Der Erstellung des Fragebogens ging eine sehr intensive Beobachtungs- und Dokumentationsphase der Arbeitsabläufe im Umgang mit Arzneimitteln in unterschiedlichen medizinischen Versorgungseinrichtungen voraus. Eine wesentliche Grundlage bildeten die Vorarbeiten von Fr. Dr. Hadtstein, auf deren Beobachtungen aufbauend jeder Arbeitsschritt des Umgangs mit Arzneimitteln in den von ihr als exemplarisch aufgesuchten Einrichtungen erfasst wurde[1]. Berücksichtigung fanden hierbei sowohl die Vorbereitung und Applikation als auch die Entsorgung oraler, intravenöser, inhalativer und dermaler Darreichungsformen. Aus den detaillierten Beobachtungen der Arbeitsabläufe in unterschiedlichem Arbeitskontext, stationär und ambulant, wurde ein Interview-Fragebogen entwickelt. Dieser erfasste, ob es durch den Umgang mit Arzneimitteln im pflegerischen Alltag zu einer tätigkeitsbezogenen Freisetzung von Arzneimitteln kam und welche Expositionswege von den Studienteilnehmern beschrieben wurden. Konkret wurde gefragt:

- Welche Tätigkeiten wie oft mit welchen Arzneimittelgruppen stattfinden.
- Welche Schutzmaßnahmen (Art/Häufigkeit) eingehalten werden.
- Unter welchen arbeitsorganisatorischen Rahmenbedingungen das Stellen von Arzneimitteln stattfindet.
- Welchen Informationsstand Pflegekräfte zu einer möglichen gesundheitlichen Gefährdung durch den Umgang mit Arzneimitteln unterschiedlicher Applikationsform haben.

[1] Hadtstein C. Inventarisierung der Tätigkeiten. Internes BESI-Arbeitspapier (2010)

- Ob es im Umgang mit Arzneimitteln zu unerwünschten Effekten gekommen ist.
- Wie der Kenntnisstand zu kritischen Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln ist.
- Welche Vorschläge die befragten Pflegekräfte selbst hinsichtlich einer Verbesserung des Arbeitsschutzes an ihrem Arbeitsplatz vor Ort haben.

Die Entwicklung des Fragebogens erfolgte in enger Zusammenarbeit und gegenseitiger Abstimmung aller am BESI-Projekt beteiligten Kooperationspartner. Ein Muster des verwendeten Fragbogens findet sich im Anhang dieses Berichtes.

2.1.2 Auswahl von Hospitationsorten

Ziel des Forschungsprojektes war es, Befragungsdaten aus möglichst allen medizinischen Einrichtungen zu erhalten, in denen ein regelmäßiger Umgang mit Arzneimitteln auftritt. Die Rekrutierung von Krankenhäusern und Altenpflegeinrichtungen zur Studienteilnahme erwies sich angesichts der Personalknappheit im Gesundheitswesen als sehr schwierig. Der durch die Mitarbeiterbefragung zu erwartende Arbeitszeitverlust war ein limitierender Faktor und für viele Krankenhäuser/Altenpflegeeinrichtungen der Ablehnungsgrund zur Studienteilnahme. Letztendlich wurden Hospitationen in jeweils einem Krankenhaus der Grundversorgung, der Regelversorgung und der Maximalversorgung gemäß Landeskrankenhausgesetz Rheinland-Pfalz sowie zusätzlich im Bereich der stationären und ambulanten Pflege durchgeführt. Die Auswahl entsprechender Einrichtungen und eine erste Kontaktaufnahme erfolgten u.a. mit Unterstützung von Frau Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer (Direktorin der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz) sowie der BGW.

2.1.3 Kontaktaufnahme zu den Hospitationsorten

Durch telefonische Kontaktaufnahme mit der Pflegedienstdirektion und/oder der Fachkraft für Arbeitssicherheit erfolgte zunächst eine kurze Vorstellung des Projektes in seinen Zielen und seinem konkretem Ablauf. Wenn Interesse an einer Teilnahme bekundet wurde, schloss sich die Vorstellung des Projektes in der Pflegedienstkommission, bei den Pflegedienstleitern und den Stationsleitungen an. Die Hospitationen bedurften der Zustimmung durch die Geschäftsleitung und Mitarbeitervertretung des jeweiligen Krankenhauses bzw. der Pflegeeinrichtung.

2.1.4 Hospitationsablauf

Die freiwillige Befragung fand an den betreffenden Arbeitsplätzen während der Dienstzeit statt und beanspruchte im Durchschnitt 15 Minuten. Im strukturierten Interview wurden die einzelnen Arbeitsschritte der Arzneimittelbereitstellung detailliert abgefragt, bei denen es zu einem möglichen dermalen, oralem oder inhalativem Arzneimittelkontakt nach Freisetzung kommen könnte.

Zu diesen Tätigkeiten zählen:

- das Ausblistern von festen Arzneimitteln (z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln),
- das Teilen von Tabletten,
- das Überführen von festen Arzneimitteln in Dosetten (= Medikamentenbox zur Dosierung des Tages- oder Wochenbedarfes an Medikamenten nach Einnahmezeitpunkt),
- das Mörsern von festen Arzneiformen,
- das Vorbereiten und Verabreichen von Arzneimitteln in Tropfenform,
- das Vorbereiten, Verabreichen und Entsorgen von Tabletten und Suppositorien
- das Vorbereiten, Verabreichen und Entsorgen von Infusionen,
- das Wechseln, Entlüften, Entfernen und Entsorgung von Infusionssystemen,
- das Vorbereiten, Verabreichen und Entsorgen von Inhalaten,
- das Reinigen von Gefäßen und Hilfsmitteln wie Mörser und Dosetten.

2.2 Ergebnisse

Eine Übersicht der Hospitationsorte und Teilnehmerzahlen findet sich in Tabelle 1im Kapitel 2.2.1. In die Auswertung der erhobenen Daten wurden alle an der Studie teilnehmenden Krankenhäuser und Stationen miteinbezogen. Diese Ergebnisse sind unter 2.2.2 dargestellt.

2.2.1 Teilnehmende Einrichtungen und Teilnehmerzahlen

Im Rahmen der durchgeführten Hospitationen konnten insgesamt 104 Pflegekräfte befragt werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichtes war die Datenerhebung abgeschlossen.

Tabelle 1:Teilnehmende Einrichtungen und Teilnehmerzahlen

Einrichtung	Abteilungen	Zahl der Befragten
Krankenhaus der Grundversorgung	N = 6: Chirurgie, Geriatrie, Gynäkologie, Innere Medizin, Intensivstation, Orthopädie	26
Krankenhaus der Regelversorgung	N = 8: Chirurgie, Innere Medizin, Isolierstation, Urologie, Psychiatrie, Schmerzklinik, Wöchnerinnenstation, Ambulantes OP-Zentrum	31
Krankenhaus der Maximalversorgung	N = 6: Intensivmedizin, Infektiologie, Hämatologie, Chirurgie, Urologie, Orthopädie	42
Stationäre Altenpflege		4
Ambulanter Pflegedienst		1
Gesamtzahl der Befragten (Stand 16.12.2013)		104

2.2.2 Ergebnisse der Befragung

An der Befragung haben insgesamt 87 Pflegekräfte bzw. 17 Stationsleitungen teilgenommen. Zu den befragten Stationen gehörten fünf intensivmedizinische, jeweils zwei infektiologische, hämatologische, chirurgische, orthopädische sowie urologische Stationen, eine stationäre Altenpflegeeinrichtung sowie ein ambulanter Pflegedienst. Durchschnittlich betreuten die Pflegekräfte 11 Patienten pro Arbeitsschicht, wobei die Spannweite zwischen zwei zu betreuenden Patienten im

Altenheim und 28 Patienten auf einer Station für Innere Medizin sowie auf einer Station für Chirurgie variierten.

2.2.2.1 Die häufigsten angegebenen Tätigkeiten mit Arzneimittelkontakt

Zu den häufigsten Tätigkeiten mit Arzneimitteln gehörte das Stellen der Tabletten gefolgt vom Richten und Verabreichen von Infusionen, die Bereitstellung von Tropfen zur peroralen Anwendung, dem Aufziehen und/oder Verabreichen von subcutanen oder intramuskulären Injektionen, dem Richten von halbfesten Arzneimitteln, dem Verabreichen von Inhalationen sowie dem Öffnen von Kapseln, dem Mörsern von Tabletten und dem Auflösen von Granulaten. Der Vergleich der Häufigkeiten verschiedener Tätigkeiten erfolgte anhand eines Häufigkeitscores. Dieser errechnete sich, indem die individuell am häufigsten genannte Tätigkeit den Punktwert 5 erhielt, die zweithäufigste den Punktwert 4, usw. Die Addition der Punktwerte ergab die in der Abbildung 2 abgebildeten Häufigkeitscores. Die Angabe der Tätigkeiten durch die Beschäftigten erfolgte frei und ohne vorgegebene Antwortkategorien.

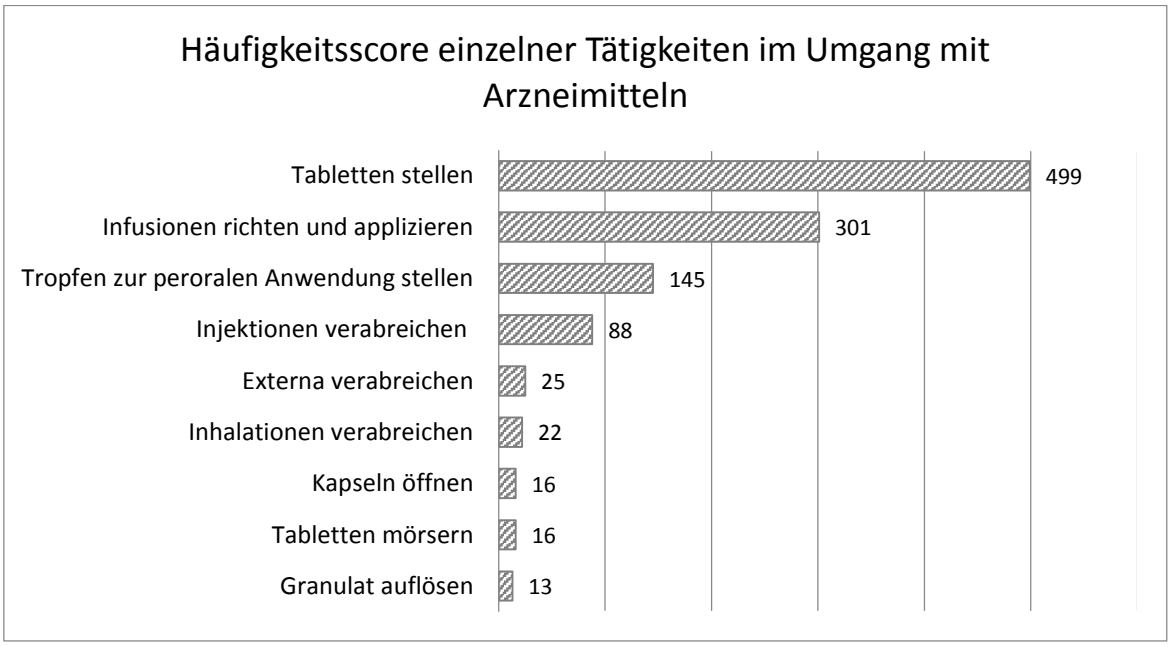


Abbildung 2: Häufigkeitsscore einzelner Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln nach Selbstangaben

Die Befragten haben ebenfalls strukturiert Angaben zu der Häufigkeit bzw. Regelmäßigkeit der durchgeführten Tätigkeiten gemacht. In

Tabelle 2 bis 4 sind vorbereitende, verabreichende und nachbereitende Aufgaben im Umgang mit Arzneimitteln bezogen auf die teilnehmenden Einrichtungen dargestellt. Im Gesamtkollektiv wurden täglich am häufigsten ausgeübt: das Ausblistern von

Medikamenten, das Lösen von Injektabilia, das Anreichen von Medikamenten, die Verabreichung von Lösungen/Infusionen sowie das Verabreichen subcutaner Injektionen. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des ambulanten Pflegedienstes wurde an dieser Stelle verzichtet, da aus dieser Einrichtung nur ein Mitarbeiter teilnahm und eine gesonderte Darstellung nicht sinnvoll erscheint.

Tabelle 2: Häufigkeit der vorbereitenden Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln (AM) (n = 103)

Tätigkeit	Nie/k. A.	Täglich	Wöchentlich	Seltener
Ausblistern	**14,4%**	**77,9%**	**6,7%**	**1,0%**
KH Grundversorgung	0,0%	96,2%	3,8%	0,0%
KH Regelversorgung	6,5%	90,3%	0,0%	3,2%
KH Maximalversorgung	34,2%	50,0%	15,8%	0,0%
Altenheim	0,0%	100%	0,0%	0,0%
Aufziehen Ampullen	**33,6%**	**52,9%**	**9,6%**	**3,8%**
KH Grundversorgung	0,0%	69,2%	30,8%	0,0%
KH Regelversorgung	3,2%	87,1%	3,2%	6,5%
KH Maximalversorgung	73,7%	26,3%	0,0%	0,0%
Altenheim	75,0%	0,0%	0,0%	25,0%
Aufziehen Flaschen	**41,3%**	**38,5%**	**13,5%**	**6,7%**
KH Grundversorgung	19,2%	46,2%	15,4%	19,2%
KH Regelversorgung	3,2%	71,0%	19,4%	6,5%
KH Maximalversorgung	84,2%	15,8%	0,0%	0,0%
Altenheim	62,5%	0,0%	37,5%	0,0%
Tabletten mörsern	**20,2%**	**28,8%**	**25,0%**	**26,0%**
KH Grundversorgung	3,8%	19,2%	46,2%	30,8%
KH Regelversorgung	16,1%	29,0%	16,1%	38,7%
KH Maximalversorgung	34,2%	23,7%	23,7%	18,4%
Altenheim	12,5%	87,5%	0,0%	0,0%

Tabelle 3: Häufigkeit von Arzneimittel verabreichenden Tätigkeiten (n = 103)

Tätigkeit	Nie/k. A.	Täglich	Wöchentlich	Seltener
Arzneimittel geblistert stellen	**55,8%**	**19,2%**	**9,6%**	**15,4%**
KH Grundversorgung	19,2%	23,1%	19,2%	38,5%
KH Regelversorgung	25,8%	38,7%	16,1%	19,4%
KH Maximalversorgung	97,4%	2,6%%	0,0%	0,0%
Altenheim	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
AM in Pulverform richten und stellen	**26,9%**	**54,8%**	**8,7%**	**9,6%**
KH Grundversorgung	0,0%	76,9%	11,5%	11,5%
KH Regelversorgung	25,8%	54,8%	3,2%	16,1%
KH Maximalversorgung	47,2%	34,2%	13,2%	5,3%
Altenheim	25,0%	75,0%	0,0%	0,0%
Brausetabletten richten und stellen	**28,8%**	**58,7&**	**7,7%**	**4,8%**
KH Grundversorgung	0,0%	80,8%	11,5%	7,7%
KH Regelversorgung	9,7%	87,1%	3,2%	6,5%
KH Maximalversorgung	71,0%	13,2%	10,5%	5,3%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Anreichen/verabreichen von festen AM	**14,4%**	**64,4%**	**11,5%**	**9,6%**
KH Grundversorgung	3,8%	50,0%	19,2%	26,9%
KH Regelversorgung	3,2%	83,9%	3,2%	9,7%
KH Maximalversorgung	34,2%	50,0%	15,8%	0,0%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Gelöste AM verabreichen/Infusionen	**23,1%**	**60,6%**	**6,7%**	**9,6%**
KH Grundversorgung	0,0%	84,6%	3,8%	11,5%
KH Regelversorgung	6,5%	80,6%	6,5%	6,5%
KH Maximalversorgung	57,9%	18,4%	10,5%	13,2%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%

Applikation von Externa (Salben, Cremes, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen)	**12,5%**	**48,1%**	**26,9%**	**12,5%**
KH Grundversorgung	0,0%	50,0%	30,8%	19,2%
KH Regelversorgung	3,2%	54,8%	29,0%	12,9%
KH Maximalversorgung	31,8%	31,6%	26,3%	10,5%
Altenheim	0,0%	87,5%	12,5%	0,0%
Subcutane Injektionen	**18,3%**	**61,5%**	**11,5%**	**8,7%**
KH Grundversorgung	3,8%	80,8%	7,7%	7,7%
KH Regelversorgung	9,7%	77,4%	6,5%	6,5%
KH Maximalversorgung	39,5%	26,3%	21,1%	13,2
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Intravenöse Injektionen	**20,2%**	**47,1%**	**17,3%**	**15,4%**
KH Grundversorgung	26,9%	11,5%	19,2%	42,3%
KH Regelversorgung	3,2%	67,7%	16,1%	12,9%
KH Maximalversorgung	30,6%	63,2%	5,2%	0,0%
Altenheim	12,5%	12,5%	75,0%	
Suppositorien (Zäpfchen) verabreichen	**15,4%**	**22,1%**	**32,7%**	**29,8%**
KH Grundversorgung	0,0%	7,7%	46,2%	46,2%
KH Regelversorgung	0,0%	29,0%	45,2%	25,8%
KH Maximalversorgung	42,1%	23,7%	10,5%	23,7%
Altenheim		37,5%	50,0%	12,5%
Schmerzpflaster aufkleben	**19,2%**	**17,3%**	**35,6%**	**27,9%**
KH Grundversorgung	0,0%	7,7%	65,4%	26,9%
KH Regelversorgung	12,9%	29,0%	25,8%	32,3%
KH Maximalversorgung	42,1%	10,5%	18,4%	28,9%
Altenheim	0,0%	25,0%	62,5%	12,5%

Tabelle 4:Häufigkeit der nachbereitenden Tätigkeiten im Umgang mit AM (n = 103)

Tätigkeit	Nie/k. A.	Täglich	Wöchentlich	Seltener
Entsorgung flüssiger AM	**13,4%**	**49,0%**	**18,3%**	**19,2%**
KH Grundversorgung	3,8%	38,5%	26,9%	30,8%
KH Regelversorgung	0,0%	74,2%	12,9%	12,9%
KH Maximalversorgung	34,2%	39,5%	10,5%	15,8%
Altenheim	0,0%	25,0%	50,0%	25,0%
Entsorgung fester AM	**30,8%**	**45,2%**	**16,3%**	**7,7%**
KH Grundversorgung	0,0%	69,2%	23,1%	7,7%
KH Regelversorgung	3,2%	67,7%	22,6%	9,7%
KH Maximalversorgung	84,3%	10,5%	2,6%	2,6%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%

Betrachtet man die einzelnen Tätigkeiten im Arzneimittelumgang über alle Einrichtungen hinweg, insbesondere die, die täglich ausgeführt werden, ergibt sich das in Tabelle 5 dargestellte Häufigkeitsprofil. Am häufigsten wurden täglich feste Arzneimittel verarbeitet, die ausgeblistert und angereicht wurden. Es folgte das Verabreichen von Arzneimitteln in Lösungsform (Infusionen), das Verabreichen von subcutanen Injektionen und das Richten und Stellen von Arzneimitteln in Brause- und Pulverform. Über 50 % der Studienteilnehmer zogen täglich Arzneimittel aus Ampullen auf, 47 % verabreichten intravenöse Arzneimittel. Entgegen den Erwartungen aus den bereits vor dieser Befragung durchgeführten Hospitationen, mörserten nur 28,8 % der Befragten täglich Tabletten. Nicht übersehen werden darf die Entsorgung flüssiger (49,0 %) und fester Arzneimittel (45,2 %), die ebenfalls mit einem unfreiwilligen Arzneimittelkontakt verbunden sein könnte. Die Reinigung von Spritzen, Dosierlöffeln und Einnahmegläschen spielte keine Rolle, da es sich hierbei in der Regel um Einwegartikel handelte. Dosetten wurden in den Krankenhäusern entweder als Einmalartikel entsorgt, oder den stationären Patienten mit der Entlassungsmedikation mitgegeben. In Altenheimen fand z. T. jedoch eine (maschinelle) Reinigung und Wiederverwendung von Dosetten statt. Mörser wurden

nach Auskunft der Studienteilnehmer manuell (desinfektionsmittelgetränktes Einmaltuch) oder maschinell gereinigt.

Tabelle 5:Täglich anfallende Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln

Art der Tätigkeit	Tägliche Ausübung in Prozent der Studienteilnehmer
Ausblistern von festen Arzneimitteln	77,9
Anreichen/Verabreichen von festen Arzneimitteln	64,4
Subcutane Injektionen verabreichen	61,5
Gelöste Arzneimittel verabreichen/Infusionen	60,6
Brausetabletten richten und stellen	58,7
Arzneimittel in Pulverform richten und stellen	54,8
Aufziehen Ampullen	52,9
Entsorgung flüssiger AM	49,0
Applikation von Externa	48,1
Intravenöse Injektionen verabreichen	47,1
Entsorgung fester AM	45,2
Aufziehen Flaschen	38,5
Tabletten mörsern	28,8
Suppositorien (Zäpfchen) verabreichen	22,1
Arzneimittel geblistert stellen	19,2
Schmerzpflaster aufkleben	17,3

2.2.2.2 Die zeitintensivsten Tätigkeiten

Neben der absoluten Häufigkeit einer Tätigkeit stellt auch die Zeitdauer, die eine bestimmte Tätigkeit in Anspruch nimmt, eine wichtige Determinante für eine mögliche tätigkeitsbezogene Exposition dar. Die Befragten wurden daher gebeten, die jeweils fünf zeitintensivsten Tätigkeiten mit Arzneimitteln in ihrem Aufgabenspektrum zu benennen. Der Vergleich des Zeitaufwandes für die angegebenen Tätigkeiten erfolgte ebenfalls anhand eines Scores, wonach die zeitintensivste Tätigkeit 5 Punkte, die nächstweniger zeitintensive Tätigkeit 4 Punkte usw. erhielt. Aus Addition der Punktwerte ergibt sich das in Abbildung 3 dargestellte Ranking der Tätigkeiten nach Zeitaufwand. Die Ergebnisse fallen im Vergleich zur Häufigkeit nahezu identisch aus. Die zeitintensivsten Aufgaben sind wiederum mit großem Abstand, das Stellen von Tabletten, das Richten von Infusionen sowie die Bereitstellung von Tropfen zur peroralen Anwendung.

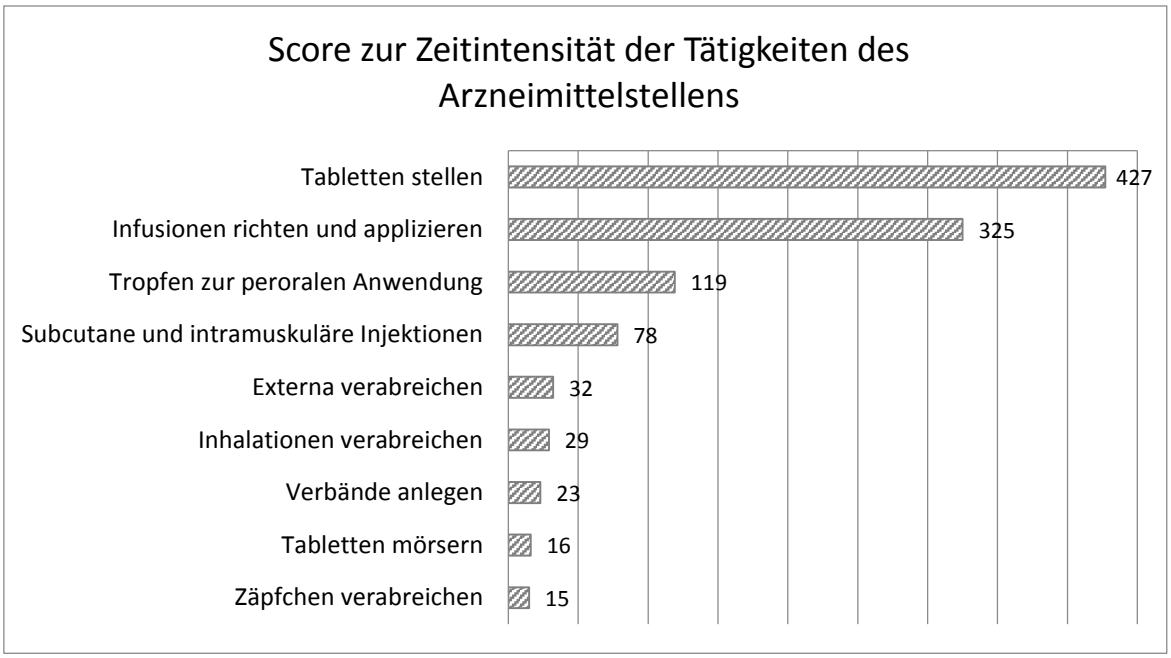


Abbildung 3: Score zur Zeitintensität der Tätigkeiten des Arzneimittelstellens

Laut Befragung kommen nahezu alle Arzneimittel-Darreichungsformen in weitgehend gleicher Häufigkeit im Alltag der Beschäftigten zur Anwendung, mit Ausnahme der seltener eingesetzten Otologika und Rhinologika (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verwendete Darreichungsformen der Arzneimittel (n = 104)

Darreichungsform	Nein	Ja	k. A.
Injectabilia	0%	88,4%	11,5%
Fest	1,0%	87,5%	11,5%
Flüssig	1,9%	85,6%	12,5%
Inhalanda	9,6%	77,9%	12,5%
Externa	1,0%	76,6%	12,5%
Ophtalmika	13,5%	74,0%	12,5%
Rhinologika	32,7%	55,8%	11,5%
Otologika	63,5%	24,0%	12,5%

Die Tätigkeit der Arzneimittelbereitstellung nimmt durchschnittlich pro Schicht 93 Minuten der Arbeitszeit in Anspruch bei einer Spannbreite von15 (Geriatrie) bis 360 (intensivmedizinische Station) Minuten.

Als besonders kritische Tätigkeiten oder Umstände bei der Arzneimittelbereitstellung wurden von den Pflegekräften z. B. das Einatmen von Aerosolen oder Stäuben, das Wechseln von Betäubungsmittelpflastern, das Aufziehen und Lösen von Infusionen und die Medikation in Notfallsituationen genannt. Des Weiteren wurde das Richten von Medikamenten ohne Handschuhe und das Arbeiten mit dem Perfusor genannt. Hier könnten ölige Arzneimittel (z. B. manche Immunsuppressiva) aus dem Perfusor „zurückschlagen“.

2.2.2.3 Arbeitsplatzgestaltung und -organisation

62,5 % der Befragten gaben an, dass es keinen eigenen Raum für die Lagerung und das Arbeiten mit Arzneimitteln gibt. Das Vorhandensein eines ausgewiesenen Arbeitsplatzes für das Richten von Arzneimitteln bejahten 41 % der Befragten. 34 % führten Stelltätigkeiten an Arbeitsplätzen aus, die auch für andere Zwecke genutzt wurden (Abbildung 4). Pflegekräfte schilderten ebenfalls, dass Arzneimittel z. T. in Patientenzimmern, oder auf mobilen Tischen (sog. „Spritzentisch“) gerichtet wurden.

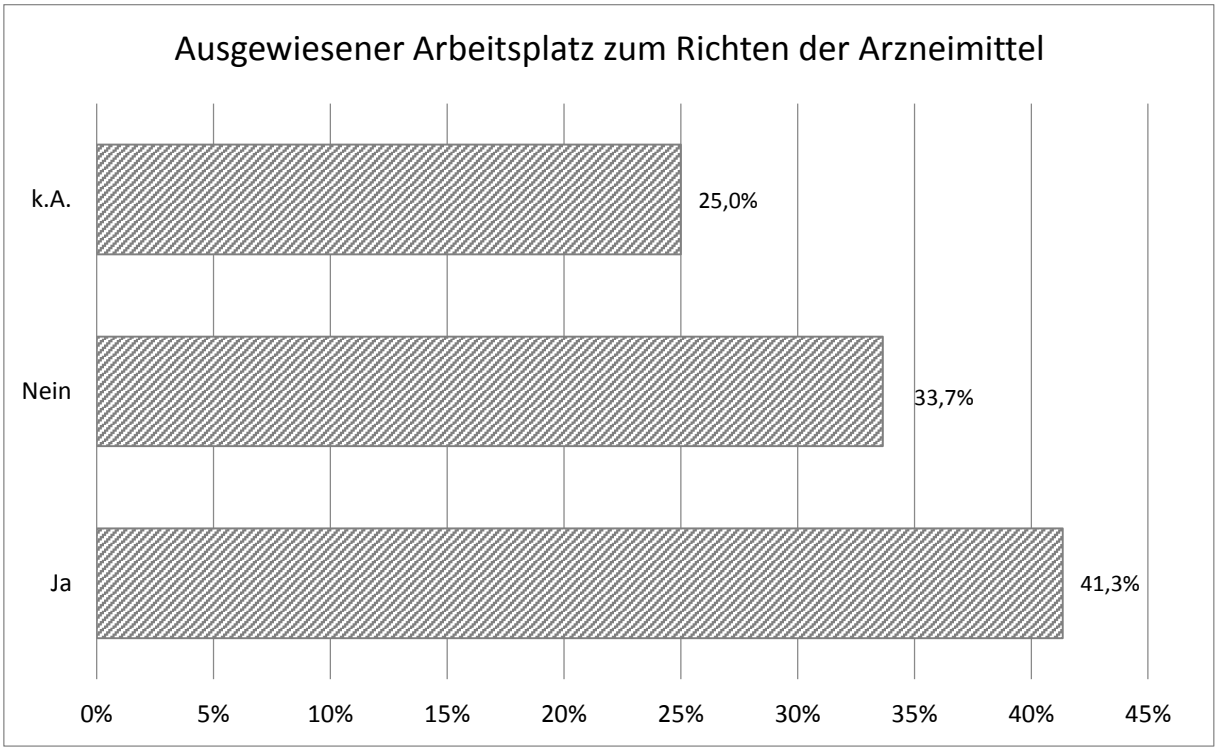


Abbildung 4: Ausgewiesener Arbeitsplatz zum Richten der Arzneimittel (n = 104)

87,5 % der befragten Stationsmitarbeiter bejahten feste Zeitfenster zur Arzneimittelbereitstellung. Allerdings wurde übereinstimmend berichtet, dass das Arzneimittel Stellen nur eine von vielen Aufgaben pro Arbeitsschicht darstellte, die zum Teil zeitgleich bewältigt werden mussten. 79 % der Befragten gaben an, dass es Ablenkungen im Arbeitsablauf während der Arzneimittelbereitstellung gibt. Beispielsweise durch nachlassende Konzentration, dem Klingeln des Telefons, Patientenanfragen oder administrative Aufgaben, die sich nachteilig auf das konzentrierte Arbeiten bei der Arzneimittelbereitstellung auswirkten. Ungünstig

wirkten sich außerdem fehlende Routine und Erfahrung aus. Als besonders störanfällig und kritisch wurde die Arzneimittelbereitstellung während des Nachtdienstes bewertet. 17 % der befragten Studienteilnehmer bejahten dabei negative Folgen für den Arbeitsschutz durch Ablenkungen während der Arzneimittelbereitstellung.

37 % der Pflegekräfte reinigten den Arbeitsplatz an dem sie die Arzneimittel bereitgestellt haben nicht. 9 % gaben an, dies nur zu machen, wenn eine offensichtliche Verschmutzung zu erkennen wäre. 21 % reinigten ihren Arbeitsplatz vor und nach der Arzneimittelzubereitung. Weitere 14 % säuberten ihn nach Abschluss ihrer Tätigkeit (Abbildung 5).

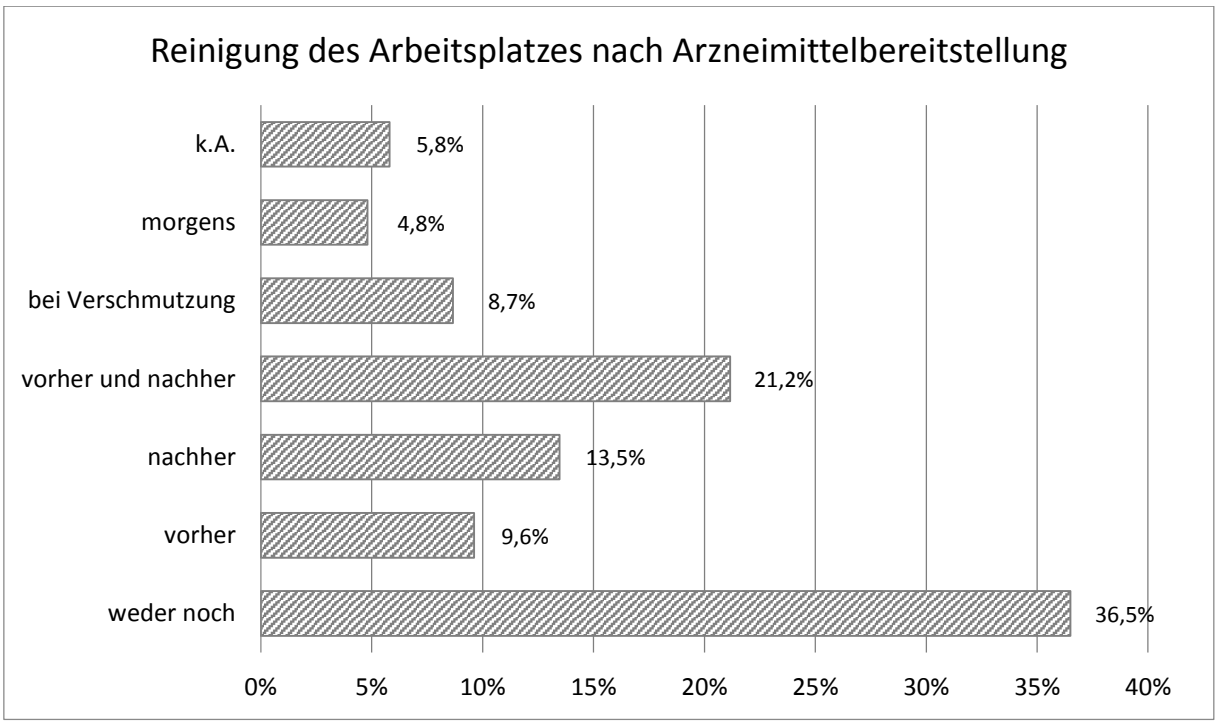


Abbildung 5: Reinigung des Arbeitsplatzes nach Arzneimittelbereitstellung (n = 104)

Die Reinigung des Arbeitsplatzes erfolgte mit Flächendesinfektionsmitteln in Form einer Sprüh-/Wisch- (Sprühen und Tuch) oder Wischdesinfektion (getränktes Tuch).

Auf die Frage ob es standardisierte Betriebsanweisungen zur Arzneimittelbereitstellung gibt, antworteten 63 % der Befragten, dass es in ihrem Haus keine solche Anweisung gäbe. 78 % berichteten, dass dies in Form einer

mündlichen Übereinkunft von Mitarbeiter zu Mitarbeiter geschehe, man unterrichte sich gegenseitig über das Vorgehen des Richtens von Medikamenten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Standardisierung der Arzneimittelbereitstellung

Standard	Nein	Ja	k. A.
Betriebsanweisung	62,5%	35,6%	2,0%
Mündliche Übereinkunft	19,2%	77,9%	2,9%

2.2.2.4 Persönliche Schutzausrüstung im Umgang mit Arzneimitteln

22 % der Pflegekräfte verneinten eine regelmäßige korrekte Nutzung von Handschuhen (Handschuhe vorher anziehen und unmittelbar nach Beendigung der Tätigkeit des Arzneimittelstellens wieder ausziehen und entsorgen). 34 % bejahten eine regelmäßige korrekte Handschuhnutzung und 43 % nutzten diese als Schutzausrüstung nur gelegentlich. Als Handschuhe wurden in der Regel Einmaluntersuchungshandschuhe aus Latex oder Nitril verwendet.

Die Berufskleidung der Studienteilnehmer/-innen bestand aus einem kurzärmligen Kasak, damit die Unterarme in die Hautdesinfektion mit einbezogen werden konnten. Weitere Schutzmaßnahmen, wie das Tragen eines langärmligen Schutzkittels gegen eine Kontamination der Unterarme oder eines Mundschutzes wurden von ca. 90 % der Befragten verneint.

Tabelle 8: Tragen von Schutzkleidung (n = 104)

Tätigkeit	Nein	Ja	Ja, gelegentlich	k. A.
Handschuhe	22,2%	33,7%	43,3%	0,8%
Schutzkittel	88,5%	8,7%	1,9%	0,9%
Mundschutz	91,4%	3,8%	3,8%	1,0%
Schutzbrille	95,2%	2,9%	1,0%	0,9%
Überschuhe	99,0%	0%	0%	1,0%

Auf die Frage, ob die Handschuhe vor jedem Arzneimittelkontakt angezogen und direkt danach, vor anderen Tätigkeiten ausgezogen werden und dies auch unter

Zeitdruck, antworteten 1 %, dass sie dies immer und 14 %, dass sie dies nicht immer so handhaben. Die restlichen Befragten verneinten die derartige Nutzung von Handschuhen oder gaben auf die Frage keine Antwort.

2.2.2.5 Allgemeine Händehygiene

Auf die Frage, ob nach Arzneimittelkontakt, auch unbeabsichtigtem oder solchem von „geringer“ Dauer bzw. Intensität, ein Händewaschen stattfand, insbesondere vor Nahrungsaufnahme, dem Zigarettenrauchen oder der Berührung des Gesichts, bejahten dies 76 % der Studienteilnehmer. 18 % reinigten sich die Hände nicht nach jedem Arzneimittelkontakt, aber vor dem Essen. 5 % führten überhaupt keine Händereinigung nach Arzneimittelkontakt durch (Abbildung 6)

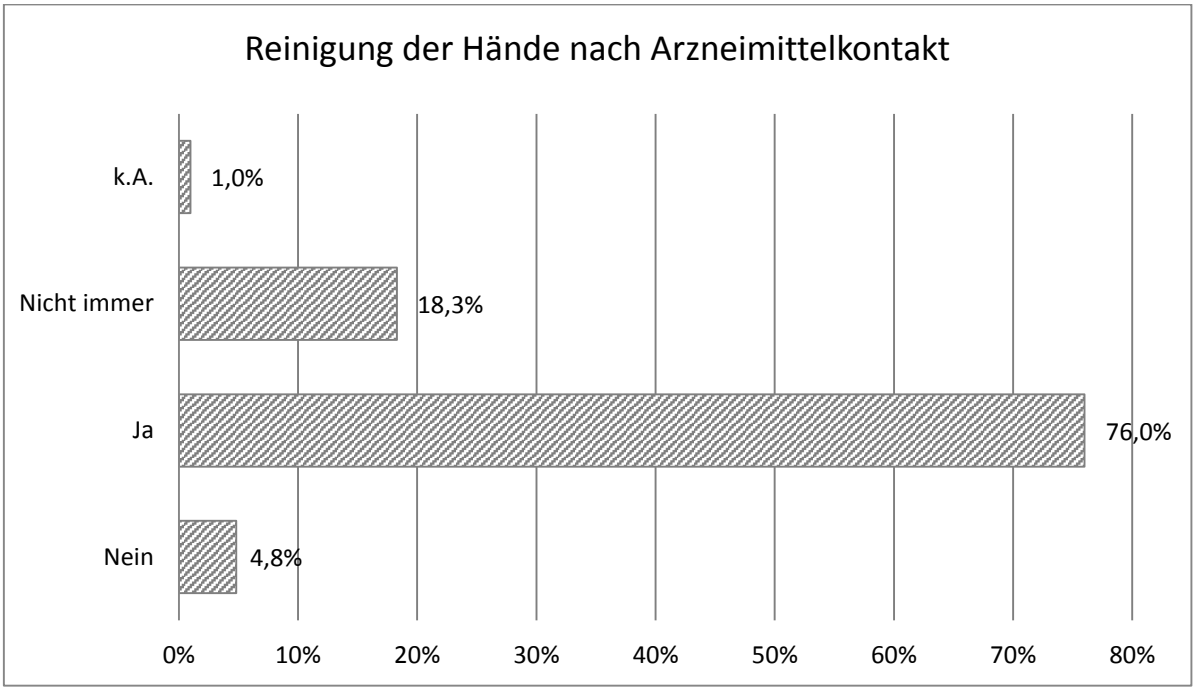


Abbildung 6: Reinigung der Hände nach Arzneimittelkontakt (n = 104)

Fand ein Kontakt mit Arzneimitteln direkt vor einer Essens- oder Rauchpause statt, wuschen sich 94 % der Befragten immer die Hände. 1 % wusch sie selbst in dieser Situation nicht. 62 % der Pflegekräfte gaben zudem an, dass für diesen Zweck Handwaschbecken mit Waschlotion und Desinfektionsmittelspender in unmittelbarer räumlicher Nähe des Arbeitsplatzes zum Arzneimittelstellen vorhanden waren.

2.2.2.6 Wahrnehmung von Arzneimitteln als Gefahrstoff und der Umgang mit ihnen als potentielle Gefahrensituation

55 % der befragten Pflegekräfte sind Arzneimittel im Laufe ihres Berufslebens als mögliche Gefahrstoffe vermittelt worden. 36 % der Befragten wurden Arzneimittel nicht als Gefahrstoff vermittelt, bei 6 % war dies bei bestimmten Substanzen der Fall (Abbildung 7). Auf die konkrete Frage, ob sie Arzneimittel tatsächlich als Gefahrstoff wahrnehmen, antworteten lediglich 15 % mit Ja, 2 % mit Nein und ca. 80 % der Befragten konnten auf diese Frage ad hoc keine Antwort geben.

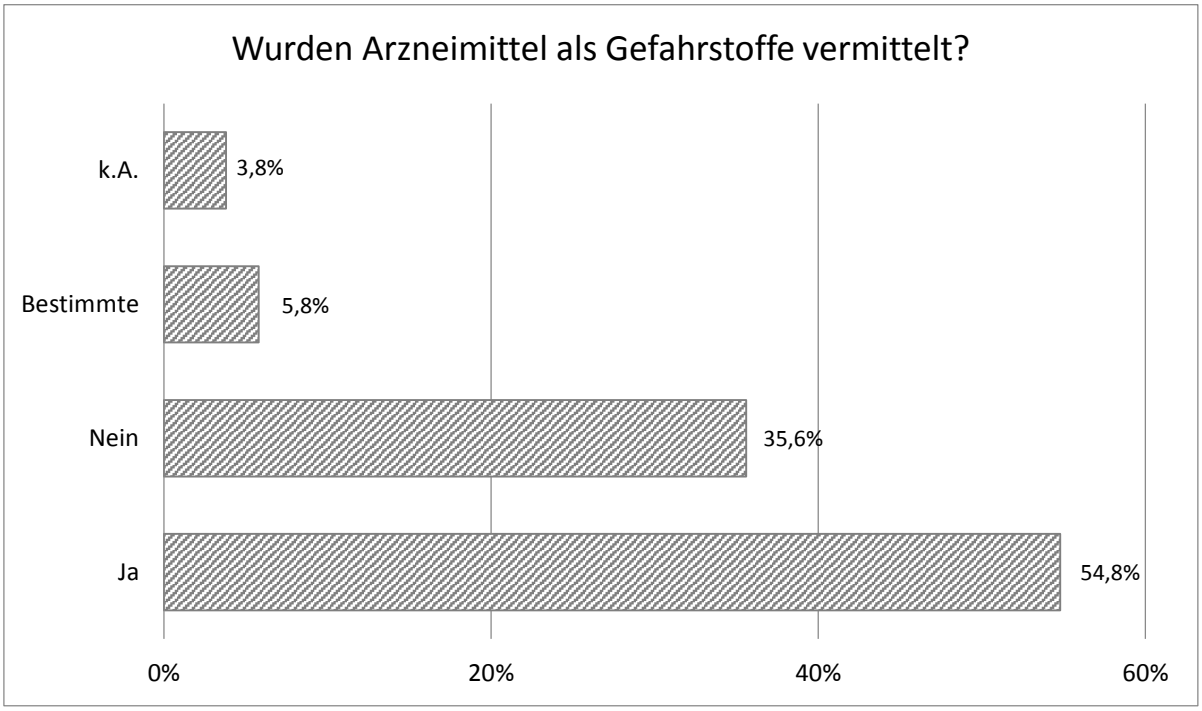


Abbildung 7: Wurden Arzneimittel als Gefahrstoffe vermittelt? (n = 104)

Bei genauerer Nachfrage welche Substanzen als Gefahrstoffe wahrgenommen werden, konnten 84 % der Befragten keine Angaben machen. Vereinzelt wurden Wirkstoffe für bestimmte Indikationen, wie Immunsuppressiva, Antibiotika sowie Betäubungsmittel genannt.

Auf die Frage, durch wen die Gefährlichkeit von Arzneimitteln vermittelt wird, gab ein großer Teil der Studienteilnehmer an, dass dies in der (häufig jahrelang zurückliegenden) Ausbildung oder bei Fortbildungen thematisiert wurde. Die unterschiedlichen Nennungen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Wer klärt über Arzneimittelgefährlichkeit auf? (Mehrfachnennungen möglich)

Informationsquelle	Anzahl der Nennungen
Ausbildung, Fortbildung, Schulung	42
Kollegen, Pflegedienstleitung, Hygienefachkraft, Ärzte	15
Beipackzettel, Beschriftung	4
Eigeninteresse, Internet	3
Berufserfahrung	2

Sieben Studienteilnehmer gaben an, dass es Informationen zu den gefährlichen Eigenschaften von AM an ihrer Arbeitsstätte gibt. Die restlichen Befragten verneinten dies (n = 5) oder machten keine Angabe (n = 92).

Wurden dann aber Informationen über den Umgang mit einem vermeintlich gefährlichen Arzneimittel benötigt, wurde am häufigsten die Apotheke zu Rate gezogen. Des Weiteren wurden Informationen bei Kollegen, Ärzten und durch Internetrecherche eingeholt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Informationsquellen zu Arzneimittelgefährlichkeit

Informationsquelle	Anzahl der Nennungen
Apotheke	15
Internetrecherche	11
Ärzte	11
Kollegen	10
Beipackzettel/Rote Liste/Giftinformation	10
Betriebsarzt	1

Auf die Frage, ob sie Beispiele für Arbeitssituationen mit unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt benennen könnten, antworteten 19 Pflegekräfte, dass Probleme zumeist beim Umgang mit flüssigen Darreichungsformen, insbesondere Infusionen auftreten. Als Beispiele aus der täglichen Praxis wurden benannt:

- Die Freisetzung von Aerosolen durch Überdruckentstehung z. B. bei der Zubereitung von Infusionslösungen, oder der Verwendung von Überleitkanülen, Spikes etc.
- Das Anschließen und Entfernen von Infusionen am Patienten.
- Das Entlüften von Infusionen.
- Der Umgang mit Infusionen, die nicht richtig laufen oder sogar auslaufen.
- Die Dekonnektion von Kanüle und Spritze bei Verwendung von Spritzen.

55 % der Befragten waren der Ansicht, dass es keine Situationen gibt, die eine Exposition begünstigen oder machten keine Angaben. Die restlichen Punkte waren in der Häufigkeit zu vernachlässigen und verteilten sich auf Antworten, wie etwa das Einatmen von Inhalationen oder auf den Umgang mit fixierten Patienten.

Im Gegenzug wurden die Pflegekräfte nach Situationen oder Umständen befragt, die eine mögliche, unbeabsichtigte Exposition mit Arzneimitteln verhindern könnten. 20 % nannten hier das korrekte Benutzen von Handschuhen als besten Schutz gegen unabsichtlichen Kontakt mit Arzneimitteln. 70 % sahen entweder keine Möglichkeit eine Exposition zu verhindern oder gaben wiederum keine Antwort auf diese Frage.

Im Vorfeld der Studie wurden das Mörsern von festen Arzneimittelformen und das Öffnen von Kapseln als mögliche Situation identifiziert, in denen es zu einer unbeabsichtigten Arzneimittelexposition kommen kann. Die Pflegekräfte wurden daher nach den Indikationen gefragt, in denen es zum Mörsern oder Zerteilen von AM kommt. 21% gaben Schluckbeschwerden der Patienten oder das Benutzen einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) -Sonde als Gründe an, 78 % konnten auf diese Frage keine Antwort geben (Abbildung 8).

