

*Dr. Jochen Türk*



*Institut für Energie-  
und Umwelttechnik e.V.*

MEWIP – Abschlussveranstaltung

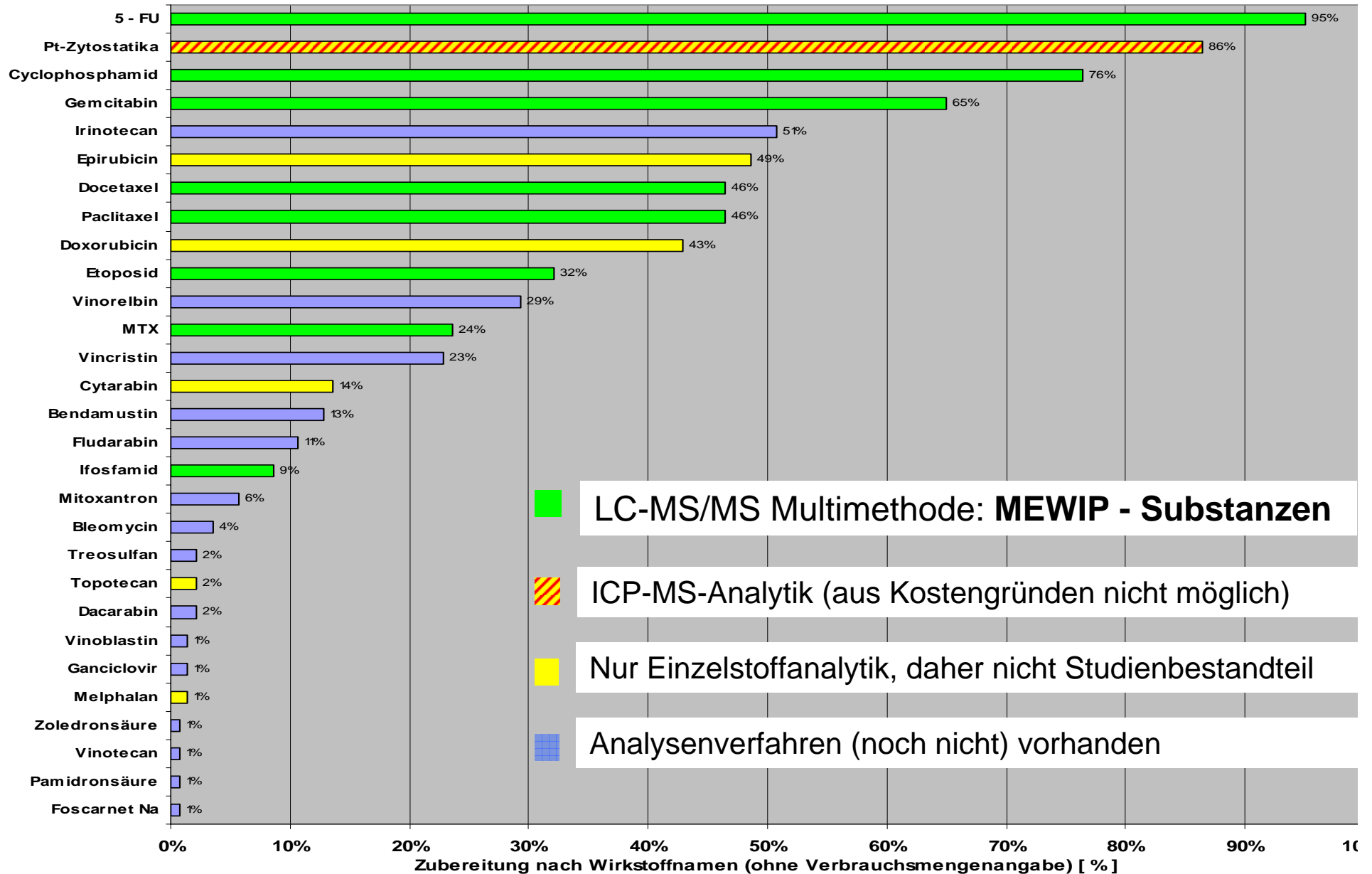
# **Studiendesign und analytische Verfahren**