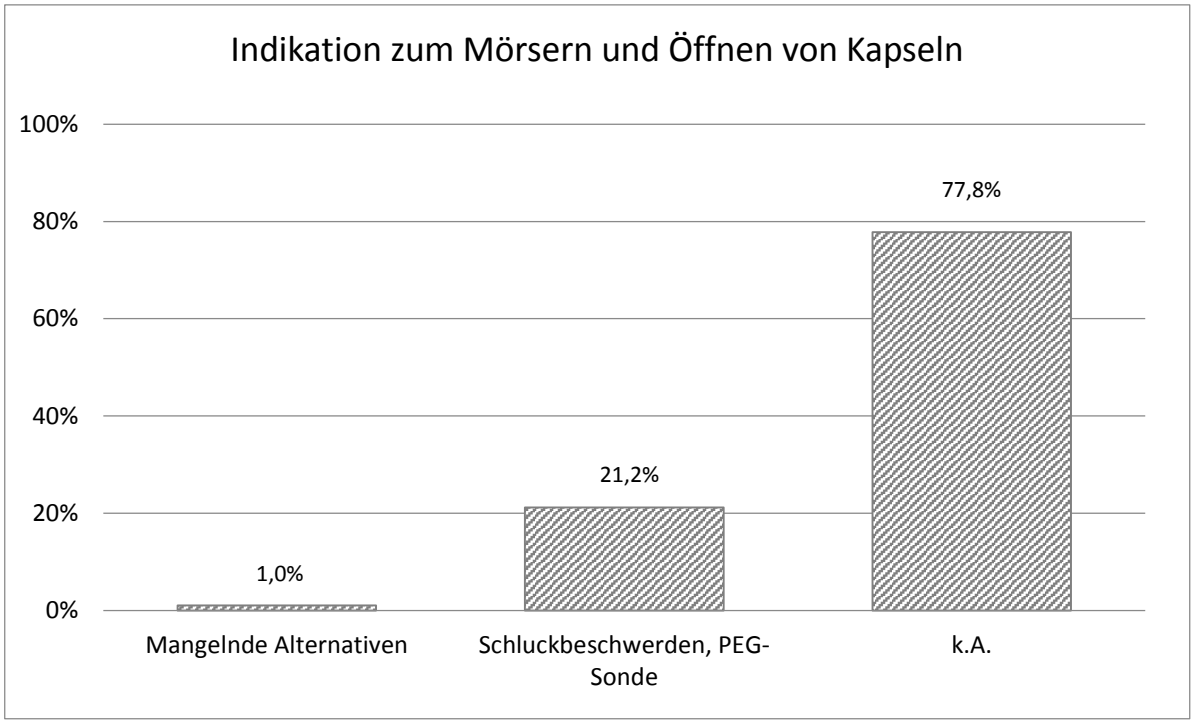


Abbildung 8: Indikation zum Mörsern von Tabletten und Öffnen von Kapseln

Als Schutzmaßnahmen beim Mörsern von festen Arzneimittelformen und dem Öffnen von Kapseln, ergaben sich folgende, in Tabelle 11 dargestellte Maßnahmen:

Tabelle 11: Schutzmaßnahmen bei dem Mörsern von festen Arzneimittelformen und dem Öffnen von Kapseln (n = 104)

Schutzmaßnahme	Prozentuale Verteilung
Keine	7,7 %
Bei Bedarf Handschuhe oder Mundschutz tragen	10,6 %
Luft anhalten und Kopf wegdrehen	1,0 %
Vermeidung der Aerosolbildung durch Lösen in NaCl-Lösung	1,0 %
k. A.	79,7 %

Einheitliche Modelle zum Mörsern von festen Arzneimittelformen gab es unter den Studienteilnehmern nicht. Sieben gaben an, kein bestimmtes Produktdesign zu bevorzugen, sieben verwenden am liebsten ein offenes Pistillmodell und acht weitere Pflegekräfte ein geschlossenes Gewindemodell. 82 Befragte gaben keine Antwort auf diese Frage.

2.2.2.7 Effekte nach unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt

25 % der befragten Pflegekräfte berichteten von körperlichen Symptomen nach einem unbeabsichtigten Arzneimittelkontakt. Am häufigsten wurden hierbei Hautreaktionen genannt im Sinne von:

- Hautrötung,
- Hautausschlag,
- Hautjucken.

Weiterhin wurde vereinzelt über eine orale Geschmackswahrnehmung, ein Kratzen im Hals oder eine olfaktorische Wahrnehmung berichtet (Abbildung 9).

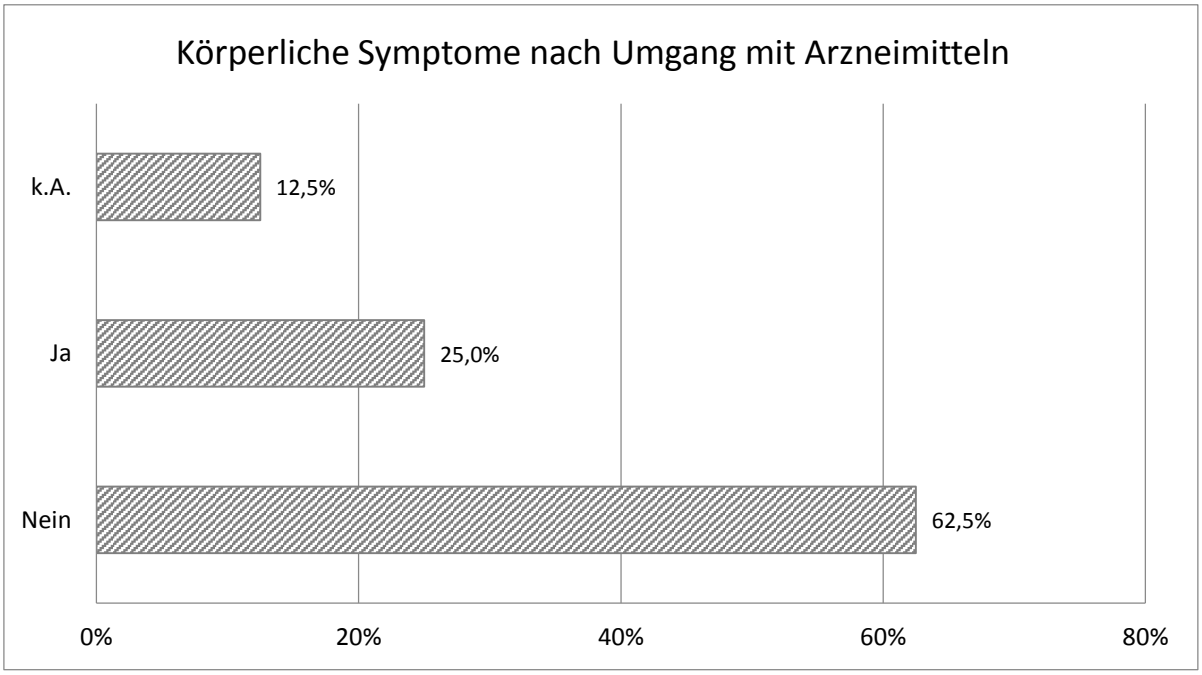


Abbildung 9: Körperliche Symptome nach Umgang mit Arzneimitteln (n = 104)

In diesem Zusammenhang wurden die Pflegekräfte auch danach befragt, ob es im Falle einer akzidentellen Exposition Handlungsanweisungen gibt. 66 % der Studienteilnehmer gaben auf diese Frage keine Antwort. 6 % war eine schriftliche Anweisung bekannt, die in einem solchen Fall handlungsanleitend wäre. 2 % würden im Sicherheitshandbuch nachschlagen und weitere 2 % gaben an, dass es keine Anweisungen gibt. 18 % antworteten, dass es ihres Wissens nach keine Anweisungen gäbe, sie aber selbständig wüssten, wie zu handeln wäre (Abbildung 10).

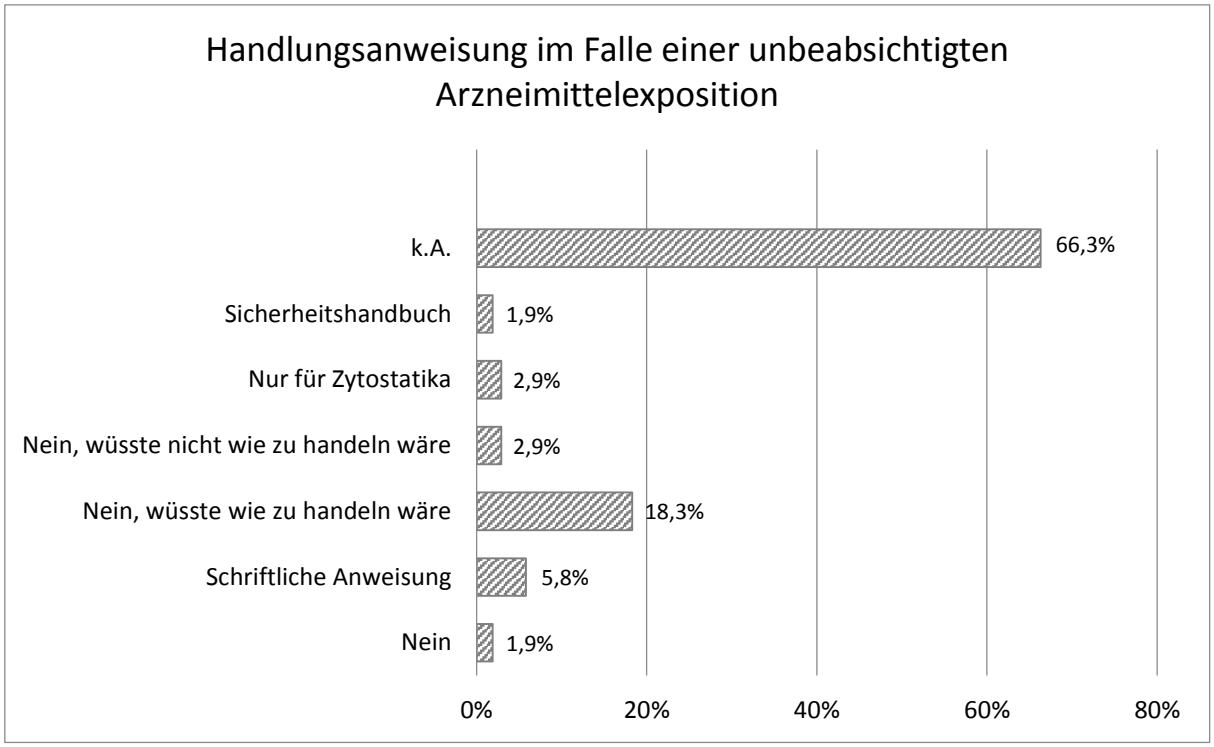


Abbildung 10: Handlungsanweisung im Falle einer unbeabsichtigten Arzneimittelexposition

2.2.2.8 Schulungen zum Umgang mit Arzneimitteln

6 % der Studienteilnehmer gaben an, dass es Schulungen zum Umgang mit Arzneimitteln gibt (Schulungen mit Zytostatika ausgenommen). Die restlichen Befragten verneinten Schulungen zum Umgang mit Nicht-Zytostatika oder machten keine Angaben zu diesem Thema. Auf die Frage, wer die Schulungen durchführt, haben 98 Studienteilnehmer keine Angaben gemacht. Ähnlich verhielt sich dies, bei der Frage, ob es vorgeschriebene Intervalle für Schulungen gibt, diese Frage konnten 102 Pflegekräfte ebenfalls nicht beantworten.

2.2.2.9 Eigene Vorschläge zur Verbesserung der Arbeitssicherheit im Umgang mit Arzneimitteln

Zum Abschluss der Befragung wurden die Studienteilnehmer gebeten, eigene Vorschläge zur Verbesserung der Arbeitssicherheit im Umgang mit Arzneimitteln zu machen. An erster Stelle wurden Verbesserungsvorschläge genannt, die den Bereich der Arbeitszeitorganisation, die Arbeitsanforderungen und das Arbeitsumfeld betreffen. Hierzu zählten, eine Freistellung von anderen Tätigkeiten beim Stellen von Medikamenten im Tag- wie im Nachtdienst, Ruhe beim Arbeiten bzw. ungestörtes Arbeiten, wenn möglich kein Stellen von Arzneimitteln im Nachtdienst. An zweiter Stelle wurde das konsequente Tragen von persönlicher Schutzausrüstung wie etwa Handschuhe oder Schutzkittel aufgeführt. Außerdem bestand der Wunsch nach Schulungen zum richtigen Umgang mit Arzneimitteln und deren Kennzeichnung als möglicher Gefahrenstoff (Tabelle 12).

Tabelle 12: Eigene Vorschläge zur Verbesserung der Arbeitssicherheit im Umgang mit Arzneimitteln (Mehrfachnennungen möglich)

Verbesserungsvorschlag	absolute Häufigkeit
Spezifische Stellzeiten ohne Ablenkung mit Freistellung von anderen Tätigkeiten	18
Tragen von persönlicher Schutz- bzw. Berufskleidung	15
Informationen und Kennzeichnung - Schulungen und Fortbildungen - leicht verständlich - schnell umsetzbar	14
Eigene Arbeitsplätze oder –räume	6
Tabletten nicht ausblistern	5
Kontrolle von bestehenden Regeln	3
Tabletten auflösen und nicht mörsern	3
Mehr Herstellung von AM durch die Apotheke	2
Gewindekanülen, besser zu entlüftende Infusionsbestecke	2
Mehr Personal	2

2.3 Hospitationen durch Frau Dr. Hadtstein

Bereits im Vorfeld des Projektes wurden durch Frau Dr. Hadtstein Hospitationen in verschiedenen Einrichtungen des Gesundheitsdienstes durchgeführt. Ziel war es dabei, sich durch eingehende Beobachtung der Arbeitsabläufe ein erstes Bild über den Umgang der Beschäftigten mit Arzneimitteln zu machen. Die Beobachtungen von Frau Dr. Hadtstein liegen strukturiert dokumentiert vor. Da sie eine wertvolle Ergänzung der bereits erläuterten Studienergebnisse darstellen, werden sie an dieser Stelle nochmals zusammengefasst.

Die von Frau Dr. Hadtstein im Jahre 2010 angefertigten Dokumentationen beziehen sich auf folgende Einrichtungen:

- Fünf Stationen in Altenpflegeheimen,
- zwei ambulante Pflegedienste,
- eine Demenzwohngemeinschaft,
- eine neurologische Intensivstation,
- eine interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation,
- eine viszeralchirurgische Station.

2.3.1 Stationen Altenpflegeheime

Als vorbereitende Tätigkeiten wurde im Wesentlichen das Stellen von Medikamenten beschrieben. Feste Arzneiformen wurden dabei aus Blisterverpackungen in Plastikboxen für den Tagesbedarf der Patienten überführt. Brausetabletten in separaten Bechern aufgelöst und flüssige Arzneiformen unmittelbar vor Verabreichung in kleine Becher dosiert. Für Sondenpatienten mussten feste Arzneiformen wie Tabletten oder Dragees mit Hilfe von Mörsern zerkleinert werden. Abhängig von der Anzahl der zu betreuenden Patienten reichte der Zeitaufwand für Stelltätigkeiten von 30 min bis 6 - 7 h pro Woche. Zum Teil waren für diese Aufgaben spezielle Arbeitsplätze, integriert in ein eigens dafür vorgesehenes Schranksystem vorhanden. Als „expositionskritisch“ wurden u.a. das Zerkleinern fester Arzneiformen (z. B. Teilen oder Mörsern von Tabletten) sowie die Überführung der resultierenden Bruchstücke bzw. Pulver beschrieben. Zum Teil ergaben sich Probleme durch bereits zerbrochene Tabletten in Blistern. Kritisch gesehen wurde zudem die Verabreichung von Sublingualtabletten, die sehr leicht zerfallen oder die Dosierung kleiner

Flüssigkeitsmengen aus vergleichsweise großen Vorratsflaschen ohne Pipetten. Als Expositionsmöglichkeit wurde weiterhin das Wechseln von Windelhosen nach Applikation von Rektalia oder Klistieren beschrieben.

Beim Umgang mit Medikamenten trugen die Beschäftigten normale Berufskleidung, als persönliche Schutzmaßnahme wurde die Verwendung von Schutzhandschuhen „gemäß der Vorschriften“ dokumentiert.

Von den befragten Pflegekräften wurde vereinzelt eine Exposition beim Arzneimittelstellen wahrgenommen. Es wurde über Effekte wie bitterer Geschmack im Mund nach Einatmen, „Missempfindungen“ im Hals- oder Kehlkopfbereich sowie Hautreaktionen (z. B. Jucken der Arme oder Hände) berichtet. Effekte traten u.a. bevorzugt dann auf, wenn viele Tabletten geteilt werden mussten.

2.3.2 Ambulante Pflegedienste

Das Stellen der Medikamente (vorwiegend feste Arzneiformen) in Dosetten erfolgte in der Regel zu Hause bei den Patienten. Alternativ konnten Medikamente z. T. in Apotheken patientenindividuell verblistert bestellt werden. In diesem Fall trat ein Kontakt mit Arzneimitteln nur bei der Verabreichung auf. Ggf. fiel aber hier jedoch noch ein Teilen der Tabletten vor Verabreichung an, was wiederum als expositionskritischer Schritt betrachtet wurde. Als unter Umständen relevant in Bezug auf eine Exposition wurden Tabletten benannt, die bereits in den Dosetten zerfallen oder eine lange Verweildauer der Tabletten in der Hand, wenn Patienten sich weigerten, verordnete Tabletten zu schlucken. Der Zeitaufwand für den Umgang mit Arzneimitten wurde auf eine Zeitspanne von 10 - 15 min pro Patient geschätzt. Die Beschäftigten trugen einheitliche Berufsbekleidung, eine Verwendung von Schutzhandschuhen für Tätigkeiten mit Arzneimitteln wurde als „personenabhängig“ dokumentiert.

2.3.3 Demenzwohngemeinschaft

Beschrieben wurde die ambulante Versorgung einer Demenzwohngemeinschaft (14 Bewohner) mit Stelltätigkeiten im Umfang von ca. 1 h pro Woche und täglicher Verabreichung von Medikamenten. Die Befüllung von Dosetten aus Blistern der Originalverpackung erfolgte in den Zimmern der Bewohner und beinhaltete z. T. das Teilen von Tabletten, was als expositionskritischer Arbeitsschritt angesehen wurde. Nicht benötigte Tablettenteile wurden in Blister „zurückgedrückt“. Probleme konnten sich durch die Weigerung der Patienten ergeben, die angereichten Medikamente einzunehmen. Der Umgang mit Arzneimitteln erfolgte in Straßenkleidung, Schutzhandschuhe wurden „personenabhängig“ verwendet.

2.3.4 Krankenhausstationen (neurologische bzw. pädiatrische Intensivstation und viszeralchirurgische Station)

In den genannten Krankenhausstationen wurde insbesondere der Umgang mit flüssigen Arzneiformen (z. B. Vorbereiten, Anlegen und Wechseln von Infusionen, Vorbereitung und Verabreichung von Injektionen) beobachtet und beschrieben. Bei Anwendung fester Arzneiformen konnte ggf. eine Zerkleinerung mittels Mörsern zur Sondengabe erforderlich sein. Daneben traten – wenn auch in geringerem Umfang - fast alle weiteren Arzneiformen (z. B. Tropfen, Dermatika etc.) auf. In den Intensivstationen wurden zudem Vernebelungen zur Inhalation vorgenommen. Über den zeitlichen Umfang des Kontaktes mit Arzneimitteln lagen auf den Intensivstationen keine Angaben vor. Für die pädiatrische Intensivstation wurde pro Mitarbeiter ein Umgang mit bis zu 90 Infusionen/Injektionen pro Tag angegeben. In der viszeralchirurgischen Station erfolgte das Stellen der Medikamente für den nächsten Tag während der Nachtschicht. Hierfür war etwa 1 h erforderlich. Als kritisch wurde der Umgang mit Arzneimittelkonzentraten und Trockensubstanzen angesehen. Die Verwendung von Druckausgleichssystemen bei der Herstellung von Infusionen erfolgte in den besuchten Stationen nicht generell. Eine gelegentliche Freisetzung von Aerosolen bei entsprechenden Tätigkeiten wurde als expositionskritisch beschrieben. Darüber hinaus wurde eine mögliche Inhalation von Wirkstoffen bei feuchter Verneblung als kritischer Arbeitsschritt identifiziert. Der Kontakt mit Arzneimitteln fand in „normaler Berufskleidung“ mit kurzen Ärmeln statt. In den beiden Intensivstationen erfolgte eine zusätzliche Verwendung von

Einmalhandschuhen nur wenn eine Infektionsgefahr gesehen wurde oder beim Umgang mit Zytostatika. In der chirurgischen Station wurden Handschuhe bei Kontakt mit Arzneimitteln „personenabhängig“ verwendet. In dieser Einrichtung berichtete eine Mitarbeiterin über das Auftreten eines allergischen Exanthems beider Unterarme, das Sie auf einen Kontakt mit dem Antibiotikum Piperacillin zurückführte.

2.4 Zusammenfassung

Nach den vorgestellten Daten bilden Tätigkeiten mit festen oder flüssigen Arzneimittelformen einen Schwerpunkt im Umgang mit Arzneimitteln im Pflegebereich. Bei beiden Tätigkeiten wurde durch die Befragten auf die Möglichkeit einer Freisetzung von Arzneimitteln bzw. deren Inhaltsstoffen hingewiesen. Diese Angaben decken sich im Wesentlichen mit den Beobachtungen von Frau Dr. Hadtstein.

Beim Umgang mit festen Arzneimitteln besteht demnach die Möglichkeit einer Freisetzung beim:

- Ausblistern,
- Öffnen von Kapseln,
- Tabletten teilen,
- Überführen in Dosetten,
- Umgang mit Tablettenfragmenten,
- Mörsern,
- Ggf. Reinigung von Hilfsmitteln wie Teiler, Mörser oder Dosetten,
- Richten und Stellen von Pulvern oder Brausetabletten,
- Entsorgungstätigkeiten.

Beim Umgang mit flüssigen Arzneimitteln besteht die Möglichkeit einer Freisetzung beim:

- Lösen von Injektabilia,
- Aufziehen von Injektabilia aus der Ampulle/Flasche,
- Vorbereiten/Richten von Infusionen und Perfusionen,
- Anhängen und Entfernen von Infusionen und Perfusionen,
- Verabreichen von i.v.-Injektionen,
- Entsorgungstätigkeiten.

Unter Zugrundelegung der von den Studienteilnehmern berichteten Arbeitsschritte bei der Bereitstellung von Arzneimitteln (Vorbereitung, Applikation und Entsorgung)

sind folgende, tätigkeitsbezogene **Kontakte** (= Exposition) mit freigesetzten Arzneimittelwirkstoffen denkbar und/oder möglich:

Ein **oraler Kontakt** mit Substanzspuren nach Verschleppung aufgrund mangelnder Händehygiene nach AM-Kontakt, da 18 % der Befragten sich die Hände nicht nach jedem Arzneimittelkontakt reinigen. Ferner die orale Aufnahme von Substanzspuren mit der Nahrungsaufnahme, wenn 5 % der Studienteilnehmer angeben, keine Händereinigung nach Arzneimittelkontakt vor der Nahrungsaufnahme durchzuführen.

Ein **dermaler Kontakt nach** Verschleppung durch nicht regelmäßig gereinigte Arbeitsplätze zur Arzneimittelbereitstellung. 37 % der Pflegekräfte gaben an, den Arbeitsplatz an dem sie die Arzneimittel bereitgestellt haben, nicht zu reinigen. Wird der nicht gereinigte Arbeitsplatz von weiteren Mitarbeitern verwendet, könnten diese unbeabsichtigten Hautkontakt mit zurückgebliebenen Arzneimittelresten auf der Arbeitsfläche haben, zumal die Haut der Unterarme aufgrund der vorgeschriebenen Berufskleidung (Kasak) nicht bedeckt ist.

Die berichtete Arbeitsplatzgestaltung und -organisation begünstigen den unbeabsichtigten dermalen Arzneimittelkontakt. In 62,5 % der Fälle gab es für die Arzneimittelbereitstellung keinen eigenen Arbeitsraum. Auch wenn es ausgewiesene Arbeitsplätze gibt, die sich überwiegend im Stationsschwesternzimmer befinden, werden diese wiederum in 34 % der Fälle auch für andere Tätigkeiten genutzt. Eine solche Arbeitsplatzgestaltung erklärt möglicherweise die fehlende regelmäßige Desinfektion des Arbeitsplatzes nach der AM-Bereitstellung und begünstigt zugleich die Arzneimittelverschleppung.

Beim Umgang mit Injektabilia kann es durch die Entstehung von Überdrücken zur Freisetzung von Flüssigkeit kommen, die auf die Haut der Pflegekräfte gelangen kann.

Bei der Entsorgung flüssiger oder fester Arzneimittel kann es ebenfalls zum dermalen Kontakt kommen.

Bereits die elementarste Arbeitsschutzmaßnahme, das regelmäßige, korrekte Tragen von Einmalschutzhandschuhen vor und unmittelbar nach Beendigung der Tätigkeit

des Arzneimittelstellens wurde nur von 34 % der Befragten bejaht. 43 % ziehen gelegentlich Handschuhe an, 22 % arbeiten ohne.

Ein **inhalativer Kontakt** entsteht möglicherweise beim Ausblistern (Abrieb), Teilen und Mörsern von Tabletten, eine Tätigkeit die 28,8% der Studienteilnehmer täglich durchführen. Der Umgang mit Pulvern und Brausetabletten könnte ebenfalls zur Bildung inhalierbarer Aerosole führen.

Ein Viertel der Befragten berichtete über körperliche Symptome (= Effekte) nach unbeabsichtigtem Arzneimittekontakt. Am häufigsten wurden hierbei Hautreaktionen im Sinne von Hautrötungen, Hautausschlag oder Hautjucken genannt.

Weiterhin wurde vereinzelt über eine orale Geschmackswahrnehmung, ein Kratzen im Hals oder eine olfaktorische Wahrnehmung berichtet.

Die Risikowahrnehmung für Arzneimittel als Gefahrstoff ist als eher gering einzustufen. Lediglich von 15 % der Studienteilnehmer wurden Arzneimittel als persönlicher Gefahrstoff wahrgenommen. Ca. 80 % der Befragten konnten auf diese Frage ad hoc keine Antwort geben.

Der Informationsstand zum sicheren Umgang mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln erscheint lückenhaft. Mehr als 63 % der Befragten kannten keine Standardbetriebsanweisung zur Bereitstellung von AM an ihrem Arbeitsplatz, 66 % verneinten die Kenntnis über Handlungsanweisungen im Falle einer unbeabsichtigten Arzneimittelexposition.

98 Studienteilnehmer konnten keine Angaben machen, wer Schulungen zum sicheren Umgang mit AM an ihrem Arbeitsplatz durchführt und 102 ließen die Frage unbeantwortet, ob es hierfür vorgeschriebene Intervalle gäbe.

Jenseits des bisher Genannten begünstigen arbeitsorganisatorische Besonderheiten wie z. B. Arbeitsunterbrechungen bei der AM-Bereitstellung die Vernachlässigung des Arbeitsschutzes. Kritische Situationen entstehen insbesondere im Nachtdienst, wenn das Pflegepersonal alleine die Patientenversorgung sicherstellt und daher Ablenkungen ein konzentriertes Arbeiten bei der Arzneimittelbereitstellung erheblich erschweren. Entsprechende Arbeitssituationen werden von den Studienteilnehmern als besonders belastend empfunden.

3 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln

Die Ermittlung der tätigkeitsbezogenen Wirkstofffreisetzung bei der Bereitstellung von Arzneimitteln (Vorbereitung, Applikation und Entsorgung) zeigte, dass orale, dermale und inhalative Kontakte und damit eine Exposition mit freigesetzten Arzneistoffen denkbar und/oder möglich sind. Mit Hilfe von Experimenten wurden für Arzneimitteltätigkeiten Daten zur möglichen Freisetzung von Wirkstoffen in die Arbeitsumgebung von Beschäftigten gewonnen. Da der Umgang mit Arzneimitteln im Pflegebereich ein vielfältiges und wenig standardisiertes Aufgabenfeld darstellt, konnte bei dessen Untersuchung aufgrund der begrenzten Projektlaufzeit nur eine Auswahl an Tätigkeiten berücksichtigt werden. Kriterien für die Auswahl der Tätigkeiten waren einerseits die Durchführungshäufigkeit bzw. Regelmäßigkeit (Tabletten stellen bzw. ausblistern, Infusionen richten/applizieren, flüssige Oralia applikationsfertig vorbereiten) der jeweiligen Tätigkeit im Pflegealltag (siehe Hospitationsbericht; Kapitel 2.2.2.1). Andererseits wurden Handhabungen ausgewählt, bei denen eine (hohe) Freisetzung von Wirkstoffformulierungen (Tabletten mörsern/zerkleinern, Brausetabletten richten, Umgang mit Kapseln zur enteralen Medikamentenverabreichung, Augentropfen öffnen) anhand eigener Erfahrungen/Überlegungen erwartet wurde oder die von den befragten Pflegekräften als Arbeitssituationen mit unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt beschrieben worden waren (z. B. Umgang mit Infusionen; Hospitationsbericht; 2.2.2.6). Auf Basis der gewonnenen Freisetzungsdaten erfolgte die Ableitung erster Empfehlungen zu tätigkeitsbezogenen technischen, organisatorischen und/oder personenbezogenen Arbeitsschutzmaßnahmen.

3.1 Material und Methode

3.1.1 Experimentelle Durchführung

Zur Bestimmung der Freisetzung bei Tätigkeiten mit unterschiedlichen Arzneiformen im pflegerischen Alltag wurden typische Arbeitssituationen, die im Folgenden genauer beschrieben werden, möglichst praxisnah nachgestellt. Durchgeführt wurden die Versuche von Mitarbeitern des Institutes für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Mainz. Hierbei handelte es sich bis auf eine Ausnahme um keine ausgebildeten Pflegekräfte. Allerdings wurden vor Durchführung der Untersuchungen eingehende Gespräche mit Pflegekräften bzw. Pflegeausbildern

geführt, um praxisnahe Informationen bezüglich der typischen Ausführungsweisen der Arbeitsschritte bei den einzelnen nachgestellten Tätigkeiten zu erhalten. Eine mögliche Freisetzung von Arzneimittelbestandteilen in die Arbeitsumgebung wurde anhand von Tracerverbindungen visualisiert und quantifiziert. Verwendung fanden hierbei sowohl Darreichungsformen, denen die Tracerverbindung Fluorescein-Natrium gezielt zugesetzt wurde (Infusionen, Brausetabletten, flüssige Oralia, Kapseln) als auch Fertigarzneimittel, die Fluorescein-Natrium (Augentropfen) oder die ebenfalls als Tracer genutzte Verbindung Naproxen (Tabletten) enthielten. Bei den genutzten Substanzen handelt es sich um fluoreszierende Verbindungen. Diese Eigenschaft ermöglicht neben niedrigen analytischen Nachweisgrenzen eine Visualisierung kontaminierter Bereiche durch Bestrahlung mit UV-Licht einschließlich einer fotographischen Dokumentation. Zur Ermittlung der Freisetzungsmenge wurde nach den einzelnen Tätigkeitsschritten Wischproben der potentiell kontaminierten Oberflächen (z.B. Arbeitsfläche, Gefäße) genommen. Mögliche dermale Belastungen von Beschäftigten wurden mit Hilfe von Wischproben an den für die Tätigkeiten genutzten Handschuhen untersucht. Bei Tätigkeiten mit festen Arzneimitteln, die zu einer inhalativen Exposition durch Staubfreisetzung führen könnten, erfolgte zudem eine Beprobung der Luft im Atembereich des Probanden.

Bei allen betrachteten Tätigkeiten wurde die Wischprobenahme mit Hilfe von unsterilen Kompressen aus Verbandmull mit eingeschlagenen Schnittkanten (ES-Kompressen®) 7,5 x 7,5 cm durchgeführt. Diese wurden zum Nachweis von Fluoresceinkontaminationen mit jeweils 1 ml Phosphatpuffer (pH 8,0; c = 0,01mol/L) befeuchtet. Zur Erfassung von Naproxenkontaminationen wurden die Kompressen mit 1 ml eines Methanol/Wasser-Gemisches (60:40) befeuchtet. Für die Beprobung der betreffenden Oberflächen wurden jeweils drei befeuchtete ES-Kompressen eingesetzt. Abweichend hierzu erfolgte die Aufnahme der Infusionskontaminationen durch jeweils zwei Kompressen, da eigene Voruntersuchungen gezeigt hatten, dass etwaige Verunreinigungen mit zwei Wischvorgängen quantitativ hinreichend erfasst werden können. Der Wischvorgang auf der Arbeitsplatte ist in Abbildung 11 beschrieben. Die Vorgehensweise orientierte sich an der bereits im Rahmen der Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken (MEWIP) zur Erfassung von Zytostatikakontaminationen genutzten Wischmethodik [9]. Als Probenahmeorte dienten für alle Versuche die Edelstahlarbeitsplatte, auf der die komplette

Versuchsreihe durchgeführt wurde (Maße: 65 x 95 cm) und die Schutzhandschuhe aus Nitril (Sempercare® Einmalhandschuhe), die die Probanden während der Versuche getragenen haben. Weitere spezielle Probenahmeorte, die nur für eine Tätigkeit relevant waren, werden in der jeweiligen Versuchsbeschreibung dieser Tätigkeit genauer beschrieben. Abweichend von der oben erwähnten Wischmethodik (MEWIP) wurde nicht nur in einem Teilbereich von 30 x 30 cm gewischt, sondern die gesamte kontaminierte Fläche beprobt. Zur Erfassung von Handschuhkontaminationen wurde mit dem ersten Tuch nur der Bereich der sichtbaren Kontamination beprobt, um eine Verteilung der Substanz zu vermeiden. Mit der zweiten bzw. dritten Kompresse wurde anschließend der Handschuh möglichst vollständig abgewischt. Bei Arbeitsabläufen mit festen Arzneiformen wurde zusätzlich die Staubexposition mittels Probenahmepumpe GilAir™ Plus der Firma Sensidyne ermittelt. Die Probenahme erfolgte stationär in Atemhöhe (Abstand Arbeitsfläche – Probenahmepumpe: 35 cm) bei einem Volumenstrom von 3,5 l/min und einer Sammeldauer von einer Minute (Ausnahme Kapseln: 1,5 min). Dabei wurde ein Filter für die Erfassung von 15 Versuchsdurchführungen verwendet. Als Sammelkopf kam der GSP 3.5 Probenahmekopf für einatembare Stäube (Fa. DEHA) mit einem binderfreien Glasfaserfilter der Firma Macherey-Nagel (MN 85/90 BF Ø:37 mm) zum Einsatz.

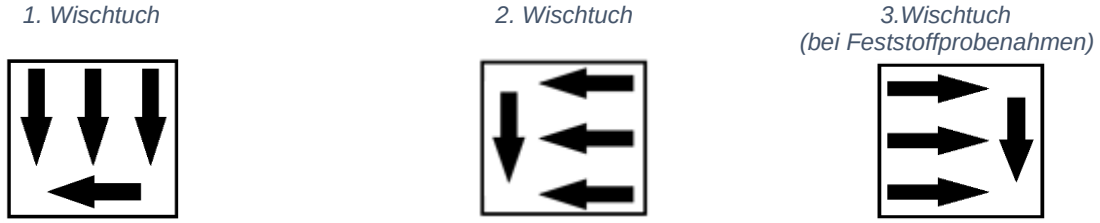


Abbildung 11: Wischvorgang Arbeitsfläche

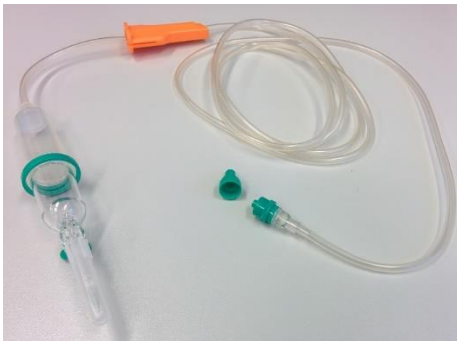
3.1.1.1 Freisetzung von Infusionslösung bei deren Zubereitung, Verabreichung, Entfernung und Entsorgung

Infusionslösung und Infusionssysteme

Bei allen Versuchen wurde eine handelsübliche PE-Infusionsflasche mit 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung (Kochsalzlösung 0,9 % Ecoflac® Plus, Fa. Braun) verwendet. Diese Infusionslösung wurde nachträglich durch Zuspritzen von 4 ml einer wässrigen Fluorescein-Natrium-Stammlösung (c = 2 mg/l) markiert.

Der Versuchsablauf wurde mit den zwei an der Universitätsmedizin Mainz gängigsten Infusionssystemen durchgeführt. Zum einen wurde das sogenannte Intrafix® SafeSet (Fa. Braun, s. Abbildung 12) benutzt, im Weiteren optimiertes Infusionssystem (OIS) genannt, welches u.a. durch eine in der Schutzkappe integrierte flüssigkeitsabweisende Membran, ohne Austreten von Infusionslösung entlüftet werden kann. Zum anderen wurden die gleichen Tätigkeiten mit dem System Intrafix® Primeline (Fa. Braun, s. Abbildung 12) durchgeführt, welches im Folgenden als Standard-Infusionssystem (SIS) bezeichnet wird. Dieses besitzt keine Sicherheitsvorkehrung, sodass beim vollständigen Entlüften zwangsläufig Flüssigkeit austritt.

Auch Fresenius Kabi Deutschland GmbH verwendet bei den Infusionssystemen Infudrop® P, Infudrop® matic P und Infudrop® FX eine flüssigkeitsabweisende Membran in der Schutzkappe, eine sogenannte Flow Stop Kappe [10].



Optimiertes Infusionssystem-
Infusionssystem Intrafix® SafeSet

Fa. B. Braun Melsungen AG

Standard-Infusionssystem-
Infusionssystem Intrafix® Primeline

Fa. B. Braun Melsungen AG

Abbildung 12: Angaben Infusionssysteme

Versuchsablauf

In Abbildung 13 wird der Versuchsablauf schematisch dargestellt. Hierbei werden die verschiedenen Arbeitsschritte in einer Tätigkeitskette mit den dazugehörigen Probenahmeorten chronologisch aufgezeigt.

Bei Verabreichung einer einzelnen Infusion wurden stets die Arbeitsschritte A1 - A4 durchgeführt: Infusionssystem entlüften - Schutzkappe entfernen - Infusion anschließen - Infusion entfernen. Zudem wurden Aspekte der Entsorgung der Infusionslösung (E) untersucht.

Wurde ein Wechsel der Infusionsflasche notwendig ohne das Infusionssystem auszutauschen, fallen die Arbeitsschritte Z1 - Z2 (Infusionssystem aus der Infusionsflasche ziehen und Infusionssystem wieder anschließen) zusätzlich an.

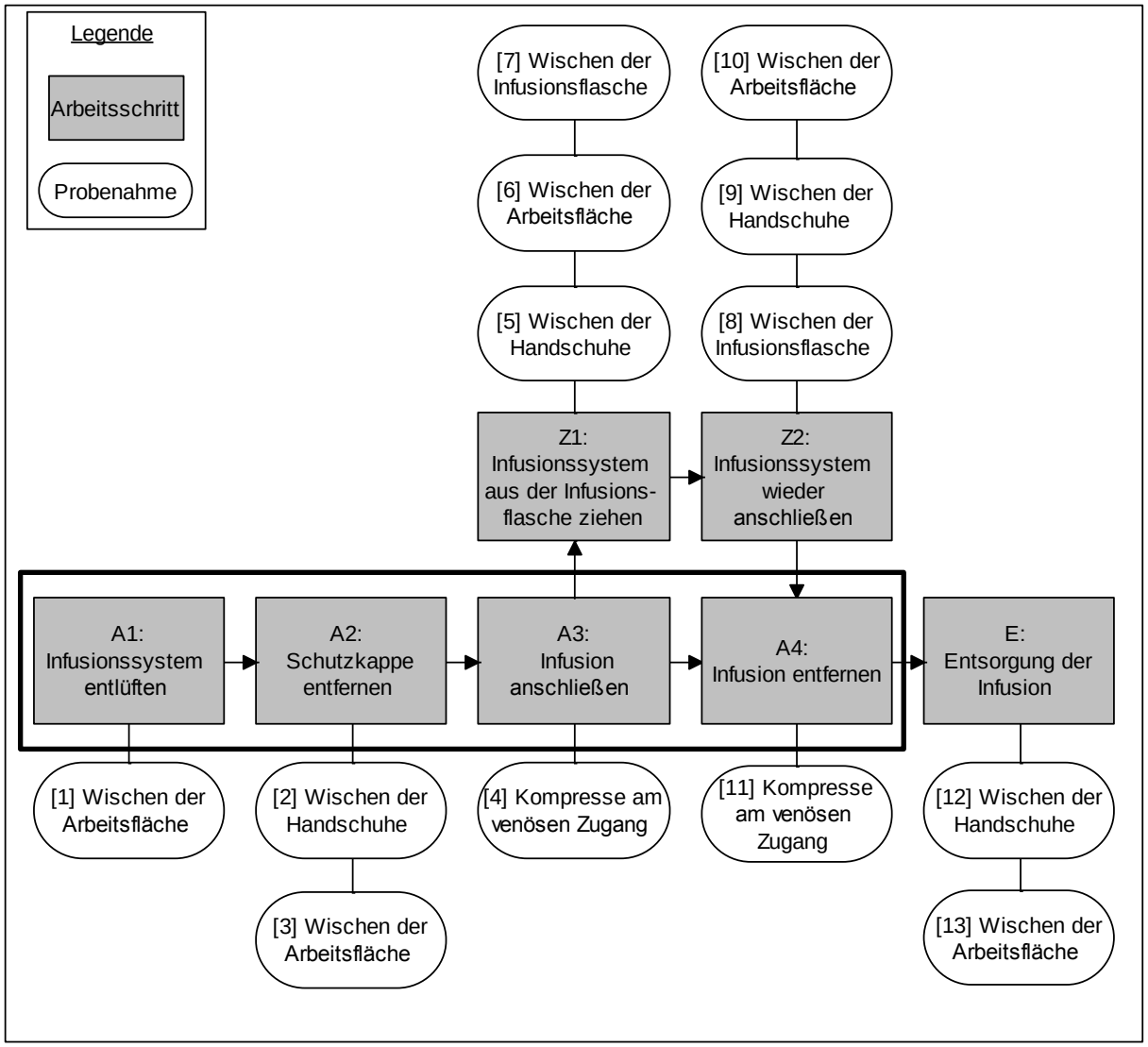


Abbildung 13: Schematischer Versuchsablauf. Die Schritte A1-A4 stellen die Basisarbeitsschritte dar, die Schritte Z1-Z2 sind Zusatzarbeitsschritte. Die grauen Kästchen bezeichnen den Arbeitsschritt, die weißen Ovale benennen den Probenahmeort.

Die Basisarbeitsschritte A1 bis A4 und die Zusatzschritte Z1 und Z2 wurden von drei Probanden mit den beiden genannten Infusionssystemen jeweils 15-fach durchgeführt. Datengrundlage sind somit insgesamt 90 Wiederholungen, davon jeweils 45 mit dem optimierten System (OIS) und 45 mit dem Standardsystem (SIS). Bei jeder Ausführung der Tätigkeitskette (Basisarbeitsschritte und Zusatzschritte) wurden elf unterschiedliche Lokalisationen visuell auf eine mögliche Freisetzung von Infusionslösung untersucht. Aufgrund der Fluoresceinmarkierung der Lösung waren bereits kleinste Kontaminationen gut erfassbar. Durch die Fluoreszenz der Verbindung bei Einstrahlung von UV-Licht wurde die Sichtbarkeit zusätzlich nochmals erhöht. Die Erhebung stützt sich daher auf insgesamt 990 Beobachtungen.

Beim Vorhandensein von Kontaminationen erfolgte zusätzlich eine Quantifizierung der freigesetzten Flüssigkeitsmenge.

In Folgeversuchen wurden die Arbeitsschritte Z1 (Infusionssystem ziehen) und E (Entsorgung der Infusion) hinsichtlich unterschiedlicher Handhabung systemunabhängig noch einmal genauer untersucht. Der Arbeitsschritt Z1 wurde zum einen mit einer leeren und einer vollen Infusionsflasche, zum anderen während des Haltens am Flaschenkorpus bzw. am Flaschenhals betrachtet. Zur Entsorgung einer vollständig geleerten Infusion wurde der Dorn von der Tropfkammer des Infusionssystems abgebrochen, um Infusionsflasche und -system zu trennen. Die genannten Arbeitsschritte wurden durch einen Probanden jeweils 15-fachausgeführt.

Zusätzlich zu den in Abschnitt 3.1.1 aufgezählten Probenahmeorten wurden bei diesen Tätigkeiten teilweise weitere Wischproben von der Infusionsflasche und der Tropfkammer des Infusionssystems genommen. Tropfen, die aus dem Septum der Flasche austraten und somit an dem Infusionssystem herunter laufen konnten, wurden abgewischt. Für die Probenahme bei den Arbeitsschritten A3 und A4 (Infusion anschließen, Infusion entfernen) wurden ES-Kompressen aus Verbandmull (7,5 x 7,5 cm) unter die an ein Injektionskissen mittels Leukosilk® fixierte Venenverweilkanülen gelegt, um die freiwerdende Flüssigkeit aufzunehmen.

3.1.1.2 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Einzeldosen-Augentropfen

Einzeldosen-Augentropfen

Die Versuche wurden mit Fluoreszein SE Thilo® Einzeldosen-Augentropfen (1,7 mg/ml Fluorescein-Natrium, 0,4 ml-Einzeldosenbehältnis) von der Firma Alcon Pharma GmbH durchgeführt.

Versuchsablauf

Ein Einzeldosenbehältnis Fluoreszein SE Thilo® Augentropfen wurde entnommen und geschüttelt. Durch Fingerschnippen wurden die an der Öffnung haftenden Flüssigkeitstropfen weitestgehend entfernt. Die Verschlusskappe wurde abgedreht und Flüssigkeitsrückstände auf den Handschuhen wurden mit den ES-Kompressen abgewischt. Die Verschlusskappe wurde auf der Edelstahlarbeitsplatte abgelegt. Bei Kontamination wurde eine weitere Wischprobe genommen. Der Versuchsablauf wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt, womit sich eine Gesamtzahl von 90 Beobachtungen ergab. Da eine Personenabhängigkeit der tätigkeitsbezogenen Freisetzung nicht zu erwarten war, wurden nur zwei Probanden eingesetzt.

3.1.1.3 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Brausetabletten

Brausetablette

Für die Untersuchung von Kontaminationen, wie sie bei der Auflösung von Brausetabletten auftreten können, wurden Kalium-Brausetabletten (Kalinor®, Desma GmbH, Gesamtgewicht = 8 g) in einer definierte Menge einer wässrigen Fluorescein-Lösung aufgelöst.

Versuchsablauf

Ein Einweg-Trinkbecherwurde mit 200 ml Aqua dest. befüllt und anschließend mit 2 ml Fluorescein-Natrium-Lösung (10 mg/l) versetzt. Der Trinkbecher wurde in die Mitte des abgemessenen Bereiches der Edelstahlarbeitspatte (30 cm x 30 cm) gestellt und eine Kalinor®-Brausetablette wurde der Lösung hinzugegeben. Nach dem vollständigen Auflösen der Tablette wurde der Trinkbecher von dem abgemessenen Areal entfernt und dieses wie in Kapitel 3.1.1 erklärter Weise gewischt. Der Versuch wurde ein zweites Mal wiederholt mit dem Unterschied, dass der Einweg-Trinkbecher nach Zugabe der Tablette mit der rechten Hand des Probanden während des kompletten Auflösevorganges festgehalten und auf der Edelstahlarbeitsplatte abgestellt wurde. Die Wischproben wurden sowohl von dem Nitrilhandschuh als auch von der Arbeitsfläche genommen. Jeder Versuch wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt, womit sich eine Gesamtzahl von 135 Messwerten (90 Wischproben der Arbeitsfläche und Handschuhe und 45 Wischproben der Arbeitsfläche) ergab.

3.1.1.4 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen, flüssigen Oralia

Trägerlösungen

Zur Simulation der Tropf-Versuche wurde eine 10 mg/l-Fluoresceinlösung hergestellt und in eine aponorm®-Tropfflasche (20 ml) der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG überführt (Abbildung 14; Bild 1).

Für die Versuche mit den wirkstoffhaltigen Lösungen wurde eine 1 mg/l-Fluoresceinlösung hergestellt. Um den Umgang mit wirkstoffhaltigen Sirupen zu simulieren, wurde ein fluoresceinhaltiger Sirup (1 ml einer 100 mg/l-Fluoresceinlösung in 99 ml Sirupus Simplex DAB) hergestellt. Je 30 ml der Lösung und des Sirups wurden in eine aponorm® Medizin-Flasche (50 ml; DIN 168-GL 28) der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG überführt.

Die Freisetzungsversuche mit einem Antibiotika-Trockensaft wurden mit PANORAL Forte Trockensaft 250 mg/5 ml der Firma Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH durchgeführt. Zur Markierung des Trockensaftes wurde 1 g des Pulvers aus dem Fertigarzneimittel entnommen und mit 1 g Fluorescein-Natrium ergänzt. Anschließend wurde das Gemisch durch mehrminütiges Schütteln homogenisiert.

Versuchsablauf

Tropfen

Untersucht wurde ein handelsüblicher Senkrechttropfer. Die Tropfflasche wurde mit der Fluoresceinlösung (10 mg/l) befüllt und die Tropfmontur aufgedreht. Die Tropfflasche wurde senkrecht gehalten und es wurden jeweils 20 Tropfen in einen Medizinbecher getropft. Wenn nötig, wurde zum Antropfen leicht auf den Flaschenboden geklopft.

Derselbe Versuchsablauf wurde erneut simuliert, mit dem Unterschied, dass die Flasche zum Antropfen geschüttelt wurde. Diese Vorgehensweise sollte so korrekterweise in der Praxis nicht durchgeführt werden [11], findet aber dennoch laut eigener Befragung Anwendung. Beide Varianten des Versuchsablaufes wurden jeweils 45-mal durchgeführt. Anschließend wurden Wischproben von der Arbeitsfläche und den Handschuhen genommen.

Des Weiteren wurde der Wechsel von der Topfmontur zu einem Universaltropfer simuliert. Mit einen Universaltropfer kann die Tropfflüssigkeit über eine Kolbendosierpipette entnommen werden (Universaltropfer mit Kolbendosierpipette der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG; Abbildung 14, Bild 4 und 5). Die Tropfmontur tauchte in die Tropfflüssigkeit ein. Das Herausnehmen der Tropfflasche aus dem Arzneimittelschrank wurde in ihrer Ausführung/Bewegung nachgestellt. Anschließend wurde die Tropfmontur mit einer Hand entfernt und auf der Arbeitsfläche abgelegt. Der Versuchsablauf wurde 45-mal durchgeführt. Wischproben der Arbeitsfläche und der Handschuhe wurden genommen.

Die Entnahme der Tropfflüssigkeit über einen Universaltropfer mittels Kolbendosierpipette wurde ebenfalls nachgestellt. Die Kolbendosierpipette wurde auf den Universaltropfer aufgesetzt, die Tropfflasche wurde kopfüber senkrecht gehalten und 1 ml Flüssigkeit (entspricht ca. 20 Tropfen) wurden entnommen. Da sich die Handhabung als problematisch erwies, wurde die Schraubkappe GL 18 der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG (Abbildung 14; Bild 6) zusätzlich getestet. Die Freisetzungen im Umgang mit den beiden technischen Hilfsmitteln wurden optisch beurteilt.