Hennef, 29.04.2008

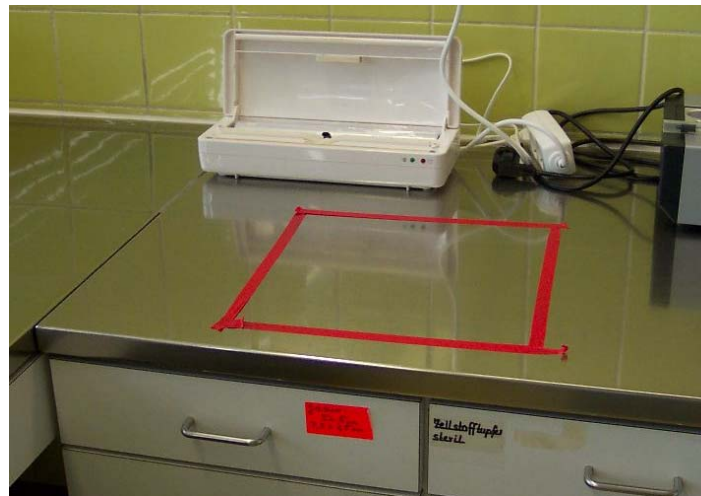
- Studiendesign
- Studienablauf
- Analytische Methoden
  - LC-MS/MS Bestimmung
  - Probenahme
  - Validierungsergebnisse
- IUTA - Messwerte (ohne MEWIP)
- Erste MEWIP - Ergebnisse
- Fragen und Diskussion

- **Konzepterstellung**
  - BGW / IUTA 2005
- **1. Fragebogen**
  - Interessensbekundung: 254 Rückmeldungen!
  - Verwendete Substanzen
- **Festlegung**
  - der untersuchten Substanzen,
  - eines Statistik - Instituts: **IMSIE**,
  - Probenanzahl und Probenahmeorte,
  - Studienteilnehmer (von 100 auf 130 erhöht)

# Fragebogen 1: Zytostatikaeinsatz und Analytik

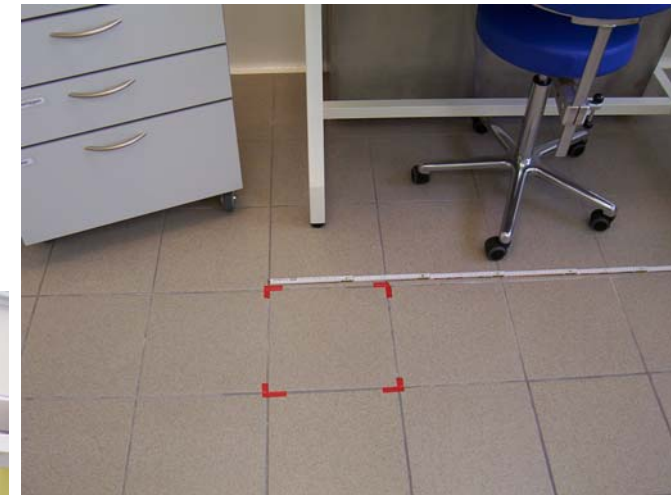
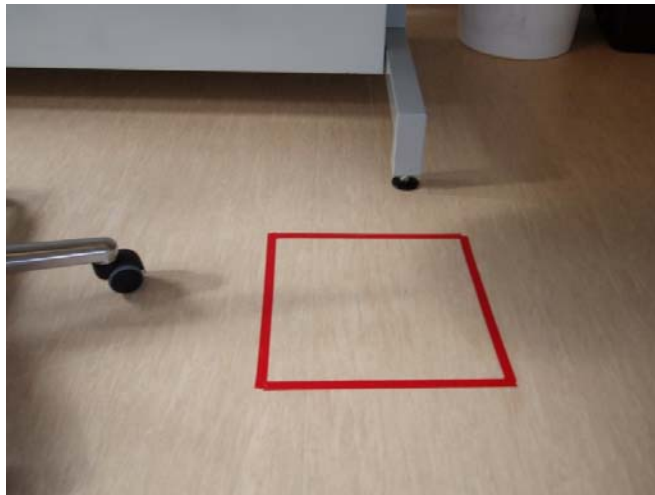