Lösungen/Sirupe

Die handelsübliche Medizinflasche wurde mit 30 ml der Fluoresceinlösung (1 mg/l) bzw. des fluoresceinhaltigen Sirups (1 mg/l) befüllt. Anschließend wurden 10 ml (entspricht bei dieser Darreichungsform einer üblichen Einmaldosis; z.B. Pipamperon-Saft 20 mg/5 ml neuraxpharm) in einen Medizinbecher gegossen. Zwei verschiedene Handhabungsweisen wurden hierbei untersucht. Einerseits wurde die Medizinflasche beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt, andererseits wurde die Medizinflasche nicht aufgesetzt und schwebte beim Ausgießen frei über dem Medizinbecher. Von der Flüssigkeit, die an der Flasche herunter lief oder sich im Gewinde sammelte, wurde eine Wischprobe genommen. Wurde die Arbeitsfläche zusätzlich sichtbar kontaminiert, wurde diese ebenfalls beprobt. Sowohl 45 Medizinflaschen befüllt mit Fluoresceinlösung als auch 45 Medizinflaschen befüllt mit fluoresceinhaltigem Sirup wurden einzeln nach jedem Ausgießen beprobt. Zusätzlich erfolgten Probenahmen, nachdem das Ausgießen der Flüssigkeiten fünfzehnmal in

Folge stattfand. Hierbei wurden Medizinflasche, Handschuhe und Arbeitsfläche beprobt.

Zur Simulation der Versuche mit der Dispensette (Dispensette® III der Firma BRAND GmbH + Co KG; Abbildung 14, Bild 7) wurde eine handelsübliche Medizin-Flasche (300 ml) mit 50 ml des fluoresceinhaltigen Sirups (1 mg/l) befüllt. 10 ml des Sirups wurden in ein Medizinbecher dosiert und etwaige Kontamination auf der Arbeitsfläche wurden beprobt. Anschließend wurde die Dispensette von der Flasche abgeschraubt und in eine andere Flasche überführt. Diese Überführung fand über der Arbeitsfläche (Probenahmeort) statt und stellt einen Flaschenwechsel bzw. ein Entfernen der Dispensette zu Reinigungszwecken nach.

Um die Versuche mit dem Oral Dispenser Press-in Set der Firma Wiegand AG (Abbildung 14; Bild 3) nachzustellen, wurde eine 300 ml-Medizinflasche mit dem fluoresceinhaltigen Sirup befüllt (1 mg/l) und der Kunststoffadapter auf die Medizinflasche aufgesetzt. Anschließend wurden 5 ml des Sirups mit einer Oralspritze (5 ml; Fa. Comar; zusammen mit dem Kunststoffadapter geliefert) entnommen und in einen Medizinbecher gespritzt. Bei sichtbaren Kontaminationen wurde der Press-in-Adapter, die Arbeitsfläche oder die Handschuhe beprobt. Hierbei wurden verschiedene Handhabungsweisen unterschieden. Zum einen wurden die 5 ml Sirup mit der Oralspritze aufgezogen, anschließend etwas Luft nachgezogen und vom Kunststoffadapter getrennt. Zum anderen wurde der Sirup aufgezogen und die Oralspritze wurde direkt vom Adapter getrennt, ohne Luft nachzuziehen. Dieses „Oralspritze vom Adapter trennen“ unterteilte sich noch einmal in Spritze von dem Press-in-Einsatz abdrehen bzw. abziehen. Die beschriebenen vier Handhabungsweisen wurden von zwei Probanden jeweils 22-mal durchgeführt.

Antibiotika-Trockensaft

Der fluoresceinmarkierte Trockensaft wurde nach Gebrauchsinformation des Herstellers [12] vor dem Öffnen der Flasche aufgeschüttelt. Ein Proband klopfte die Flasche vor dem Öffnen zusätzlich noch auf den Tisch um eventuell im Deckel festhängendes Pulver zu lösen. Anschließend wurde die Flasche geöffnet und der Deckel auf der Arbeitsplatte abgelegt. Mit Hilfe eines Becherglases wurde die Flasche mit Leitungswasser bis zum Markierungspfeil auf dem Flaschenetikett

aufgefüllt. Die Flasche wurde wieder verschlossen und erneut geschüttelt. Noch einmal wurde mit Wasser bis zu Markierungspfeil ergänzt. Der Versuchsablauf wurde von drei Probanden jeweils 15-mal, also insgesamt 45-mal durchgeführt. Wischproben von der Arbeitsfläche, den Schutzhandschuhen sowie der Flasche wurden genommen. Zusätzlich wurde jeweils eine Luftprobe nach den 15 Durchführungen eines Probanden genommen.

Bild 1

aponorm®-Tropfflasche (20 ml) mit aponorm® Senkrechttropfer I GL 18 (für Gewinde nach DIN168-GL 18)

Fa. WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 2

Oral Dispenser Universal Set

Fa. Wiegand AG

Bild 3

Oral Dispenser Press-In (links)
Oral Dispenser Star Set (rechts)

Fa. Wiegand AG

Bild 4

Universaltropfer (für Gewinde nach DIN168-GL 18) mit Kolbendosierpipette GL18 (1 ml/ Teilung 0,05 ml)

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 5

Universaltropfer (links) & aponorm® Senkrechttropfer I GL 18 (rechts)

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 6

Schraubkappe GL 18 mit wiederverschließbarer Kappe (für Gewinde nach DIN168-GL 18) und Kolbendosierpipette GL 18

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 7

Flaschenaufsatz-Dispenser Dispensette® III Digital Easy Calibration, 1-10 ml, mit Safety Prime Entlüftungsventil

Fa. BRAND GmbH + Co KG

Abbildung 14: Hilfsmittel für den Umgang mit flüssigen Oralia

3.1.1.5 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Kapseln

Fluoresceinhaltige Kapseln

Die Versuche wurden mit selbst hergestellten fluoresceinhaltigen Kapseln durchgeführt. Der Kapselinhalt betrug 650 mg (Kapselgröße 00) mit einem Wirkstoffgehalt von 25 mg (±3 mg) Fluorescein-Natrium. Als Kapselfüllstoff wurde ein Mannitol/Aerosil®-Gemisch (99,5/0,5) verwendet.

Versuchsablauf

Ziel der Untersuchungen war es, eine mögliche Exposition von Beschäftigten durch wirkstoffhaltige Stäube und/oder den Flüssigkeiten bei Verabreichung des Kapselinhaltes über eine Magensonde mit Hilfe einer Oralspritze zu erfassen. Hierbei wurden zwei verschiedene Vorgehensweisen untersucht. Zum einen wurde der pulvrige Kapselinhalt direkt in eine 20 ml-Oralspritze (Exadoral® B. Braun Melsungen AG; Abbildung 15, Bild 1) überführt und anschließend durch Aufziehen von Wasser gelöst bzw. suspendiert. Zum anderen wurde der Kapselinhalt erst in einen Mörser (Tablettenmörser Rehaforum® Rehaforum Medical GmbH; Abbildung 15, Bild 2) gegeben, mit Aqua dest. gelöst bzw. suspendiert und dann in eine Oralspritze aufgezogen. In Abbildung 16 wird der Versuchsablauf schematisch dargestellt. Hierbei werden die verschiedenen Arbeitsschritte in einer Tätigkeitskette mit den dazugehörigen Probenahmeorten chronologisch aufgezeigt. Jeder Arbeitsschritt wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt, womit sich eine Gesamtzahl von 270 Beobachtungen ergab.

Bild 1

Exadoral® Orale Einmalspritze mit Spezialverschlusskappe

Fa. B. Braun Melsungen AG

Innendurchmesser: 2,1 cm

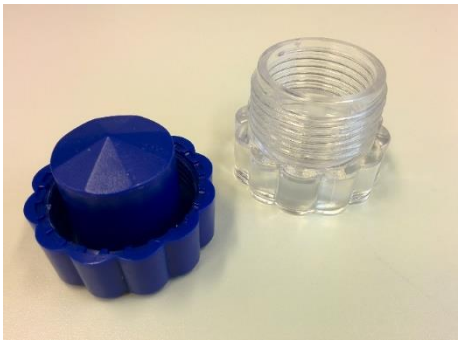


Bild 2

Tablettenmörser Rehaforum® (geschlossen)

Fa. Rehaforum Medical GmbH

Innendurchmesser: 3,4 cm

Abbildung 15: Hilfsmittel für den Umgang mit Kapseln

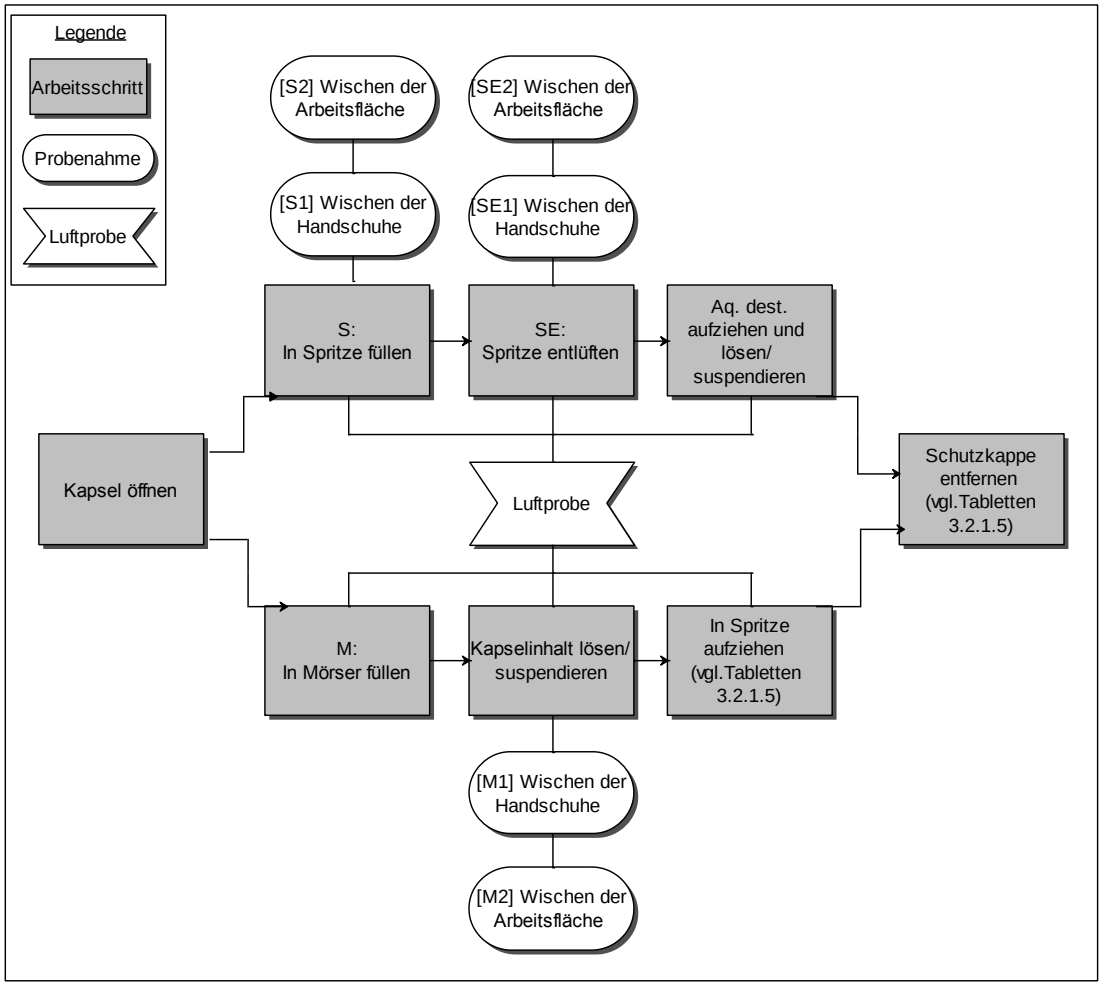


Abbildung 16: Schematischer Versuchsablauf. Die grauen Kästchen bezeichnen den Arbeitsschritt, die weißen Ovale benennen den Probenahmeort.

3.1.1.6 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Tabletten

Naproxen-Tabletten

Die Versuche wurden mit Naproxen-Tabletten (750 mg, $m_{Naproxen}$: 500 mg, oblong) der Firma Hexal durchgeführt.

Versuchsablauf

In Abbildung 18 wird der Versuchsablauf schematisch dargestellt. Mögliche Kontaminationen der Hände, der Arbeitsfläche sowie der Raumluft wurde für die drei Tätigkeiten „Tabletten ausblistern“, „Tabletten teilen “bzw. „Tabletten mörsern“ ermittelt. Die Tätigkeit des Tabletten Teilens wurde sowohl mit einem Tablettenteiler (Exakt® MEDA Pharma GmbH & Co.KG; Abbildung 17, Bild 1) als auch mit der Hand durchgeführt. Die Betrachtung des Tabletten Mörserns gliederte sich in die Handhabungsweisen offenes Mörsern (Porzellanmörser mit Pistill; Abbildung 17, Bild 2) und geschlossenes Mörsern (Tablettenmörser Rehaforum® Rehaforum Medical GmbH; Abbildung 17, Bild 3). Im Anschluss an das Tabletten Mörsern wurde eine mögliche Wirkstofffreisetzung bzw. Expositionsmöglichkeit bei der Überführung in eine Oralspritze (Exadoral® B. Braun Melsungen AG; Abbildung 17, Bild 4) und bei der Reinigung des Mörsers betrachtet. Jeder Arbeitsschritt wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt. Die genaue Vorgehensweise wird im Folgenden erläutert:

- **Tabletten ausblistern:** Die Tablette wurde mit beiden Daumen aus einer einzelnen abgetrennten Kammer des 10er-Blisters herausgedrückt und mit einer Hand (Zeigefinger und Daumen) zur Seite gelegt.
- **Tabletten teilen**

  Hand: Die Tablette wurde mit einer Hand aus einer Dosette entnommen und durch Drücken der beiden Zeigefinger auf den äußeren Tablettenrand geteilt. Die Hälften wurden mit beiden Händen zur Seite gelegt.

  Tablettenteiler: Die Tablette wurde mit einer Hand aus einer Dosette entnommen und in die aufeinander zulaufenden Haltestege des Geräts eingelegt, das Oberteil wurde heruntergeklappt. Die Tablettenhälften wurden mit beiden Händen (jeweils mit Daumen und Zeigefinger) zur Seite gelegt. Anschließend wurde in 15 Fällen der Tablettenteiler in ein Becherglas gelegt und mit 90 ml eines Methanol/Wasser-Gemisches (60/40) extrahiert, um so etwaige Tablettenrückstände im Teiler zu quantifizieren.

- **Tabletten mörsern**

  geschlossen: Die Tablette wurde mit einer Hand aus einer Dosette entnommen und in den Mörser gelegt. Der Mörser wurde zugedreht (Kontakt von Zeigefinger und Daumen mit Mörser vermeiden), wieder geöffnet und der Deckel wurde abgelegt.

  10 ml Aqua dest. wurden in den Mörser gegeben, mit einer Oralspritze gerührt und aufgezogen. Der Vorgang wurde mit weiteren 10 ml Aqua dest. wiederholt. Anschließend wurde in 15 Fällen zusätzlich eine Wischprobe vom Zylinder der Spritze (nicht vom Konus) genommen.

  offen: Die Tablette wurde mit einer Hand entnommen, in den Mörser gelegt und mit dem Pistill zermörsert (Kontakt von Zeigefinger und Daumen mit dem Pistill vermieden). 10 ml Aqua dest. wurden in den Mörser geben und mit dem Pistill umgerührt. Das Pistill wurde auf der Arbeitsfläche abgelegt, die Lösung/Suspension wurde mit einer Oralspritze aufgezogen, weitere 10 ml Aqua dest. wurden in den Mörser gegeben und erneut aufgezogen. Die Spritze wurde mit der Schutzkappe verschlossen und zur Suspendierung kurz geschüttelt. Anschließend wurde die Schutzkappe wieder entfernt. Zur Simulation der Reinigung der Gerätschaften wurde ein Zellstofftuch doppelt gefaltet und mit 1 ml Wasser benetzt. Hiermit wurden Mörser und Pistill abgewischt.

In einem Folgeversuch wurde der WIEGAND® PillCrusher Professional (Abbildung 17; Bild 5) als alternative Methode, eine Tablette zu pulverisieren, getestet. Hierzu wurde eine Tablette mit einer Hand entnommen und in einen PillCrusher Pouch (Beutel) überführt. Der Beutel wurde am offenen Ende umgeklappt, in den Pressbereich gehalten und auf und ab bewegt, während die Tablette durch mehrfaches und nur leichtes Drücken des Hebels zerkleinert wurde. Anschließend wurde das Pulver in einen geschlossenen Mörser überführt. Der gesamte Vorgang wurde 15-mal wiederholt wobei jedes Mal Wischproben von der Arbeitsfläche und den Handschuhen sowie eine Luftprobe genommen wurden.

Bild 1
Tablettenteiler Exakt®
Fa. MEDA Pharma GmbH & Co.KG

Bild 2
Porzellanmörser mit Pistill (offen)
Fa. Rosenthal ATW Germany
Innendurchmesser: 9,5 cm

Bild 3
Tablettenmörser Rehaforum® (geschlossen)
Fa. Rehaforum Medical GmbH
Innendurchmesser: 3,4 cm

Bild 4
Exadoral® Orale Einmalspritze mit Spezialverschlusskappe
Fa. B. Braun Melsungen AG
Innendurchmesser: 2,1 cm

Bild 5
PillCrusher® Professional
Fa. Wiegand AG

Abbildung 17: Hilfsmittel für den Umgang mit Tabletten

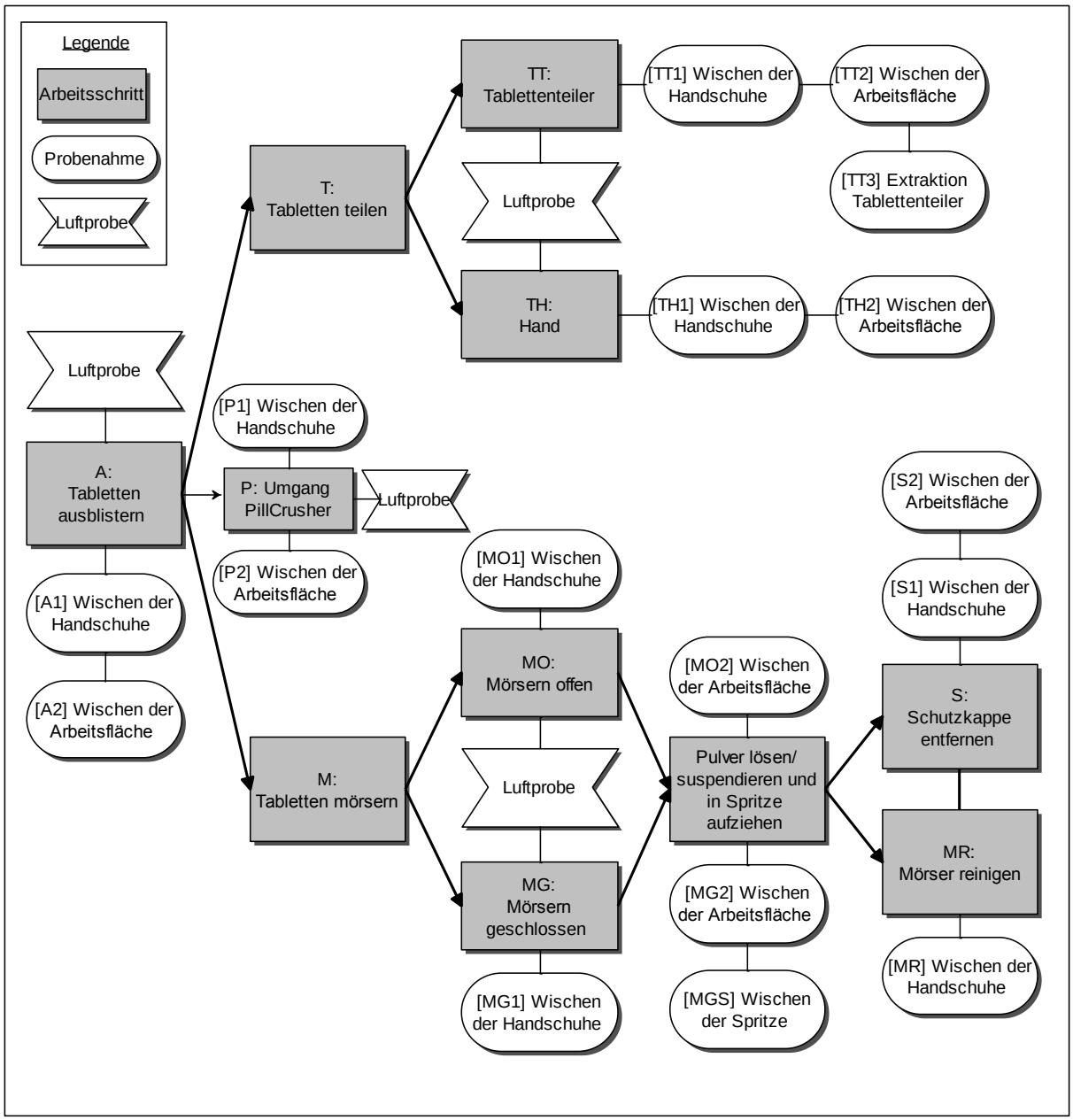


Abbildung 18: Schematischer Versuchsablauf. Die grauen Kästchen bezeichnen den Arbeitsschritt, die weißen Ovale benennen den Probenahmeort. Bei den Arbeitsschritten Tabletten ausblistern, teilen und mörsern sowie dem Umgang mit dem PillCrusher (Folgeversuch) wurden zusätzlich Luftproben genommen.

3.1.2 Analytik

Die ES-Kompressen der Wischproben wurden in einem Braunglasfläschchen mit Schraubverschluss mit 50 ml Phosphatpuffer (pH 8,0; Fluorescein-Analytik) bzw. mit 50 ml Methanol/Wasser-Gemisch (60/40; Naproxen-Analytik) versetzt und anschließend 20 Minuten auf einer Schüttelplatte extrahiert. Der Probenfilter der Luftproben wurde jeweils nach fünfzehn Einzelversuchen gewechselt und in 10 ml Methanol/Wasser-Gemisch extrahiert. In Vorversuchen wurde für die durchgeführten Extraktionen eine Wiederfindungsrate (Extraktionsausbeute) von 92 % ermittelt,

wodurch eine Korrektur der Messwerte diesbezüglich unterblieb. Die Präzision betrug 10 %.

Jeweils 1 ml der Extrakte wurde in ein Messvial überführt und mittels HPLC/FLD-Messung quantifiziert.

Die chromatographischen Analysen erfolgten mit Hilfe einer HPLC-Anlage mit Fluoreszenzdetektor (Agilent HPLC 1100) und einer Trennsäule der Firma Phenomenex (Synergi 4 µm Max-RP 80A 150 x 4,6 mm). Es wurde unter isokratischen Bedingungen mit einem Fluss von 1 ml/min gearbeitet.

Die Kalibrierung erfolgte für Fluorescein mit wässrigen Standardsund war in drei Kalibrationsbereiche aufgeteilt die zusammen einen Bereich von 0,005 – 30 µg/l abdeckten. Für Naproxen erfolgte die Kalibrierung mit Standards aus einem Methanol/Wasser-Gemisch (60:40) in einem Konzentrationsbereich von 0,1 – 25 µg/l. Weitere Details zu den eingesetzten chromatographischen Verfahren sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Messparameter der Fluorescein- und Naproxen-Analytik

Messparameter	Fluorescein-Natrium	Naproxen
Eluent	55 % Phosphatpuffer (pH 8,0; c = 0,01mol/l) 45 % Methanol	40 % Essigsäure (pH 3,0; c = 0,035mol/l) 60 % Acetonitril
Injektionsvolumen	50 µl	50 µl
Detektion	$\lambda_{Excitation}$= 490 nm $\lambda_{Emission}$= 515 nm	$\lambda_{Excitation}$= 239 nm $\lambda_{Emission}$= 351 nm
Konzentrationsbereich der Kalibrierung	0,005 - 0,5 µg/l	0,1 – 25 µg/l
Nachweisgrenze	0,02 ng	10 ng

Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³.

3.1.3 Auswertung und Statistik

Bei bekannter Tracerkonzentration in der Infusionslösung, den Einzeldosen-Augentropfen, der Brausetablettenlösung sowie in den flüssigen Oralia wurden die absoluten Freisetzungsvolumina aus den erhaltenen Konzentrationsdaten der extrahierten Probenträger berechnet. Die absoluten Freisetzungsmengen

(Gesamtformulierung bestehend aus Wirkstoff und Hilfsstoffen) für Tätigkeiten mit festen Arzneiformen wurden aus den erhaltenen Konzentrationsdaten der Wischproben sowie der Luftproben unter Berücksichtigung der eingesetzten Volumina an Extraktionslösemittel berechnet.

Es folgte eine deskriptive Analyse der Daten zu den einzelnen Arbeitsschritten bzw. auch zu praxisrelevanten Kombinationen aus einzelnen Arbeitsschritten (Tätigkeitskette). Hierbei wurden sowohl der Einfluss der Handhabung des Medizinproduktes (Infusionssystem, mit/ohne Halten des Bechers, Spritze/Mörser, offen/geschlossener Mörser) als auch mögliche probandenbezogene Einflüsse mittels nicht-parametrischer Testverfahren betrachtet (Mann-Whitney-Test, Kruskal-Wallis-Test). Das zugrunde gelegte Signifikanzniveau beträgt 5 %. Die statistischen Auswertungen der Daten erfolgten mit Microsoft Excel 2013 und IBM SPSS Statistics 22.

Um verschiedene Tätigkeiten bzw. Handhabungsweisen im Hinblick auf eine Freisetzung von Wirkstoff vergleichen zu können, wurde für jede der untersuchten Arzneiformen eine prozentuale Wirkstofffreisetzung errechnet. Hierzu wurden für jede Arzneiform jeweils die 95. Perzentilen der Austrittsvolumina bzw. -mengen berechnet und diese auf das vorhandene Ausgangsvolumen bzw. die vorhandene Ausgangsmenge an Wirkstoff bezogen.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Infusionen

Die im Umgang mit Infusionen gemessenen Freisetzungsvolumina sind in Tabelle 14 für das Standard-Infusionssystem und in Tabelle 15 für das optimierte Infusionssystem dargestellt. In beiden Tabellen sind probandenbezogen der Median, das 1. - 3. Quartil sowie das maximal gemessene Austrittsvolumen für jeden einzelnen Arbeitsschritt aufgeführt. Zusätzlich sind die Messwerte der Basisarbeitsschritte (A1 - A4) - sowie zur besseren Übersicht der systembedingten Unterschiede - die Arbeitsschritte A2 - A3 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 14: Standard-Infusionssystem. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil (Q1-Q3) und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] im interindividuellen Vergleich sowie für die Gesamtheit aller Probanden (P1bis P3) bei Nutzung des Standard-Infusionssystems.

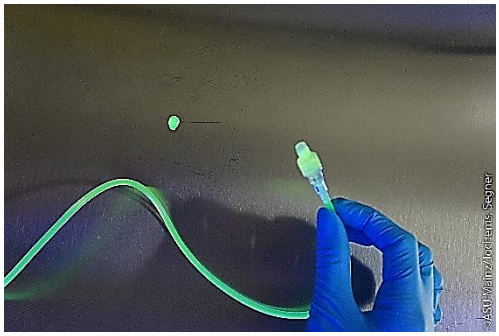
		P1			P2			P3			Gesamt		
Arbeits-schritt	**Ort der Probenahme[1]**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**
A1	[1]	68	58 - 87	140	21	12 - 69	128	62	25 - 109	173	61	25 - 94	173
A2	[2]	10	0,8 - 26	44	16	3 - 30	60	8	0,7 - 26	550	10	1 - 28	550
	[3]	19	10 - 29	63	11	7 - 20	30	64	38 - 79	192	22	10 - 40	192
A3	[4]	157	91 - 176	196	69	39 - 94	193	69	50 - 106	211	86	58 - 170	211
Z1	[5]	0	0 - 0	17	0	0 - 0	53	0	0 - 0	61	0	0 - 0	61
	[6]	27	0 - 53	95	82	44 - 106	134	28	9 - 89	339	37	6 - 84	339
	[7]	0	0 - 7	37	0	0 - 0	12	0	0 - 0	128	0	0 - 0	128
Z2	[8]	0	0 - 5	45	0	0 - 11	34	16	4 - 35	78	2	0 - 14	78
	[9]	0	0 - 0	68	0	0 - 0	0	0	0 - 11	164	0	0 - 0	164
	[10]	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0
A4	[11]	0	0 - 0	34	0	0 - 0	2	9	5 - 16	266	0	0 - 8	266
A1-A4	[1]-[4] + [11]	253	236 - 286	320	131	114 - 198	319	240	175 - 357	750	227	146 - 285	750
A2-A3	[2]-[4]	193	144 – 202	230	98	81 – 117	213	139	114 –255	636	137	120 – 205	636

[1] Die Zuordnungen der Zahlen zu den Probenahmeorten befinden sich in Abbildung 13

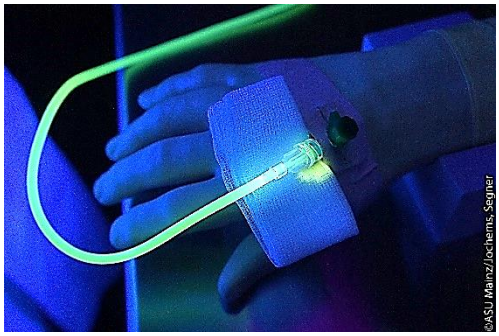
Tabelle 15: Optimiertes Infusionssystem. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil (Q1-Q3) und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] im interindividuellen Vergleich sowie für die Gesamtheit aller Probanden (P1 bis P3) bei Nutzung des optimierten Infusionssystems.

		P1			P2			P3			Gesamt		
Arbeits-schritt	**Ort der Probenahme[1]**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**
A1	[1]	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0
A2	[2]	5	1 - 9	29	3	1 - 6	52	0	0 - 0	79	1	0 - 6	79
	[3]	8	2 - 20	38	3	1 - 9	38	15	11 - 45	222	9	2 - 20	222
A3	[4]	0	0 - 1	5	2	0 - 6	15	7	0 - 30	105	1	0 - 7	105
Z1	[5]	2	0 - 13	54	0	0 - 4	38	0	0 - 0	101	0	0 - 7	101
	[6]	49	9 - 66	167	162	85 - 238	396	14	6 - 41	146	56	9 - 106	396
	[7]	0	0 - 7	23	2	0 - 5	40	0	0 - 0	5	0	0 - 3	40
Z2	[8]	0	0 - 0	29	0	0 - 0	38	47	26 - 116	194	0	0 - 29	194
	[9]	0	0 - 8	59	0	0 -1	53	0	0 - 18	68	0	0 - 4	68
	[10]	0	0 - 0	42	0	0 - 0	56	0	0 - 0	0	0	0 - 0	56
A4	[11]	0	0 - 0	5	0	0 - 2	9	12	10 - 21	104	0	0 - 10	104
A1-A4	[1]-[4] + [11]	24	9 - 30	43	15	4 - 30	52	33	27 - 164	383	26	15 - 34	383
A2-A3	[2]-[4]	24	9 – 27	43	10	4 – 30	52	23	14 – 115	279	19	7 – 34	279

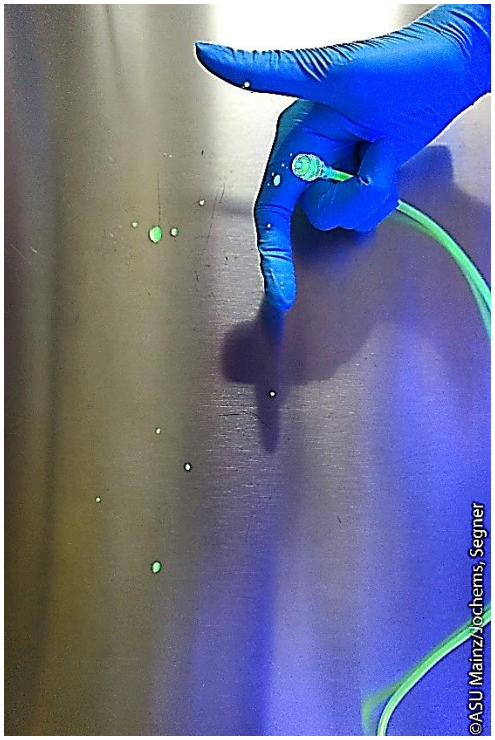
[1] Die Zuordnungen der Zahlen zu den Probenahmeorten befinden sich in Abbildung 13



Entlüften des Infusionssystems (A1)



Anschließen der Infusion (A3)



Schutzkappe vom Infusionssystem entfernen (A2)

Abbildung 19: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung bei Durchführung der Basisarbeitsschritte A1 - A3.

Die freigesetzten Volumina (in µl) bei ausgewählten Arbeitsschritten sind in den Abbildung 20 - Abbildung 21 als Boxplots dargestellt. Dabei werden in den Grafiken die Messwerte der einzelnen Probanden je nach Infusionssystem aufgezeigt. Hierzu wurden die probandenbezogenen Messwerte der beiden Infusionssysteme jeweils gepoolt miteinander verglichen und interindividuelle Abweichungen stratifiziert nach Infusionssystem untersucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Basisarbeitsschritten A1 - A4 bezüglich der Auswahl des Infusionssystems ($p < 0{,}001$; Mann-Whitney-Test). Die Mediane der Proben des Standardsystems (131 - 253 µl) sind für alle Probanden höher als die der Proben des optimierten Systems (15 - 33 µl). Die Messwerte des SIS weisen zusätzlich die größere Streuung der beiden Infusionssysteme auf. Aus der Grafik geht ebenfalls hervor, dass der dritte Proband bei beiden Infusionssystemen die größte Spannweite der Austrittsvolumina aufwies (Abbildung 20). Eine Freisetzung von Infusionsflüssigkeit war zumeist auch optisch erkennbar, wie aus Abbildung 19 ersichtlich wird.

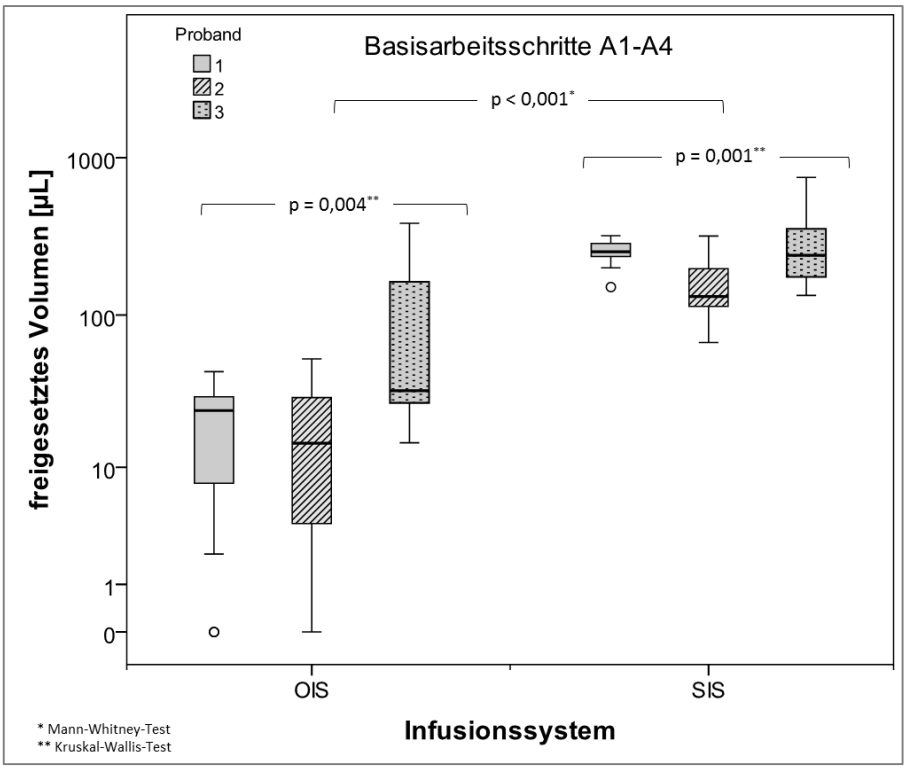


Abbildung 20: Freigesetztes Volumen der Basisarbeitsschritte A1-A4 (Infusionssystem entlüften, Schutzkappe entfernen, Infusion anschließen, Infusion entfernen) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

Auch ohne Betrachtung des ersten Arbeitsschrittes, bei dem es mit dem OIS systembedingt zu keinem Flüssigkeitsaustritt kommen kann, kam es bei den zusammengefassten Arbeitsschritten A2 - A3 unter Verwendung des Standard-Infusionssystems (Q2 = 98 - 193 µl) zu signifikant größeren Austrittsmengen ($p < 0{,}001$) als bei Nutzung des optimierten Infusionssystems (Q2 = 10 - 24 µl) (Abbildung 21).

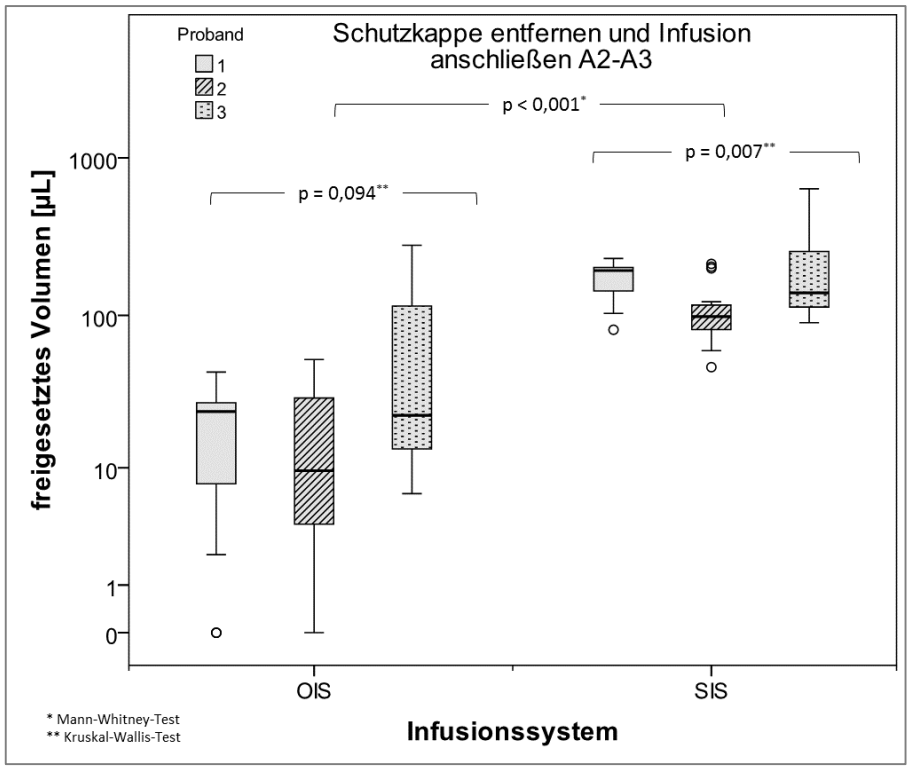


Abbildung 21: Freigesetztes Volumen der Arbeitsschritte A2-A3 (Schutzkappe entfernen und anschließen) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

Bei dem Arbeitsschritt A2 (Schutzkappe entfernen) waren sowohl die Freisetzungsvolumina an den Handschuhen als auch auf der Arbeitsfläche mit dem SIS ($Q2_{Handschuh}$ = 8 - 16 µl; $Q2_{Arbeitsfläche}$ = 11 - 64 µl) höher als mit dem OIS ($Q2_{Handschuh}$ = 0 - 5 µl; $Q2_{Arbeitsfläche}$ = 3 - 15 µl). Zudem weisen die Handschuh-Wischproben des Standard-Infusionssystems eine größere Spannweite der Messwerte auf. Es war ferner erkennbar, dass es bei Proband 3 unter Verwendung des OIS nur in einem Fall zu einer Freisetzung (79 µl; Abbildung 22 und Abbildung 23) kam.

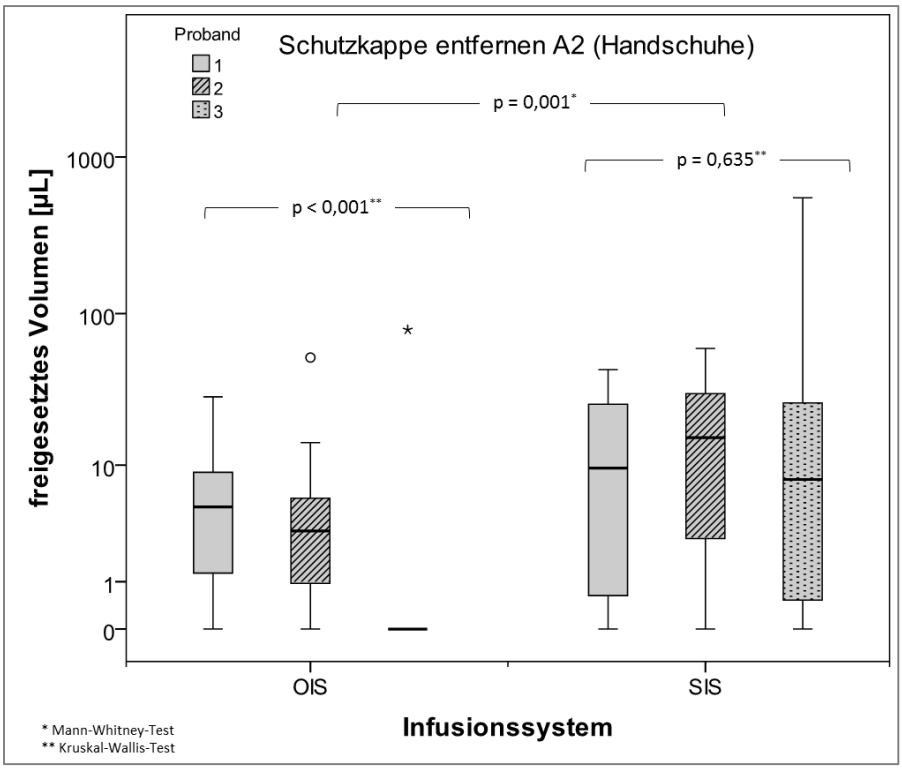


Abbildung 22: Freigesetztes Volumen des Arbeitsschrittes A2 (Schutzkappe entfernen; Handschuh) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

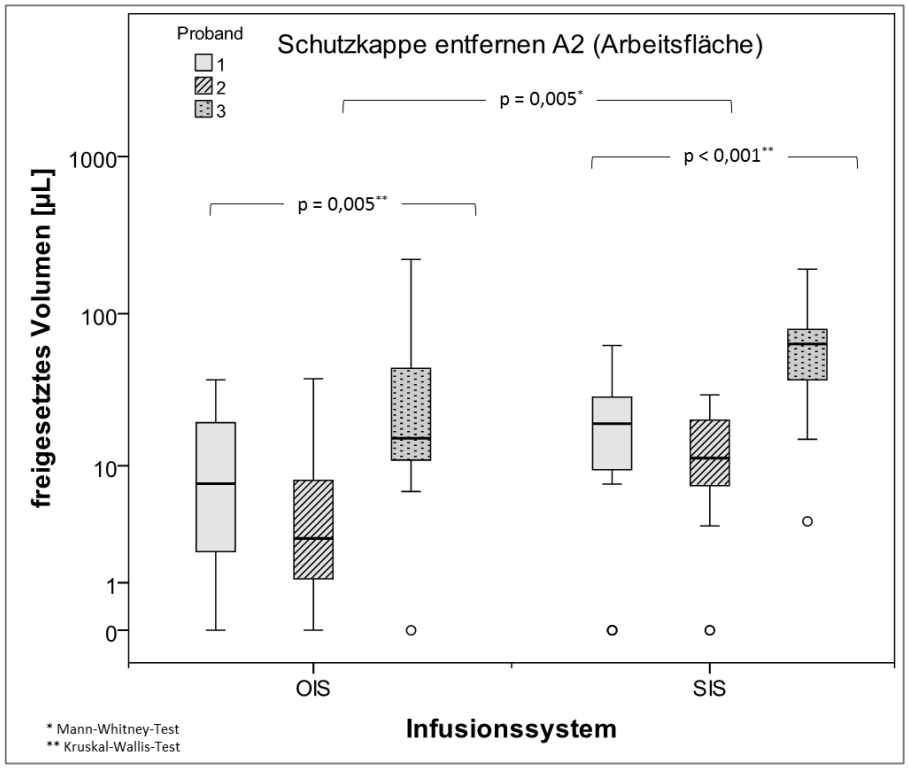


Abbildung 23: Freigesetztes Volumen des Arbeitsschrittes A2 (Schutzkappe entfernen; Arbeitsfläche) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

Die Messwerte der Zusatzarbeitsschritte Z1 - Z2 (Simulation eines Wechsels der Infusionsflasche) sind in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellt. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Infusionssystemen (Z1: $p = 0{,}135$; Z2: $p = 0{,}059$). Der Arbeitsschritt Z1 des OIS weist im Median für alle Probanden ein Freisetzungsvolumen von 70 µl auf, das des SIS ein Volumen von 51 µl. Während des Wiederanschließens des Infusionssystems (Z2) wurde im Median bei allen Probanden ein Austrittsvolumen von 23 µl (OIS) bzw. 4 µl (SIS) frei. In Abbildung 24 ist der Flüssigkeitsaustritt der Zusatzarbeitsschritte noch einmal optisch dargestellt.

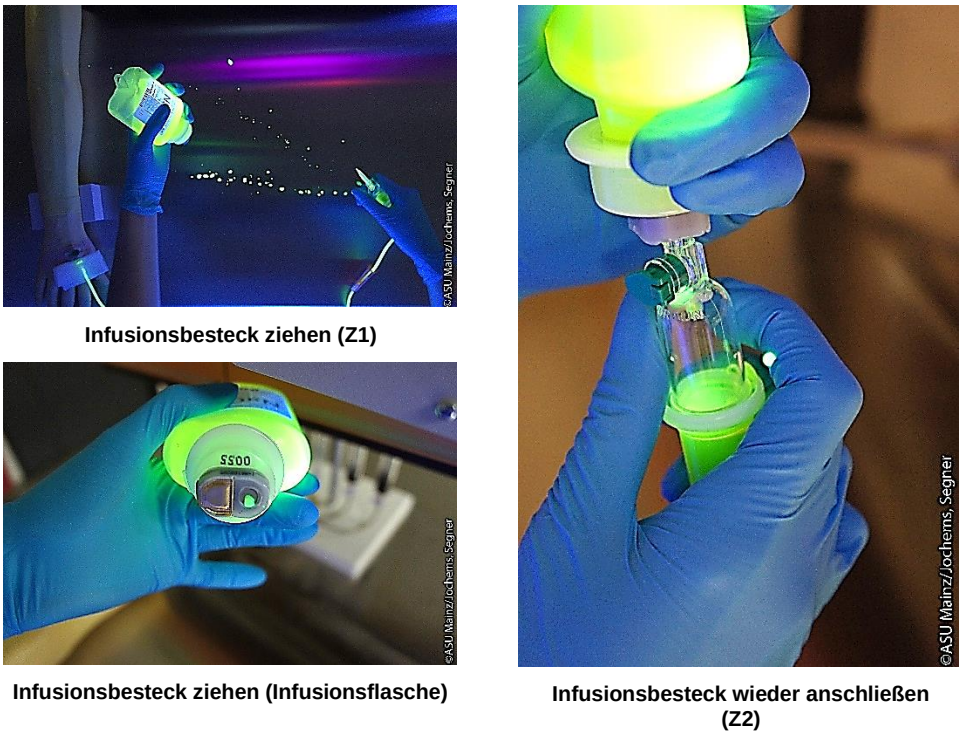


Abbildung 24: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung bei den Zusatzarbeitsschritten Z1 – Z2 (Infusion wechseln)

Die Untersuchungen bezüglich der differenzierten Handhabung ergaben, dass bei Entfernung des Infusionssystems aus der Infusionsflasche ein Halten der Infusion am Flaschenhals im Median 74 % weniger Wirkstoffaustritt bedingt, als ein Halten der Infusion am (auf Druck nachgebenden) Flaschenkorpus aus Kunststoff. Der Wirkstoffaustritt wird ebenso durch den Restfüllstand der Infusionsflasche beeinflusst, bei einer entleerten Infusionsflasche wird 98 % weniger Infusionslösung frei (Tabelle 16).

Tabelle 16: Differenzierte Handhabung. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1.-3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl].

Arbeitsschritt	Median	Q1- Q3	Max
an der Infusionsflasche halten	32,8	3,2 – 57,7	122
an dem Infusionsflaschenhals halten	8,4	5,5 – 14,7	45,2
gefüllte Infusionsflasche	81,8	49,6 - 117	153
geleerte Infusionsflasche	1,5	0 – 9,7	54,4

Die Entsorgung der Infusion (Trennung von Flasche und Infusionssystem durch Abbrechen des Dorns des Systems im Septum der Flasche) führte in 11 von 15 Fällen zu positiven Wischproben (Q2 = 7,7 µl) im Bereich der Arbeitsfläche und/oder der Hände, bei 4 Durchführungen traten keine sichtbaren Kontaminationen auf (Tabelle 17). Im Vergleich der Probenahmeorte zeigt sich, dass es auf der Arbeitsfläche in sieben von fünfzehn Wiederholungen zu einer Freisetzung kam, wobei das maximale Austrittsvolumen 206 µl betrug. An den Handschuhen konnte in acht Fällen ein Flüssigkeitsaustritt gemessen werden. Hierbei lag der Median der Proben bei 0,25 µl und das Maximum bei 130 µl (Tabelle 17).

Tabelle 17: Entsorgung. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1.-3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl].

Arbeitsschritt	Median	Q1- Q3	Max
Entsorgung Arbeitsfläche	0,0	0 – 13,7	206
Entsorgung Handschuhe	0,3	0 – 11,5	130
Entsorgung insgesamt	7,7	0,1 – 42,4	217

Abbildung 25 zeigt den freigesetzten Wirkstoffanteil einer 100 ml-Standardinfusion berechnet aus den 95. Perzentilen aller Austrittsvolumina der Basisarbeitsschritte A1 - A4. Bei allen drei Probenahmeorten weist das OIS einen geringeren Freisetzungsanteil auf. Der Probenahmeort mit der höchsten Wirkstoffkontamination bei Verwendung des Standard-Infusionssystems ist die Arbeitsfläche (0,25 %). Bei Verwendung des optimierten Infusionssystems fanden sich Kontaminationen insbesondere an der Kompresse (0,15 %). Der freigesetzte Wirkstoffanteil bei einmaliger Durchführung der Basisarbeitsschritte (A1 - A4) auf allen beprobten Flächen beträgt für beide Infusionssysteme zusammen 0,39 % des Gesamtwirkstoffes bezogen auf eine 100 ml-Standardinfusion.

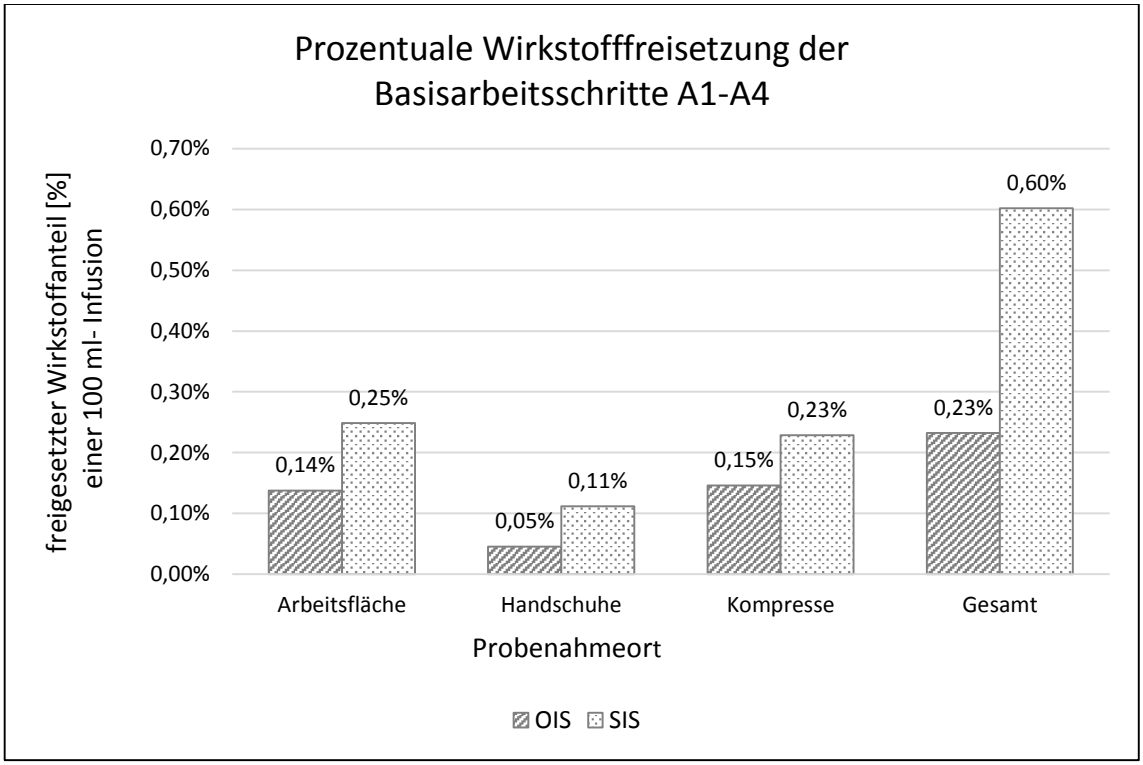


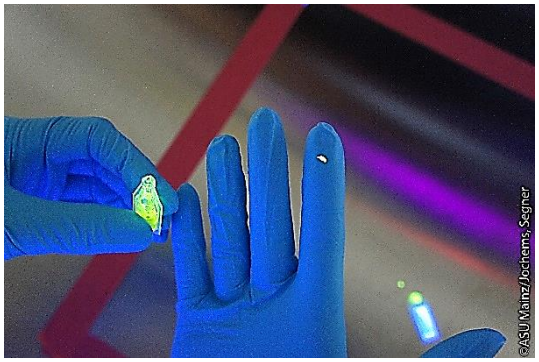
Abbildung 25: Prozentuale Wirkstofffreisetzung unterteilt in die Probenahmeorte und die Gesamtheit aller Probenahmeorte berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte der Basisarbeitsschritte A1 - A4.

3.2.2 Einzeldosen-Augentropfen

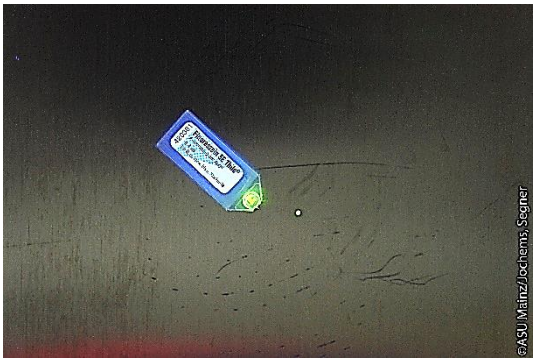
Die freigesetzten Volumina in Form des Medianes, dem Interquartilabstand (Q1 - Q3) und dem Maximum im Umgang mit den Einzeldosen-Augentropfen sind in Tabelle 18 unterteilt nach Handschuhen und Arbeitsfläche aufgelistet. Zusätzlich ist der Flüssigkeitsaustritt in Abbildung 26 fotografisch dokumentiert.

Tabelle 18: Freisetzung Einzeldosen-Augentropfen: Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] bei Beprobung der Handschuhe und der Arbeitsfläche.

Probenahmeort	Q2 µl	Q1-Q3 µl	Max µl
Handschuhe	0,03	0,001-0,72	6,40
Arbeitsfläche	0,01	0,002-0,40	11,14



Einzeldosen-Augentropfen öffnen



Ablegen der Verschlusskappe

Abbildung 26: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung während des Umgangs mit Einzeldosen-Augentropfen.

Die freigesetzten Volumina [µl] im Umgang mit den Einzeldosen-Augentropfen sind in Abbildung 27 als Boxplot grafisch dargestellt. Im Median zeigte die Beprobung des Handschuhes ein minimal größeres Austrittsvolumen (Q2 = 0,03 µl) als die der Arbeitsfläche (Q2 = 0,01 µl). Bei nahezu allen Durchführungen (43 von 45 oder 95,6 %) traten dabei Handschuhkontaminationen auf. Der insgesamt höchste Messwert wurde auf der Arbeitsfläche ermittelt (Max = 11,14 µl).

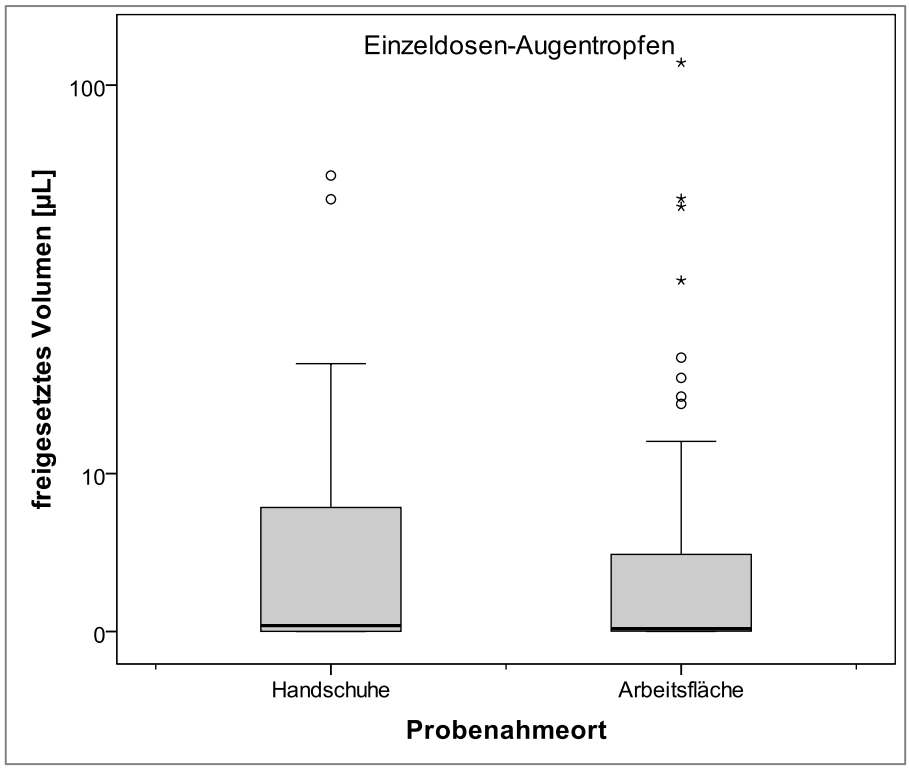


Abbildung 27: Freigesetztes Volumen im Umgang mit Einzeldosen-Augentropfen unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

Abbildung 28 zeigt den freigesetzten Wirkstoffanteil eines 0,4 ml-Einzeldosenbehältnisses berechnet aus den 95. Perzentilen aller Austrittsvolumina unterteilt nach Probenahmeort. Die Beprobung der Handschuhe zeigt mit 1,16 % eine geringere prozentuale Wirkstofffreisetzung als die Untersuchung der Arbeitsfläche (1,40 %).

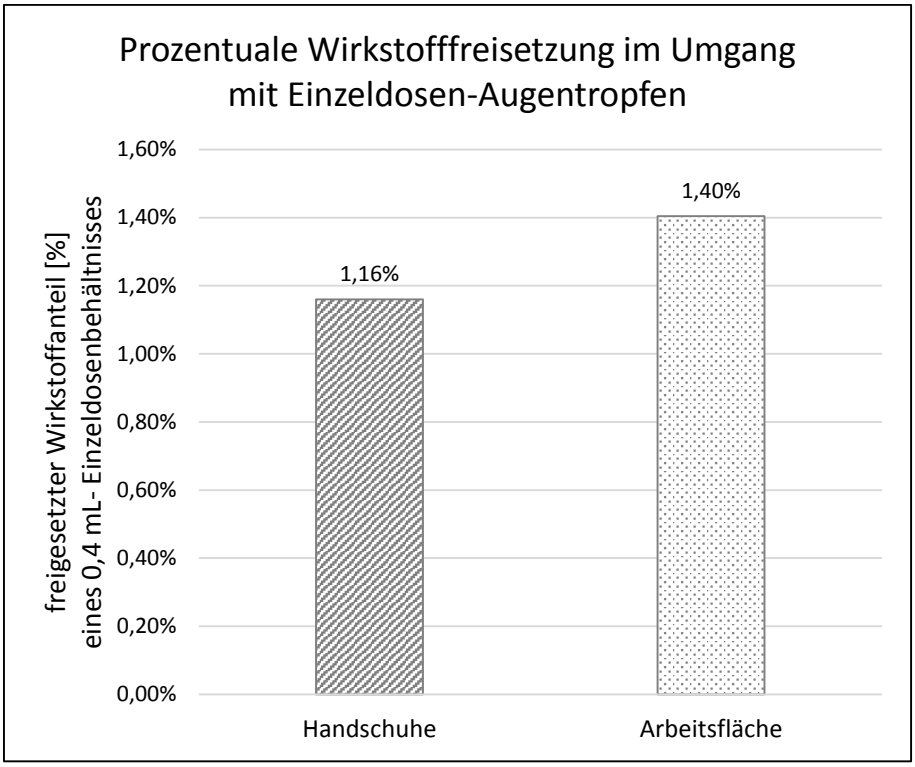


Abbildung 28: Prozentuale Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Einzeldosen-Augentropfen unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

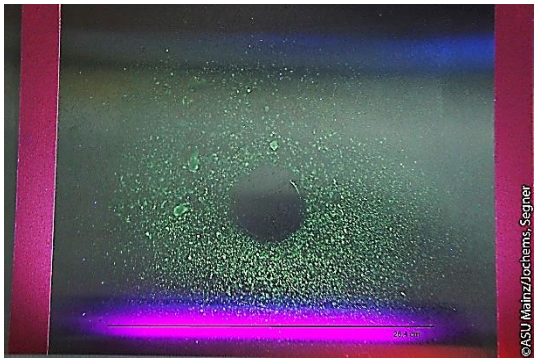
3.2.3 Brausetabletten

Die gemessenen Freisetzungsvolumina [µl] sind als Median, Interquartilabstand und Maximum in Tabelle 19 dargestellt. Beprobt wurden Handschuhe und Arbeitsfläche bei verschiedener Handhabung.

Tabelle 19: Freisetzung Brausetabletten: Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] bei unterschiedlicher Handhabung und Probenahmeort.

Handhabung	Probenahmeort	Q2 µl	Q1-Q3 µl	Max µl
mit Halten des Bechers	Handschuhe	25	18-39	60
	Arbeitsfläche	47	32-76	144
ohne Halten des Bechers	Handschuhe	-	-	-
	Arbeitsfläche	99	66-210	280

Auflösevorgang einer Brausetablette



Kontaminationsdurchmesser (26 cm) der Arbeitsfläche

Abbildung 29: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung während des Auflösevorganges einer Brausetablette.

Abbildung 30 zeigt das freigesetzte Volumen des Auflösevorganges einer Brausetablette unterteilt nach Probenahmeort und Handhabung. Während des Auflösevorganges ohne Festhalten des Bechers ließ sich eine Kontamination der Arbeitsfläche von im Median 99 µl nachweisen. Wurde der Becher festgehalten, konnte sowohl eine Handschuhkontamination (Q2 = 25 µl) als auch eine Freisetzung auf die Arbeitsfläche (Q2 = 47µl) festgestellt werden. Der Auflösevorgang und die kontaminierte Arbeitsfläche sind in Abbildung 29 visuell dargestellt.

Die prozentuale Wirkstofffreisetzung bei Verwendung eines 200 ml-Bechers berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte ist für die Durchführungen ohne

Halten des Bechers mit 0,13 % gegenüber den Versuchen mit Halten des Bechers mit 0,09 % (Handschuhe 0,03 %; Arbeitsfläche 0,06 %) geringfügig höher (Abbildung 31).

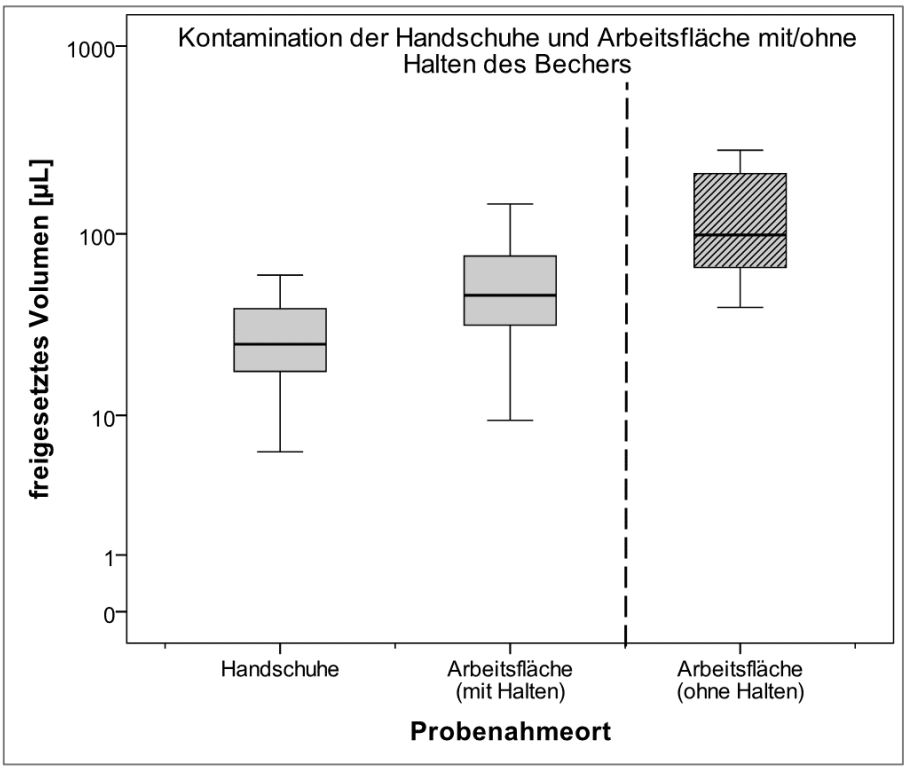


Abbildung 30: Freigesetztes Volumen [µl] des Auflösevorganges einer Brausetablette unterteilt nach Probenahmeort und Handhabung.

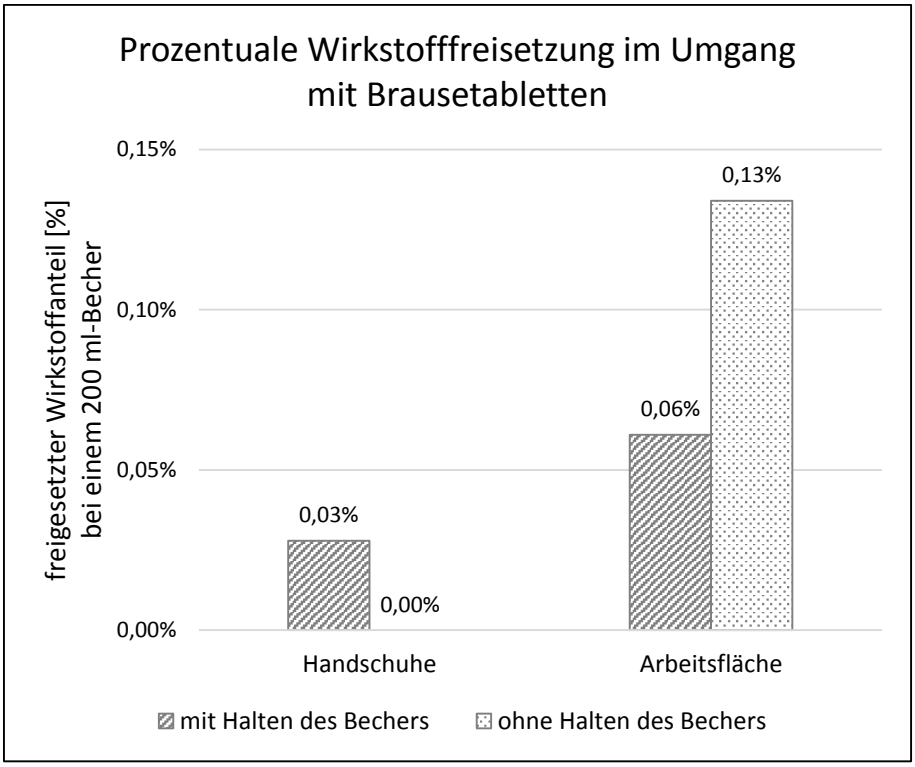


Abbildung 31: Prozentuale Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Brausetabletten unterteilt nach den Probenahmeorten und der Handhabung berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

3.2.4 Flüssige Oralia

Die freigesetzten Volumina in Form des Medians (Q2), dem Interquartilabstand (Q1-Q3) und dem Maximum (Max) im Umgang mit flüssigen Oralia sind in Tabelle 20 unterteilt nach den Probenahmeorten Arbeitsfläche, Handschuhe und/oder Medizinflasche aufgelistet. In Abbildung 32 sind beispielhafte Kontaminationen zusätzlich fotografisch dokumentiert.

Tabelle 20: Freisetzung flüssiger Oralia: Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] unterteilt nach Probenahmeort.

Tätigkeit	Probenahmeort bzw. Handhabung	Q2 µl	Q1-Q3 µl	Max µl
tropfen	**Handschuhe**	0	0	0
	Arbeitsfläche	0	0	0,23
tropfen mit schütteln	**Handschuhe**	0	0	0,20
	Arbeitsfläche	0	0	0
Tropfmontur wechseln	**Handschuhe**	0	0 – 0,17	5,04
	Arbeitsfläche	0	0 – 0,31	5,35
Lösung ausgießen	**Medizinflasche aufsetzen**	58,75	36,23 – 86,71	125,6
	Medizinflasche nicht aufsetzen	7,07	3,31 – 31,69	112,8
Sirup ausgießen	**Medizinflasche aufsetzen**	1,06	0,56 – 2,57	15,48
	Medizinflasche nicht aufsetzen	0,09	0 – 1,09	25,34

Bild 1: Schütteln der Tropfflasche zum Antropfen

Bild 2: Tropfmontur wechseln

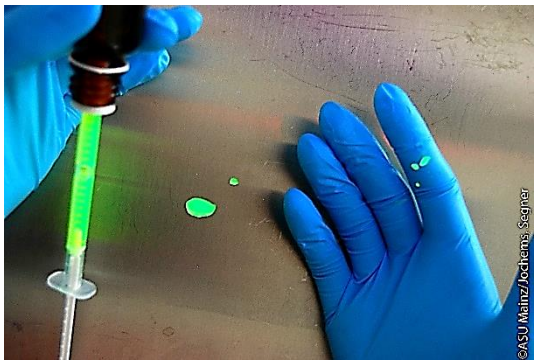


Bild 3: Universaltropfer mit Kolbendosierpipette

Bild 4: Lösung/Sirup ausgießen

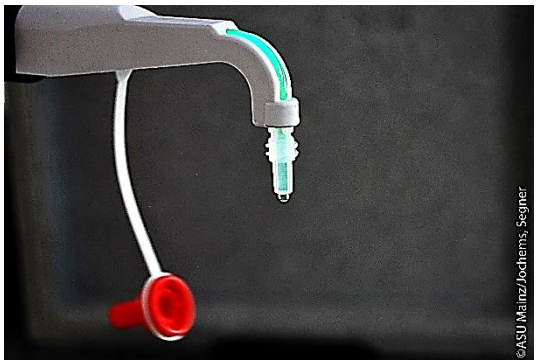


Bild 5: Dispenser

Bild 6: kontaminierter Press-In Adapter

Bild 7: Trockensaft zubereiten (Arbeitsfläche)

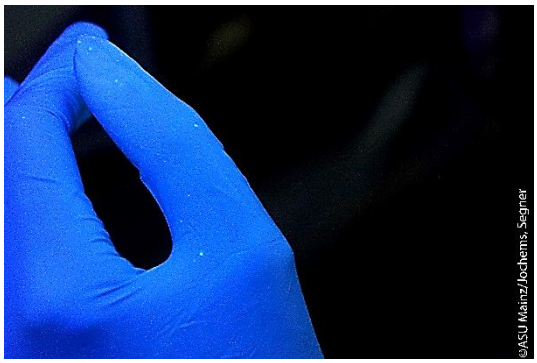


Bild 8: Trockensaft zubereiten (Handschuh)

Abbildung 32: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung im Umgang mit flüssigen Oralia.

Bei der Verwendung des Senkrechttropfers kam es nur in einem Fall der 45 Durchführungen zu einer Flüssigkeitsfreisetzung auf die Arbeitsfläche (0,23 µl). Auch das Schütteln der Tropfflasche zum Antropfen führte in nur einem Fall zu einer Kontamination der Handschuhe in Höhe von 0,20 µl. (Tabelle 20) Der Flüssigkeitsaustritt ist in Abbildung 32 (Bild 1) optisch dargestellt.

In Abbildung 33 ist das freigesetzte Volumen bei dem Wechsel der Tropfmontur zu einem Universaltropfer unterteilt nach Probenahmeort dargestellt. Mit einem Universaltropfer kann die Tropfflüssigkeit über eine Kolbendosierpipette entnommen werden. An den Handschuhen kam es in einem Drittel der Fälle zu einer Kontamination. Auf der Arbeitsfläche traten bei 17 von 45 Durchführungen Flüssigkeitsfreisetzungen auf. Dabei lag die maximal aufgetretene Kontamination bei beiden Probenahmeorten jeweils bei ca. 5 µl. Die prozentuale Wirkstofffreisetzung berechnet aus dem 95. Perzentil aller Messwerte liegt bei Verwendung einer 20 ml Tropfflasche bei 0,005 % auf der Arbeitsfläche und 0,02 % an den Handschuhen. In Abbildung 32 (Bild 2) ist die Kontamination der Arbeitsfläche optisch dargestellt.

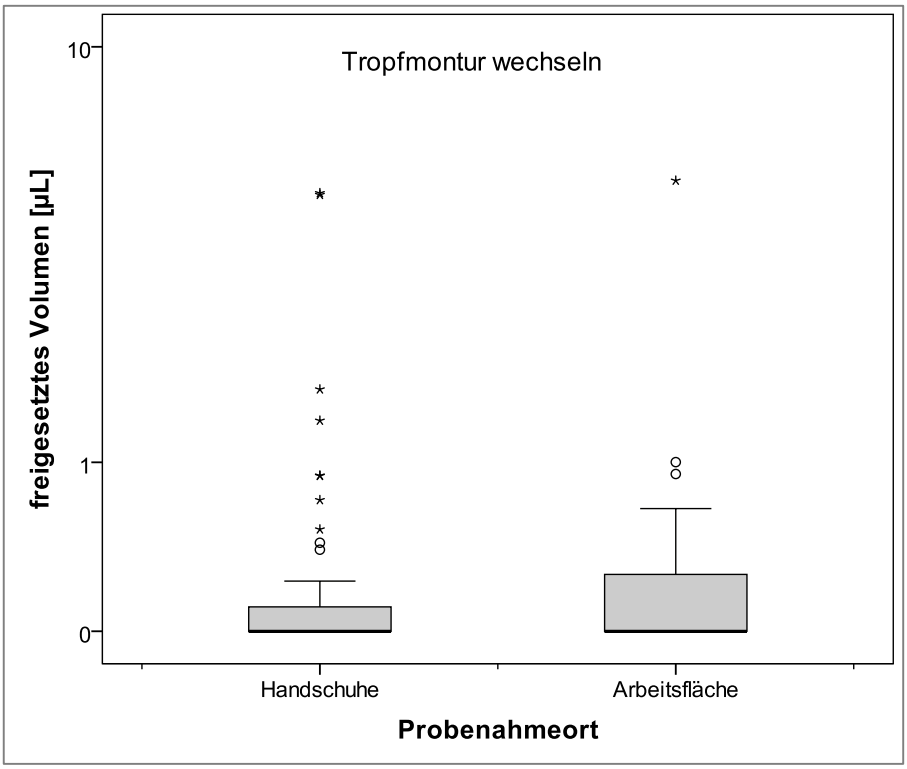


Abbildung 33: Freigesetztes Volumen [µl] bei dem Wechsel der Tropfmontur von Tropfflaschen unterteilt nach Probenahmeort.

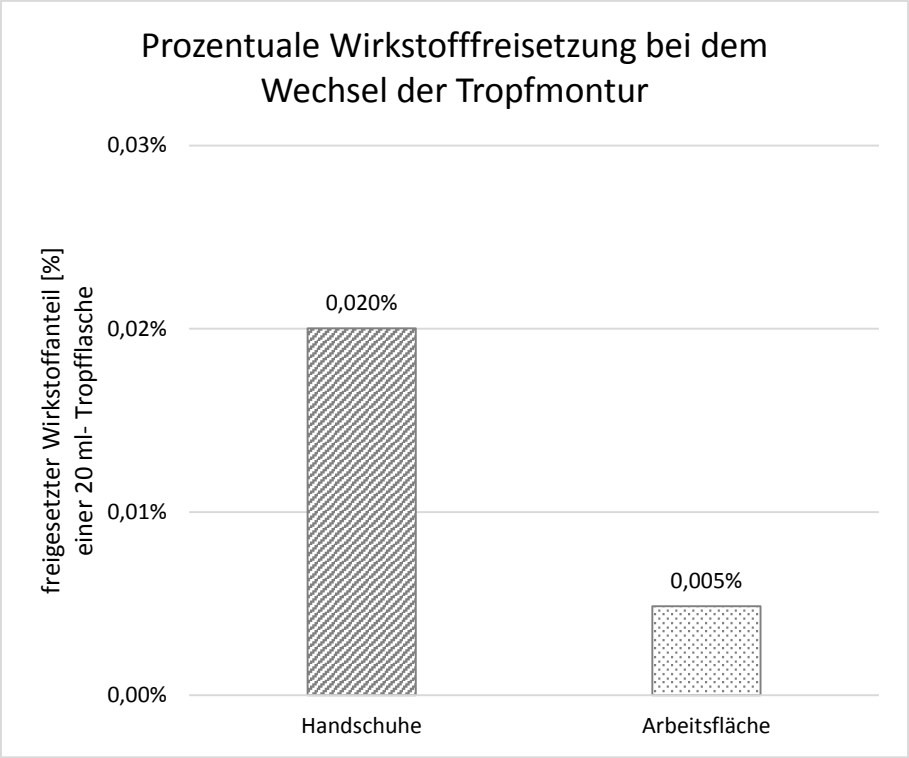


Abbildung 34: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Wechsel der Tropfmontur unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Die Entnahme der Tropfflüssigkeit über einen Universaltropfer mittels Kolbendosierpipette wurde ebenfalls nachgestellt. Die Simulation erwies sich jedoch als problematisch. Um Flüssigkeit aus der Tropfflasche zu entnehmen, war ein leichter Druck mit der Kolbendosierpipette in Richtung des Universaltropfers notwendig, ansonsten zog die Pipette überwiegend Luft. Wurde der Druck allerdings zu groß, war der Universaltropfer undicht und Flüssigkeit tropfte in großen Mengen aus der Tropfvorrichtung (Abbildung 32, Bild 3). Das gleiche Phänomen war zu beobachten, als die Flasche einen bestimmten Füllstand unterschritt. Statt des Universaltropfers wurde zusätzlich die Schraubkappe GL 18 auf die Tropfflasche gedreht. Die Entnahme mit der Kolbendosierpipette war unproblematisch und es konnte auch bei mehrmaliger Wiederholung sichtbar keine Flüssigkeitsfreisetzung in die Arbeitsumgebung festgestellt werden.

Abbildung 35 zeigt die Kontamination der Medizinflasche beim Ausgießen einer fluoresceinmarkierten Lösung in einen Medizinbecher. Wurde die Medizinflasche beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt, führte dies zu einer Kontamination von im Median 58,8 µl am Gewinde der Medizinflasche. Wurde die

Medizinflasche nicht aufgesetzt und schwebte frei über dem Medizinbecher, waren die Freisetzungsvolumina signifikant geringer (Median: 7,1 µl).

Zusätzlich wurde das freigesetzte Volumen bestimmt, nachdem das Ausgießen der Lösung fünfzehnmal in Folge stattfand. Im Gegensatz zu den Einzelbeprobungen zeigte die Handhabung „Medizinflasche nicht aufsetzen“ die größeren Kontaminationen (Arbeitsfläche: 658 µl, Medizinflasche: 274 µl, Handschuhe: 0,93 µl) als die Handhabung „Medizinflasche aufsetzen“ (Arbeitsfläche: 0,69 µl, Medizinflasche: 136 µl).

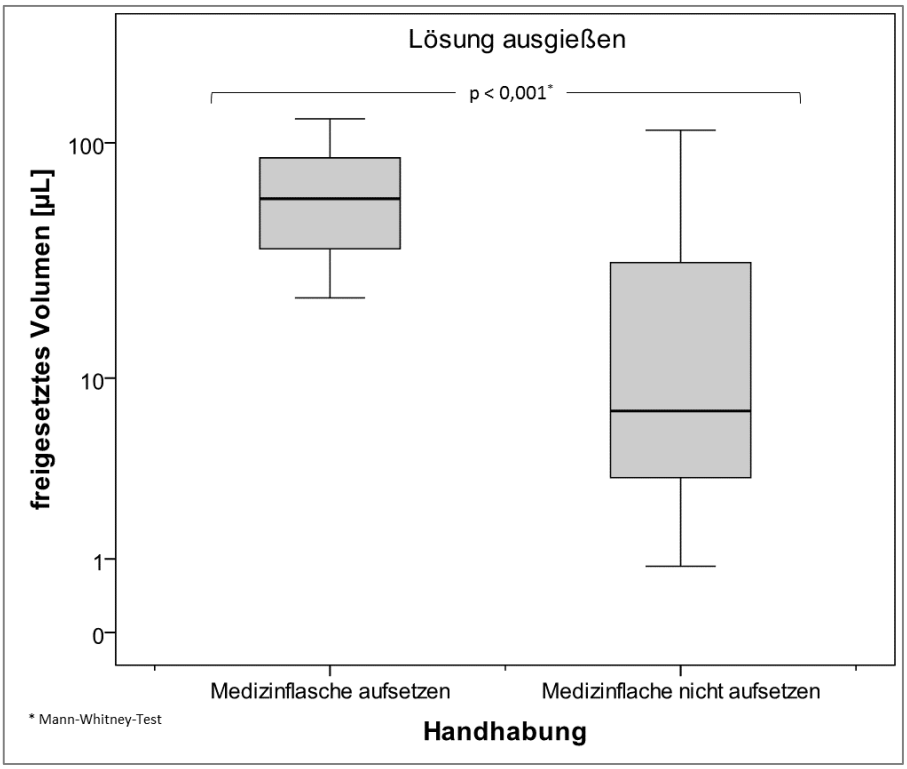


Abbildung 35: Freigesetztes Volumen [µl] bei dem Ausgießen einer fluoresceinmarkierten Lösung aus einer Medizinflasche unterteilt nach verschiedener Handhabung. Dargestellt ist die Kontamination an der Medizinflasche, wenn diese beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt wurde sowie frei schwebte.

Der Versuch wurde mit flüssigen Oralia höherer Viskosität noch einmal wiederholt. In Abbildung 36 ist die Kontamination der Medizinflasche beim Ausgießen eines fluoresceinmarkierten Sirups in einen Medizinbecher dargestellt. Die Freisetzungsvolumina bei Verwendung des Sirups sind deutlich geringer als bei Verwendung der Lösung. Wurde die Medizinflasche beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt, zeigte sich eine Kontamination von im Median 1,1 µl am

Gewinde der Medizinflasche. Wurde die Medizinflasche nicht aufgesetzt und schwebte frei über dem Medizinbecher, führte dies zu signifikant geringeren Freisetzungsvolumina (Median: 0,1 µl). Prozentual lag die Wirkstofffreisetzung für beide Handhabungsweisen bei 0,11 % (Lösung) auf der Arbeitsfläche und 1,10 % (Lösung) bzw. 0,17 % (Sirup) an der Flasche bezogen auf 30 ml Arzneimittel. Bei der Verwendung des Sirups kam es zu keiner Kontamination der Arbeitsfläche. Die Flüssigkeitsfreisetzung ist in Abbildung 32 (Bild 4) optisch dargestellt.

Erneut wurde zusätzlich das freigesetzte Volumen bestimmt, nachdem das Ausgießen des Sirups fünfzehnmal in Folge stattfand. Im Gegensatz zu den Einzelbeprobungen zeigte die Handhabung „Medizinflasche nicht aufsetzen“ die größere Kontamination am Gewinde der Medizinflasche (171 µl) als die Handhabung „Medizinflasche aufsetzen“ (124 µl).

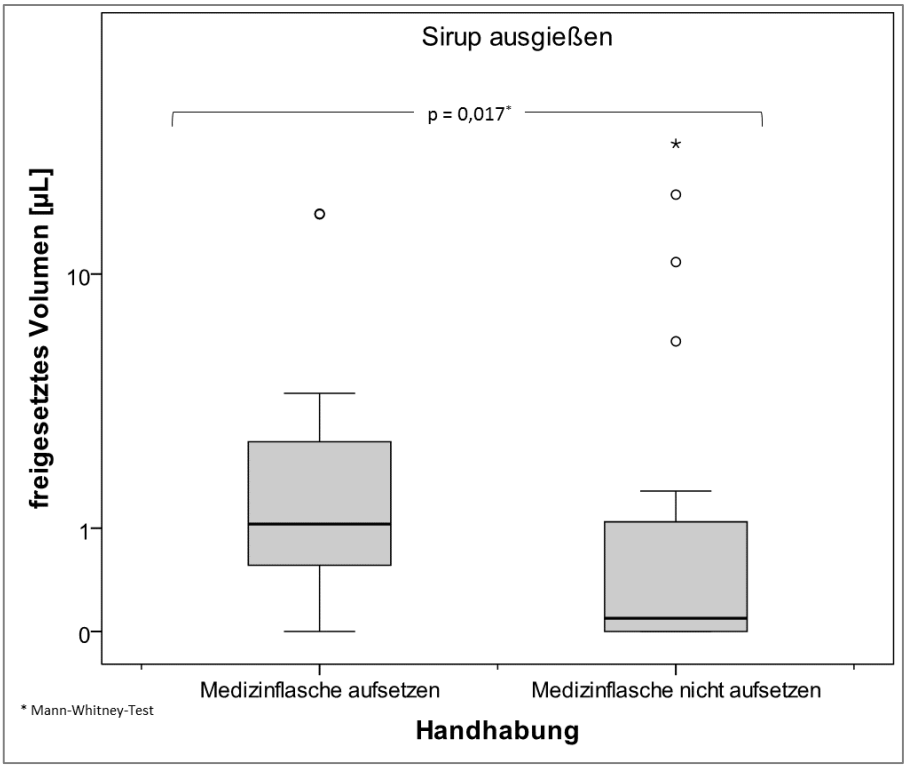


Abbildung 36: Freigesetztes Volumen [µl] bei dem Ausgießen eines fluoresceinmarkierten Sirups aus einer Medizinflasche unterteilt nach verschiedener Handhabung. Dargestellt ist die Kontamination an der Medizinflasche, wenn diese beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt wurde sowie frei schwebte.

Die Simulation der Versuche mit der Dispensette ergab bei 45 Durchführungen keine sichtbaren Kontaminationen, weder beim Dosieren des Sirups in einen Medizinbecher, noch beim Überführen der Dispensette in eine andere Flasche. Lediglich am Ausstoßventil war einige Male ein Tropfen zu erkennen (Abbildung 32, Bild 5), welcher auch nach mehrminütiger Wartezeit nicht herunter tropfte. Die Tropfengröße variierte stets, sodass ein maximales Volumen von ca. 50 µl angenommen werden kann.

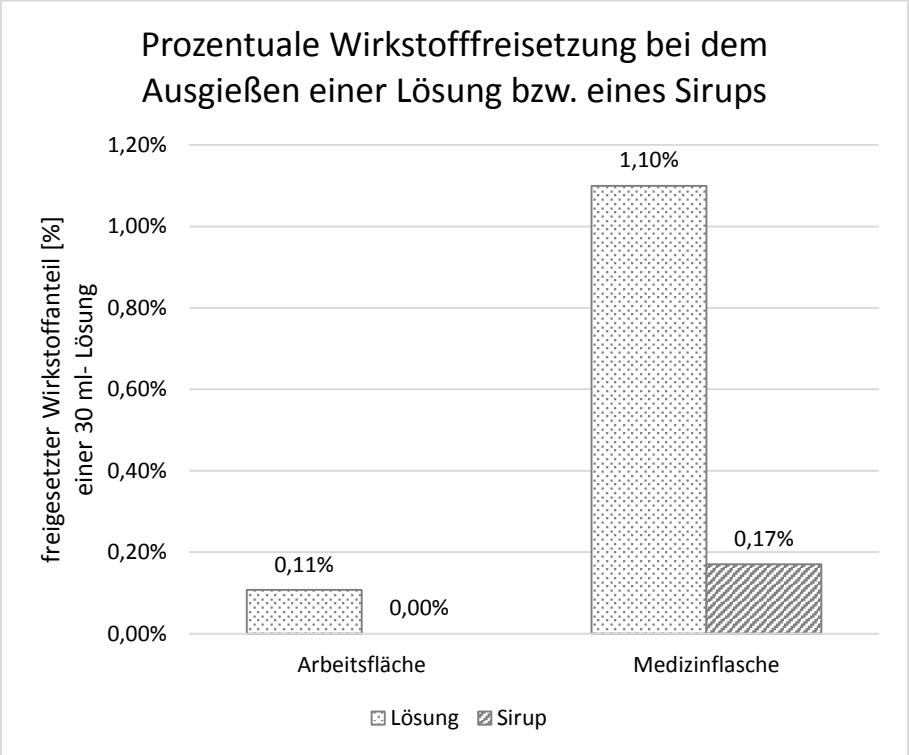


Abbildung 37: Prozentuale Wirkstofffreisetzung beider Handhabungsweisen bei dem Ausgießen einer Lösung bzw. eines Sirups unterteilt nach den Probenahmeorten Arbeitsfläche und Medizinflasche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Die Ergebnisse zu den Versuchen mit dem Oral Dispenser Press-In sind in Tabelle 21 dargestellt und zeigen deutliche Unterschiede bezüglich der Handhabungsweisen. Wurde die Oralspritze von dem Press-In-Einsatz abgedreht, konnten keine Kontaminationen festgestellt werden, egal ob Luft in die Spritze nachgezogen wurde oder nicht. Wurde die Oralspritze von dem Press-In-Einsatz abgezogen, zeigten sich sowohl an den Handschuhen als auch an dem Press-In-Adapter Kontaminationen (Abbildung 32, Bild 6). Die Anzahl der Freisetzungen war geringer, wenn der

Proband nach dem Aufziehen des Sirups in die Oralspritze noch zusätzlich Luft zog (Handschuhe: 1-mal; Press-In-Adapter: 2-mal; Maximum: 0,15 µl). Wurde keine Luft nachgezogen, waren die Handschuhe in 2 von 22 Fällen kontaminiert (Maximum: 1,0 µl) und der Press-In-Einsatz in 6 von 22 Fällen (Maximum: 0,7 µl). Die Entnahme ohne Luft nachziehen wies eine 15-mal höhere prozentuale Wirkstofffreisetzung auf als die Entnahme mit Luft nachziehen. Auf der Arbeitsfläche kam es nur bei der Handhabung ohne Luft ziehen zu einer Wirkstofffreisetzung in Höhe von $2 \cdot 10^{-3}$ % (Abbildung 38).

Tabelle 21: Freisetzung flüssiger Oralia bei der Verwendung des Press-in Adapters. Dargestellt ist der Median (Q2), die absolute (relative) Anzahl der aufgetretenen Freisetzungen und das Maximum unterteilt nach der Handhabungsweise.

Tätigkeit	Handhabung	Probenahmeort	Q2 µl	Anzahl Freisetzungen absolut (relativ)	Max µl
Press-In ohne Luft ziehen	Oralspritze abziehen	Handschuhe	0	2 (9,09 %)	1,014
		Press-In-Adapter	0	6 (27,27 %)	0,744
	Oralspritze abdrehen	Handschuhe	0	0	0
		Press-In-Adapter	0	0	0
Press-In mit Luft nachziehen	Oralspritze abziehen	Handschuhe	0	1 (4,55 %)	0,149
		Press-In-Adapter	0	2 (9,09 %)	0,135
	Oralspritze abdrehen	Handschuhe	0	0	0
		Press-In-Adapter	0	0	0

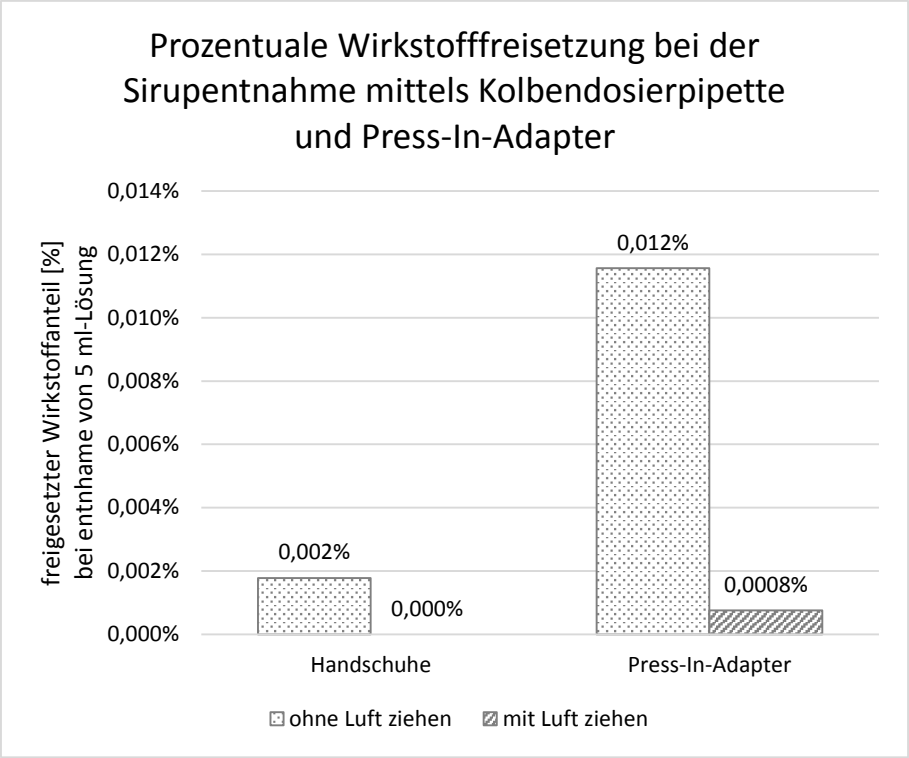


Abbildung 38: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei der Lösungsentnahme mittels Oralspritze und Press-In-Adapterunterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Press-In-Adapter berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Tabelle 22: Freisetzung bei der Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften: Dargestellt ist der Median (Q2), das1. - 3. Quartil und das Maximum das freigesetzte Pulver [µg] unterteilt nach Proband und Probenahmeort.

Tätigkeit	Proband	Probenahmeort bzw. Handhabung	Q2 µg	Q1-Q3 µg	Max µg
Zubereitung Antibiotika-Trockensaft	1	Arbeitsfläche	107,2	57,6 - 350,6	1646,6
		Handschuhe	46,4	37,8 - 102,4	193,9
		Flasche	74,5	46,8 - 120,8	490,1
	2	Arbeitsfläche	225,1	116,2 - 480,6	873,8
		Handschuhe	61,1	30,8 - 92,5	247,1
		Flasche	422,3	117,7 - 516,3	1032,7
	3	Arbeitsfläche	35,0	24,7 - 81,7	196,1
		Handschuhe	29,8	22,0 - 41,6	898,6
		Flasche	91,7	48,0 - 148,2	505,3
	Gesamt (Proband 1+2)	Arbeitsfläche	161,2	63,5 – 427,8	1646,6
		Handschuhe	53,1	31,4 – 103,5	247,1
		Flasche	120,8	66,0 – 453,3	1032,7

In Abbildung 35 ist die freigesetzte Pulvermenge bei der Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften unterteilt nach Probenahmeort dargestellt. Bei dieser Tätigkeit kam es zu Kontaminationen an den Handschuhen, auf der Arbeitsfläche sowie an der Flasche. Bei der Zubereitung nach Gebrauchsanweisung (ohne Abklopfen vor dem Öffnen der Flasche; Proband 1 und 2) traten an den Handschuhen Kontaminationen von im Median 53,1 µg, auf der Arbeitsfläche von 161,2 µg und an der Flasche von 120,8 µg auf. Die Luftbelastung[1] lag bei der Zubereitung des Trockensaftes im Mittel bei 146 µg/m³. Die aus dem 95. Perzentil aller Messwerte berechnete prozentuale Freisetzung beträgt für das Zubereiten eines Trockensaftes mit der Gesamtmenge von 63,5 g auf der Arbeitsfläche $1{,}5 \cdot 10^{-3}$ %, an den Handschuhen $4 \cdot 10^{-4}$ % und an der Flasche $1{,}1 \cdot 10^{-3}$ % (Abbildung 40). Das freigesetzte Pulver auf der Arbeitsfläche und den Handschuhen ist in Abbildung 32 (Bild 7 und 8) nach vorherigem anfeuchten optisch dargestellt.

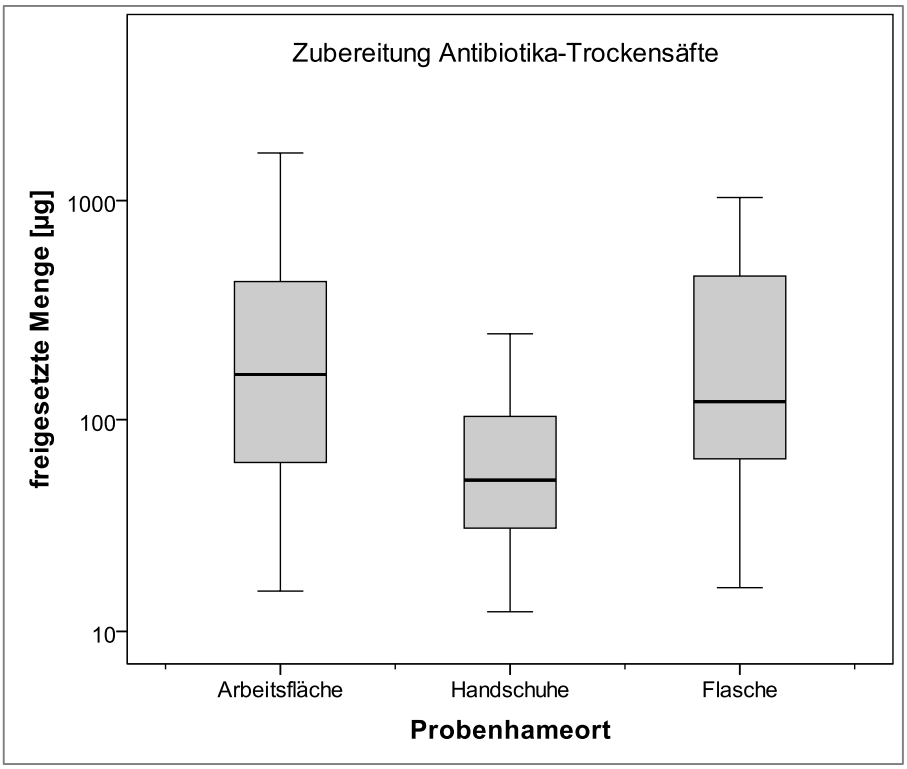


Abbildung 39: Freigesetzte Menge [µg] bei der Zubereitung eines Antibiotika-Trockensaftes (ohne Abklopfen vor dem Öffnen der Flasche) unterteilt nach Probenahmeort.