# Probenahmeort 1: Arbeitsfläche



**Vorgabe: Am häufigsten benutzte Arbeitsfläche auswählen!**

# Probenahmeort 2: Fußboden



**Vorgabe: Fußboden vor der Zytostatikawerkbank auswählen!**

# Probenahmeort 3: Kühlschranks



**Vorgabe: Vorderseite des Kühlschranks (inkl. Türgriff) auswählen!**

# Studienablauf



<i>Projektphasen</i>	<i>Zeitraum</i>											<i>Partner</i>	
<b>Jahr</b>	<b>2005</b>			<b>2006</b>				<b>2007</b>					
<b>Quartal</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>		
1.Phase: Kontakt zu Apotheken, 1. Fragebogen												IUTA, (BGW, IMSIE)	
2. Phase: Auswertung 1. Fragebogen												IUTA, (BGW, IMSIE)	
3. Phase: Vorarbeiten und Erstellung des Versuchsplans												BGW, IUTA, IMSIE	
4. Phase: Kick-Off-Veranstaltungen												BGW, (IUTA, IMSIE)	
5. Phase: 2. Fragebogen, Interview, Monitoring												IUTA, (BGW, IMSIE)	
6. Phase: Auswertung, Rückmeldung an die Apotheken												IUTA, IMSIE (BGW)	
7. Phase: Erarbeitung von Handlungsanleitungen													BGW, IUTA
8. Phase: Abschlussbericht, Abschlussveranstaltung, Publikationen (bis 7/08)													BGW, IUTA, IMSIE



# Tätigkeiten der Interviewer

- Terminabsprache mit den Apotheken
- Besuch der Apotheken
  - Aufnahme des 2. Fragebogens
  - Bereitstellung der Wischprobenahme-Sets
  - Anleitung zur Probenahme und Dokumentation
  - Erklärung des Versandes
- Eingabe der Daten in eine Datenbank
- Die Interviewer haben keine Erläuterungen zur Studie gegeben (→ BGW, IfAP, IUTA)

# Einteilung der Apotheken in zwei Gruppen\*



**Gruppe A:** *quartalsweise* Wischprobennahme, Apotheken erhielten jeweils Rückmeldung mit Messergebnis; (Anzahl: 55 Apotheken)

→ Teilnahme an allen **5 Messzyklen/Wischproben**

**Gruppe B:** Wischproben zu *Beginn* und am *Ende* der Studie, Apotheken erhielten Informationen über ihre Messergebnisse erst nach Abschluss des Monitorings; (Anzahl: 75 Apotheken)

→ Teilnahme an **1. und 5. Messzyklus/Wischprobe**

\* Die Einteilung erfolgte per *Losverfahren* mit Stratifizierung (IMSIE) nach Apothekentyp (KH/Offizin) basierend auf der vorab-Auswertung des 2. Fragebogens

## Projektplanung:

### Gruppe A

3 Probenahmeorte x 5 Zyklen x 55 Apotheken = 825 Wischproben

### Gruppe B

3 Probenahmeorte x 2 Zyklen x 75 Apotheken = 450 Wischproben

Summe: **1.275 Wischproben**

## Projektverlauf:

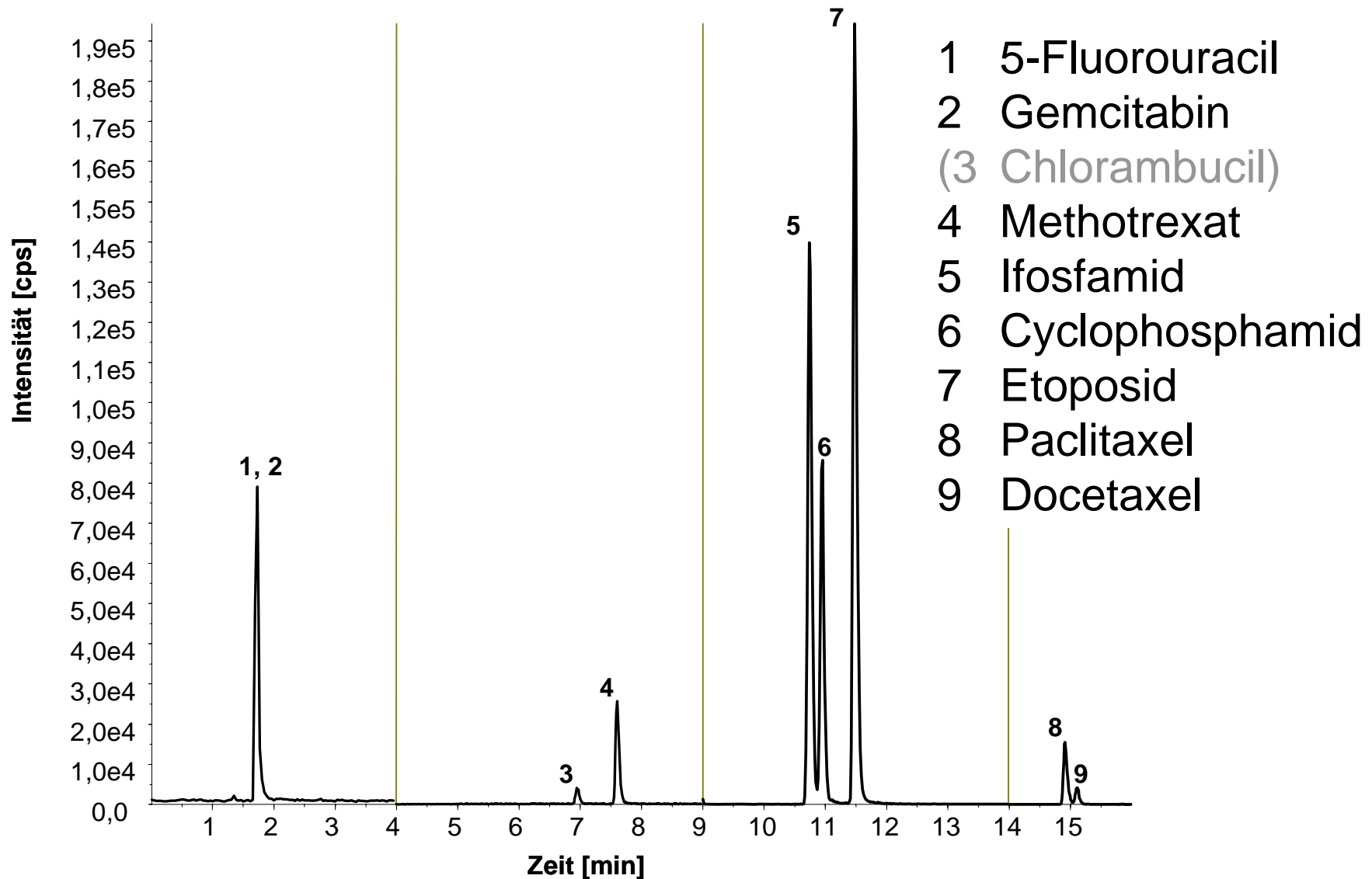
eine Apotheke der Gruppe B wurde geschlossen,  
alle anderen Apotheken haben die Proben zurückgesandt:

→ **1.272 Wischproben**

→ **10.176 Einzelwerte**

- Eingesetzte Zytostatika: ca. 95, davon ca. 25 analysierbar
- **Stand der Zytostatika-Analytik**
  - Einzelstoffanalytik mittels GC/MS & LC-MS/MS
  - **Multimethoden mittels LC-MS/MS**
  - Gesamt-Platin mittels ICP-MS oder Voltametrie
  - Neu: Pt-Spezies-Analytik mittels HPLC-ICP-MS

# Analytische Bestimmung: MEWIP-Methode



# Bestimmungsgrenzen

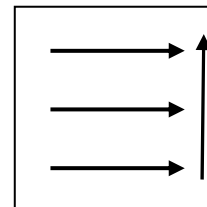


	IDL* [ng/mL]	BG [ng/Probe]	BG [ng/cm <sup>2</sup> ]
5-Fluorouracil	0,3	9,9	0,011
Gemcitabin	0,2	6,6	0,0073
Methotrexat	0,1	3,3	0,0037
Ifosfamid	0,1	3,3	0,0037
Cyclophosphamid	0,1	3,3	0,0037
Etoposid	0,1	3,3	0,0037
Paclitaxel	0,5	17	0,018
Docetaxel	1,0	33	0,037

\*IDL: Instrumentelle Nachweisgrenze

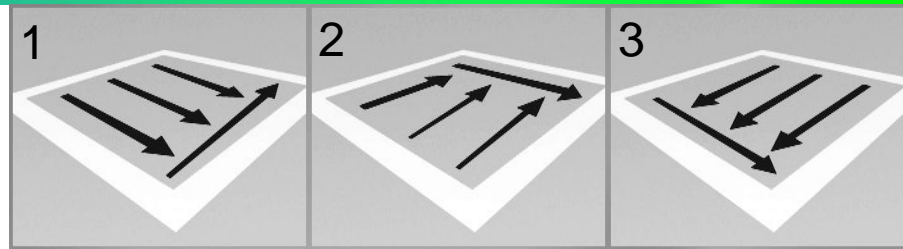
# Probenahme I

1. Probenahme-Set auspacken
2. Dokumentationsblätter ausfüllen
3. Fläche markieren, Dokumentation
4. (Probengefäße beschriften)
5. Wischtücher aus dem PE-Gefäß entnehmen
6. 1 mL der Probenahmelösung auf **ein** Wischtuch geben
7. Fläche gleichmäßig in eine Richtung abwischen
8. Tuch in das Probenahmegefäß zurückgeben