[1] Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³

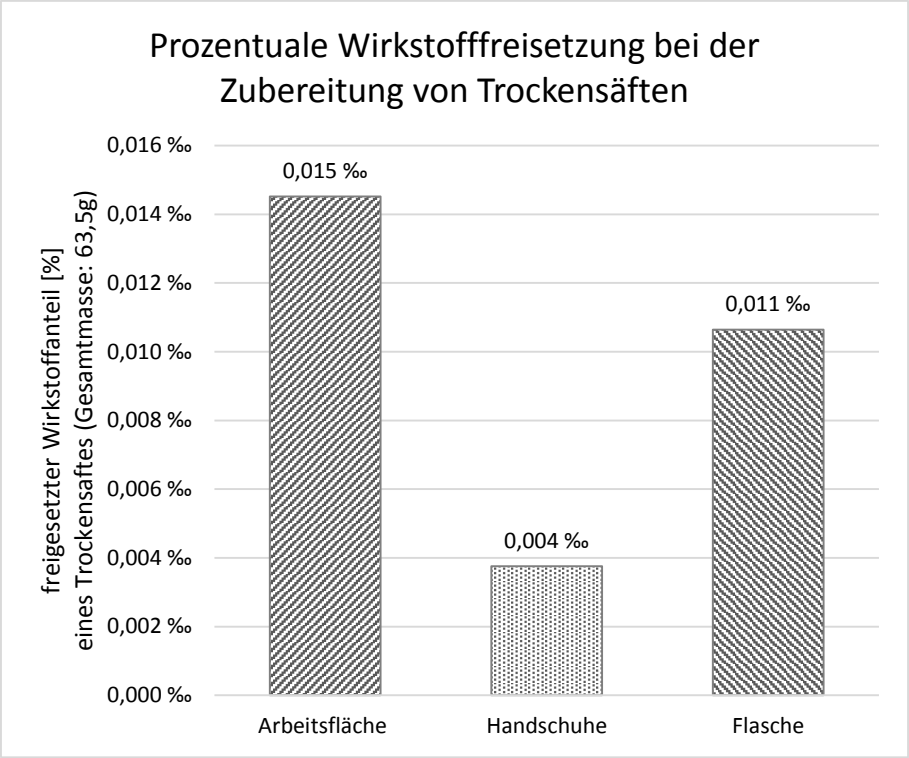


Abbildung 40: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei der Zubereitung von Trockensäften unterteilt nach den Probenahmeorten Arbeitsfläche, Handschuhe und Flasche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Der Vergleich der beiden unterschiedlichen Handhabungsweisen (Proband 2: Öffnen der Flasche ohne vorheriges Klopfen; Proband 3: Flasche vor dem Öffnen auf den Tisch klopfen um eventuell im Deckel festhängendes Pulver zu lösen) zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Kontamination der Arbeitsfläche ($Q2 = 225{,}1$ vs. 35,0 µg; $p = 0{,}003$) bzw. der Flasche ($Q2 = 422{,}3$ vs. 91,7 µg; $p = 0{,}005$) (Abbildung 41).

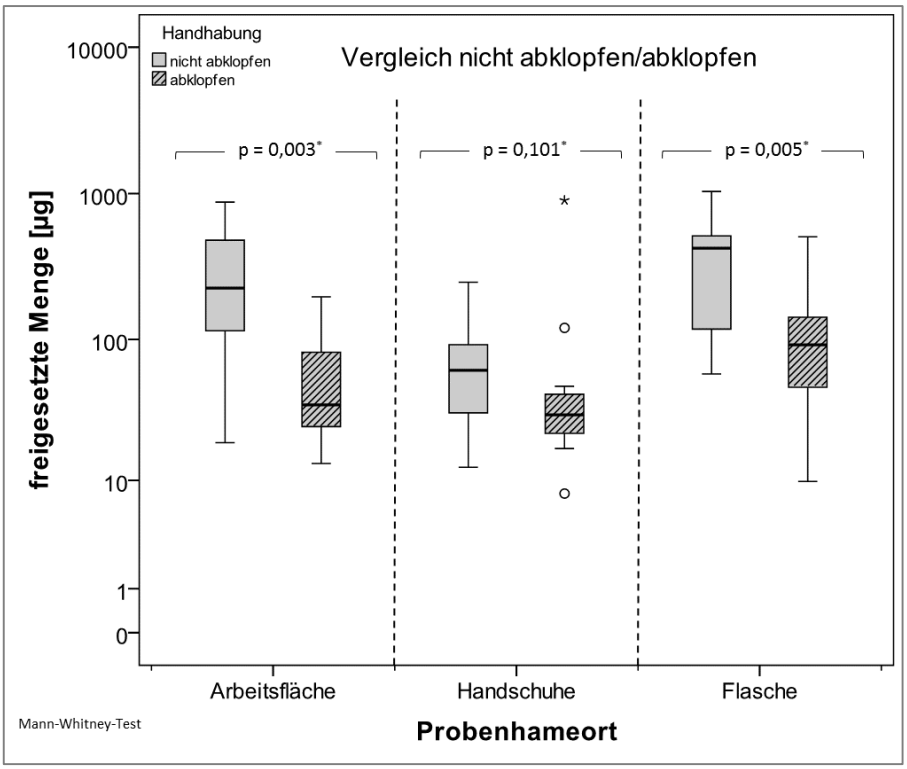


Abbildung 41: Vergleich unterschiedlicher Handhabungsweisen (nicht abklopfen/abklopfen) bei der Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften. Dargestellt sind die freigesetzten Mengen [µg] unterteilt nach Probenahmeort und Handhabungsweise.

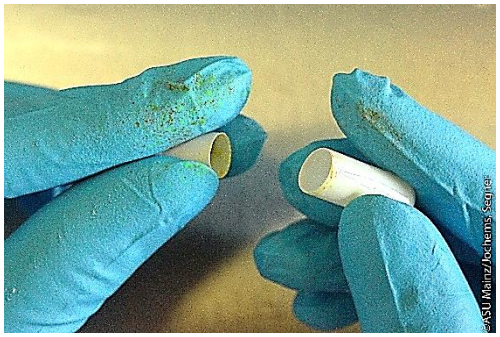
3.2.5 Kapseln

Die gemessenen freigesetzten Mengen [µg] der beiden unterschiedlichen Versuchsabläufe sind in Tabelle 23 dargestellt. Für jeden einzelnen Probanden sowie für die Gesamtheit aller Probanden ist der Median, das 1. - 3. Quartil und die maximal aufgetretene Freisetzungsmenge sowie der Mittelwert der Luftproben, differenziert nach Probenahmeort, aufgelistet.

Tabelle 23: Kapsel öffnen und Kapselinhalt (650 mg) überführen. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum desfreigesetzten Pulvers [µg] sowie der Mittelwert aus den Luftproben der drei einzelnen Probanden und der Gesamtheit aller Probanden bei unterschiedlicher Handhabung.

Hilfs-mittel	Proband	Handschuhe			Arbeitsfläche			Luft-probe[1]
		Q2	Q1-Q3 µg	Max	Q2	Q1-Q3 µg	Max	$\bar{x}$ µg/m³
Spritze	P1	851	454 - 1260	2710	3569	1564 - 7074	40886	206
	P2	297	192 - 405	3137	309	243 - 546	2446	218
	P3	264	163 - 469	818	176	92 - 278	1319	26
	Gesamt	368	201 - 658	3137	333	225 - 1987	40886	150
Mörser	P1	627	505 - 1584	3109	233	110 - 1077	2396	3,9
	P2	85	57 - 180	1229	197	103 - 376	10704	6,5
	P3	364	158 - 634	1542	92	70 - 187	472	7,5
	Gesamt	375	103 - 694	3110	176	81 - 372	10704	6,0

[1]Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³



Kapsel öffnen

Kapselinhalt in einen Mörser überführen

Kapselinhalt in eine Spritze überführen

Abbildung 42: Optische Darstellung der freigesetzten Mengenbei der Überführung des Kapselinhaltes in eine Spritze bzw. in einen Mörser.

Die freigesetzten Mengen [µg] bei den verschiedenen Vorgehensweisen sind in Abbildung 43 - Abbildung 45 als Boxplots dargestellt.

Abbildung 43 zeigt die freigesetzte Menge, die bei dem Versuchsablauf - Kapselinhalt in eine Spritze überführen - ermittelt wurde. Verglichen wurden die drei Probanden untereinander jeweils bezogen auf die zwei verschiedenen Probenahmeorte. Bei Proband 1 trat im Median sowohl an den Handschuhen ($Q2 = 851$ µg) als auch auf der Arbeitsfläche ($Q2 = 3569$ µg) die größte Freisetzung auf. Die Messwerte der einzelnen Probanden weisen bei beiden Probenahmeorten signifikante Unterschiede zueinander auf (Handschuhe: $p = 0{,}002$; Arbeitsfläche: $p < 0{,}001$; Kruskal-Wallis-Test).

Bei der Vorgehensweise - Kapselinhalt in einen Mörser überführen - ist zu beobachten, dass sowohl die Spannweite (Handschuh: 505 - 1584 µg; Arbeitsfläche: 110 - 1077 µg) als auch der Median (Handschuh: 627 µg; Arbeitsfläche: 233 µg) des ersten Probanden die höchsten Werte aufweisen (Abbildung 44).

Durch den Vergleich der Handhabung der Spritze mit dem Mörser wird deutlich, dass im Umgang mit der Spritze auf der Arbeitsfläche mehr Substanz freigesetzt wird (Q2 = 333 µg). Die ermittelten Freisetzungsmengen auf den Handschuhen zeigen bei den beiden Versuchsabläufen keine signifikanten Unterschiede (p = 0,475; Mann-Whitney-Test) (Abbildung 45). In Abbildung 42 ist das freigesetzte Pulver bei den verschiedenen Handhabungsweisen optisch dargestellt. Die Luftbelastung war während der Überführung des Kapselinhaltes in eine Spritze mit 150 µg/m³ 25-mal höher als bei Verwendung eines Mörsers (6 µg/m³) (Tabelle 23).

Die aus den 95. Perzentilen berechneten prozentualen Wirkstofffreisetzungen im Umgang mit Kapseln (Kapselgröße 00) lagen bei der Verwendung der verschiedenen Hilfsmittel an den Handschuhen in ähnlichen Regionen (0,37 % bzw. 0,35 %). Die Kontamination der Arbeitsfläche unterschied sich jedoch deutlich je nach Art des verwendeten Hilfsmittels (Spritze: 1,88 % vs. Mörser: 0,35 %, Abbildung 46).

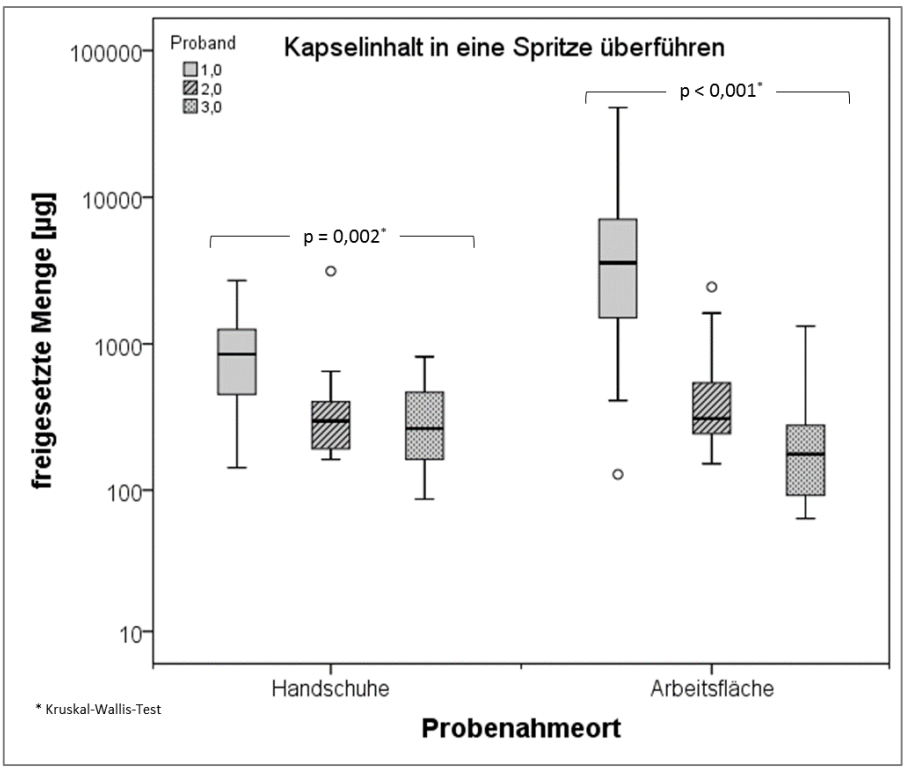


Abbildung 43: Freigesetzte Menge [µg] bei der Überführung des Kapselinhaltes in eine Spritze, deren Entlüftung und Entfernung der Schutzkappe unterteilt nach Proband und Probenahmeort.

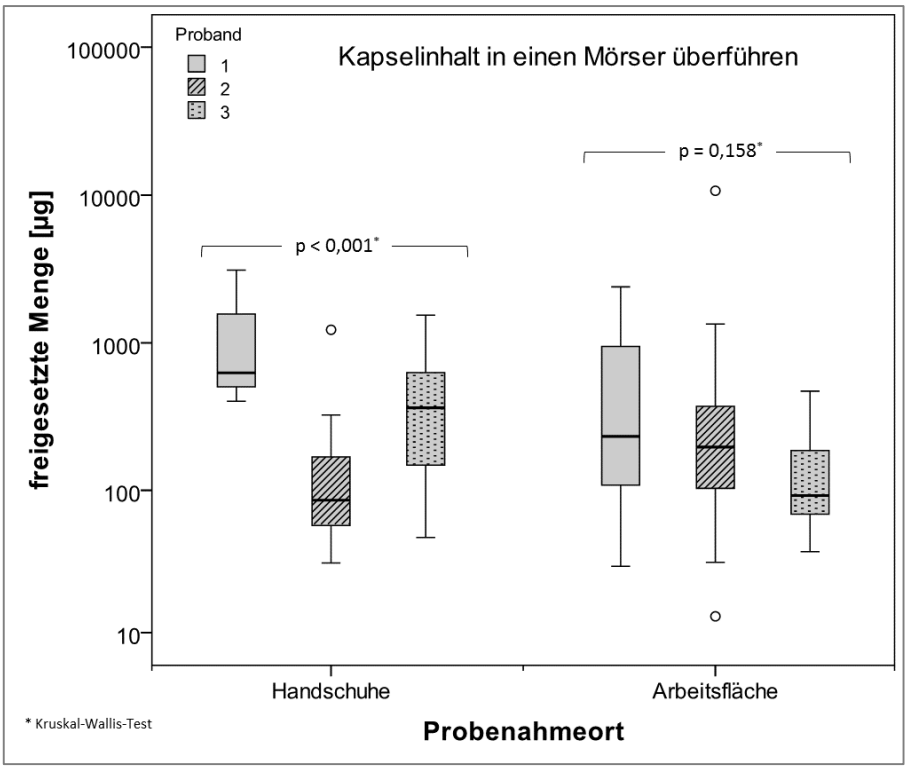


Abbildung 44: Freigesetzte Menge [µg] bei der Überführung des Kapselinhaltes in einen Mörser sowie dessen Benetzung mit Flüssigkeit unterteilt nach Proband und Probenahmeort.

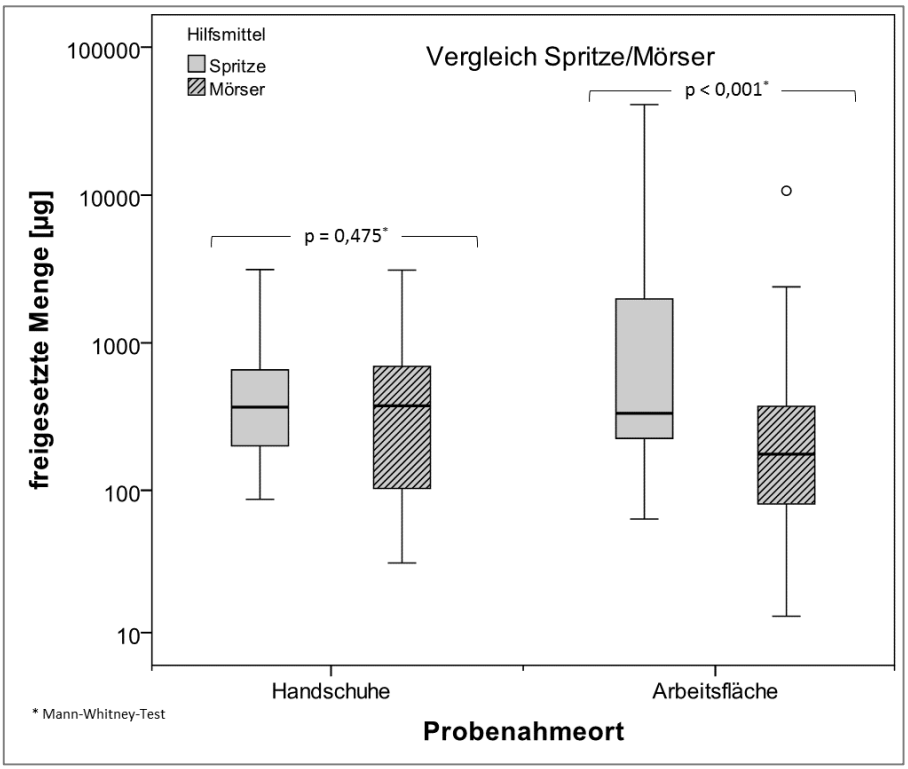


Abbildung 45: Freigesetzte Menge [µg] bei der Überführung und Auflösung des Kapselinhaltes in eine Spritze bzw. in einem Mörser unterteilt nach Probenahmeort.

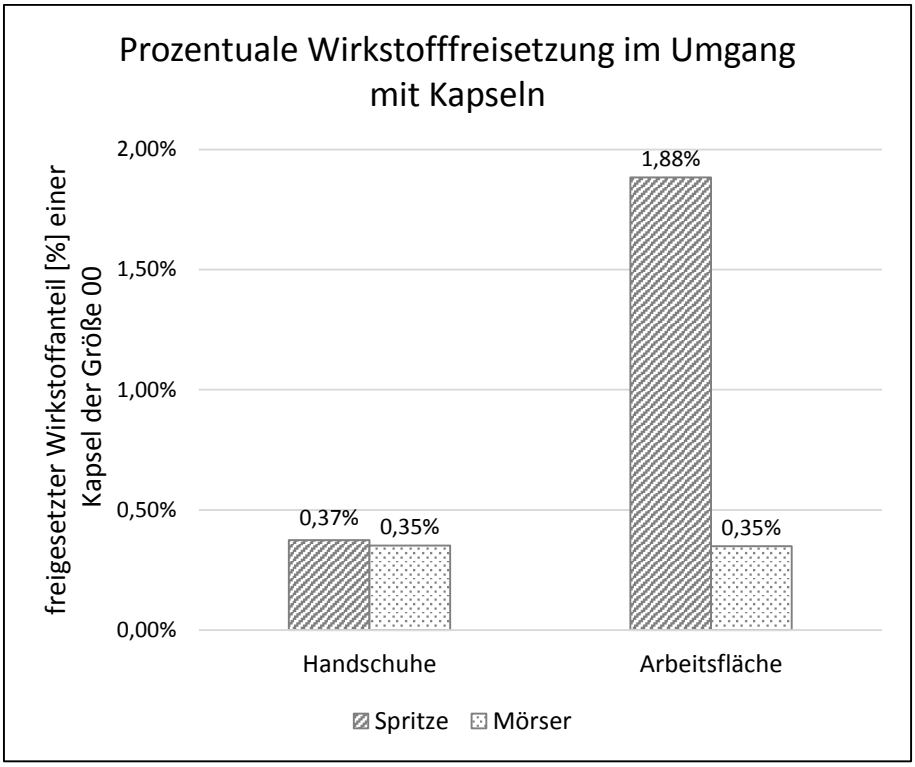


Abbildung 46: Prozentuale Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Kapseln unterteilt nach Probenahmeort und Hilfsmittel berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

3.2.6 Tabletten

Tabelle 24 zeigt die Freisetzungsmengen [µg] der Arbeitsschritte des Ausblisterns, des Tabletten Teilens und des Tabletten Mörserns. Das Tabletten Teilen wurde vergleichend mit der Hand bzw. einem Tablettenteiler durchgeführt. Letzterer wurde zusätzlich auf mögliche Kontaminationen untersucht. Zum Pulverisieren/Mörsern der Tabletten wurde ein offener bzw. ein geschlossener Mörser sowie der PillCrusher® der Fa. Wiegand verwendet. Weiterhin wurden Kontaminationsmöglichkeiten bei der Überführung gemörserter Tabletten in eine Oralspritze mit anschließender Reinigung des Mörsers untersucht. Die freigesetzten Mengen sind als Median, Interquartilabstand und Maximum bzw. als Mittelwert (Luftproben) der verschiedenen Probenahmeorte dargestellt.

Tabelle 24: Freigesetzte Mengen [µg] im Umgang mit Tabletten. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum desfreigesetzten Pulvers sowie der Mittelwert aus den Luftproben der verschiedenen Arbeitsschritte bei den unterschiedlichen Handhabungen und Probenahmeorten.

Tätigkeit	Hilfsmittel/ Arbeitsschritt	Handschuhe/Hilfsmittel			Arbeitsfläche			Luft-probe[1]
		Q2	Q1-Q3 µg	Max	Q2	Q1-Q3 µg	Max	$\bar{x}$ µg/m³
aus-blistern		11,5	6,9-22,7	48,4	3,1	2,3-4,3	10,3	0,38
teilen	Hand	47,1	35,0-76,3	222	79,1	19,4-190	12987	0,4
	Tabletten-teiler	49,2	16,9-118	277	5,7	2,4-26,0	803	0,4
	extrahieren (15x)	695	470-1945	13251	-	-	-	-
mörsern	offen	28,6	21,1-41,1	66,7	1540	818-2378	6781	1,25
	geschlossen	25,8	16,5-38,3	76,8	13,5	5,4-33,4	872	1,23
	Spritze rühren	517	300-761	1499	-	-	-	-
	Kappe entfernen	5,9	1,6-12,9	286,9	5,2	2,9-23,9	536	-
	reinigen	20,5	12,2-49,8	166	-	-	-	-
Pill-Crusher®		41,3	30,2-64,9	253	71,1	46,8-115	300	14,0

[1]Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³

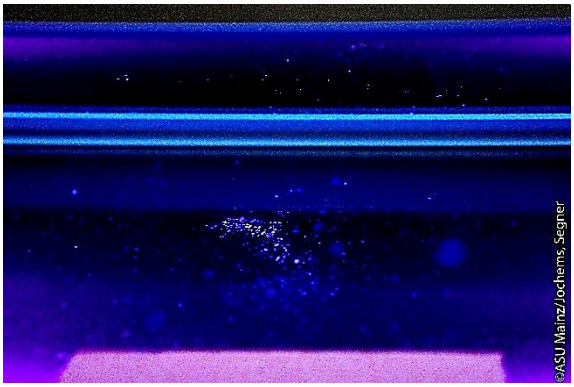


Bild 1: Tablette ausblistern

Bild 2: Tablette teilen (Handschuhe)

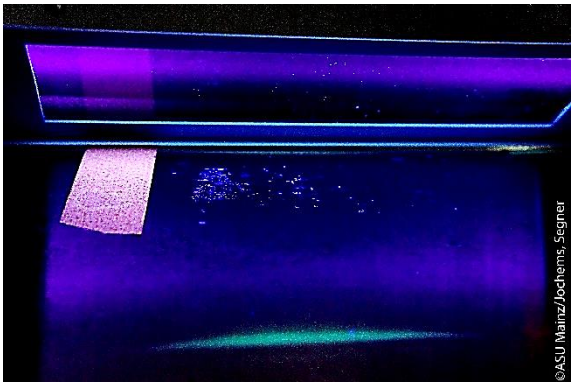


Bild 3: Tablette mit der Hand teilen (Arbeitsfläche)

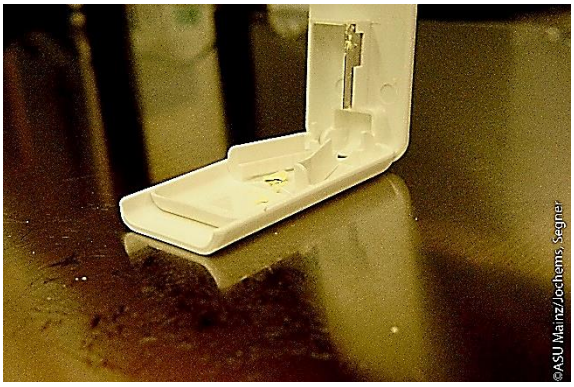


Bild 4: Tablette teilen (Tablettenteiler)

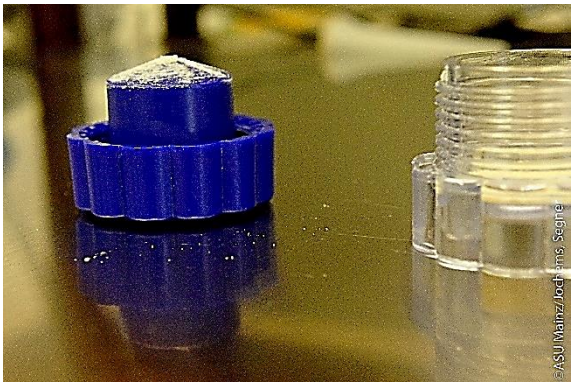


Bild 5: Tablette mit einem geschlossenem Mörser zerkleinern

Bild 6: Tablette mit einem offenem Mörser zerkleinern

Bild 7: Pistill ablegen (trocken)

Bild 8: Pistill ablegen (nass)

Abbildung 47: Optische Darstellung der freigesetzten Mengen während des Ausblisterns, Teilens und Mörserns einer Tablette.

Die freigesetzte Menge [µg] während des Ausblisterns von Tabletten wird in Abbildung 48 grafisch und in Abbildung 47 (Bild 1) optisch dargestellt. Die Wischproben der Handschuhe (Q2 = 11,5 µg) waren im Median fast viermal so hoch belastet wie die der Arbeitsfläche (Q2 = 3,1 µg). Die prozentuale Wirkstofffreisetzung im Bereich der Hände beträgt demnach 0,005 % und 0,001 % im Bereich der Arbeitsfläche (Abbildung 49). Bei der Tätigkeit des Ausblisterns fand sich in der Luft im Mittel eine Wirkstoffkonzentration von 0,4 µg/m³ (Tabelle 24).

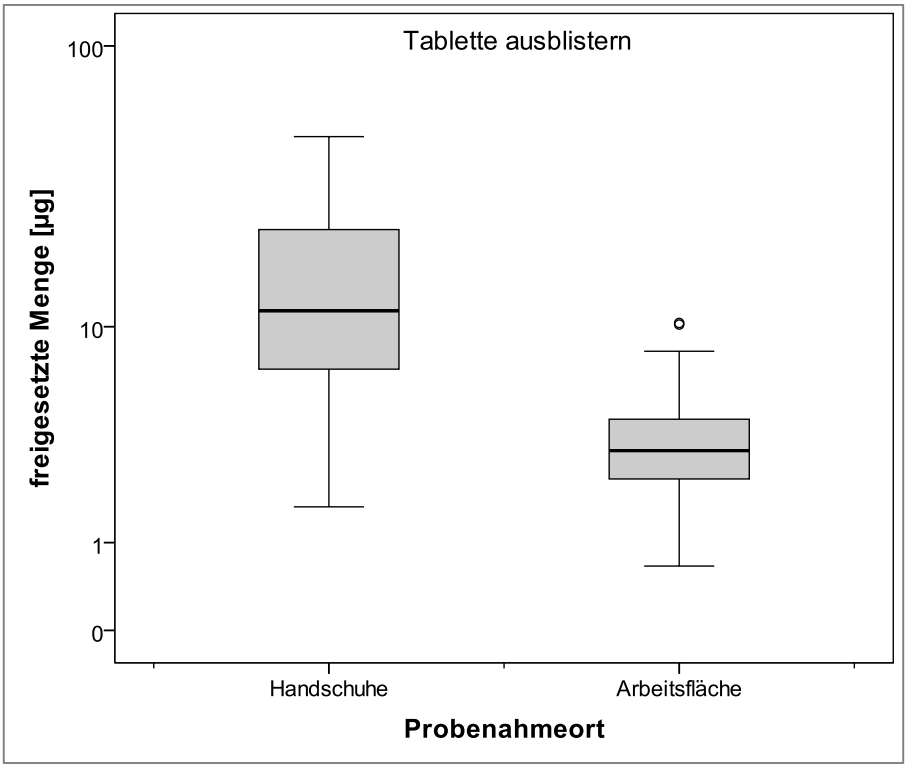


Abbildung 48: Freigesetzte Menge [µg] des Ausblisterns von Tabletten unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

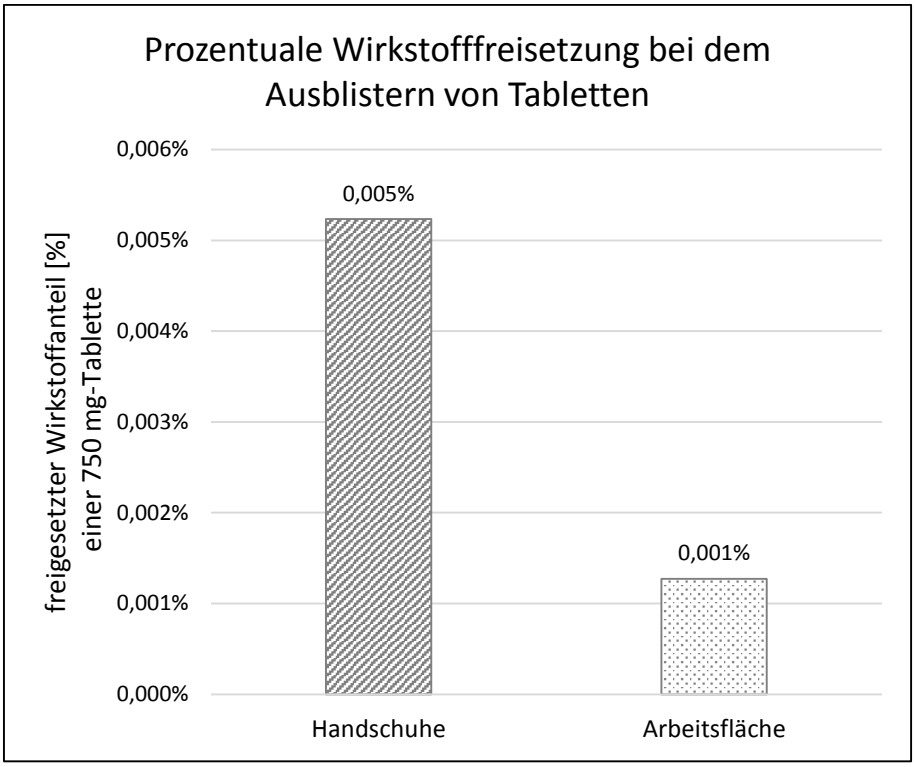


Abbildung 49: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Ausblistern von Tabletten unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Der Vergleich „Tabletten teilen Hand/Tablettenteiler“ (Abbildung 50) zeigt, dass bei den Handschuhkontaminationen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0{,}654$; Mann-Whitney-U-Test) zwischen den beiden Handhabungen auftraten. Die Freisetzung auf die Arbeitsfläche war beim Teilen mit der Hand ($Q2 = 79{,}1$ µg) signifikant größer ($p < 0{,}001$) als beim Teilen mit dem Tablettenteiler ($Q2 = 5{,}7$ µg). In Abbildung 47 (Bild 2 - 4) ist das während des Teilens freigewordene Pulver fotografisch abgebildet. Die Luftmessungen beider Teilvorgänge lieferten gleiche Wirkstoffkonzentrationen (Hand: 0,4 µg/m³; Tablettenteiler: 0,4 µg/m³; Tabelle 24). Die Rückstände, die bei einem Teilvorgang im Tablettenteiler zurückblieben, lagen im Median bei 695 µg.

In Abbildung 51 ist die prozentuale Wirkstofffreisetzung beim Teilen einer Tablette (Gesamtmasse: 750 mg, oblong) unter Berücksichtigung des 95. Perzentils aller Messwerte dargestellt. Das Teilen einer Tablette mit der Hand wies mit 0,02 % eine geringere prozentuale Wirkstofffreisetzung an den Handschuhen gegenüber dem Teilen mit einem Tablettenteiler (0,04 %) auf. Der freigesetzte Wirkstoffanteil auf der Arbeitsfläche war demgegenüber beim Teilen mit der Hand größer als beim Teilen mit einem Tablettenteiler (0,11 % vs. 0,07 %).

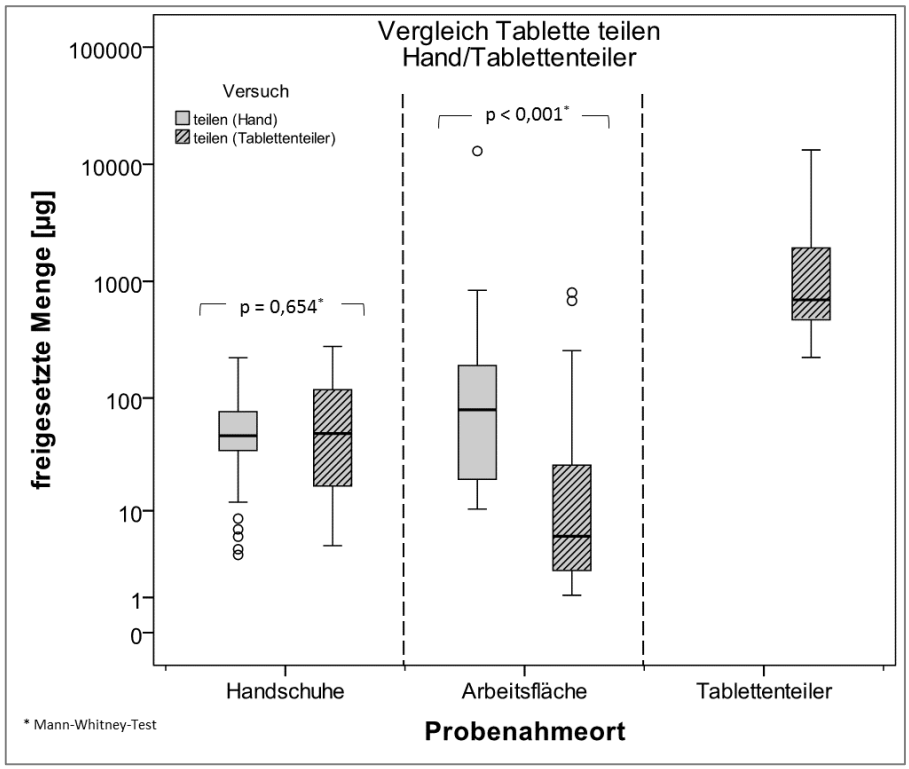


Abbildung 50: Freigesetzte Menge [µg] während des Teilens von Tabletten mit der Hand sowie mit einem Tablettenteiler unterteilt nach Probenahmeort. Zusätzlich wurden die Tablettenrückstände im Tablettenteiler erfasst.

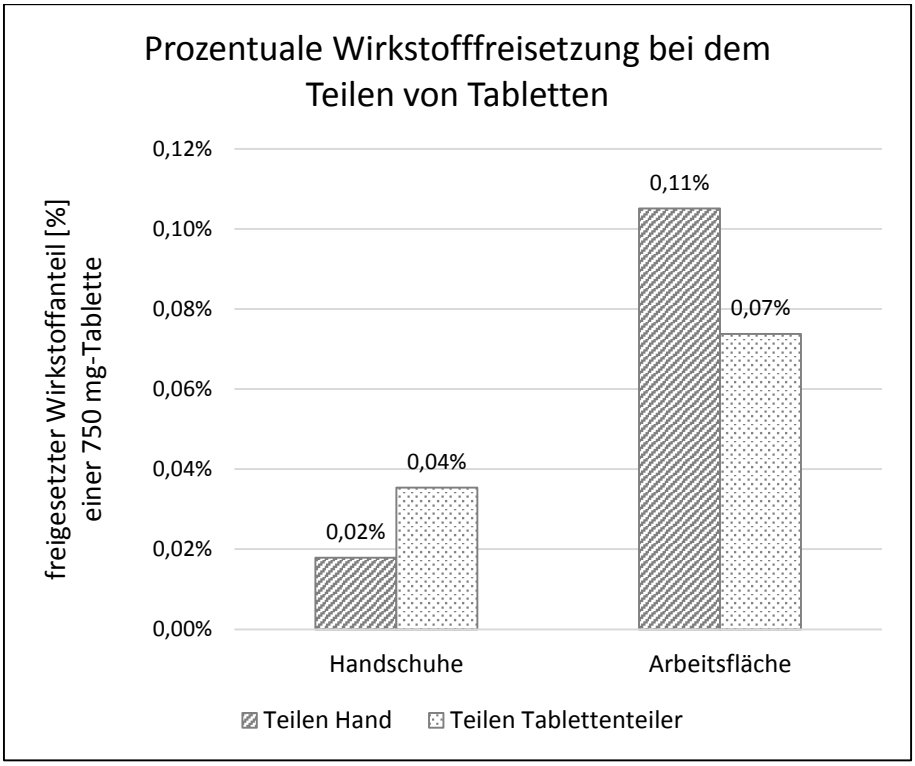


Abbildung 51: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Teilen von Tabletten unterteilt nach Probenahmeort und Hilfsmittel berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Bei der Tätigkeitskette des Zerkleinerns von Tabletten (Mörsern – Suspendieren mittels Spritze oder Pistill – Aufnehmen mit der Spritze zur Gabe mittels Magensonde – Verschlusskappe der Spritze entfernen – Reinigung des Mörsers) kam es bei den einzelnen Arbeitsschritten je nach Handhabung teilweise zu unterschiedlichen Freisetzungen die in Abbildung 47 (Bild 5 - 8) optisch dargestellt sind und im Folgenden genauer beschrieben werden. Beim Mörsern von Tabletten im offenen bzw. im geschlossenen Mörser fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Handschuhkontaminationen (Abbildung 52). Im Median lagen diese bei 28,6 µg bzw. 25,8 µg. Die Wischproben der Arbeitsfläche wiesen bei dem offenen Mörsern (Q2 = 1540 µg) höhere Freisetzungsmengen als bei dem geschlossenen Mörsern (Q2 = 16,5 µg) auf. Zusätzlich kam es während des Vermischens/Suspendierens und Aufnehmens mit der Spritze (Exadoral® Orale Einmalspritze, 20 ml) an dieser zu Kontaminationen, die im Median bei 517 µg lagen. Die Reinigung des offenen Mörsers zeigte Handschuhkontaminationen von im Median 20,5 µg. Die Luftmessungen ergaben für beide Mörser annähernd dieselben Freisetzungsmengen (ca. 1,2 µg/m³) (Tabelle 24).

Die aus den 95. Perzentilen aller Messwerte berechnete prozentuale Wirkstofffreisetzung beträgt beim geschlossenen Mörsern einer Oblongtablette mit einer Gesamtmasse von 750 mg, dem Auflösen/Suspendieren des Pulvers sowie dem Aufnehmen der Lösung/Suspension in eine Oralspritze an den Handschuhen 0,01 %, auf der Arbeitsfläche 0,05 % und an der Spritze 0,17 %. Für das offene Mörsern liegen die prozentualen Freisetzungen an den Handschuhen bei 0,01 % und auf der Arbeitsfläche bei 0,78 % (Abbildung 53).

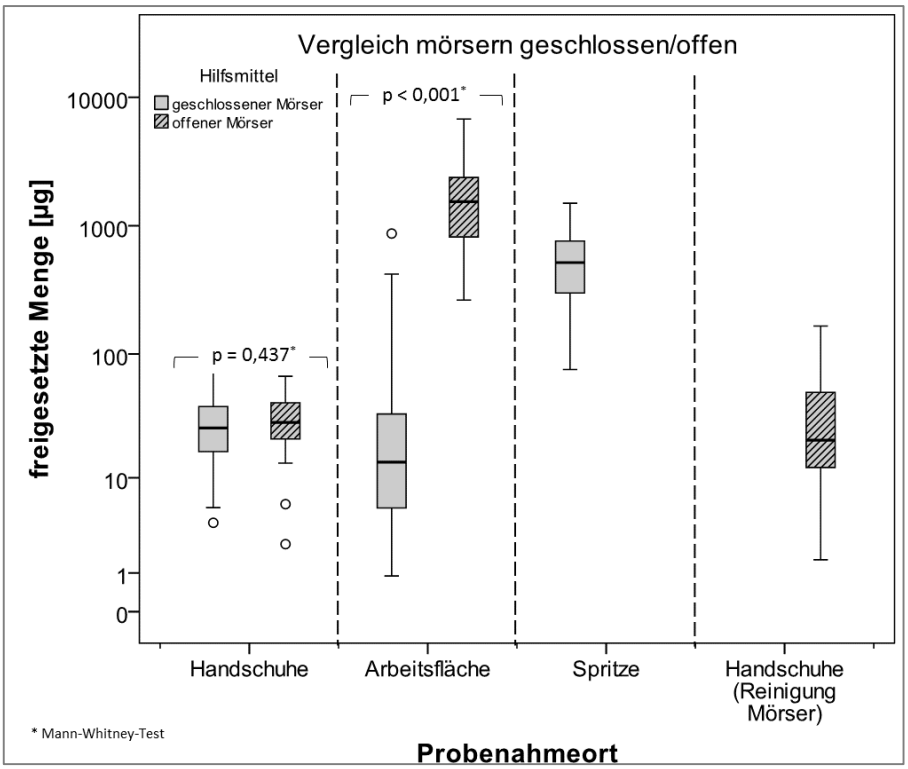


Abbildung 52: Freigesetzte Menge [µg]während des Mörserns einer Tablette im offenen bzw. geschlossenen Mörser unterteilt nach Probenahmeort. Zusätzlich wurde die Kontamination einer Spritze zur Aufnahme des gelösten/suspendierten Pulvers sowie Handschuhkontaminationen nach der Reinigung des Mörsers erfasst.

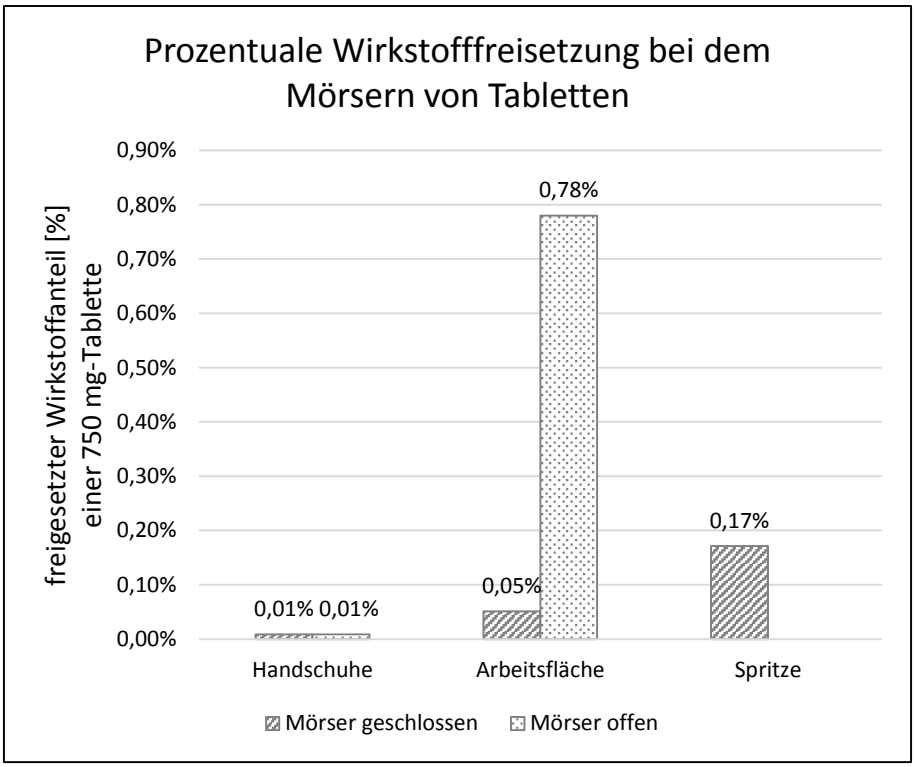


Abbildung 53: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Mörsern von Tabletten unterteilt nach Probenahmeort und Hilfsmittel berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

In Abbildung 54 sind die bei Entfernung der Verschlusskappe von der Spritze freigesetzten Wirkstoffmengen dargestellt. An den Handschuhen konnte eine Kontamination von im Median 5,9 µg und auf der Arbeitsfläche von 5,2 µg nachgewiesen werden. Die maximal freigesetzte Menge während einer Durchführung lag bei 287 µg (Handschuhe) bzw. 536 µg (Arbeitsfläche). Die prozentuale Freisetzung einer 750 mg-Tablette, berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte, beträgt für die Handschuhe 0,01 % und für die Arbeitsfläche 0,05 % (Abbildung 55).

Die Verwendung des PillCrushers® zum Zerkleinern der Tablette wies auf der Arbeitsfläche (Q2 = 71 µg) größere Freisetzungsmengen auf als an den Handschuhen (Q2 = 41 µg) (Abbildung 56). Kontaminationen traten hierbei insbesondere bei der anschließenden Überführung des gewonnenen Pulvers in das Unterteil eines geschlossenen Mörsers auf. Die Luftuntersuchung ergab bei Verwendung des PillCrushers® einen Messwert von14,0 µg/m³ (Tabelle 24).

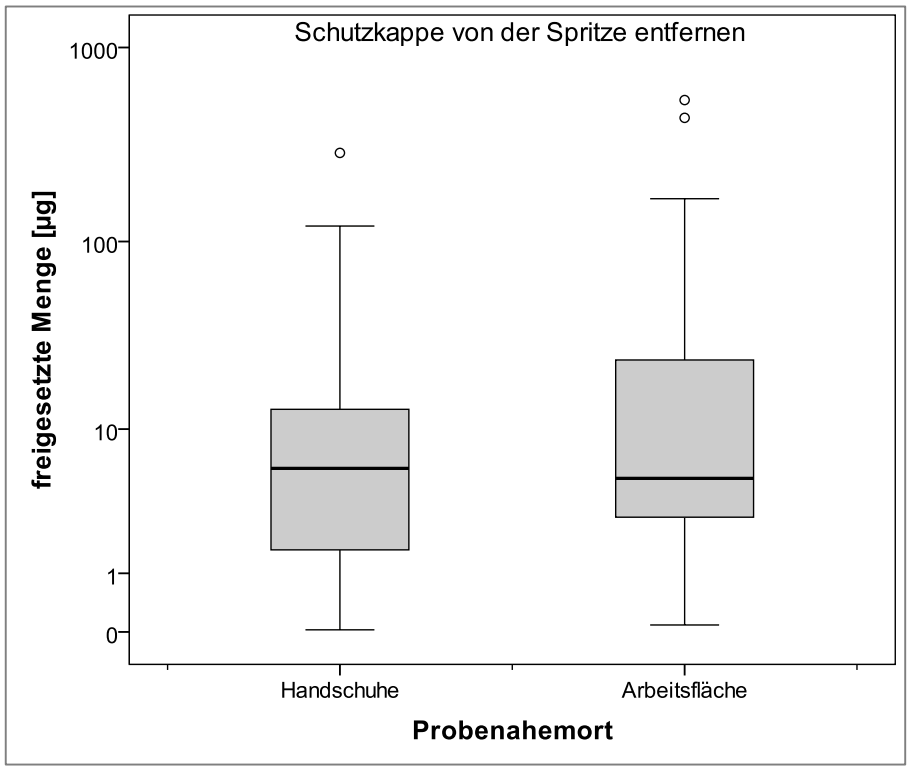


Abbildung 54: Freigesetzte Mengen [µg] während des Entfernens der Schutzkappe von der Spritze unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

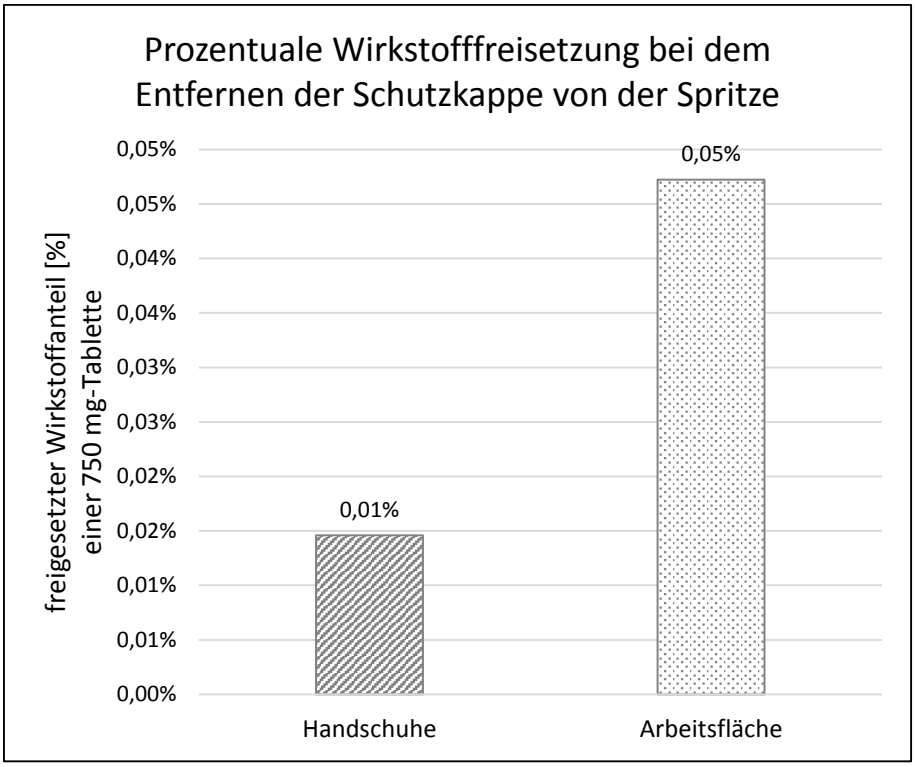


Abbildung 55: Prozentuale Wirkstofffreisetzung während des Entfernens der Schutzkappe von der Spritze unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

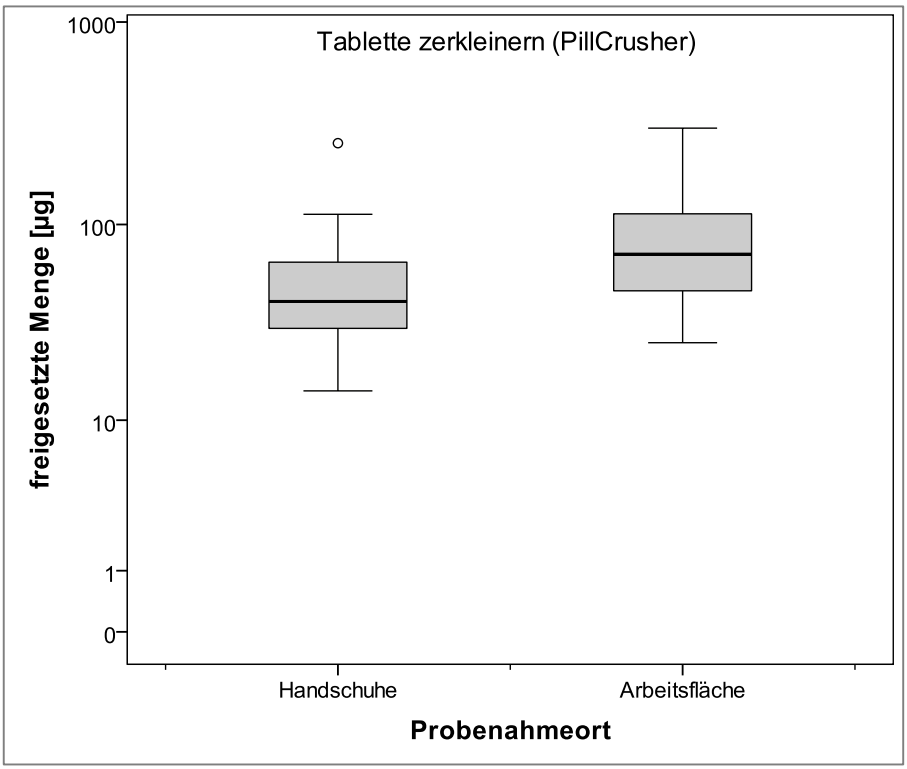


Abbildung 56: Freigesetzte Menge [µg] während des Zerkleinerns von Tabletten mit dem PillCrusher® unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

3.3 Diskussion

3.3.1 Infusionen

Zur Abschätzung einer möglichen Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Infusionen wurden in dem vorgestellten experimentellen Ansatz wesentliche pflegerische Tätigkeiten mit dieser Darreichungsform bzw. einzelne, darin enthaltene, Arbeitsschritte mit eigens präparierten Infusionslösungen nachgestellt. Verwendung fanden hierbei zwei unterschiedliche, handelsübliche Infusionssysteme. Im Verlauf der Experimente wurden in die unmittelbare Arbeitsumgebung sowie im Bereich der Hände austretende Flüssigkeitsmengen analytisch ermittelt (3.2.1).

In den experimentell nachgestellten Arbeitsschritten A1 - A3 (Infusionssystem entlüften, Schutzkappe entfernen, Infusion anschließen) zeigte sich eine statistisch signifikante ($p < 0{,}001$) Abhängigkeit der Freisetzungsmenge vom verwendeten Infusionssystem. Während sich beim Standard-Infusionssystem (SIS) Infusionsflüssigkeit in der Schutzkappe und im Luer-Anschlussstück ansammelt, verhindert beim optimierten Infusionssystem (OIS) die flüssigkeitsabweisende Membran sowohl die Flüssigkeitsakkumulation als auch den Flüssigkeitsaustritt beim ersten Arbeitsschritt des Entlüftens. In den Arbeitsschritten A2 (Schutzkappe entfernen) und A3 (Infusion anschließen) kommt es bei beiden Systemen zu einer nachweisbaren Freisetzung von Infusionslösung (siehe auch Abbildung 15) auf die Hände und auf die Arbeitsfläche. Diese fällt aber bei Verwendung des OIS signifikant niedriger aus als bei Nutzung des Standardsystems. Der beobachtete Effekt dürfte in erster Line auf eine geringere Flüssigkeitsakkumulation in der Schutzkappe und im Anschlussstück zur Venenverweilkanüle des OIS zurückzuführen sein.

Beim Arbeitsschritt des Entlüftens (A1) des Standard-Infusionssystems hing das ausgetretene Volumen ferner von der Reaktionszeit des Ausführenden ab. Da der Infusionsschlauch vor dem Anschließen an die Venenverweilkanüle vollständig entlüftet sein muss, muss die Pflegekraft hier den ersten sichtbaren Flüssigkeitsaustritt abwarten. Erst zum Zeitpunkt des Flüssigkeitsaustrittes wird die Rollenklemme wieder geschlossen. Je nach Dauer dieses Vorgangs tritt demnach mehr oder weniger Infusionslösung aus.

Für das ebenfalls untersuchte Entfernen der Infusion von der Venenverweilkanüle (Arbeitsschritt 4) muss einschränkend erwähnt werden, dass dieser Arbeitsschritt im Versuchsaufbau nicht der Praxisrealität entsprach. Bei einer venösen Verweilkanüle

am Patienten würde das Entfernen der Infusion durch den venösen Gegendruck vermutlich ein höheres Austrittsvolumen erzeugen als im hier genutzten Versuchsaufbau ohne jeglichen Gegendruck. Um die Experimente realitätsnäher zu gestalten, wurden zusätzlich Versuche an einem „Trainingsarm“ zur Blutentnahme durchgeführt. Bei diesen Versuchen zeigten sich jedoch Kumulationseffekte des Analyts Fluorescein-Natrium im Kunstblut des Trainingsarmes, so dass weitere Untersuchungen unterblieben. Wenn man davon ausgeht, dass der in einer Infusion enthaltene Wirkstoff sich nach dem Abstellen der Infusion nahezu vollständig im Blutkreislauf verteilt hat und es in der Venenverweilkanüle zu keinen Durchmischungen mit venösem Blut gekommen ist, bliebe als maximale hypothetische Austrittsmenge jenes Volumen übrig, welches die Venenverweilkanüle fasst. Dies entspricht bei der verwendeten Venenverweilkanüle (G18) einem Volumen von ca. 160 µl. Folglich würde dies bei Verwendung des SIS zu einem etwa doppelt so hohen und bei Verwendung OIS sogar zu einem sechsmal höheren Freisetzungsvolumen führen, als es für die Basisarbeitsschritte errechnet wurde. Diese Betrachtungen verdeutlichen die Notwendigkeit des Unterlegens einer Kompresse bei der Dekonnektion von Infusionssystem und Venenverweilkanüle.

Mit Hilfe der beiden Zusatzarbeitsschritte Z1 (Infusionssystem entfernen) und Z2 (neues Infusionssystem einstecken) sollte der Wechsel einer Infusionsflasche simuliert werden. Für die hierfür ermittelten Austrittsvolumina konnten erwartungsgemäß keine Abhängigkeit vom verwendeten Infusionssystem festgestellt werden, da sich die beiden Systeme in Bezug auf die Verbindung zur Infusionsflasche weitestgehend glichen. Das Austrittsvolumen wurde jedoch durch die Handhabung der aus flexiblem Kunststoff hergestellten Infusionsflasche beeinflusst. Wurde die Infusionsflasche am Korpus gehalten, war das Freisetzungsvolumen deutlich größer als wenn sie am starren, unbeweglichen Flaschenhals gehalten wurde. Das Austrittsvolumen verminderte sich zudem, wenn das in der Infusionsflasche verbleibende Restvolumen möglichst gering war.

Die in Bezug auf die Entfernung des Infusionssystems aus der Infusionsflasche gewonnenen Daten (Arbeitsschritt Z1) besitzen auch für die Entsorgung von Infusionssystemen Relevanz. Demnach muss bei einer Trennung des Infusionssystems von der Infusionsflasche in Abhängigkeit vom Füllstand mit einer mehr oder weniger großen Freisetzung von Restinfusionsflüssigkeit gerechnet werden. Freisetzungen, wenn auch in geringerem Umfang, traten auch dann auf,

wenn zur getrennten Entsorgung von Infusionsflasche und -system eine Trennung durch Abbrechen des im Septum der Flasche steckenden Einstechdorns erfolgte.

Im Experiment wurde bei allen untersuchten Basisarbeitsschritten im Umgang mit Infusionen unabhängig davon, welches Infusionssystem verwendet wurde Flüssigkeit freigesetzt. Bei der Gesamtfreisetzung der Basisarbeitsschritte muss zwischen Kontaminationen, die direkt eine Exposition von Beschäftigten nach sich ziehen können, und Kontaminationen, die eher indirekt eine Expositionsrelevanz besitzen, unterschieden werden. Zu ersteren dürften insbesondere die mit Hilfe der Handschuhwischproben nachgewiesenen Kontaminationen im Bereich der Hände zählen. Eine eher indirekte Expositionsrelevanz dürften dagegen die auf der Arbeitsfläche sowie an den verwendeten Kompressen nachgewiesenen Kontaminationen haben.

Bezogen auf das Austrittsvolumen war die indirekte Belastung (Arbeitsfläche, Kompresse) höher als die direkte Belastung (Handschuhe). Es zeigte sich, dass die indirekte Belastung 87 % der Gesamtbelastung ausmachte.

Insbesondere in Bezug auf die vorgefundenen Kontaminationen des Arbeitsplatzes sollte beachtet werden, dass sich z.B. durch Berühren der kontaminierten Arbeitsfläche eine Exposition von Beschäftigten ergeben kann. Dies gilt sowohl für die mit der Tätigkeit betraute Pflegekraft selbst als auch für nachfolgende Beschäftigte, die -nach unzureichender Reinigung- Tätigkeiten am selben Arbeitsplatz ausführen [13].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei den einzelnen Wiederholungen der Arbeitsschritte im Umgang mit Infusionen starke Schwankungen bezüglich der Austrittsvolumina zu beobachten waren. Diese Schwankungen traten nicht nur zwischen den drei Probanden untereinander auf, sondern auch bei jedem einzelnen Probanden. Die ermittelten Daten zur Freisetzung können daher nur einen ersten Anhaltspunkt für die an realen Arbeitsplätzen zu erwartenden Kontaminationen liefern, zumal hier eine vielfache Durchführung von Arbeitsschritten erfolgt, die sich bereits bei einmaliger Durchführung unter experimentellen Bedingungen in Bezug auf den Umfang einer möglichen Freisetzung als sehr variabel erwiesen.

Trotz begrenzter Probandenzahl und relativ großer intra- bzw. interindividueller Schwankungen muss dennoch festgehalten werden, dass im alltäglichen Umgang mit Infusionen eine unbeabsichtigte Freisetzung wirkstoffhaltiger Infusionslösungen kein seltenes Ereignis darstellen dürfte. Entsprechende Freisetzungen sind dabei nicht nur, wie zunächst erwartet und gewollt, beim Entlüften der Infusion, sondern auch bei den Folgearbeitsschritten zu erwarten.

Die nachgewiesenen Kontaminationen können bei unzureichendem persönlichem Schutz und/oder unter ungeeigneten arbeitshygienischen Bedingungen zu einer Exposition von Beschäftigten führen.

Eine Abschätzung der Expositionshöhe bzw. der daraus ggf. resultierenden Aufnahmemenge ist anhand der vorliegenden Daten nicht ohne weiteres möglich. Die höchste Relevanz dürfte der dermale Aufnahmepfad besitzen, da ein Hautkontakt mit der freigesetzten Infusionslösung sowohl direkt (Handkontaminationen) als auch indirekt (Kontakt mit kontaminierten Oberflächen) erfolgen kann. Zur Abschätzung der dermalen Exposition wären Daten zur Größe des betroffenen Hautareals, zur Konzentration des Arbeitsstoffes auf der Hautoberfläche sowie zur Dauer des Hautkontaktes erforderlich. Um aus diesen Angaben eine systemisch verfügbare Dosis errechnen zu können, wird weiterhin der spezifische dermale Flux $\left(\frac{\text{penetrierte Stoffmenge (mg)}}{\text{Fläche (cm}^2\text{)} \cdot \text{Zeit (h)}}\right)$ für den betreffenden Arbeitsstoff benötigt. Angesichts einer Vielzahl in der Praxis auftretender Wirkstoffe und Expositionssituationen erscheint der Versuch einer quantitativen, auf Einzelstoffe bezogenen Ableitung der systemischen dermalen Exposition wenig zielführend. Bedacht werden muss zudem, dass ein entsprechendes Vorgehen nicht ohne weiteres auf Arzneistoffe mit sensibilisierenden und/oder cmr-Eigenschaften (wie z.B. auf genotoxisch wirksame Kanzerogene) übertragen werden kann, da in diesen Fällen eine Angabe einer aus toxikologischer Sicht tolerablen systemischen Dosis etwa im Sinne eines gesundheitsbasierten Biologischen Grenzwertes (BGW) oder Biologischen Arbeitsstofftoleranzwertes (BAT) nicht möglich ist.

Zusätzlich zu einer möglichen dermalen Exposition ist unter ungünstigen arbeitshygienischen Voraussetzungen auch eine orale Exposition denkbar. Diese könnte sich z.B. aus einer mangelnden Händehygiene vor Nahrungsaufnahme oder dem Zigarettenrauchen ergeben. Die sich aus derartigen Expositionen ergebende Aufnahme erscheint ebenfalls nicht zuverlässig quantifizierbar.

Auch wenn die vorliegenden Daten keine exakte Quantifizierung erlauben, lassen die Experimente jedoch erkennen, mit welchen Mitteln ggf. eine Verbesserung der arbeitsschutztechnischen Rahmenbedingungen und damit eine Verringerung der potentiellen Exposition der Beschäftigten zu erreichen wäre.

Ein Ansatzpunkt in Bezug auf den technischen Arbeitsschutz könnte die generelle Verwendung optimierter Infusionssysteme sein. Denn die flüssigkeitsabweisende Membran des optimierten Systems verhindert bei ordnungsgemäßer Handhabung einen Flüssigkeitsaustritt beim Entlüften des Infusionssystems. Ferner scheint die technische Ausführung des Systems in Bezug auf die Folgearbeitsschritte zwar nicht zu einer vollständigen Verhinderung von Freisetzungen, immerhin aber zu einer signifikanten Reduktion der freigesetzten Volumina geeignet. Einer (ordnungsgemäßen) Verwendung könnten ggf. der im Vergleich zu konventionellen Systemen höhere Preis und der um etwa 10 Sekunden größere Zeitaufwand zur Entlüftung des optimierten Systems entgegenstehen.

Für den Umgang mit Infusionen lassen sich aus den Ergebnissen unserer Experimente einige Verhaltensempfehlungen ableiten. Diese dürften am ehesten dem Bereich der organisatorischen Schutzmaßnahmen zuzurechnen sein.
In Bezug auf das spezielle Handling von Infusionen erscheint eine Minimierung der Freisetzung möglich, indem bei Verwendung konventioneller Infusionssysteme das System durch bewusst vorsichtiges Öffnen der Rollenklemme entlüftet wird und die Rollenklemme sofort geschlossen wird, sobald die Infusionsflüssigkeit das Ende des Infusionsschlauches erreicht hat. Bei Austritt von Flüssigkeit aus dem Schlauch sollte diese in einem geeigneten Gefäß (z. B. in einem am Infusionsständer befestigten Tropfglas) aufgefangen werden.
Bei der Nutzung automatisch entlüftender Systeme ist darauf zu achten, dass die Schutzkappe am Ende des Infusionsschlauches erst nach vollständiger Entlüftung des Systems entfernt wird. Die etwas längere Entlüftungsdauer dieses Systems könnte Pflegekräfte unter Zeitdruck dazu verleiten, durch frühzeitige Entfernung der Schutzkappe die Entlüftung unter Umgehung der Sicherheitsfunktion zu beschleunigen.
Zur Aufnahme von freigesetzter Flüssigkeit beim Entfernen der Schutzkappe kann ggf. eine sterile Kompresse zur Hilfe genommen werden.

Beim Entfernen des Infusionssystems aus der Infusionsflasche, -beispielweise zum Infusionswechsel- sollte die Infusionsflasche möglichst wenig Restflüssigkeit enthalten. Zur Trennung von Infusionsflasche und –system sollte die Flasche weiterhin am starren Flaschenhals und nicht am flexiblen Flaschenkörper gehalten werden, um das Austrittsvolumen zu minimieren.

Entgegen einiger Entsorgungsempfehlungen, z. B. „Hinweise für Arztpraxen zur Trennpflicht in Karlsruhe“[14], ist eine Trennung von Infusionsflasche und Infusionssystem durch das Herausziehen des Systems aus dem Flaschenseptum zur Entsorgung nicht zu empfehlen. Hiermit ist gemäß unserer Untersuchungen ein Austritt von Infusionslösung verbunden. Ebenso wenig ist ein vorsichtiges Abbrechen des im Septum der Infusionsflasche steckenden Einstechdorns zu empfehlen, da es auch hierbei zu einer Freisetzung von Restinfusionslösung kommen kann. Vielmehr sollte die geleerte Infusionsflasche ohne vorherige Trennung gemeinsam mit dem Infusionssystem entsorgt werden. Diese Vorgehensweise wird heute bereits für die Entsorgung von Zytostatikainfusionen empfohlen [2]. Diesem Vorgehen könnten jedoch ggf. höhere Entsorgungskosten entgegenstehen.

Die nachgewiesenen Kontaminationen auf der Arbeitsfläche, erfordern zwingend eine regelmäßige Reinigung der betreffenden Arbeitsplätze (z.B. durch Flächendesinfektion). Idealerweise erfolgt diese vor und nach der Zubereitung einer Infusion. Auf diese Weise wird das Problem indirekter Expositionen (z.B. durch Hautkontakt mit der kontaminierten Arbeitsfläche) sowie eine Verschleppung von Arzneistoffrückständen über die Hände der Pflegekraft auf Patienten oder andere Oberflächen (z. B. Telefon oder Türklinken) der Arbeitsumgebung vermieden. Einen Vorteil könnte an entsprechenden Arbeitsplätzen zudem die Verwendung flüssigkeitsaufnehmender Einmalunterlagen bieten, wie sie für den Umgang mit cmr-Stoffen in der TRGS 525 bereits empfohlen werden. [15]

Da über die Flächenkontamination hinaus auch an den Händen der Probanden freigesetzte Infusionslösung nachweisbar war, erscheinen zusätzliche personenbezogene Schutzmaßnahmen erforderlich. Um Kontamination der Haut und damit eine dermale Exposition von Pflegekräften gegenüber Wirkstoffen aus Infusionslösungen zu vermeiden, ist eine konsequente Nutzung von Schutzhandschuhen bei entsprechenden Tätigkeiten anzuraten. Dieses gilt nicht zuletzt aus Hygienegründen auch für Arbeitsschritte, die unmittelbar am Patienten

ausgeführt werden wie z. B. das Anschließen und das Entfernen der Infusion. Austretende Flüssigkeit (Infusionslösung, ggf. auch Blut) wird hierbei in der Regel zwar durch unter der Venenverweilkanüle platzierte Kompressen aufgenommen. Diese müssen jedoch nach Verwendung manuell entfernt werden, wobei ein dermaler Kontakt mit der in der Kompresse befindlichen Flüssigkeit denkbar ist. Sollte zur Entsorgung von Infusionen eine Trennung von Infusionsflasche und -system zwingend erforderlich sein, so ist nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen auch für diesen Arbeitsschritt das Tragen von Schutzhandschuhen anzuraten. Einen Anhaltspunkt für die Auswahl geeigneter Schutzhandschuhe kann die Berufsgenossenschaftliche Information BGI/GUV-I 8596 geben [16]. Hierin werden derzeit für den überwiegenden Teil der Tätigkeiten mit Arzneistoffen medizinische Einmalhandschuhe als ausreichend erachtet. Bei intensiverem Kontakt und immer bei Tätigkeiten mit giftigen oder krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fortpflanzungsgefährdenden Stoffen müssen dagegen geeignete Chemikalien-schutzhandschuhe aus Latex, Nitrilkautschuk oder Neopren mit ausreichender Dicke (> 0,2 mm) getragen werden. Bei der Nutzung von Schutzhandschuhen ist darauf zu achten, dass diese vor potentiell expositionsbehafteten Tätigkeiten/Tätigkeitsschritten angezogen und insbesondere unmittelbar danach wieder ausgezogen werden. Dies wird im Umgang mit Zytostatika bereits empfohlen („Ein Paar Handschuhe für eine Tätigkeit“) [9]. Nur so kann wiederum sichergestellt werden, dass es, ausgehend von kontaminierten Handschuhen, zu keinen Sekundärkontaminationen weiterer Oberflächen (z. B. Türklinken, Telefon) kommt.

3.3.2 Einzeldosen-Augentropfen

Die Versuche zur Abschätzung von Freisetzungen im Umgang mit Einzeldosen-Augentropfen (3.2.2) haben gezeigt, dass es bei dieser Tätigkeit zu Kontaminationen sowohl an den Händen und je nach Handhabungsweise auch auf der Arbeitsfläche kommen kann. Kontaminationen der Hände traten dabei in 96 % der Tätigkeitsdurchführungen und damit sehr häufig auf. Die auf den ersten Blick geringen Mengen an freigesetzter Flüssigkeit im Nanoliterbereich können aufgrund der zum Teil hohen Wirkstoffkonzentration der Augentropfen (z.B. Floxal EDO Augentropfen 0,5 ml, Wirkstoffkonzentration von 3 mg/ml Ofloxacin) zu nicht unerheblichen Wirkstofffreisetzungen führen. Prozentual gesehen ist die Freisetzung der Wirkstoffformulierung aufgrund des geringen Gesamtvolumens von nur 0,4 ml in den Behältnissen mit 1,16 % an den Handschuhen und 1,40 % auf der Arbeitsfläche relativ hoch. Im Falle der beispielhaft betrachteten Floxal EDO Augentropfen kann es demnach zu einer Freisetzung von ca. 17,4 µg (Hände) bzw. 21 µg (Arbeitsfläche) Ofloxacin kommen.

Angesichts der sehr häufig auftretenden Handkontaminationen ist eine Nutzung von Schutzhandschuhen im Umgang mit Augentropfen anzuraten. Alternativ könnte die Verschlusskappe mit Hilfe einer Kompresse abgedreht werden. Um eine Kontamination der Arbeitsfläche zu vermeiden, sollte die Verschlusskappe des Einzeldosenbehältnisses nach dem Öffnen direkt entsorgt und nicht erst auf der Arbeitsfläche abgelegt werden. Als weitere mögliche Expositionsquelle könnte das Einzeldosenbehältnis in Fragen kommen, wenn nach dem Herausdrücken der Flüssigkeit ein Tropfen an der Außenwand des Behältnisses herunterläuft. Dieser Fall ist jedoch in den 45 Wiederholungen nicht aufgetreten. Er dürfte damit in Bezug auf eine mögliche Exposition von Beschäftigten von eher untergeordneter Bedeutung sein.

3.3.3 Brausetabletten

Bei den Versuchen zum Auflösen von Brausetabletten kam es regelhaft zu einem „Verspritzen“ wirkstoffhaltiger Lösung über den Rand des verwendeten Glases hinaus. Die Ergebnisse (3.2.3) legen die Empfehlung nahe, dass das zum Auflösen verwendete Gefäß während des gesamten Auflösevorganges auf der Arbeitsfläche abgestellt und nicht festgehalten werden sollte. Durch dieses Vorgehen können bei ungeschützten Händen Hautkontaminationen vermieden werden. Wird das Gefäß dagegen gehalten, so fand sich im Median eine Freisetzung von 25 µl Flüssigkeit im Bereich der Hände. Nach dem Auflösen der Brausetablette sollten Kontaminationen der Arbeitsfläche durch Flächenreinigung bzw. -desinfektion entfernt werden. Einzubeziehen ist hierbei mindestens ein Bereich im Radius von ca. 15 cm um das Auflösegefäß. In den Versuchen fanden sich auf einer kontaminierten Fläche von ca. 530 cm² (vgl. Abbildung 29; Kontaminationsdurchmesser: 26,4 cm) im Median 99 µl freigesetzte Flüssigkeit. Eine Möglichkeit, die Kontamination der Arbeitsfläche zu reduzieren, könnte eine von einigen Pflegekräften in der Praxis durchgeführte Vorgehensweise sein. Diese lösen die Brausetablette zunächst in einem Longdrinkglas (Volumen: 0,2 - 0,3 l) in 50 ml Wasser auf. Aufgrund der Höhe des Glases bleibt die fein verteilte Flüssigkeit während des Auflösevorganges überwiegend an der Glaswand haften. Nach dem vollständigen Auflösen der Brausetablette wird die Lösung dann auf das gewünschte Endvolumen (200 ml) aufgefüllt, wobei sich Anhaftungen an der Glaswand ablösen können.

Ergänzend sollte erwähnt werden, dass die Zugabe von Fluorescein-Natrium als Tracersubstanz in das Lösungsmittel erfolgte und nicht Bestandteil der Brausetablette war. Die Herstellung entsprechender, tracermarkierter Brausetabletten in kommerzieller Qualität wäre mit einem nicht leistbaren Aufwand verbunden gewesen. Der quantitative Nachweis eines anderen Brausetabletteninhaltsstoffes aus kommerziell erhältlichen Brausetabletten (z. B. Zink) wäre mit erheblichem analytischem Mehraufwand verbunden gewesen, so dass auf dieses nach Vorversuchen nicht zuletzt aus Zeitgründen verzichtet wurde.

Die Abschätzung der Freisetzung erfolgte daher unter Verwendung des bestehenden Analyseverfahrens mit Hilfe der genannten fluoresceinmarkierten Lösung. Durch diese Vorgehensweise wird anstelle einer supralinearen Konzentrations-Zeitkurve bei Auflösung wie in der Realität, ein linearer Konzentrationsanstieg mit der Zeit

angenommen. Hierdurch dürfte es zu einer leichten Unterschätzung der tatsächlichen Freisetzung kommen.

3.3.4 Flüssige Oralia

Zur Erfassung einer möglichen Freisetzung von Wirkstoffen im Umgang mit flüssigen Oralia, wurden zentrale Tätigkeiten (Tropfen, Lösungen/Sirupe und Trockensäfte applikationsfertig vorbereiten) mit unterschiedlichen Hilfsmitteln nachgestellt und die dabei freiwerdende Substanzmenge ermittelt (3.2.4). Die Versuche zu der Tätigkeit „Tropfen vorbereiten“ haben gezeigt, dass es sich hierbei um eine eher kontaminationsarme Tätigkeit handelt. Sowohl bei der korrekten Handhabung des Senkrechttropfers als auch bei dem Schütteln zum Antropfen (diese Vorgehensweise sollte korrekterweise nicht durchgeführt werden, da zu große Tropfen durch das Luftloch austreten können [11], findet aber laut eigener Befragung von Pflegekräften durchaus statt) kam es jeweils nur einmal zu einer Kontamination der Arbeitsfläche (korrekt) bzw. der Handschuhe (schütteln). Da eine Freisetzung nicht kategorisch ausgeschlossen werden kann, sollten bei dieser Tätigkeit Schutzhandschuhe getragen werden. Falls es zu einer Kontamination der Arbeitsfläche kommt, sollte diese gereinigt werden. Des Weiteren sollte auf ein Schütteln der Tropfflasche zum Antropfen verzichtet werden, da dies zum einen ein höheres Freisetzungsrisiko birgt, zum anderen die Tropfengröße und somit die Dosiergenauigkeit nicht mehr gewährleistet werden kann.

Alternativ zur Verwendung eines Senkrechttropfers kann die Tropfmontur gegen einen Tropfflaschen-Aufsatz (Universaltropfer, Schraubkappe) ausgetauscht und die Flüssigkeit mit Hilfe einer Kolbendosierpipette entnommen werden. Der Vorteil hiervon ist, dass die Entnahme bei voll funktionsfähigem Aufsatz deutlich schneller geht. Nachteilig ist allerdings, dass es durch den Wechsel der Tropfmontur zu einer Freisetzung auf die Handschuhe und auf die Arbeitsfläche kam. Die Kontamination der Arbeitsfläche lässt sich vermeiden, indem die entnommene Tropfmontur direkt entsorgt wird. Kontaminationen im Bereich der Hände können durch das Tragen von Schutzhandschuhen verhindert werden. Die Entnahme der Tropfflüssigkeit über den Universaltropfer mittels Kolbendosierpipette (Abbildung 14; Bild 4) ist nicht zu empfehlen. Je nach Handhabungsweise zog die Pipette entweder überwiegend Luft oder der Universaltropfer wurde undicht und Flüssigkeit tropfte in großen Mengen aus der Tropfvorrichtung. Alternativ könnte die Schraubkappe GL 18 (Abbildung 14; Bild 6) Anwendung finden. Diese zeichnete sich durch eine unproblematische und kontaminationsarme Flüssigkeitsentnahme aus. Aufgrund der großen Anzahl an verschiedenen, im Handel befindlichen, Aufsätzen für Kolbendosierpipetten mit

diversen Vor- und Nachteilen, sollte für den jeweiligen Einsatzbereich der passende Aufsatz individuell ausgewählt werden.

Die Versuche zum Ausgießen von Lösungen/Sirupen haben gezeigt, dass es bei einer einmaligen Durchführung zu geringeren Freisetzungen kam, wenn die Medizinflasche nicht auf den Medizinbecher aufgelegt wurde. Dies änderte sich allerdings sobald es zu einer Mehrfachentnahme (in diesem Fall 15-mal in Folge) kam. Hierbei war die Freisetzung deutlich geringer, wenn die Medizinflasche aufgelegt wurde. Das Auflegen der Medizinflasche verhindert vermutlich, dass sich am Gewinde der Flasche „kumulativ“ größere Flüssigkeitsansammlungen, bis hin zu Tropfen, bilden können. Diese würden beim „Nicht-Auflegen“ früher oder später herunter tropfen, bzw. laufen, während sie beim „Auflegen“ bereits zuvor abgestreift werden. Allgemein fiel auf, dass die Freisetzung mit Zunahme der Viskosität der Flüssigkeit abnahm. Prinzipiell muss die richtige Handhabungsweise jedoch individuell ermittelt werden. Neben der speziellen Fließeigenschaften der betrachteten flüssigen Arzneiform, dürfte auch die Art der verwendeten Medizinflasche mit ihren unterschiedlichen Flaschenöffnungen einen erheblichen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten haben. Die Untersuchungen zeigen jedoch, dass es durchaus sinnvoll sein kann, bei der Entnahme von flüssigen Oralia ganz bewusst auf die Handhabungsweise zu achten, und bei sichtbarer Freisetzung ggf. alternative Formen der Handhabung zu prüfen.

Für die Entnahme von flüssigen Oralia aus einer Medizinflasche gibt es eine Vielzahl von Hilfsmitteln wie z.B. den Press-In-Adapter (Abbildung 14; Bild 3). Durch Aufsetzten dieses Adapters kann der Sirup mit Hilfe einer Oralspritze aufgezogen werden. In den Versuchen zeigte sich, dass die Freisetzung durch dieses Hilfsmittel deutlich reduziert werden konnte. Zudem erwiesen sich die Handhabung sowie die Dosierung als sehr einfach und genau. Die Handhabung des Press-In-Sets beeinflusst auch das Ausmaß der Freisetzung. So sollte die Oralspritze eher vom Press-In-Adapter abgedreht als abgezogen werden. Des Weiteren sollte nach dem Aufziehen des Sirups in die Oralspritze noch zusätzlich Luft gezogen werden, um die Kontaminationen weiter zu reduzieren. Weitere Untersuchungen mit anderen Hilfsmitteln wie zum Beispiel dem Universal-Adapter (Abbildung 14; Bild 2) unterblieben, da sich der Adapter bei der Entnahme des Sirups von der Medizinflasche löste. Erklärt werden kann diese Beobachtung vermutlich durch das Material des Adapters, welches aus Gummi besteht, und den Eigenschaften des

Sirups. Der Sirup reduziert den Reibungswiderstand und hat somit die Funktion eines Schmiermittels. Wurde die Entnahme einer Lösung simuliert, so trat diese Beobachtung nicht auf. Da jedoch in den meisten Fällen den flüssigen Oralia aus Geschmacksgründen Saccharose zugefügt wird bzw. dieses nicht ausgeschlossen werden kann, ist der Einsatz eines solchen Adapters nur sehr eingeschränkt zu empfehlen.

Als weitere Alternative für die Dosierung von flüssigen Oralia könnte ein Dispenser (Abbildung 14; Bild 7) verwendet werden. In den von uns durchgeführten Versuchen konnten hierbei keine Flüssigkeitsfreisetzungen festgestellt werden. Allerdings sind diese Hilfsmittel relativ teuer (günstigste Varianten ab ca. 100 €) und würden sich erst bei häufiger Verabreichung des gleichen Arzneimittels lohnen. Hierbei würde der Dispenser auf einer Medizinflasche verbleiben und bei Bedarf könnte für mehrere Patienten dosiert werden. Zudem müsste eine regelmäßige Reinigung gewährleistet werden, da es aufgrund der häufig in flüssigen Oralia vorhandenen Saccharose zum Verkleben des Dispenser kommen kann. Ebenso würde die Nutzung desselben Dispensers für unterschiedliche Arzneimittel eine relativ aufwändige Reinigung erfordern.

Versuche zur Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften haben gezeigt, dass bei dieser Tätigkeit Kontaminationen im Bereich der Hände, der verwendeten Flaschen sowie auf der Arbeitsfläche zu erwarten sind. Wie parallel durchgeführte Luftmessungen ergaben, ist zudem mit Freisetzungen in die Umgebungsluft zu rechnen. Ein Ausgangpunkt der Freisetzungen scheinen unter anderem Pulverreste zu sein, die nach dem vorgeschriebenen Aufschütteln des Flascheninhaltes am Deckel der Flasche anhaften. Die Freisetzungen können daher durch ein mehrmaliges Klopfen der Flasche auf die Arbeitsfläche vor dem Öffnen zur Wasserzugabe reduziert werden. Nichtsdestotrotz wurden auch bei dieser Handhabung an allen Probenahmeorten Kontaminationen nachgewiesen. Daher sollten bei der Vorbereitung von Trockensäften zum einen Schutzhandschuhe getragen werden und zum anderen sollte nach der Zubereitung eine Reinigung der Arbeitsfläche sowie der Trockensaft-Flasche erfolgen.

Bei den in der Luft gemessenen Konzentrationen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Kurzzeitwerte handelt. Aufgrund der Anzahl der verfügbaren Messwerte dürften diese einen eher orientierenden Charakter besitzen. Es erfolgten auf einem Probenträger jeweils 15 ein-minütige Messungen während einer 15-fachen

Durchführung des jeweiligen Arbeitsschrittes. Der Ein-Minuten-Messwert für eine einfache Durchführung der Tätigkeit wurde anschließend rechnerisch ermittelt. Die Messungen zeigen, dass bei der betrachteten Tätigkeit eine zusätzliche inhalative Belastung von Beschäftigten nicht ausgeschlossen werden kann. Für eine eingehendere Bewertung wären jedoch detailliertere Daten zur Luftbelastung wünschenswert. Weiterhin wären für eine Abschätzung der tatsächlichen Expositionshöhe, aber auch der möglichen Auswirkungen denkbarer Präventionsmaßnahmen (z. B. Verwendung von Partikelfiltermasken), genauere Daten zur Häufigkeit der betrachteten Tätigkeiten bzw. zur Zahl der ggf. betroffenen Pflegekräfte ausgesprochen hilfreich.

3.3.5 Kapseln

Mit Blick auf eine mögliche Gefährdung von Beschäftigen gilt der Umgang mit Kapseln bei normaler Verwendung als vergleichsweise sicher. [15] In Sonderfällen wie z.B. der Gabe des Inhaltes einer Kapsel, über eine Magensonde, ist jedoch ein Öffnen der Kapsel sowie eine Überführung des Kapselinhaltes in eine gelöste/suspendierte Form erforderlich, die anschließend eine Applikation mit Hilfe einer Spritze ermöglicht. Um Anhaltspunkte für eine mögliche Freisetzung von Kapselinhaltsstoffen bei diesen Tätigkeiten zu gewinnen, wurden zwei alternative Vorgehensweisen eingehend mit Hilfe von Kapseln untersucht, die mit einer fluoresceinhaltigen Formulierung befüllt waren: Nach dem Öffnen der Kapsel erfolgte zum einen eine direkte Überführung des Kapselinhaltes in eine Oralspritze sowie ein anschließendes Lösen/Suspendieren der Kapselinhaltsstoffe durch Aufziehen von Wasser. Zum anderen wurde der Kapselinhalt nach dem Öffnen der Kapsel zunächst in einen offenen Mörser überführt, darin durch Zusatz von Wasser gelöst/suspendiert und anschließend in eine Oralspritze aufgezogen.

Bei den Versuchen zeigte sich, dass für den Schritt des Kapselöffnens, unabhängig vom weiteren Vorgehen, regelhaft mit einer Freisetzung von Inhaltsstoffen auf die Hände zu rechnen ist (3.2.5). Es fanden sich bei beiden Vorgehensweisen im Median etwa 370 µg der Kapselinhaltsstoffe als Handkontaminationen. Hierbei traten tendenziell höhere Kontaminationen auf, wenn die Kapseln zum Öffnen in einer senkrechten Position gehalten wurden (Proband 1, Abbildung 43-44).

Deutlichere Unterschiede zeigten sich dagegen in Bezug auf die Kontamination der Arbeitsfläche für den Gesamtvorgang. Diese sind im Wesentlichen auf unterschiedlich breite Auffanggefäße zurück zu führen. Es wurde beobachtet, dass die Kontaminationen der Arbeitsfläche umso geringer ausfielen, je breiter das pulveraufnehmende Gefäß war. Ein direktes Überführen des Kapselinhaltes in eine Oralspritze kann daher nicht empfohlen werden. Bei dieser Vorgehensweise war die Arbeitsfläche mit 333 µg im Median fast doppelt so hoch belastet wie bei Überführung in einen Mörser. Auch die parallel durchgeführten Luftmessungen ergaben für die direkte Überführung des Kapselinhaltes in die Oralspritze höhere Luftbelastungen. Bei relativ starken Schwankungen errechnete sich hierfür mit 150 µg/m³ ein Mittelwert, der etwa 25-fach über dem entsprechenden Wert für die Vorgehensweise mit Hilfe des Mörsers (6 µg/m³) lag. Die große Diskrepanz der Messwerte lässt sich vor allem durch das Entlüften der Oralspritze (Einführen und

Hochdrücken des Spritzenkolbens) erklären. Dies ist nach dem direkten Einfüllen der Kapselinhaltsstoffe in den von unten verschlossenen Spritzenzylinder zwingend erforderlich, um im nächsten Schritt das Lösungsmittel aufziehen zu können. Beim Entlüftungsvorgang kam es nach Entfernung des die Spritzendüse verschließenden Gummistopfens selbst bei vorsichtigster Handhabung zu einem Austritt sichtbarer Staubmengen durch die Spritzendüse.

Es sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass auch die Handhabung mit dem Mörser zusätzliche Freisetzungsmöglichkeiten bietet. Wird der Kapselinhalt gelöst bzw. suspendiert und anschließend in die Oralspritze aufgezogen, so kann es zu erheblichen Kontaminationen an der Außenseite der Spritze kommen (vgl.: 3.2.6; Kontamination der Spritze: Q2 = 517 µg). Die anschließend erforderliche Reinigung des Mörsers stellt ein zusätzliches Expositionsrisiko dar (vgl.: 3.2.6; Handschuhkontamination Reinigung offener Mörser: Q2 = 20,5 µg).

Wie bereits für die Infusionen ausgeführt sind die aus den Hautkontaminationen resultierenden inneren Belastungen bzw. deren toxikologische Relevanz nicht valide quantifizierbar. Auch für diese Tätigkeiten sind unter unzureichenden arbeitshygienischen Bedingungen orale Expositionen von Pflegekräften nicht auszuschließen (siehe Kapitel 3.3.1).

Angesichts dieser Ergebnisse ist auch für die sicher zu empfehlende Verwendung eines Mörsers bzw. breiten Gefäßes zum Lösen/Suspendieren von Kapselinhaltsstoffen das Tragen von Schutzhandschuhen anzuraten. Eine dermale Exposition im Bereich der Hände erscheint mit Blick auf die vielfältigen Kontaminationsmöglichkeiten (Kapselöffnen, Handhabung evtl. äußerlich kontaminierter Spritzen nach dem Lösen/Suspendieren, Reinigung des Mörsers) hierdurch am ehesten vermeidbar.

Bezüglich der Handhabung beim Öffnen von Kapseln erscheint es zudem sinnvoll, die beiden Kapselhälften nicht senkrecht auseinander zu ziehen, sondern waagrecht.

Bei den in der Luft gemessenen Konzentrationen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Kurzzeitwerte handelt. Aufgrund der Anzahl der verfügbaren Messwerte dürften diese einen eher orientierenden Charakter besitzen. Es erfolgten auf einem Probenträger jeweils 15 ein-minütige Messungen während einer 15-fachen

Durchführung des jeweiligen Arbeitsschrittes. Der Ein-Minuten-Messwert für eine einfache Durchführung der Tätigkeit wurde anschließend rechnerisch ermittelt.

Demnach ergibt sich unter ungünstigen Handhabungsvoraussetzungen (Überführung in eine Oralspritze) eine mittlere Einminuten-Luftkonzentration von 150 µg/m³, unter günstigeren Voraussetzungen (Überführung in einen Mörser) beträgt diese 6 µg/m³. Der niedrigere der beiden Werte ist grob vergleichbar mit Luftbelastungen wie sie für das Mörsern von Tabletten anhand eines Expositionsmodells von Eickmann et al. 2012 [17] für den Atembereich errechnet wurden. Die Durchführung eines Mörservorganges einmal pro Stunde über eine Arbeitsschicht führte hier zu kurzfristigen Maximalkonzentrationen von 7 µg/m³. Höhere maximale Luftbelastungen von ca. 8-9 µg/m³ ergaben sich bei viermaliger Durchführung des Mörservorganges pro Stunde über einen Zeitraum von acht Stunden. Über eine Arbeitsschicht gemittelt, resultieren aus den beschriebenen Szenarien Konzentrationen von <1 bzw. <3 bis 4 µg/m³. Legt man näherungsweise für die von uns experimentell ermittelten Kurzeitwerte vergleichbare Expositionsszenarien zu Grunde, so wäre damit von mittleren Luftbelastungen in einer ähnlichen Größenordnung auszugehen. Für eine Bewertung der sich aus der Luftbelastung ergebenden Exposition müssen neben der reinen Expositionshöhe auch die systemisch toxikologischen Eigenschaften des betreffenden Stoffes herangezogen werden. Ein Ansatz, für den Bereich der pharmazeutischen Industrie, abhängig von den Stoffeigenschaften, tolerable Luftbelastungen abzuleiten findet sich unter [18]. Kann mangels toxikologischer Daten kein stoffbezogener gesundheits- oder risikobasierter Luftgrenzwert (Occupational Exposure Limit, OEL) abgeleitet werden, ist eine Einteilung in fünf Gefährdungsklassen vorgesehen. Diesen Gefährdungsklassen werden Konzentrationsbänder für die Luft am Arbeitsplatz zugeordnet. Für die höchste Gefährdungsklasse, in die z.B. genotoxisch wirkende Kanzerogene einzustufen sind, ergibt sich hieraus eine maximal tolerable Luftkonzentration (Schichtmittelwert) von <1 µg/m³. Da entsprechende Luftbelastungen nach den vorherigen -sicherlich vereinfachenden- Betrachtungen auch bei Öffnen von Kapseln und der Weiterverarbeitung des enthaltenen Pulvers nicht ausgeschlossen werden können, wäre bei entsprechenden Tätigkeiten mit Kapseln, die hochpotente Wirkstoffe enthalten, eine Verwendung von Partikelfiltermasken als persönliche Schutzausrüstung anzuraten. Eine generelle Maskennutzung bei entsprechenden Tätigkeiten könnte über die Vermeidung

systemisch toxischer Effekte hinaus auch dazu beitragen, lokale Wirkungen im Bereich der Atemwege (z.B. eine Reizwirkung) oder Atemwegssensibilisierungen zu verhindern.

Um eine entsprechende Empfehlung auf eine sicherere Grundlage stellen zu können, wären detailliertere Daten zur Luftbelastung wünschenswert. Weiterhin wären für eine Abschätzung der tatsächlichen Expositionshöhe, aber auch der möglichen Auswirkungen einer derartigen Maßnahme, genauere Daten zur Häufigkeit der betrachteten Tätigkeiten bzw. zur Zahl der ggf. betroffenen Pflegekräfte ausgesprochen hilfreich.

3.3.6 Tabletten

Um die mögliche Freisetzung von Wirkstoffen im Umgang mit Tabletten zu erfassen, wurden die zentralen Tätigkeiten (insbesondere Tabletten ausblistern, aber auch teilen oder mörsern/zerkleinern) mit unterschiedlichen Hilfsmitteln nachgestellt und die dabei freiwerdende Substanzmenge ermittelt (3.2.6). In Bezug auf das Mörsern bzw. Zerkleinern von Tabletten ist zu beachten, dass diesen Arbeitsschritten in der Regel weitere Tätigkeiten wie das Lösen/Suspendieren des gewonnen Pulvers, das Überführen der Lösung/Suspension in eine Spritze zur Sondengabe sowie Schritte zu Reinigung der genutzten Gerätschaften (z.B. Mörser und Pistill) folgen.

Der Arbeitsschritt des Ausblisterns dürfte die am häufigsten durchgeführte Tätigkeit mit Arzneimitteln sein (vgl. 2.2.2.1). Beschäftigte, die mit dieser Tätigkeit betraut sind, dürften in Krankenhäusern genauso zu finden sein wie im Bereich der stationären Altenpflege oder der ambulanten Pflegedienste. Darüber hinaus kann ein Ausblistern in größerem Umfang auch im Rahmen eines patientenindividuellen Stellens von Arzneimitteln (z.B. für die Heimversorgung) bereits in Apotheken erfolgen.

Das Ausblistern industriell gefertigter Tabletten führte zu messbaren Kontaminationen an den Händen und auf der Arbeitsfläche. Die Kontaminationen der Hände beliefen sich im Median auf 11,5 µg, während der entsprechende Medianwert für die Kontaminationen der Arbeitsfläche mit 3,1 µg niedriger ausfiel. Zudem wurde eine geringe Luftbelastung (Mittelwert 0,38 µg/m³) mit wirkstoffhaltigen Stäuben festgestellt. Als Ursache der Kontaminationen dürfte in erster Linie Tablettenabrieb in Frage kommen, der beim Öffnen der Blisterkammer an der herausfallenden Tablette anhaftet bzw. lose mit entweicht. Das reine Herausdrücken der Tablette auf eine Arbeitsfläche sollte in vielen Fällen ohne einen Kontakt mit der Tablette oder dem Tablettenabrieb möglich sein. Ein Handkontakt kann jedoch erforderlich werden, wenn die Tablette beispielsweise in der Blisterkammer verkantet und sich nicht mehr von oben herausdrücken lässt. Auch ist ein Transfer der Tablette mit den Fingern (z.B. von der Arbeitsfläche in eine Dosette) in der Regel mit einer Kontamination der Hände verbunden.

Die zum Ausblistern durchgeführten Experimente sollten in Bezug auf die verwendete Arzneiform eher ein worst-case-Szenario darstellen, da hier mit nicht-überzogenen Tabletten gearbeitet wurde. Bei nicht überzogenen Tabletten ist von Präparat zu Präparat mit Schwankungen bezüglich der Friabilität (Abrieb,

Rollverschleiß) zu rechnen. Aufgrund der bewussten Verwendung von Fertigarzneimitteln, welche laut § 14 Abs. 1 AMWHV in „Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln“ [19] geprüft werden müssen, ist für die von uns getesteten Tabletten insgesamt jedoch nicht von einem ungewöhnlichem Bruch- oder Abriebverhalten auszugehen. Bei dem Ausblistern von intakten überzogenen Tabletten (z. B. Filmtabletten) sollte eine Freisetzung von Inhaltsstoffen ausgeschlossen sein bzw. ist eine Exposition der Beschäftigten nicht zu erwarten [15].

Wie bereits für die Infusionen ausgeführt, sind die aus den direkten oder ggf. indirekten Hautkontaminationen, resultierenden inneren Belastungen bzw. deren toxikologische Relevanz nicht valide quantifizierbar. Bei insgesamt eher niedrigen exogenen Belastungen für die einmalige Durchführung des Ausblisterns könnten sich aufgrund der anzunehmenden hohen Ausführungsfrequenz für diese Tätigkeit in Summe dennoch nicht zu vernachlässigende Expositionen ergeben. Auch für diese Tätigkeiten sind unter unzureichenden arbeitshygienischen Bedingungen orale Expositionen von Pflegekräften nicht auszuschließen (siehe Kapitel 3.3.1).

Zur Vermeidung einer Exposition sollte für die Tätigkeit des Ausblisterns daher das Tragen von Schutzhandschuhen empfohlen werden. Hiermit wäre auch bei einem Verkanten der Tablette in der Blisterkammer eine Entnahme ohne Hautkontaminationen möglich. Hautkontaminationen durch einen sich an das Ausblistern anschließenden Transfer der Tablette könnten ggf. durch ein direktes Ausblistern in das entsprechende Dosettenfach oder durch eine Verwendung von Hilfsmitteln wie z.B. einer Pinzette vermieden werden. Die vorgefundenen Flächenkontaminationen legen darüber hinaus eine regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche zumindest im Anschluss an entsprechende Tätigkeiten nahe.

Das Tablettenteilen mit der Hand führte im Vergleich zur Verwendung eines Tablettenteilers zu ähnlichen Freisetzungen an den Handschuhen (Medianwerte um ca. 50 µg). Diese dürften im Fall des Tablettenteilers auf das Einlegen der Tablette sowie auf die Entnahme der Bruchstücke zurückzuführen sein. Da das Teilen von Hand unmittelbar auf der Arbeitsfläche durchgeführt wurde, fanden sich hierfür in diesem Bereich erwartungsgemäß deutlich höhere Belastungen als bei Verwendung des Tablettenteilers (Medianwerte Hand: 79,1 µg vs. Tablettenteiler 5,7 µg).

Für den Gebrauch eines Tablettenteilers ist jedoch zu erwähnen, dass es nach einmaliger Verwendung des Tablettenteilers zu einem Rückstand von ca. 700 µg (Median aus 15 Einzeluntersuchungen) im Gehäuse des Teilers kam. Dieser Rückstand ist bezüglich der Reinigung des Tablettenteilers und im Hinblick auf die weitere Verwendung kritisch zu sehen. Die im Tablettenteiler verbliebene Substanz kann beim nächsten Teilen einer Tablette zusätzlich freigesetzt werden oder es kommt ggf. zu einer pharmakologisch relevanten Verunreinigung der nachfolgenden Tablette, die u.U. einen anderen Wirkstoff enthält.

Die Gesamtbetrachtung eines einmaligen Ausblisterns (A) und anschließenden Teilens einer Tablette mit Hilfe eines Tablettenteilers (TT) lieferte eine mittlere Gesamtfreisetzung von 160 µg. Hiervon fanden sich 44 % auf den Händen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Untersuchungen zum Tablettenteilen nur mit einer Tablettenform erfolgten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass eine unterschiedliche Größe, Form oder Bruchfestigkeit anderer Tabletten zu Abweichungen von den hier ermittelten Werten führt. Es war mit der verwendeten Tablettenform nicht möglich, die Tablette über den Auswurfschacht des Tablettenteilers, wie es in der Produktinformation beschrieben ist [20], zu entnehmen. Hierbei ist allerdings auch eine höhere Kontamination der Hand bzw. Arbeitsfläche, aufgrund der oben beschriebenen Rückstände im Tablettenteiler, anzunehmen, da dieser für diesen Schritt umgedreht werden muss. Für die von uns verwendeten Tabletten erwies sich der Tablettenteiler nur als bedingt geeignet. Vorzuziehen wäre an dieser Stelle eher eine Teilung der Tabletten mit der Hand, da hier insgesamt niedrigere Freisetzungen auftraten. In Bezug auf eine Teilung von Tabletten mit der Hand muss allerdings beachtet werden, dass nicht jede Tablette mit der Hand geteilt werden kann (z.B. aufgrund fehlender Bruchkerbe) und somit diese Handhabung nicht immer eine Alternative ist.

Das Zerkleinern einer Tablette mit Hilfe eines Mörsers erzeugte bei Verwendung eines offenen Mörsers eine mehr als 100-fach höhere Kontamination der Arbeitsfläche als bei Nutzung eines geschlossenen Modells. Diese kommt vor allem durch das Ablegen des Pistills zustande. Bei den Versuchsdurchführungen wurde sowohl beim Ablegen des trockenen Pistills als auch bei vorherigem Vermischen des Pulvers mit Wasser unter Verwendung des Pistills und anschließendem Ablegen qualitativ eine Freisetzung festgestellt (siehe Abbildung 47). Aufgrund der

zwingenden Notwendigkeit des Vermischens mit Wasser zur Überführung des erhaltenen Pulvers in eine ggf. sondengängige Form wurde jedoch nur das Ablegen des nassen Pistills genauer quantitativ untersucht. Falls eine andere Vorgehensweise zum Vermischen gewählt wird, müsste ggf. zusätzlich die Freisetzung durch das Ablegen des trockenen Pistills berücksichtigt werden.

Da beim geschlossenen Mörser kein Pistill vorhanden ist, wurde zum Vermischen des erzeugten Pulvers mit dem Lösungsmittel die für die spätere Verabreichung des Medikamentes verwendete Oralspritze benutzt. Dies führte zu einer Kontamination an der Außenwand der Spritze, mit der das Pflegepersonal beim weiteren Vorgehen, z.B. der Medikamentenapplikation, in Kontakt kommen kann. Ebenfalls wurde bei den Versuchen festgestellt, dass in dem geschlossenen Mörser nach zweimaligem Lösen/Suspendieren, vermutlich bedingt durch die konische Form des Mörsers, mehr Arzneistoff verbleibt als in dem offenen Mörser bei gleicher Vorgehensweise. Die Wischprobenahme auf der Arbeitsfläche erfolgte nicht direkt im Anschluss an das Mörsern, sondern erst nachdem das Pulver gelöst/suspendiert und in eine Spritze aufgezogen worden ist, da dieser Schritt für eine weitere Verarbeitung unerlässlich ist.

Der Vergleich der beiden Mörser zeigt, dass das Risiko einer Kontamination der Arbeitsfläche während des reinen Mörservorganges beim offenen Mörsern aufgrund der Gefahr von „herausspringenden Bruchstücken“ größer ist. Nichtsdestotrotz ist eine Kontamination der Arbeitsfläche auch bei Verwendung eines geschlossenen Mörsers nicht ausgeschlossen, da es durch das Ablegen des mit anhaftenden Staubpartikeln kontaminierten Deckels zu einer Freisetzung kommen kann (siehe auch Abbildung 47).

Unabhängig davon, welche Art des Mörsers verwendet wurde, fanden sich sehr ähnliche Kontaminationen im Bereich der Hände (Median 28,6 µg offener Mörser vs. 25,8 µg geschlossener Mörser). Auch traten bei beiden Varianten der Tätigkeitsausführung sehr ähnliche Luftbelastungen um 1,2 µg/m³ auf. Die gemessenen Handkontaminationen dürften im Wesentlichen auf das Überführen der Tablette in den Mörser zurückzuführen sein. Die Zerkleinerung der Tablette im geschlossenen Mörser sollte prinzipiell kontaminationsfrei möglich sein, während im Fall des offenen Mörsers ein Kontakt zum erzeugten Pulver denkbar ist. Bei Verwendung des geschlossenen Mörsers kommt es zu Pulveranhaftungen am

Deckel des Mörsers. Beim Abnehmen des Deckels könnte es je nach Vorgehensweise zu einem Kontakt mit den Fingern zu diesen Pulverrückständen kommen. Da es beim geschlossenen Mörser während des Zerkleinerungsschrittes zu keiner Staubfreisetzung kommen kann, wird davon ausgegangen, dass es beim Abnehmen des Deckels aufgrund einer Sogwirkung weiterhin zu einer Verwirbelung von Pulver und dessen anschließende Freisetzung in die Luft kommt. Dieses würde die vorgefundenen Luftbelastungen erklären.

Die vorgefundenen Luftbelastungen stellen Kurzzeitmesswerte dar, die eine vorübergehende Belastung bei einmaliger Durchführung der Tätigkeit widerspiegeln. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Messwerten besitzen sie sicher einen eher orientierenden Charakter. Verglichen mit Werten, die für ein offenes Mörsern von Eickmann et al. [17] mit Hilfe eines Expositionsmodells gewonnen wurden, ergaben sich bei den von uns durchgeführten Experimenten etwas niedrigere aber in der gleichen Größenordnung liegende Spitzenwerte für den Atembereich der Beschäftigten. Nach den Modellberechnungen muss für eine Arbeitsschicht abhängig von der Häufigkeit des Mörserns mit mittleren Luftkonzentrationen auch oberhalb von 1 µg/m³ gerechnet werden. Die auftretenden Luftkonzentrationen sind dabei einer Vielzahl von Einflussgrößen unterworfen wie z.B. der Art des zu mörsernden Präparates, der Dauer des Mörservorganges oder dem eingesetzten Pistilldruck. Mit Bezug auf ein für die pharmazeutische Industrie propagiertes Vorgehen [18] kann für Stoffe, für die eine sehr hohe pharmakologische und toxikologische Wirkung anzunehmen ist, für die Luftbelastung ein Zielwert von < 1 µg/m³ angesetzt werden. Da dieser Zielwert nach den Untersuchungen von Eickmann et al. nicht sicher eingehalten werden kann, empfehlen die Autoren für entsprechende Tätigkeiten die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung in Form von Partikelfiltermasken.

Die in unseren Experimenten vorgefundenen Messwerte widersprechen den Erwägungen von Eickmann et al. nicht. Vielmehr wäre die Empfehlung auch für die Verwendung geschlossener Mörser in Betracht zu ziehen, da auch hier eine entsprechende Freisetzung nachgewiesen werden konnte. Angesichts der tendenziell niedrigeren Kurzzeitbelastungen in unseren Experimenten wäre anzumerken, dass mit Blick auf die zahlreichen Einflussvariablen nicht abgeschätzt werden kann, ob die Experimente eher ein typisches, ein „best-case“ oder ein „worst-case“ Szenario darstellen. Aus präventiver Sicht sprechen diese daher nicht gegen

eine Trageempfehlung für entsprechende Masken. Eine derartige Empfehlung könnte zudem, über die Vermeidung systemisch toxischer Effekte hinaus wie sie im Fokus des angesprochenen Konzeptes für den Bereich der pharmazeutischen Industrie steht, auch dazu beitragen, möglich lokale Wirkungen im Bereich der Atemwege (z. B. eine Reizwirkung) oder Atemwegssensibilisierungen zu verhindern.

Um eine entsprechende Empfehlung auf eine sicherere Grundlage stellen zu können, wären auch für diese Tätigkeit detailliertere Daten zur Luftbelastung wünschenswert. Weiterhin wären für eine Abschätzung der tatsächlichen Expositionshöhe, aber auch der möglichen Auswirkungen einer derartigen Maßnahme, genauere Daten zur Häufigkeit der betrachteten Tätigkeiten bzw. zur Zahl der ggf. betroffenen Pflegekräfte ausgesprochen hilfreich.

Mit Werten von 0,4 µg/m³ lagen die kurzfristigen Luftkonzentrationen bei dem Ausblistern sowie beim Teilen von Tabletten deutlich niedriger als beim Mörsern. Die Ergebnisse liefern damit Anhaltspunkte dafür, dass sich auch durch diese Tätigkeiten eine Belastung der Luft ergeben kann. Da es sich bei den verwendeten Tabletten um eine nicht überzogene Form handelte, kann hierfür eine vergleichsweise geringe Abriebfestigkeit angenommen werden, die sich z.B. zu einer vermehrten Freisetzung von Stäuben in die Luft beim Ausblistern äußern könnte. Tendenziell ist daher für die vorliegenden Werte eher ein „worst-case“ Szenario anzunehmen. Mangels Daten zur Varianz der Luftbelastung in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Tabletten sowie zur Häufigkeit entsprechender Tätigkeiten kann derzeit eine valide Abschätzung der in der Praxis auftretenden Expositionen kaum vorgenommen werden. Für eine begründete Empfehlung von Partikelfiltermasken für die Tätigkeiten Ausblistern/Teilen von Tabletten fehlt daher die Datenbasis.

Die mittlere Gesamtfreisetzung für das geschlossene Mörsern, bestehend aus den Einzelschritten mörsern geschlossen (MG), suspendieren/lösen und in Spritze aufziehen (MGS) sowie Schutzkappe von Spritze entfernen (S), beträgt. 712 µg. Für das offene Mörsern, suspendieren/lösen mit Hilfe des Pistills und ablegen (MO) sowie in Spritze aufziehen und Schutzkappe entfernen (S), liegt die Gesamtfreisetzung im Mittel bei 1950 µg. Berechnet wurden die Gesamtfreisetzungen indem alle Einzelmesswerte eines Arbeitsschrittes addiert wurden und aus den erhaltenen 45 Werten der Mittelwert gebildet wurde. Hierbei konnte der Weg über den Median nicht gewählt werden, da nicht alle Arbeitsschritte

nacheinander durchgeführt wurden und somit diese nicht untereinander zugeordnet werden konnten.

Die ermittelten Werte zeigen, dass das Mörsern in einem geschlossenen Mörser dem in einem offenen Mörser insbesondere aufgrund der geringeren Kontaminationen der Arbeitsfläche vorzuziehen ist. Dennoch ist auch hier das Risiko einer Kontamination der Hände, der Arbeitsfläche sowie der Spritze gegeben. Nach dem Lösen/Suspendieren und dem Aufziehen der Lösung/Suspension in eine Oralspritze wird diese in der Regel mit einer Schutzkappe verschlossen. Die Entfernung dieser Kappe unmittelbar vor einer Sondenapplikation der Lösung/Suspension ist ebenfalls mit einer Freisetzung von Wirkstoffen bzw. Hilfsstoffen im Bereich der Hände sowie auf der Arbeitsfläche verbunden, so dass auch dieser Schritt in Arbeitsschutzkonzepte einbezogen werden sollte. Gleiches gilt für eine sich möglicherweise anschließende manuelle Reinigung des verwendeten Mörsers. Eine Reinigung durch Auswischen mit einem feuchten Papierhandtuch führte zu nicht unerheblichen Kontaminationen im Bereich der Hände, da das Papierhandtuch mit wirkstoffhaltiger Lösung letztendlich durchfeuchtet war. Die Reinigung benutzter Mörser sollte unter diesem Aspekt ebenfalls unter Verwendung von Schutzhandschuhen erfolgen.

Eine mögliche kontaminationsärmere Alternative zur Zerkleinerung mittels Mörser könnte das direkte Lösen/Suspendieren in der Oralspritze sein. Hierbei legt man die intakte Tablette in den Spritzenzylinder, führt den Kolben ein und zieht 20 ml Flüssigkeit auf. Der Zerfall der Tablette ist abhängig von der Wasserlöslichkeit der Wirk- und Hilfsstoffe. Exemplarisch wurde diese Tätigkeit mit den Naproxen-Tabletten 500 mg Hexal® einmal durchgeführt. Nach ca. 15 Minuten unter gelegentlichem Schütteln war die Tablette zerfallen. Da diese Handhabung nicht experimentell untersucht worden ist, könnte man sich rechnerisch einer möglichen Umgebungskontamination annähern. Hierzu könnte man die Mittelwerte der, bei dieser Tätigkeit relevanten Arbeitsschritte -Tabletten ausblistern und Schutzkappe von der Oralspritze entfernen- addieren, wodurch sich eine mittlere Gesamtfreisetzung von 76 µg ergäbe.

Unbedingt zu beachten ist jedoch, dass diese Vorgehensweise aber auch jegliche andere Manipulationen an der Tablette (mörsern, teilen) für Arzneiformen mit

veränderter Wirkstofffreisetzung (magensaftresistente/retardierte Arzneiformen) nicht zulässig sind.

Neben den genannten Aspekten wurde eine Zerkleinerung von Tabletten mit Hilfe eines sogenannten PillCrushers® untersucht. Aufgrund der Bauart des Gerätes und der Zerkleinerung in einem dicht schließenden Kunststoffbeutel ist hierbei der eigentliche Zerkleinerungsschritt ohne Freisetzung von Stäuben in die Arbeitsumgebung möglich. An den eigentlichen Zerkleinerungsschritt schließt sich jedoch zwingend eine Weiterverarbeitung des gewonnenen Pulvers z.B. durch Lösen/Suspendieren für eine Sondengabe an. Das hierfür erforderliche Öffnen des Beutels und das Umfüllen des Pulvers in ein Gefäß zur Weiterverarbeitung (Glas, Spritze etc.) führte dagegen zu nicht unerheblichen Kontaminationen im Bereich der Hände und der Arbeitsfläche. Zudem konnte mit 14,0 µg/m³ eine vergleichsweise hohe kurzfristige Luftbelastung nachgewiesen werden. Nach unseren Ergebnissen scheint damit die Verwendung des PillCrushers® bezogen auf eine mögliche Freisetzung von Arzneimittelinhaltsstoffen z. B. im Vergleich zur Nutzung eines geschlossenen Mörsers keine Vorteile zu bringen. Die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung (Schutzhandschuhe, Partikelfiltermaske) wäre spätestens zur Weiterverarbeitung des gewonnenen Pulvers indiziert. Dem gegenüber stehen ergonomische Vorteile wie z. B. ein geringerer zur Zerkleinerung benötigter Kraftaufwand.

4 Abschlussdiskussion

Dem von Rohmert (1984) für die Arbeitsmedizin definierten Belastungs-Beanspruchungskonzept [21] folgend, könnten sich Beanspruchungen bei Beschäftigten durch den Umgang mit Arzneimitteln etwa wie folgt ergeben: Eine äußere Belastung entsprechend einer Exposition des Beschäftigten wäre danach als Folge einer Freisetzung von Arzneimittelbestandteilen bei entsprechenden Tätigkeiten zu sehen. Führt die Exposition zu einer Substanzaufnahme, so resultiert eine innere Belastung des Organismus, die in der Folge unter ungünstigen Voraussetzungen gesundheitliche Beeinträchtigungen hervorrufen kann. Der dargestellte Prozess unterliegt naturgemäß einer Vielzahl u. a. personenbezogener aber auch arbeitsplatzbezogener Einflussfaktoren und Unwägbarkeiten, die valide Voraussagen zu möglichen Ursache-Wirkungszusammenhängen derzeit nahezu unmöglich erscheinen lassen. Gleichzeitig bietet der zugrunde gelegte, mehrstufige Ablauf auch zahlreiche Ansatzpunkte für präventive Maßnahmen, mit deren Hilfe versucht werden kann, den Weg vom Umgang mit Arzneimitteln zum Auftreten von Beanspruchungsreaktionen zu unterbrechen. Mit dem beschriebenen Projekt BESI wurde der Versuch unternommen, sich der komplexen Problematik zu nähern. Die Schwerpunkte lagen hierbei in den Bereichen Umgang mit Arzneimitteln/Freisetzung.

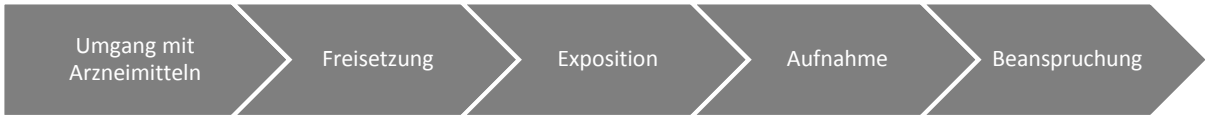


Abbildung 57: Gefährdungskette beim Umgang mit Arzneimitteln

Umgang mit Arzneimitteln

Der Umgang mit Arzneimitteln kann grob durch die Frage „Wer macht was wie mit welchem Wirkstoff?“ umschrieben werden. Ein Ziel des Projektes war es, daher für verschiedene Pflegebereiche relevante Tätigkeiten mit Arzneimitteln zu benennen, was im Rahmen von Hospitationen erfolgte. Im Pflegebereich findet demnach überwiegend ein Umgang mit festen bzw. flüssigen Arzneiformen statt. Die häufigste Tätigkeit ist nach Angaben der befragten Beschäftigten das Stellen fester Arzneiformen wie Tabletten, Kapseln, Dragees. In Krankenhäusern nimmt zudem die Vorbereitung und Verabreichung von Infusionen breiten Raum ein. Als weitere häufige Tätigkeit wurde ein Umgang mit flüssigen Oralia (z. B. Tropfen) genannt.

Bezogen auf die Häufigkeit der Durchführung scheinen jedoch auch Tätigkeiten wie das Mörsern fester Arzneiformen oder das Öffnen von Kapseln eine gewisse Rolle zu spielen, um beispielsweise eine Gabe des Wirkstoffes über eine Ernährungssonde zu ermöglichen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass es sich bei den Befragten um eine nicht repräsentative Auswahl von Beschäftigten im Rahmen einer Pilotstudie handelte. Ein Großteil der Studienteilnehmer war in Krankenhäusern beschäftigt, wohingegen insbesondere aus dem Bereich der ambulanten Pflege nur sehr eingeschränkt Informationen gewonnen werden konnten. Verlässlichere Daten zur Häufigkeit einzelner Tätigkeiten mit Arzneimitteln sind mit Blick auf eine gezielte Prävention erforderlich. Ziel der beiden hier beschriebenen Teilprojekte war weiterhin, das „Wie“ der durchgeführten Tätigkeiten näher zu erfassen. Hierbei zeigten die Hospitationsergebnisse, dass sicher nicht in allen Fällen von optimalen arbeitsorganisatorischen und arbeitshygienischen Voraussetzungen für einen sicheren Umgang mit Arzneimitteln ausgegangen werden kann. Defizite scheinen weiterhin im Bereich der Information der Beschäftigten sowie in deren Wahrnehmung von Arzneimitteln als mögliche Gefahrstoffe zu bestehen.

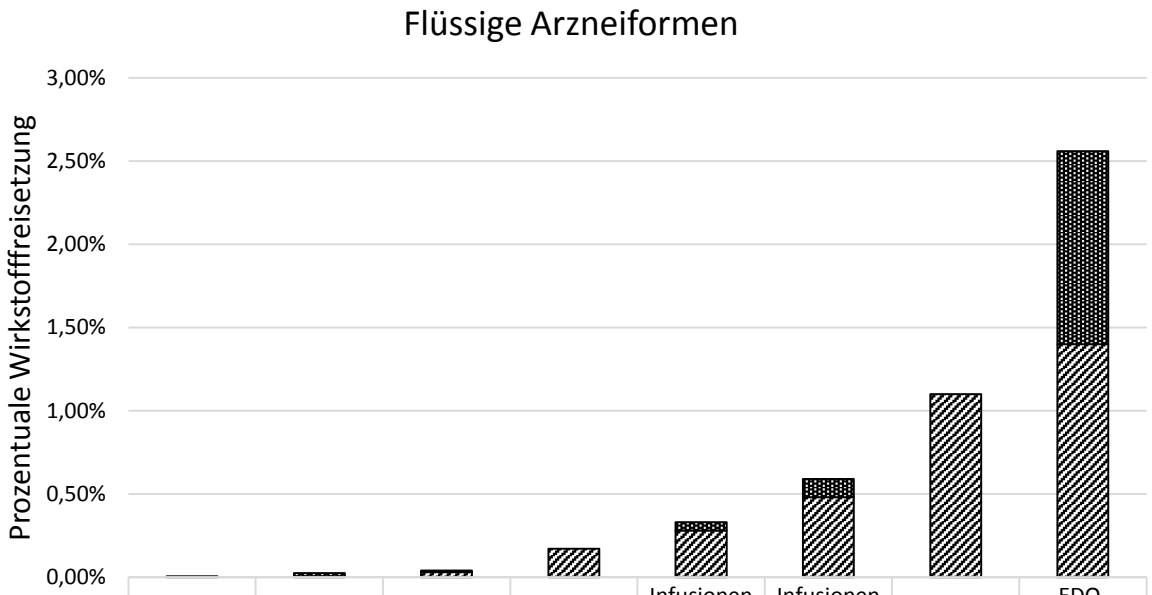
Dass auch ein Umgang mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln potentiell zu einer Gefährdung von Beschäftigten führt, zeigte sich im ersten Abschnitt des BESI Projektes überaus deutlich: Die hier durchgeführte toxikologische Bewertung von 93 antiinfektiven Wirkstoffen ergab für einen erheblichen Anteil (62 %) der betrachteten Substanzen ein sensibilisierendes Potential. Immerhin 28 % der Wirkstoffe wurden als (sehr) giftig eingestuft oder besaßen CMR-Eigenschaften. [6]

Freisetzung

Zentrale, von den Studienteilnehmern der Hospitationen benannte Tätigkeiten im Umgang mit flüssigen und festen Arzneimitteln wurden experimentell nachgestellt und eingehend in Bezug auf mögliche Arzneimittelfreisetzungen untersucht.

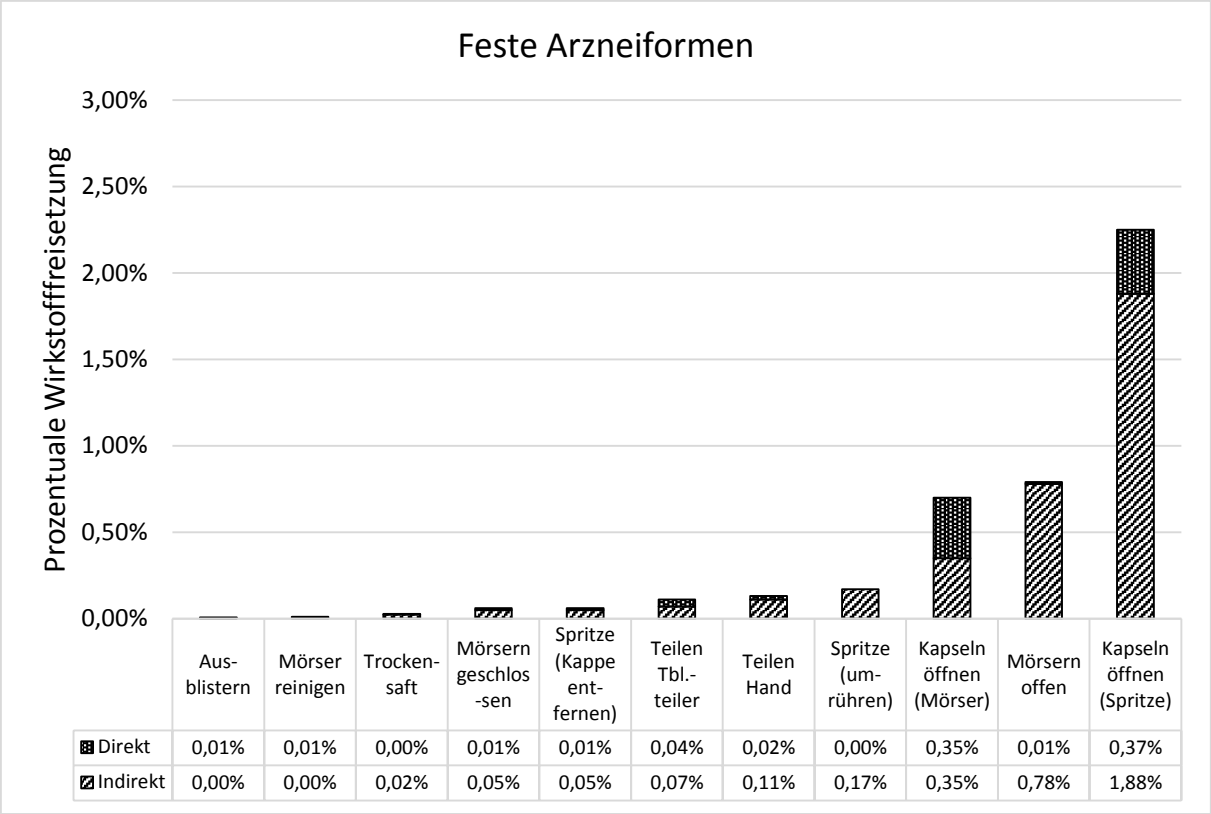
In den vorgestellten Experimenten zur Abschätzung der Freisetzung bei Tätigkeiten mit flüssigen Arzneiformen (Infusionslösung, Einzeldosen-Augentropfen, Brausetablettenlösung, flüssige Oralia) wurde mittels bekannter Tracerkonzentrationen in den Arzneimittelformulierungen jeweils das Volumen an freigesetzter Wirkstofflösung ermittelt. Für Tätigkeiten mit festen Arzneiformen

(Tabletten, Kapseln, Trockensäfte) wurde dagegen die Masse an freigesetzter Wirkstoffformulierung bestimmt. Um die freigesetzte Menge bei Tätigkeiten mit verschiedenen Arzneiformen (fest, flüssig), gemessen in unterschiedlichen Maßeinheiten miteinander vergleichen zu können, musste ein relatives Maß gefunden werden. Hierzu wurden für die betrachteten Tätigkeiten jeweils die 95. Perzentilen der Freisetzungsvolumina bzw. -massen berechnet und diese anschließend auf vorhandene Ausgangsvolumen bzw. die vorhandene Ausgangsmasse an Arzneistoffformulierung bezogen. Ergebnisse aus Luftmessungen blieben hierbei unberücksichtigt, da diese nur in vergleichsweise geringer Anzahl vorlagen und sich zumeist auf eine Verkettung mehrerer Tätigkeitsschritte bezogen. Eine vergleichende Darstellung der ermittelten relativen Freisetzungsraten zeigt Abbildung 58 für die flüssigen Arzneiformen und Abbildung 59 für die festen Arzneiformen. Hierbei wurde in Freisetzungen auf Arbeitsmittel bzw. Arbeitsflächen sowie auf die Hände unterschieden. Während erstere bei Hautkontakt mit den kontaminierten Zonen indirekt zu einer Exposition führen können, ist bei Handkontaminationen ohne Verwendung von Schutzhandschuhen von einer direkten Exposition des/der Beschäftigten auszugehen.



	Press-In-Adapter (fl.Oralia)	Wechsel Tropf-montur	Brause-tablette auflösen	Sirup ausgießen	Infusionen richten/ verabrei-chen (OIS)	Infusionen richten/ verabrei-chen (SIS)	Lösung ausgießen	EDO-Augen-tropfen öffnen
Direkt	0,004%	0,02%	0,01%	0,00%	0,05%	0,11%	0,00%	1,16%
Indirekt	0,00%	0,01%	0,03%	0,17%	0,28%	0,48%	1,10%	1,40%

Abbildung 58: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit flüssigen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Medizinflasche, Kompresse). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte der jeweiligen Arzneiform. (SIS: Standard-Infusionssystem; OIS: optimiertes Infusionssystem)



	Aus-blistern	Mörser reinigen	Trocken-saft	Mörsern geschlos-sen	Spritze (Kappe ent-fernen)	Teilen Tbl.-teiler	Teilen Hand	Spritze (um-rühren)	Kapseln öffnen (Mörser)	Mörsern offen	Kapseln öffnen (Spritze)
Direkt	0,01%	0,01%	0,00%	0,01%	0,01%	0,04%	0,02%	0,00%	0,35%	0,01%	0,37%
Indirekt	0,00%	0,00%	0,02%	0,05%	0,05%	0,07%	0,11%	0,17%	0,35%	0,78%	1,88%

Abbildung 59: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit festen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Trockensaftflasche, Spritze). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte der jeweiligen Arzneiform.

Durch die Nutzung der 95. Perzentilen als Lagemaß wird erreicht, dass die oft nicht unerhebliche Streuung der Einzelwerte zur Freisetzung in großen Teilen Berücksichtigung findet, ohne dass allzu große Verfälschungen durch Ausreißer hingenommen werden müssen. Sicherlich wäre für diese Vorgehensweise eine noch größere Zahl an Einzelmesswerten wünschenswert, was jedoch angesichts knapper zeitlicher Ressourcen und dem Wunsch, Informationen zu möglichst vielen Tätigkeiten zu erhalten, leider nicht zu verwirklichen war. Insofern sollten die ermittelten Werte eher zur Untersuchung genereller Trends denn als Basis für eine exakte Quantifizierung genutzt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keine der experimentell untersuchten Tätigkeiten ohne Wirkstofffreisetzung war, die einzelnen Tätigkeiten sich jedoch stark in Bezug auf ihre Freisetzung unterschieden. Bei Durchführung der Tätigkeiten zeigten sich regelhaft sowohl inter- als auch intraindividuelle Schwankungen der freigesetzten Arzneimittelmengen. Freisetzungen erwiesen sich selbst bei routinierter Durchführung als kaum vermeidbar. Bei den meisten der betrachteten Tätigkeiten wurde eine direkte Kontamination der Hände nachgewiesen, die aus Sicht der

präventiven Arbeitsmedizin sicher zunächst kritischer einzuschätzen ist, als eine mögliche indirekte Exposition über kontaminierte Oberflächen der Arbeitsumgebung oder kontaminierte Arbeitsmittel. Die vorgefundenen Kontaminationen der Hände machten bei vielen Tätigkeiten nur einen eher kleinen Anteil der insgesamt auftretenden Kontaminationen aus. Eine, bezogen auf die Gesamtfreisetzung vergleichsweise hohe Bedeutung von direkten dermalen Kontaminationen (Anteil > 20 %) muss jedoch für das Ausblistern von Tabletten, das Teilen von Tabletten mittels Teiler, das Öffnen von Augentropfen sowie das Auflösen von Brausetabletten, den Wechsel der Tropfmontur und das Öffnen von Kapseln bei ungünstiger Handhabung angenommen werden. Auch sind bei der manuellen Reinigung von technischen Hilfsmitteln wie z.B. Mörsern, in diesem Fall mit Hilfe eines feuchten Papierhandtuches durchgeführt, Handkontaminationen nicht ausgeschlossen.

Die höchste prozentuale Freisetzungsmenge wurde für das Öffnen von Augentropfeneinzeldosisbehältnissen gefunden. Dieses zunächst überraschende Ergebnis dürfte auf deren mit 0,4 ml ausgesprochen geringes Volumen an Wirkstoffformulierung zurückzuführen sein. Hieraus ergibt sich bereits für sehr niedrige absolute Freisetzungsvolumina eine vergleichsweise hohe relative Freisetzung. Es dürfte sich hierbei sicherlich um einen Extremfall handeln, bei dem das gewählte Konzept zur Ermittlung von Wirkstofffreisetzung an seine Grenzen stößt.

Für die im Rahmen der Hospitationen am häufigsten benannten Tätigkeit, des Ausblisterns von Tabletten, fand sich im Vergleich zu anderen Tätigkeiten eine eher niedrige Freisetzungsrate. Zu beachten ist hierbei einerseits, dass für die Durchführung der Versuche mit nicht überzogenen Tabletten sicherlich eine Arzneiform gewählt wurde, für die, verglichen mit überzogenen Darreichungsformen wie z. B. Filmtabletten, eine eher höhere Freisetzung zu erwarten ist. Andererseits fand sich bei den Experimenten der weit überwiegende Teil der Kontaminationen an den Händen. Zudem ist für diese Tätigkeit von einer hohen Durchführungsfrequenz auszugehen, so dass die für die Einzeldurchführung ermittelten, niedrigen Freisetzungsraten durch Kumulationseffekte dennoch zu nicht vernachlässigbaren Expositionen führen könnten.

Die experimentell, durch Simulation von Tätigkeiten nachgewiesenen Freisetzungen legen ein Auftreten von Kontaminationen der Hände oder von Arbeitsmitteln bzw.

Arbeitsflächen auch in der Praxis nahe. Dieses steht im Einklang mit Aussagen von Beschäftigten, die im Rahmen der durchgeführten Hospitationen explizit auf Probleme mit Freisetzungen bei bestimmten Tätigkeiten (z. B. dem Umgang mit Infusionen) hinwiesen. Zudem deuten Wischprobenuntersuchungen zum Umgang mit Zytostatika darauf hin, dass bei pflegerischen Tätigkeiten mit diesen Arzneimitteln Substanzfreisetzungen auftreten. [13] Gleiches ist letztendlich auch für nicht Zytostatika-Arzneimittel zu erwarten. Die Höhe der in diesem Fall tatsächlich vor Ort auftretenden Kontaminationen kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Aufschluss hierüber könnten prinzipiell ebenfalls Wischprobenuntersuchungen geben, wobei jedoch ein ungleich größeres Substanzspektrum in Betracht kommt.

Ursprüngliches Ziel des BESI-Projektes war es u.a., wesentliche Tätigkeiten in Bezug auf die mit ihnen verbundene Freisetzung von Wirkstoffen z. B. in einem dreigliedrigen System („Ampelmodell“) zu klassifizieren. Wie von Hadstein vorgeschlagen, könnte hierfür z.B. das Konzept der oralen täglichen Dosis herangezogen werden (vgl. internes BESI-Arbeitspapier). Die pro Arbeitsschritt freigesetzte Wirkstoffmenge wird dazu in einen Bruchteil der oralen „defined daily dose DDD“, entsprechend der Liste des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifizierungssystems (ATC) der World Health Organisation (WHO) [22] umgerechnet. Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass hierdurch Schwankungen ausgeglichen werden, die sich bei einer reinen Absolutbetrachtung von Freisetzungsmengen oder Volumina bereits aufgrund erheblich variierender Wirkstoffgehalte in unterschiedlichen Präparaten ergeben würden. Festzulegen wären in einem nächsten Schritt Bereichsgrenzen, mit deren Hilfe die drei Bereiche „geringe“, „mittlere“ bzw. „hohe Freisetzung“ voneinander abgegrenzt werden können. Von Hadstein wurden hierfür Werte von 1/1000 bzw. 1/100 der oralen täglichen Dosis vorgeschlagen (Tabelle 25). Die genannten Grenzen lehnen sich dabei an Reinigungsvorgaben aus der pharmazeutischen Industrie an, für die in erster Näherung vergleichsweise hohe Sicherheitsfaktoren von 1/100 bis 1/1000 angesetzt werden [23]. Diese sollen im Produktionsprozess bei einem Produktwechsel eine Verschleppung von Wirkstoffen in nachfolgende Produkte verhindern. Die genannten Werte orientieren sich daher nur bedingt an möglichen, durch Kontaminationen ausgelösten Gesundheitsrisiken.

Tabelle 25: Beurteilung der Freisetzung anhand der täglichen Dosis eines Arzneimittels

Anteil der täglichen Dosis (TD)	Kategorie Freisetzung
$\leq \frac{1}{1000} TD$	Geringe Freisetzung
$\leq \frac{1}{100} TD$	Mittlere Freisetzung
$> \frac{1}{100} TD$	Hohe Freisetzung

Die, für den oben beschriebenen Tätigkeitsvergleich, durchgeführte Berechnung der prozentualen Wirkstofffreisetzung sollte die Problematik der Abhängigkeit der absoluten Freisetzungsmengen von Wirkstoffgehalt eines Präparates ebenfalls umgehen. In Abbildung 58 und Abbildung 59 ist letztendlich derjenige Wirkstoffanteil dargestellt, der bei der einmaligen Durchführung der entsprechenden Tätigkeit freigesetzt wird und damit für eine direkte oder indirekte Exposition zur Verfügung steht. Setzt man in einem nächsten Schritt für eine Kategorisierung ebenfalls die von Hadstein verwendeten „Verschleppungsgrenzen“ von 1/1000 bzw. 1/100 an und bezieht diese auf die Ausgangsmenge an Wirkstoff, so ergibt sich das in Abbildung 60 und Abbildung 61 dargestellte Bild.

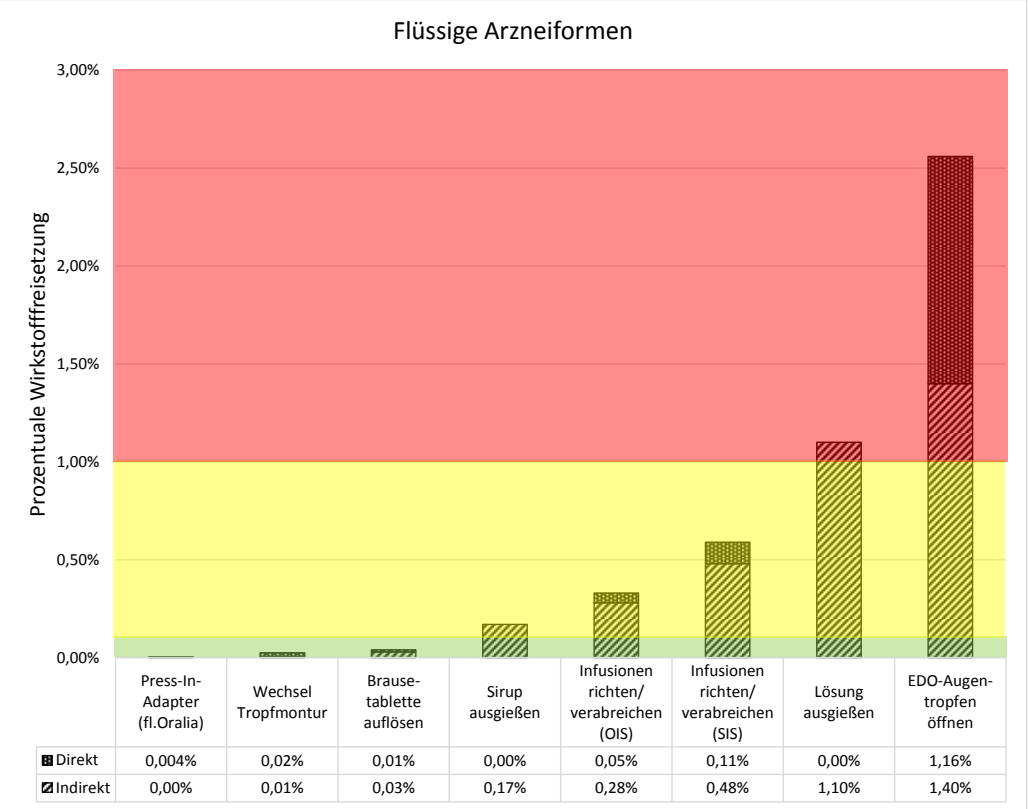


Abbildung 60: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit flüssigen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Medizinflasche, Kompresse) und eingeteilt in die Freisetzungskategorien (gering, mittel, hoch). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte. (SIS: Standard-Infusionssystem; OIS: optimiertes Infusionssystem)

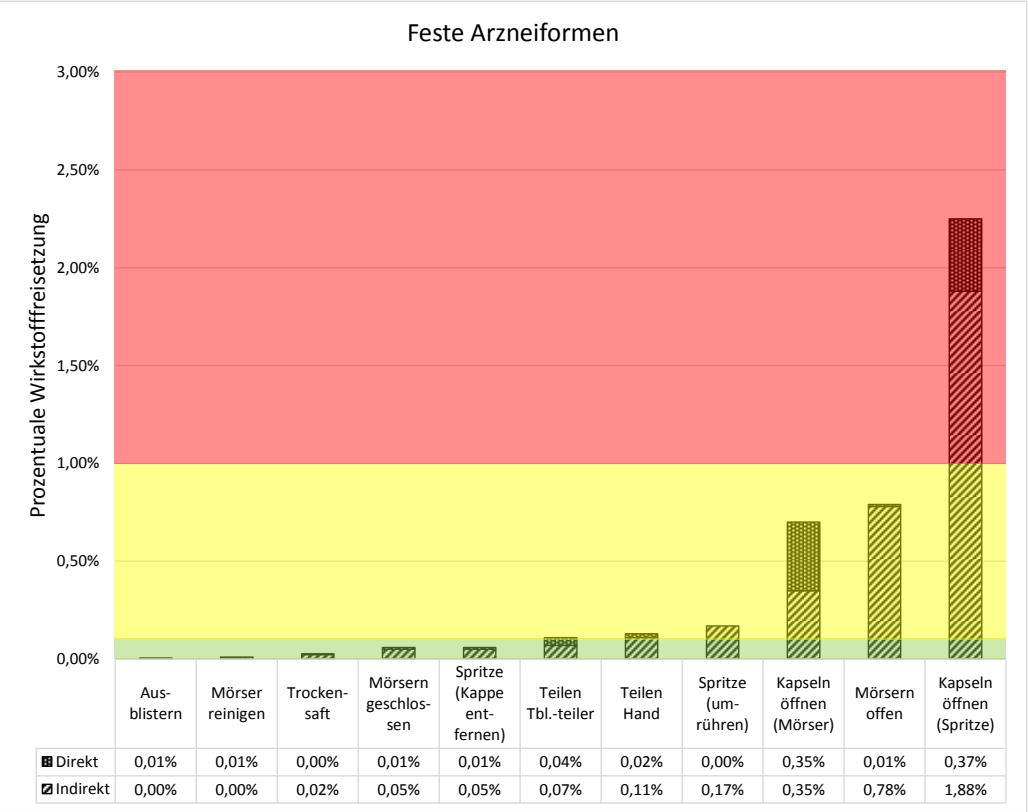


Abbildung 61: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit festen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Trockensaftflasche, Spritze) und eingeteilt in die Freisetzungskategorien (gering, mittel, hoch). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Hieraus ist erkennbar, dass die aus den Tätigkeiten „EDO Augentropfen öffnen“, „Lösung ausgießen“ und „Kapseln öffnen (über Spritze)“ resultierende Freisetzung in die Kategorie „hoch“ einzustufen wäre. Als „mittel“ einzustufende Freisetzungen fänden sich demnach für das offene Mörsern, für das Öffnen von Kapseln unter Verwendung eines Mörsers, für das Ausgießen eines Sirups, für das Teilen von Tabletten aber auch für den Umgang mit Infusionen.

Wie zu erwarten, ist für ein einmaliges „Ausblistern“ nur eine vergleichsweise geringe Freisetzung anzunehmen. Geht man jedoch von einem additiven Effekt aus, so würde eine als „mittel“ zu bezeichnende Freisetzung bereits durch ein Ausblistern von ca. 17 Tabletten erreicht. Die Bedeutung der Daten zur Häufigkeit der Durchführung einzelner Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln für eine Expositionsabschätzung zeigt sich somit an dieser Stelle. Das vorgestellte Vorgehen unterscheidet sich vom Konzept von Hadstein dahingehend, dass es zunächst auch ohne Daten zur täglichen oralen Dosis auskommt. Die Ermittlung entsprechender Dosiswerte erscheint angesichts der Vielzahl der in der Praxis auftretenden Präparate vergleichsweise aufwändig, insbesondere wenn bei Beschäftigten Mischexpositionen gegenüber verschieden Präparaten auftreten, was eher die Regel als eine Ausnahme darstellen dürfte. Ein Übergang zu diesem Konzept ist jedoch möglich, wenn bekannt wäre, welchen Anteil der täglichen oralen Dosis das gehandhabte Medikament enthält und wie oft der entsprechende Arbeitsvorgang ausgeführt wird. Verdeutlicht werden soll dieses anhand des folgenden Beispiels:

> Ausblistern von 210 Tabletten an einem Tag, Gabe der Tablette 3x täglich (d.h. eine Tablette enthält 1/3 der täglichen oralen Dosis). Dieses würde dem Stellen der Wochenration für 10 Patienten entsprechen
>
> → Wirkstofffreisetzung pro Ausblisterschritt 0,006 % des Wirkstoffgehaltes, d.h. 0,002 % der tägl. oralen Dosis
>
> → Gesamtfreisetzung 210 x 0,002 % = 0,42 % der täglichen oralen Dosis

Für den Umgang mit festen Arzneiformen bzw. Trockensäften erfolgten ergänzend zur Bestimmung von Hand und Flächenkontaminationen stationäre Luftmessungen.

Einen Eindruck über die mittleren Luftbelastungen vermittelt Tabelle 26. Einschränkend ist hierbei zu beachten, dass die angegebenen Messwerte kurzfristige Luftbelastungen mit einatembaren Stäuben im Atembereich wiedergeben. Diese sind keinesfalls mit einer mittleren Raumluftkonzentration, wie sie üblicherweise für Expositionsbetrachtungen herangezogen wird, vergleichbar und besitzen lediglich orientierenden Charakter. Ein Versuch der Bewertung erfolgte bereits im Rahmen der Diskussion der speziellen Tätigkeiten. Die Zusammenstellung der Messwerte zeigt, dass insbesondere die Tätigkeiten des Kapselöffnens sowie das Öffnen der Antibiotika-Trockensaftflasche nach dem Aufschütteln des Pulvers zu einer kurzfristigen Freisetzung inhalierbarer Arzneimittelstäube führten.

Tabelle 26: Mittlere Luftbelastungen bei ausgewählten Tätigkeiten mit Arzneimitteln

Arbeitsschritt	**Mittlere Luftkonzentration µg/m³**
Kapsel öffnen (Mörser)	6
Mörser öffnen (Spritze)	150
Tablette ausblistern	0,4
Tablette teilen (Hand)	0,2
Tablette teilen (Tablettenteiler)	0,4
Tablette mörsern (geschlossen)	1,2
Tablette mörsern (offen)	1,2
Tablettenzerkleinerer (PillCrusher®)	14
Antibiotika-Trockensaft	146

Unsere Experimente haben gezeigt, dass in Abhängigkeit von der jeweiligen Tätigkeit ggf. eine Beeinflussung der Freisetzung im Einzelfall durch technische oder arbeitsorganisatorische Maßnahmen möglich ist. Als Beispiele seien hier der Einsatz optimierter Infusionssysteme oder der Verzicht auf die Trennung von der Infusionsflasche und des Infusionssystems zur Entsorgung genannt. Bei der Überführung der Wirkstoffformulierung aus Kapseln in eine Oralspritze zur

Sondengabe können beispielsweise durch geschickte Handhabung kurzfristig auftretende Luftbelastungen reduziert werden.

Exposition

Auch wenn keine der betrachteten Tätigkeiten ohne eine Freisetzung ablief, ist dennoch nicht jede Freisetzung auch mit einer definierten bzw. ohne weiteres definierbaren Exposition von Beschäftigten gleichzusetzen. Die nachgewiesenen Hand- und Flächenkontaminationen legen primär einen dermalen Expositionspfad nahe. Für eine eingehendere Beschreibung möglicher dermaler Expositionen würden jedoch weitere Daten benötigt. Diese betreffen etwa die Größe des exponierten Hautareals, die Oberflächenkonzentration des Wirkstoffes oder die Dauer des Hautkontaktes. Im Falle direkter Freisetzungen im Bereich der Hände können die ermittelten Daten zumindest Anhaltspunkte für die auf der Haut zu erwartenden Stoffkonzentrationen geben. Noch deutlich schwieriger gestaltet sich die Einschätzung indirekter Expositionen, z. B. nach Hautkontakt mit kontaminierten Flächen. Anders als bei einer direkten Freisetzung auf die Hände, ist ein Stoffkontakt hier nicht zwingend gegeben, kann aber in ungünstigen Fällen auftreten (z. B. als Kontakt zwischen ungeschützten Unterarmen und kontaminierter Arbeitsfläche).

Sowohl Hand- als auch Flächenkontaminationen können unter ungünstigen arbeitshygienischen Bedingungen zudem Ausgangpunkt einer oralen Aufnahme werden (z.B. Hand-Mund-Kontakt bei der Nahrungsaufnahme). Im Falle einer Freisetzung von Stäuben in die Raumluft treten mit Faktoren wie Partikelgröße, mittlere Luftkonzentration, Dauer der Inhalation oder dem Atemminutenvolumen weitere für die Expositionshöhe relevante Einflussgrößen auf, die eine präzise Expositionsabschätzung erheblich erschweren, zumal in der Praxis überwiegend Mischexpositionen gegenüber mehreren Wirkstoffen auftreten dürften.

Eine belastbare Abschätzung möglicher auftretender Expositionen als Folge von Freisetzungen erscheint damit derzeit kaum möglich, ihr Auftreten muss jedoch als durchaus wahrscheinlich eingestuft werden. Durch gezielte arbeitshygienische Maßnahmen (z. B. Reinigung des Arbeitsplatzes unmittelbar vor und nach dem Umgang mit Arzneimitteln, Verwendung von Einmalunterlagen) sollten dermale Expositionen reduziert werden können. Weiterhin könnte durch personenbezogene Schutzmaßnahmen (z. B. Schutzhandschuhe, Partikelfiltermasken) ein direkter

Kontakt von Substanzen mit der Resorptionsfläche (Haut, Respirationstrakt) verhindert und so letztendlich eine Stoffaufnahme in Organismus vermieden werden.

Aufnahme

Eine Quantifizierung der sich möglicherweise aus Freisetzungen und resultierenden Expositionen ergebenden inneren Belastung ist anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht ohne weiteres möglich. Das Penetrationsverhalten von Fremdstoffen durch die intakte Haut ist stark substanzabhängig. Die Annahme einer 100 %igen Bioverfügbarkeit würde zu einer erheblichen Überschätzung der Stoffaufnahme führen. Kennzeichnende Größe einer dermalen Resorption ist vielmehr der sog. Flux, der Auskunft über die durch die Haut penetrierende Menge eines Stoffes pro Flächen und Zeiteinheit gibt (Einheit $mg/cm^2/h$). Diese Größe wäre im Einzelfall wie etwa für die verwendeten Modellsubstanzen ggf. ermittelbar (z.B. aus in vivo oder in vitro Versuchen oder mathematischen Modellierungen). Eine Ermittlung von Fluxdaten für die Vielzahl einzelner Wirkstoffe, die in der täglichen Praxis nebeneinander Anwendung finden erscheint jedoch illusorisch. Neben den genannten Daten zum Flux müssten für eine Abschätzung der aus einer dermalen Exposition resultierenden inneren Belastung weiterhin wie zuvor erwähnt die auf der Haut befindliche Dosis, die betroffene Expositionsfläche sowie die Dauer der Exposition bekannt sein. Die drei letztgenannten Parameter könnten aus den Experimenten unter Umständen abgeschätzt bzw. vorgegeben werden, es wäre jedoch zu verifizieren, inwieweit die dann getroffenen Annahmen der Realität in der täglichen Praxis entsprechen. Zudem sind im pflegerischen Alltag weitere Einflüsse in Bezug auf die dermale Resorption von Fremdstoffen denkbar, wie z.B. Effekte durch die in diesem Bereich häufig vorgenommene Händedesinfektion. Denkbar wäre hierdurch etwa eine Beeinträchtigung der natürlichen Hautbarriere durch Desinfektionsmittel oder eine Vehikelfunktion des verwendeten Desinfektionsmittels als Penetrationsförderer. Beide Effekte würden zu einer vermehrten Hautresorption führen. Eine Verminderung von Hautkontaminationen kann durch eine Hautdesinfektion vermutlich nicht erwartet werden. Vielmehr dürfte diese, da kein Abwischen stattfindet, eher zu einer großflächigeren Umverteilung vorhandener Kontaminationen führen.

Aufgrund der in der Praxis sicher extrem vielfältigen stofflichen und tätigkeitsbezogenen Einflussfaktoren erscheint somit eine quantitative stoffbezogene Betrachtung der dermalen Exposition bzw. der daraus ggf. resultierenden Stoffaufnahme mit Blick auf eine Gefährdungsabschätzung kaum zielführend.

Anstelle des skizzierten Vorgehens der Expositionsabschätzung anhand von Daten zur äußeren Belastung, wäre prinzipiell auch eine direkte Ermittlung der inneren Belastung mit Hilfe von Biomonitoringverfahren denkbar. Dieser, im Fall von Zytostatikaexpositionen, erfolgreich beschrittene Ansatz wird aber durch die Vielzahl der eingesetzten Wirkstoffe erschwert. Eine Nutzung von häufig eingesetzten Leitsubstanzen wie 5-Fluoruracil oder Pt-Verbindungen, die zumeist zur Charakterisierung von Expositionen gegenüber Zytostatika herangezogen werden, ist für andere Arzneimittel wie beispielsweise Antibiotika bisher allenfalls in Ansätzen erprobt worden. [24]

Selbst wenn es gelänge, die aus einem Umgang mit Arzneimitteln resultierende innere Belastung stoffbezogen zu ermitteln, ergäbe sich mit Blick auf mögliche Beanspruchungsreaktionen in einem nächsten Schritt die Aufgabe, deren Relevanz toxikologisch zu bewerten. Die für eine derartige Bewertung erforderlichen Angaben zu gesundheitlich tolerablen systemischen Aufnahmemengen stehen in der Regel jedoch nicht zur Verfügung oder sind wie im Falle kanzerogener oder sensibilisierender Substanzen gar nicht ableitbar. Für Letztere ist näherungsweise zunächst von einem stochastischen Zusammenhang zwischen Exposition und dem Auftreten von Schädigungen auszugehen. Eine Ableitung entsprechender Grenzwerte kann hier eigentlich nur risikobasiert, nicht aber gesundheitsbasiert erfolgen.

Beanspruchung

Von dem Umgang mit Arzneimitteln über die Freisetzung, der Exposition und Aufnahme bis hin zur Beanspruchungsreaktion ist es ein weiter Weg, der wie dargestellt, einer Vielzahl von Einflussgrößen unterliegt und vielfach unterbrochen werden kann. Für das Auftreten von Beanspruchungsreaktionen dürften nach erfolgter Stoffaufnahme zudem individuelle Dispositionen wie z.B. Vorerkrankungen eine Rolle spielen. In der internationalen Literatur ist durchaus bekannt, dass berufsbedingte Beanspruchungsreaktionen bei Pflegekräften auftreten. So wird beispielsweise häufig über Sensibilisierungen der Haut berichtet. [25]

Einschränkend muss gesagt werden, dass an Pflegearbeitsplätzen neben Arzneimitteln auch Flächen- und Händedesinfektionsmittel sowie Handschuhe als Allergieauslöser in Betracht kommen.

Die Rolle von nicht Zytostatika-Arzneimittel als Verursacher von Beanspruchungsreaktionen ist bislang nur unzureichend erfasst. Wie einleitend bereits aufgeführt, finden sich etwa zu Sensibilisierungen als Folge eines beruflichen Umganges mit Fertigarzneimitteln Belege in der wissenschaftlichen Literatur. Hierzu zählen Berichte über allergisch bedingte Kontaktdermatitis nach Kontakt mit Stäuben beispielsweise des Benzodiazepins Tetrazepam beim Mörsern oder mit β-Lactamen, zu denen die Penicilline und die Cephalosporine gehören. Jenseits der Kontaktdermatitis sind immunologische und nicht-immunologische Kontakturtikaria, Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und in seltenen Fällen sogar eine anaphylaktische Reaktion nach Arzneimittelkontakt beschrieben worden. [7] [8] Bei den Hospitationen zeigte sich ein fehlendes Bewusstsein der befragten Pflegekräfte für Beanspruchungsreaktionen nach unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt mit nicht Zytostatika-Arzneimittel. Die Aufmerksamkeit für das mögliche Auftreten einer solchen unerwünschten Beanspruchungsreaktion bezog sich nahezu ausschließlich auf den Umgang mit Zytostatika. Dennoch berichteten ca. 25 % der Pflegekräfte über Beanspruchungsreaktionen überwiegend der Haut nach unbeabsichtigtem Kontakt mit nicht Zytostatika-Arzneimittel, wenn Sie gezielt danach befragt wurden. Das zuvor beschriebene kann in Gesamtschau mit den Ergebnissen der Freisetzungsversuche als Hinweis auf einen gewissen Anteil von arzneimittelbedingten Beanspruchungsreaktionen bei Pflegekräften gewertet werden. Zur Abschätzung dieses Anteiles sowie zur eingehenderen Beschreibung der Problematik bedarf es weiterführender Untersuchungen.

Ursprüngliches Ziel des BESI-Projektes war es, wesentliche Tätigkeiten in Bezug auf die mit ihnen verbundene Freisetzung von Wirkstoffen in einem dreigliedrigen System („Ampelmodell“) zu klassifizieren. Weiterhin sollten die toxikologischen Eigenschaften (u.a. CMR und S-Eigenschaften) gängiger Antiinfektiva ermittelt, bewertet und ebenfalls in einem dreigliedrigen System klassifiziert werden. Anschließend sollten anhand eines kategorisierenden Systems praxisgerechte Empfehlungen für Schutzmaßnahmen abgeleitet werden (siehe Abbildung 62).

Die Klassifizierung der betrachteten Tätigkeiten könnte wie zuvor dargestellt z.B. anhand der experimentell ermittelten, tätigkeitsbezogenen relativen Freisetzungsmengen erfolgen. Allerdings wird bei diesem Vorgehen die Häufigkeit der Tätigkeitsdurchführung nicht berücksichtigt. Wie bereits dargelegt, dürfte diese jedoch einen erheblichen Einfluss auf die zu erwartende Gesamtfreisetzung bzw. Exposition haben. Entsprechende repräsentative Angaben zur Häufigkeit einzelner Tätigkeiten liegen bisher nicht vor.

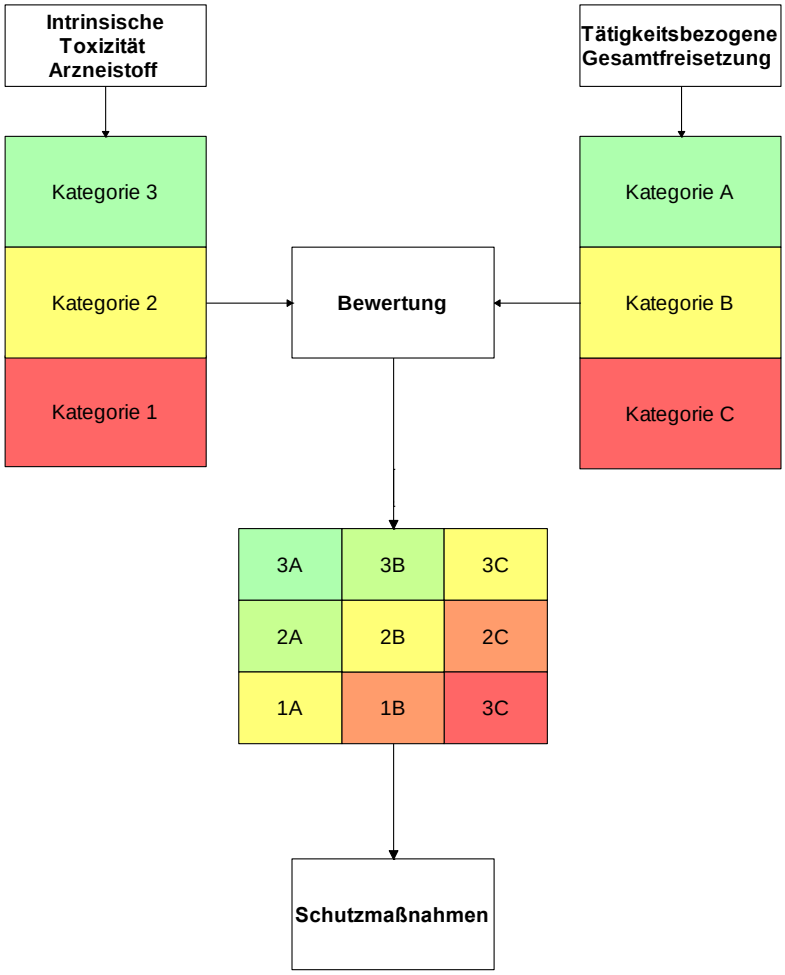


Abbildung 62: Ursprüngliche Konzeption des Projektes BESI

Die konsequente Anwendung des Modells setzt weiterhin voraus, dass für möglichst jeden, im pflegerischen Alltag auftretenden Arzneistoff, eine Klassifizierung in Bezug auf dessen intrinsische Toxizität vorliegt. Da sich bereits die beispielhaft vorgenommene Bewertung antiinfektiver Wirkstoffe als sehr aufwändig erwies, bleibt fraglich, ob ein entsprechendes Vorgehen in großem Umfang für weitere Arzneistoffe leistbar ist. Nicht geklärt ist bisher auch die Frage, wie eine Kennzeichnung der Medikamente bei fehlender gefahrstoffrechtlicher Kennzeichnungspflicht hinsichtlich

ihrer intrinsischen Eigenschaften vorgenommen werden könnte. Eine Bewertung nach dem gezeigten Schema müsste zudem für alle auftretenden Wirkstoff-Tätigkeits-Kombinationen getrennt erfolgen. Bei gleicher Tätigkeit mit unterschiedlichen Arzneimitteln müsste sich die Auswahl der Schutzmaßnahmen am worst-case orientieren. Zudem müsste zusätzlich eine Einbeziehung ätzender und reizender Stoffeigenschaften stattfinden, die bisher in der Toxizitätsbewertung nach BESI keine eigene Berücksichtigung fanden.

Es ergibt sich somit ein relativ komplexes System, das vergleichsweise hohe Anforderungen an die Betroffenen stellen würde. Die Bewertung müsste in einem durchstrukturierten Arbeitsalltag Platz finden. Nach Angaben der Pflegekräfte beträgt die durchschnittlich beanspruchte Zeit für den Umgang mit Arzneimitteln pro Arbeitsschicht 90 Minuten. Unterbrechungen durch andere Tätigkeiten, insbesondere im Nachtdienst sind hierbei die Regel.

Unter den genannten Arbeitsbedingungen erscheint eine Implementierung des angestrebten Klassifizierungssystems in der Praxis derzeit kaum realisierbar.

Auch wenn die Vorrausetzungen für eine Umsetzung der ursprünglichen BESI-Strategie derzeit (noch) nicht gegeben sind, haben sich aus den Arbeiten des Projektes wertvolle Ansatzpunkte zur Optimierung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes der Pflegekräfte im Umgang mit Arzneimitteln ergeben. Insbesondere die experimentelle Herangehensweise ermöglichte es dabei, freisetzungskritische Arbeitsschritte gezielt zu identifizieren und im Sinne eines „best practice“-Ansatzes günstigere Alternativen zu benennen. Diese beinhalten beispielsweise Vorschläge für Maßnahmen zur Verminderung der Freisetzung bzw. resultierender Expositionen durch technische, organisatorische und/oder personenbezogene Maßnahmen für spezifische Tätigkeiten mit Arzneimitteln, wie bereits detailliert in den tätigkeitsbezogenen Diskussionen erläutert wurde. Eine Zusammenfassung der Maßnahmenvorschläge findet sich in Tabelle 27.

Tabelle 27: Maßnahmenempfehlungen zur Minimierung der Freisetzung bzw. Exposition im Umgang mit Arzneimitteln

Arznei-form	**Tätigkeiten**	**Technische Maßnahmen**	**Organisatorische Maßnahmen**	**Personenbezogene Maßnahmen**
Infusionen	Infusionen richten, applizieren und entsorgen (Standard-Infusionssystem, SIS)	Verwendung optimierter Infusionssysteme mit Selbstentlüftung (OIS)	Rollenklemme schnell schließen Austretende Infusionsflüssigkeit mittels Tropfbehälter auffangen Schutzkappe mit einer Kompresse entfernen Bei Infusionswechsel: Infusion am Flaschenhals halten, um den Austritt von Restinfusionslösung zu reduzieren; Unvollständig entleerte Flaschen begünstigen eine Freisetzung Infusionsflasche und Infusionssystem zur Entsorgung nicht voneinander trennen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen
	Infusionen richten, applizieren und entsorgen (Optimiertes Infusionssystem, OIS)		Schutzkappe des OIS <u>nicht</u> vor der Entlüftung entfernen Schutzkappe mit einer Kompresse entfernen Bei Infusionswechsel: Infusion am Flaschenhals halten, um den Austritt von Restinfusionslösung zu reduzieren;	Verwendung von Schutzhandschuhen

			Unvollständig entleerte Flaschen begünstigen eine Freisetzung Infusionsflasche und Infusionssystem zur Entsorgung nicht voneinander trennen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	
Augentropfen	Einzeldosen-Augentropfen öffnen		Verschlusskappe mit einer Kompresse abdrehen Verschlusskappe direkt entsorgen	oder: Verwendung von Schutzhandschuhen
Brausetabletten	Brausetabletten auflösen (Glas festhalten)	Brausetablette mit wenig Flüssigkeit in einem „Longdrink-Glas“ (Volumen >200 ml) auflösen, anschließend bis auf das gewünschte Endvolumen auffüllen	Glas abstellen (ggf. auf einer Einmalunterlage), nicht festhalten Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	oder: Verwendung von Schutzhandschuhen
	Brausetabletten auflösen (Glas abstellen)	Brausetablette mit wenig Flüssigkeit in einem „Longdrink-Glas“ (Volumen >200 ml) auflösen, anschließend bis auf das gewünschte Endvolumen auffüllen	Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	

Flüssige Oralia	Tropfen applikationsfertig vorbereiten	Alternativ: Verwendung einer funktionsfähigen Kombination aus Tropfflaschen-Aufsatz und Kolbendosierpipette	Tropfflasche zum Antropfen nicht schütteln Bei Wechsel der Tropfmontur: Tropfmontur direkt entsorgen	Bei Wechsel der Tropfmontur: Verwendung von Schutzhandschuhen
	Lösungen/Sirupe applikationsfertig vorbereiten (Überführung durch Ausgießen)	Verwendung eines Flaschenadapters (z.B. Press-In-Adapter) und Entnahme mittels einer Oralspritze Ggf. Verwendung eines Flaschenaufsatz-Dispensers bei häufiger Gabe des gleichen Medikamentes	Individuelle Prüfung, ob bei Flüssigkeitstransfer ein Auflegen/nicht Auflegen der Medizinflasche auf dem Rand des Applikationsgefäßes Freisetzung vermindert bzw. vermeidet	Ggf. Verwendung von Schutzhandschuhen
	Lösungen/Sirupe applikationsfertig vorbereiten (Press-In-Adapter/Oralspritze)		Nach dem Aufziehen des Sirups in die Oralspritze noch zusätzlich Luft ziehen Oralspritze vom Press-In-Adapter abdrehen, nicht abziehen	Verwendung von Schutzhandschuhen
	Lösungen/Sirupe applikationsfertig vorbereiten (Flaschenaufsatz-Dispenser)		Regelmäßige Reinigung muss gemäß Herstellerangaben gewährleistet sein	Verwendung von Schutzhandschuhen bei der Reinigung
	Antibiotika-Trockensaft zubereiten		Zubereitung auf einer Einmalunterlage Klopfen der Flasche auf die Arbeitsfläche vor dem Öffnen, um Pulverreste aus dem Flaschendeckel zu lösen	Verwendung von Schutzhandschuhen + ggf. Partikelfiltermaske

			Reinigung der Arbeitsfläche und der Trockensaft-Flasche nach der Zubereitung gemäß Hygienestandards	
Kapseln	Kapsel öffnen und zum Lösen in ein Gefäß überführen	Zur Verringerung von Flächenkontaminationen möglichst breites Auffanggefäß wählen	Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Kapselhälften waagrecht auseinander ziehen Einmalunterlagen zur Vermeidung von Flächenkontaminationen verwenden Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske
Tabletten	Tabletten ausblistern		Direkt in die Dosette ausblistern Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen oder einer Pinzette
	Tabletten teilen (Tablettenteiler)		Einmalunterlagen zur Vermeidung von Flächenkontaminationen verwenden Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen

	Tabletten teilen (Hand)		Einmalunterlagen zur Vermeidung von Flächenkontaminationen verwenden Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen
	Tabletten mörsern geschlossen		Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Mörserdeckel auf einer Einmalunterlage ablegen Zum Reinigen des Mösers mehrere Tücher nehmen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards Alternativ prüfen, ob Tablette komplett in Oralspritze gelöst werden kann	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske

	Tabletten mörsern offen	Geschlossener Mörser	Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Pistill auf einer Einmalunterlage ablegen Hand (mit Handschuh) über den Mörser halten Zum Reinigen des Mösers mehrere Tücher nehmen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards Alternativ prüfen, ob Tablette komplett in Oralspritze gelöst werden kann	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske
	Tabletten zerkleinern, Einsatz von Tablettenzerkleinerer (z.B. PillCrusher®)	Geschlossener Mörser	Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Pulver aus Zerkleinerungsbeutel für weitere Verarbeitung in ein möglichst breites Gefäß überführen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards Alternativ prüfen, ob Tablette komplett in Oralspritze gelöst werden kann	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske

Die in den Experimenten aufgetretenen Freisetzungen wurden umfassend und detailliert fotographisch dokumentiert. Auf diese Weise entstanden Bildmaterialien, die hervorragend geeignet sind, die Problematik anschaulich ins Bewusstsein der Betroffenen zu rücken. Eingesetzt zur Informationsvermittlung könnten diese künftig dazu beitragen, bei den Betroffenen ein Verständnis für präventive Maßnahmen im Sinne einer Verhältnis- und/oder Verhaltensprävention im Umgang auch mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln zu erwirken.

Grundsätzlich ist zu prüfen, ob bei Tätigkeiten mit hoher Freisetzung ein Ausweichen auf alternative Darreichungsformen möglich ist, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht. Ein Beispiel hierfür wäre das Ersetzen des Mörserns von festen Arzneimitteln durch die Gabe von flüssigen Oralia. Hier sind die jeweiligen pharmazeutischen Vorgaben durch Einbeziehung der Apotheke zu beachten.

Sollte keine Substitution möglich sein, können die in Tabelle 27 genannten Maßnahmen hilfreich sein. Unberücksichtigt darf dabei jedoch nicht bleiben, dass einige der empfohlenen Schutzmaßnahmen auch negative Folgen für Beschäftigte haben könnten. So kann beispielsweise die Empfehlung zum Tragen von feuchtigkeitsdichten Einmalhandschuhen bei der Zubereitung von Arzneimitteln bei länger andauernder Tätigkeit zu Hautschädigungen im Sinne der Feuchtarbeit führen.

Vor Einführung solcher Arbeitsschutzmaßnahmen sollte daher im Sinne einer Güterabwägung geprüft werden, ob diese aufgrund des Auftretens entsprechender Beanspruchungsreaktionen gerechtfertigt werden kann.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass an Arbeitsplätze, an denen Arzneimittel gerichtet werden, auch hygienische Anforderungen (z. B. Haut- und Flächendesinfektion, Hautschutzplan) gestellt sind. Eine Einführung von Arbeitsschutzmaßnahmen bedarf daher der engen Abstimmung mit anderen beteiligten Fachrichtungen. Idealerweise sollte ein interdisziplinär erarbeitetes Gesamtkonzept unter Hinzuziehung von Arbeits- und Betriebsmedizin, Krankenhaushygiene bzw. Hygienebeauftragte, Sicherheitstechnik bzw. Fachkraft für Arbeitssicherheit und der Apotheke erstellt werden.

5 Ausblick

Zum Auftreten von Beanspruchungsreaktionen bei Beschäftigten im Umgang mit nicht Zytostatika-Arzneimittel liegen derzeit kaum verlässliche Daten vor. Aus dem aktuellen Berufskrankheiten-Geschehen lassen sich ebenfalls keine Hinweise auf vermehrte gesundheitliche Beeinträchtigungen einschlägig Beschäftigter ableiten. [26] Dem gegenüber stehen Berichte in der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnisse des Projektes „BESI“, die zumindest in Einzelfällen gesundheitliche Effekte wie z. B. Sensibilisierungen nach Umgang mit entsprechenden Arzneimitteln belegen.

Ziel sollte es sein, eine verlässliche Datengrundlage zu schaffen, die es ermöglicht, kritische Bereiche/Tätigkeitsfelder in Bezug auf das Auftreten von Beanspruchungsreaktionen zu identifizieren. Um den Bedarf an tätigkeitsbezogenen Präventionsmaßnahmen abzuleiten und zielgruppenorientiert an die Betroffenen zu vermitteln, werden weiterhin repräsentative Angaben zur Häufigkeit einzelner Tätigkeiten in den unterschiedlichen Pflegesektoren benötigt. Die gewonnenen Daten würden es nicht zuletzt ermöglichen, einen über den Status quo hinausgehenden, zusätzlichen Bedarf an Präventionsmaßnahmen zu rechtfertigen bzw. auch gegenüber Kostenträgern argumentativ zu vertreten.

Der Bedarf an weiterführender wissenschaftlicher Bearbeitung des Themas wurde auch durch die Teilnehmer des Projektkreises BESI gesehen. Weitere Bereitschaft zur Unterstützung wurde signalisiert.

6 Zusammenfassung

Das Forschungsprojekt „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)“ umfasste neben der exemplarischen toxikologischen Bewertung 93 antiinfektiver Wirkstoffe zwei weitere eigenständige Forschungsabschnitte, die einerseits Hospitationen in Pflegeeinrichtungen und andererseits experimentelle Untersuchungen zur Arzneimittelfreisetzung beinhalteten.

Ziel der Hospitationen war die Erfassung, tätigkeitsbezogener Daten zum Umgang mit Arzneimitteln. Dies erfolgte in einer Pilotstudie mittels strukturierter Interviews mit Pflegekräften überwiegend im stationären aber auch ambulanten Bereich. Einschränkend muss beachtet werden, dass es sich bei den Befragten um eine nicht repräsentative Auswahl von Beschäftigten handelte.

Die Auswertung der Interviews ergab, dass Tätigkeiten mit festen und/oder flüssigen Arzneiformen einen Schwerpunkt des pflegerischen Umganges mit Arzneimitteln darstellen. Im Durchschnitt wendeten die Beschäftigten ca. 90 min/Arbeitsschicht für den Umgang mit Arzneimitteln auf.

Unter Zugrundelegung der von den Studienteilnehmern berichteten Arbeitsschritte bei der Bereitstellung von Arzneimitteln (Vorbereitung, Applikation und Entsorgung) und den Aussagen zu möglichen Freisetzungen (z. B. Flüssigkeitsaustritt bei der Zubereitung von wirkstoffhaltigen Infusionen) schienen dermale, orale und inhalative tätigkeitsbezogene Expositionen mit freigesetzten Arzneistoffen denkbar und/oder möglich.

Ein Viertel der Befragten berichtete zudem über körperliche Effekte im Sinne einer Befindlichkeitsstörung bzw. Beanspruchungsreaktion nach vermutetem unbeabsichtigten Arzneimittekontakt, wobei am häufigsten Hautreaktionen wie Hautrötungen, Hautausschläge oder Hautjucken genannt wurden.

Die Hospitationen zeigten, dass nicht in allen Fällen von optimalen arbeitsorganisatorischen und arbeitshygienischen Voraussetzungen für einen sicheren Umgang mit Arzneimitteln ausgegangen werden kann. Zudem scheinen Defizite im Bereich der Information der Beschäftigten sowie in deren Wahrnehmung von insbesondere nicht Zytostatika-Arzneimitteln als mögliche Gefahrstoffe zu bestehen.

Auf Grundlage der Ergebnisse der strukturierten Interviews schloss sich der zweite Forschungsabschnitt an, der eine qualitative und quantitative Betrachtung möglicher Arzneimittelfreisetzungen bei typischen pflegerischen Tätigkeiten umfasste. Hierzu wurde ein experimenteller Ansatz gewählt, bei dem zentrale, von den Studienteilnehmern der Hospitationen benannte, Tätigkeiten im Umgang mit flüssigen und festen Arzneimitteln simuliert und sowohl qualitativ als quantitativ in Bezug auf mögliche Freisetzungen untersucht wurden.

Es ließ sich feststellen, dass keine der experimentell untersuchten Tätigkeiten ohne Wirkstofffreisetzung war, die einzelnen Tätigkeiten sich jedoch stark in Bezug auf ihre Freisetzung unterschieden. Bei Durchführung der Tätigkeiten zeigten sich regelhaft sowohl inter- als auch intraindividuelle Schwankungen der freigesetzten Arzneimittelmengen. Freisetzungen erweisen sich selbst bei routinierter Durchführung als kaum vermeidbar. Bei den meisten der betrachteten Tätigkeiten wurde eine direkte Kontamination der Hände nachgewiesen, die aus Sicht der präventiven Arbeitsmedizin sicher zunächst kritischer einzuschätzen ist, als eine mögliche indirekte Exposition über kontaminierte Oberflächen der Arbeitsumgebung oder kontaminierte Arbeitsmittel. Aus quantitativer Sicht überwog jedoch in der Regel die Freisetzung auf Arbeitsfläche und Arbeitsmittel die direkte Kontamination der Hände. Die durch Simulation von Tätigkeiten im Labor nachgewiesenen Freisetzungen legen ein Auftreten entsprechender Kontaminationen der Hände oder von Arbeitsmitteln bzw. Arbeitsflächen in der Praxis nahe. Auch ergaben sich aus den Experimenten Hinweise auf mögliche Belastungen der Atemluft, hervorgerufen durch den Umgang mit Arzneimitteln.

Im Rahmen der Arbeiten wurde ein Klassifizierungsmodell zur Einschätzung der vorgefundenen Freisetzungen im Sinne eines Ampelmodells vorgeschlagen. Hiernach wären insbesondere Freisetzungen, die mehr als 1/100 der insgesamt vorhandenen Wirkstoffformulierung betragen, als kritisch anzusehen und solche, die mehr als 1/1000 der ursprünglichen Formulierungsmenge betragen, als kontrollbedürftig. Nach diesem Schema fanden sich kritische Freisetzungen für den einmaligen Umgang mit Augentropfen, das einmalige Öffnen von Kapseln sowie das einmalige Ausgießen von Lösungen. Für eine eingehendere Abschätzung der in der Praxis tatsächlich auftretenden Freisetzungen bzw. möglicher daraus resultierender

Expositionen sind jedoch zusätzliche Informationen zur Häufigkeit der jeweiligen Tätigkeiten unerlässlich, die zurzeit nicht in repräsentativer Form zur Verfügung stehen.

So zeigte sich für die im Rahmen der Hospitationen am häufigsten benannte Tätigkeit, des Ausblisterns von Tabletten, eine im Vergleich zu anderen Tätigkeiten eher niedrige Freisetzungsrate (<1/1000 der insgesamt vorhandenen Wirkstoffformulierung). Da für diese Tätigkeit von einer hohen Durchführungsfrequenz auszugehen ist, könnten die für die Einzeldurchführung ermittelten, niedrigen Freisetzungsraten durch Kumulationseffekte dennoch zu nicht vernachlässigbaren Expositionen führen.

Mit Blick auf die ermittelten Freisetzungen und die, in der Praxis vermutlich sehr hohe Applikationsrate, sollte auch der Umgang mit Infusionen aus präventiver Sicht kritische Beachtung finden. Die experimentellen Ergebnisse stehen an dieser Stelle im Einklang mit den Aussagen von interviewten Beschäftigten, die im Rahmen der Hospitationen explizit auf Probleme mit Freisetzungen insbesondere bei Infusionen hingewiesen haben. Sie decken sich weiterhin mit Daten aus der Literatur zum pflegerischen Umgang mit Zytostatikainfusionen. Hier deuten Wischprobenuntersuchungen darauf hin, dass in Bereichen, in denen ein Umgang mit diesen Arzneimitteln stattfindet, immer wieder Kontaminationen des Arbeitsplatzes bzw. der Arbeitsumgebung auftreten. Gleiches ist letztendlich auch für nicht Zytostatika-Arzneimittel zu erwarten.

Für das im Zusammenhang mit unbeabsichtigten Arzneimittelfreisetzungen immer wieder diskutierte offene Mörsern von Tabletten, etwa zur Verabreichung über eine Magensonde, war erwartungsgemäß mit einer vergleichsweise hohen Freisetzung verbunden. Diese konnte durch Verwendung eines geschlossenen Mörsers zwar erheblich reduziert, aber nicht vollständig vermieden werden. Das Beispiel zeigt, dass auch bei Verwendung von als sicher eingestuften Hilfsmitteln weitere Arbeitsschutzmaßnahmen notwendig werden können.

Auch wenn keine der betrachteten Tätigkeiten freisetzungsfrei war, ist nicht jede Wirkstofffreisetzung mit einer definierten bzw. ohne weiteres definierbaren Exposition von Beschäftigten gleichzusetzen. Eine belastbare Abschätzung möglicher auftretender Expositionen als Folge von Freisetzungen erscheint derzeit aufgrund zahlreicher weiterer Einflussfaktoren (z.B. Höhe der Flächenkontaminationen in der

Praxis, Dauer einer ggf. dermalen Exposition, Größe des betroffenen Hautareals) kaum möglich. Zu beachten wäre unter diesem Gesichtspunkt sicherlich auch, dass in der Praxis eher Mischexpositionen gegenüber einer Reihe verschiedener Arzneimittel auftreten dürften.

Aufgrund der unklaren Expositionslage sowie weiterer Einflussfaktoren, wie etwa dem substanzabhängigen Penetrationsverhalten eines Stoffes nach dermaler Exposition oder individueller Suszeptibilität (z. B. allergische Disposition) kann aus den Ergebnissen der Freisetzungsuntersuchungen nicht zwingend auf eine gesundheitliche Gefährdung von Beschäftigten geschlossen werden.

Insgesamt scheint die Datenlage zu Beanspruchungsreaktionen als Folge eines unbeabsichtigten Arzneimittelkontaktes bisher eher unzureichend. Die Ergebnisse der Hospitationen sowie Literaturdaten deuten jedoch darauf hin, dass entsprechende Reaktionen in der Praxis nicht ausgeschlossen werden können.

Auch wenn die gesundheitliche Relevanz der nachgewiesenen Freisetzungen im Umgang mit festen oder flüssigen Arzneimitteln nicht direkt eingeschätzt werden kann, haben sich dennoch aus den Arbeiten des Projektes wertvolle Ansatzpunkte zur Optimierung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes der Pflegekräfte im Umgang mit Arzneimitteln ergeben. Insbesondere die experimentelle Herangehensweise ermöglichte es dabei, freisetzungskritische Arbeitsschritte gezielt zu identifizieren und im Sinne eines „best practice“-Ansatzes günstigere Alternativen zu benennen. Diese beinhalten Vorschläge für Maßnahmen zur Verminderung der Freisetzung bzw. resultierender Expositionen durch technische, organisatorische und/oder personenbezogene Maßnahmen für spezifische Tätigkeiten mit Arzneimitteln.

Als technische Maßnahme empfiehlt sich im Fall von Infusionen beispielsweise der Einsatz von automatisch entlüftenden Infusionssystemen, die im Experiment zu einer deutlichen Verminderung der indirekten und direkten Freisetzung im Umgang mit Infusionslösungen führten.

Mit Blick auf die, bei Umgang mit Arzneimitteln möglichen Flächenkontaminationen, erscheint ein eigens für diese Tätigkeiten ausgewiesener Arbeitsplatz empfehlenswert. Idealerweise, finden entsprechende Tätigkeiten in einem definierten, möglichst störungsfreien Zeitfenster statt, um den Mitarbeitern ein konzentriertes Arbeiten zu ermöglichen. Hinzu kämen gezielte arbeitshygienische

Maßnahmen (z. B. Reinigung des Arbeitsplatzes unmittelbar vor und nach dem Umgang mit Arzneimitteln, Verwendung von Einmalunterlagen), um eine mögliche, indirekte dermale Exposition zu reduzieren.

Unter dem Aspekt der vorgefundenen Freisetzungen wäre eine zusätzliche Nutzung personenbezogener Schutzmaßnahmen (z. B. Schutzhandschuhe, Partikelfilter-masken) zu diskutieren. Durch diese könnte ein direkter Kontakt von Substanzen mit der Resorptionsfläche (Haut, Respirationstrakt) verhindert und so letztendlich eine Stoffaufnahme in Organismus vermieden werden. Unberücksichtigt darf dabei jedoch nicht bleiben, dass diese zum Teil auch negative Folgen für Beschäftigte haben könnten. So kann beispielsweise die Empfehlung zum Tragen von feuchtigkeitsdichten Einmalhandschuhen bei der Zubereitung von Arzneimitteln bei länger andauernder Tätigkeit zu Hautschädigungen im Sinne der Feuchtarbeit führen. Vor Einführung solcher Arbeitsschutzmaßnahmen sollte daher im Sinne einer Güterabwägung geprüft werden, ob diese aufgrund des Auftretens entsprechender Beanspruchungsreaktionen gerechtfertigt werden kann. Die Bedeutung valider Daten zum Auftreten von Beanspruchungsreaktionen nach Umgang mit Arzneimitteln zeigt sich hierin einmal mehr.

Die in den Experimenten aufgetretenen Freisetzungen wurden umfassend und detailliert fotographisch dokumentiert. Auf diese Weise entstanden Bildmaterialien, die hervorragend geeignet sind, die Problematik anschaulich ins Bewusstsein der Betroffenen zu rücken. Eingesetzt zur Informationsvermittlung könnten diese künftig dazu beitragen, bei den Betroffenen ein Verständnis für präventive Maßnahmen im Sinne einer Verhältnis- und/oder Verhaltensprävention im Umgang auch mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln zu erwirken.

7 Literaturverzeichnis

[1] C. A. Keohane, A. D. Bane, E. Featherstone, J. Hayes und S. Woolf, „Quantifying Nursing Workflow in Medication Administration," *The Journal of Nursing Administration,* Bd. 38, Nr. 1, pp. 19-26, 2008.

[2] Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), „Zytostatika im Gesundheitsdienst - Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika," *BGW-Expertenschrift,* 2008.

[3] International Society of Oncology Pharmacy Practicioners (ISOPP) Standards Commitee, „Safe Handling of Cytotoxics," *Journal of Oncology Pharmacy Practice,* Bd. 13, Nr. 1, pp. 1-81, 2007.

[4] C. Hadtstein, „Arzneistoffe mit Verdacht auf sensibilisierende und CMR-Eigenschaften," *BGW-Expertenschrift,* 2009.

[5] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), „Hazardous Drugs in Healthcare Settings," *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings,* 2012.

[6] A. Möller, S. Padberg und A. Heinemann, „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten - BESI (Teil I: Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva)," *BGW-Expertenschrift,* 2014.

[7] I. Swinnen, K. Ghys, S. Kerre, L. Constandt und A. Goossens, „Occupational airborne contact dermatitis from benzodiazepines and other drugs," *Contact Dermatitis,* Bd. 70, Nr. 4, pp. 227-232, 2013.

[8] K. Gielen und A. Goossens, „Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers," *Contact Dermatitis,* Bd. 45, Nr. 5, pp. 273-279, 2001.

[9] A. Heinemann, T. Kiffmeyer, H. Stützer und C. Hadtstein, „Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken," *BGW-Expertenschrift,* 2008.

[10] Fresenius Kabi Deutschland GmbH, „Pumpen- und Schwerkraftinfusion," [Online]. Available: www.fresenius-kabi.de/pumpen_und_schwerkraftinfusion.htm.. [Zugriff am 17 04 2015].

[11] R. Borchers, K. Suter, C. Hilker und H. Plagge, „Spital-Pharmazie Basel - Untersuchung der Tropf- und Dosiergenauigkeit von flüssigen Oralia im klinischen Alltag," [Online]. Available: http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/Poster_GSASA_Tropfprojekt.pdf. [Zugriff am 11 05 2015].

[12] Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, *Gebrauchsinformation – Panoral Forte Trockensaft 250 mg/5 ml,* zuletzt überarbeitet im September 2010.

[13] B. Kopp, R. Schierl und D. Nowak, „Belastungssituation bei Vorbereitung und Verabreichung von Zytostatika in gesundheitsdienstlichen Einrichtungen - Abschlussbericht zur Vorstudie," *BGW-Expertenschrift,* 2011.

[14] Amt für Abfallwirtschaft, Stadt Karlsruhe, „Hinweise für Arztpraxen zur Trennpflicht in Karlsruhe," Oktober 2009. [Online]. Available: http://www.karlsruhe.de/b4/buergerdienste/abfall/entsorgungsfragen/downloads/HF_sections/content/serpdg_trarz.pdf. [Zugriff am 22 Januar 2015].

[15] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) - Ausschuss für Gefahrstoffe, „Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 525) - Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung," *Gemeinsames Ministerialblatt (GMBl) 2014,* pp. 1294-1307, 2014.

[16] Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, „Gefahrstoffe im Krankenhaus - Pflege und Funktionsbereiche (BGI/GUV-I 8596)," *Berufsgenossenschaftliche Information,* Oktober 2010.

[17] U. Eickmann, M. Hartwig und E. Schmidt, „Untersuchung zur Freisetzung hochwirksamer Stäube beim Mörsern von Arzneistoffen," *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft,* pp. 191-197, 5 2012.

[18] Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, „Sicheres Arbeiten in der pharmazeutischen Industrie (BGI 5151)," *Berufsgenossenschaftliche Information,* Nr. 4, 2009.

[19] Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 03.11.2006 (AMWHV), zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 28.10.2014 | 1655.

[20] MEDA Pharma GmbH & Co. KG, „EXAKT Tablettenteiler," 2007. [Online]. Available: http://www.tablettenteilen.de/3_so_funktioniert_es.htm. [Zugriff am 03 12 2014].

[21] W. Rohmert, „Das Belastungs-Beanspruchungs-Konzept," *Zeitschrift für Arbeitswissenschaft,* Bd. 38, Nr. 4, pp. 193-200, 1984.

[22] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, „Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015," Oslo, 2014.

[23] Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC), „Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants," 2014.

[24] J. Tuerk, M. Reinders, D. Dreyer, T. K. Kiffmeyer, K. G. Schmidt und H.-M. Kuss, „Analysis of antibiotics in urine and wipe samples from environmental and biological monitoring - Comparison of HPLC with UV-, single MS- and tandem MS-detection," *Journal of Chromatography B,* Bd. 831, Nr. 1-2, pp. 72-80, 2006.

[25] S. Molin, A. Bauer, A. Schnuch und J. Geier, „Occupational contact allergy in nurses: results from the Information Network of Departments of Dermatology 2003–2012," *Contact Dermatitis,* Bd. 72, Nr. 3, pp. 164-171, 2015.

[26] Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, „Berufskrankheiten-Geschehen," [Online]. Available: http://www.dguv.de/de/Zahlen-und-Fakten/BK-Geschehen/index.jsp. [Zugriff am 10 07 2015].

Anhang: Fragebogen zur Datenerhebung

Dokumentationsbogen:

1. **Allgemeines**

Datum:

Bezeichnung der Station mit Fachgebiet:

Wie viele Patienten werden durchschnittlich pro Pflegekraft Tag betreut?

2. **Räumlichkeiten**

Sind eigene Räume für das Arbeiten mit Arzneimitteln vorhanden?

Sind separate Arbeitsplätze nur für das Arbeiten mit Arzneimitteln vorhanden?

Findet *vor* und/ oder *nach* der Tätigkeit mit Arzneimitteln eine Reinigung des Arbeitsplatzes statt?

Wenn ja wie?

3. **Tätigkeiten- hier geht es zunächst um die Darreichungs bzw. Applikationsform**

Arbeiten Sie regelmäßig mit (keine Chemotherapeutika oder Zytostatika!)

Darreichungsform	Ja	Nein	Als *Antiinfektivum
Feste Arzneiformen zur oralen Anwendung Bsp. Tabletten, Kapseln, Dragees, überzogene Tabletten, Kautabletten, andere buccal angewendete, Pulver			
Flüssige Arzneiformen zur oralen Anwendung Bsp. Säfte, Tropfen, Trockensäfte,			
Injectabilia Bsp. Injektionen, Infusionen			
Externa Bsp. Salben, Cremes, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen			
Inhalanda Bsp. Dosieraerosole, Pulveraerosole			
Spezielle Arzneiformen			
Ophthalmika Tropfflaschen Ophthiolen Augensalben			
Otologika Tropfen Salben			
Rhinologika Nasentropfen Nasensprays Nasensalben und –cremes			

- Antiinfektiva sind: Mittel gegen bakterielle (=Antibiotika) , virale oder Pilzinfektionen (Antimykotika) , Antiseptika

Welche Tätigkeiten führen Sie bei der Bereitstellung von Arzneimitteln durch?

Tätigkeit	Betreffende Arzneiform	Häufigkeit		
		Täglich	Wöchentlich	seltener
Vorbereiten				
AM im Blister stellen (verblistert)	Tabletten, Kapseln, überzogene Arzneiformen			
Ausblistern von	Tabletten, Kapseln, überzogene Arzneiformen			
Lösen	Trockensaft			
Lösen	Pulver			
Lösen	Brausetabletten/-pulver			
Lösen	Injectabilia			
Aufziehen	Injectabilia aus Ampulle			
Aufziehen	Injectabilia aus Flasche			
Betreuung/Anleitung Halten Sie die Maske selber, bedienen Sie den Inhalator?	Inhalationen			
Betreuung/Anleitung	„Aufladen“ von Inhalatoren			
Betreuung/Anleitung	Instandhaltung eines Perfusors			
Applizieren				
Anreichen	Monolithische Arzneiformen (Tablettenform)			
Verabreichen	Lösungen			
Verabreichen	Augentropfen/-cremes			
Verabreichen	Nasentropfen/-sprays/-cremes			
Verabreichen	Ohrentropfen/-cremes			
Verabreichen	Äußerliche Arzneiformen= Salben			
Verabreichen	Suppositorien= Zäpfchen			
Verabreichen	„Pflaster“ z.B. Durogesic Schmerzpflaster			
Verabreichen	Injektion mit Spritze i.m. Infusionen i.v.			
Verabreichen	Injektion mit Pen s.c.			
Bearbeitung				
Mörsern	Tabletten			
Mörsern	Granulate			
Öffnen	Kapseln Bei Patienten mit PEG oder Schluckbeschwerden			
Entsorgung	Feste Arzneiformen			
Entsorgung	Flüssige Arzneiformen			
Indirekte Tätigkeiten				
Reinigung	Dosetten			
Reinigung	Mörser			
Reinigung	Spritzen (Einmalartikel)			

Reinigung	Dosierlöffel (Einmalartikel)			
Reinigung	Einnahmegläschen			

Was sind die fünf von Ihnen am häufigsten ausgeführten Tätigkeiten?

1.

2.

3.

4.

5.

Was sind die fünf zeitintensivsten Tätigkeiten?

1.

2.

3.

4.

5.

Dauer der Tätigkeiten mit Arzneimittel pro Schicht in *Minuten/Stunden* ?

Häufigkeit der Tätigkeiten mit Arzneimittel pro Schicht?

Welche Tätigkeiten, die Umgang mit AM beinhalten, sehen Sie als besonders kritisch an?

(Keine Chemo, keine Zytostatika)

4. **Vorgehen und Arbeitsablauf**

Existieren Ablenkungen während der Bearbeitung der Arzneimittel?

Wenn ja, welche

Können Sie diese Tätigkeiten konzentriert (im Sinne des Arbeitsschutzes) ausführen?

Gibt es Standard- Betriebsanweisungen?

Gibt es einen mündlichen Konsens über die Art und Weise der Arzneimittelzubereitung?

Findet nach Kontakt mit Arzneimitteln eine Reinigung der Hände?

Speziell vor der Nahrungsaufnahme oder dem Rauchen?

Gibt es hierfür in räumlicher Nähe Handwaschbecken mit Waschlotion und Desinfektionsmittelspender?

Welche Schutzmaßnahmen treffen Sie selber bei der Bereitstellung von AM?

Ausrüstung	**Ja**	**Nein**	**Verwendung**		
			Immer	**Gelegentlich**	**Nie**
Kittel/spezielle Schutzkleidung					
Handschuhe					
Mundschutz					
Schutzbrille					
Überschuhe/spezielle Schuhe					

*** keine Zytostatika betrachten!**

5. Beobachtungen und Einschätzungen

Existieren Arzneimittel bei deren Handhabung Sicherheitsbedenken in Bezug auf Substanzgefährlichkeit aufkommen?

Können Sie sich Umstände vorstellen, die eine AM –Exposition bzw. Kontakt begünstigen?

Können Sie sich Umstände vorstellen, die eine AM –Exposition verhindern können?

Kennen Sie Beispiele für die unbeabsichtigte Freisetzung von Arzneimitteln?

- ***(Bsp. Stäube beim Mörsern)***
- ***(Bsp. Spritzer bei Infusionen etc.)***

Wurden schon einmal körperliche Symptome (Effekte) durch den Umgang mit Arzneimitteln festgestellt?

- **(*Bsp. Hautreizungen, ein Kratzen im Hals oder einen Geschmack auf der Zunge?)***

Haben Sie eigene Vorschläge zur Verbesserung der Sicherheit im Umgang mit Arzneimitteln?

Wird das Arzneimittel als möglicher Gefahrstoff vermittelt?

Wenn ja, durch wen?

6. **An die Stationsleitung**

Welche Probleme werden von Angestellten bezüglich des Umgangs mit Arzneimittel berichtet?