# Probenahme II

9. Wischvorgang mit den beiden anderen Tüchern

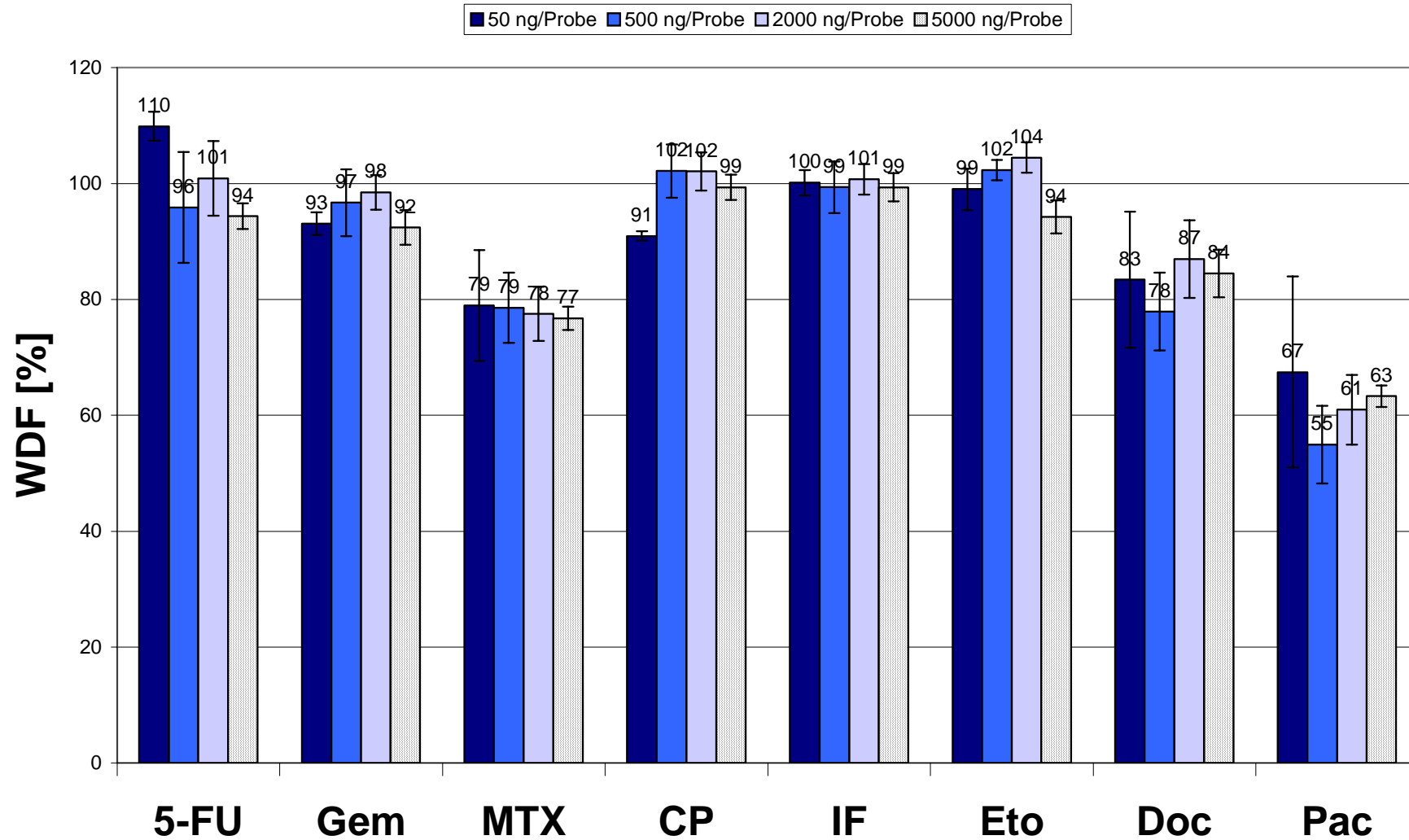


wiederholen, dabei **Wischrichtung variieren!**

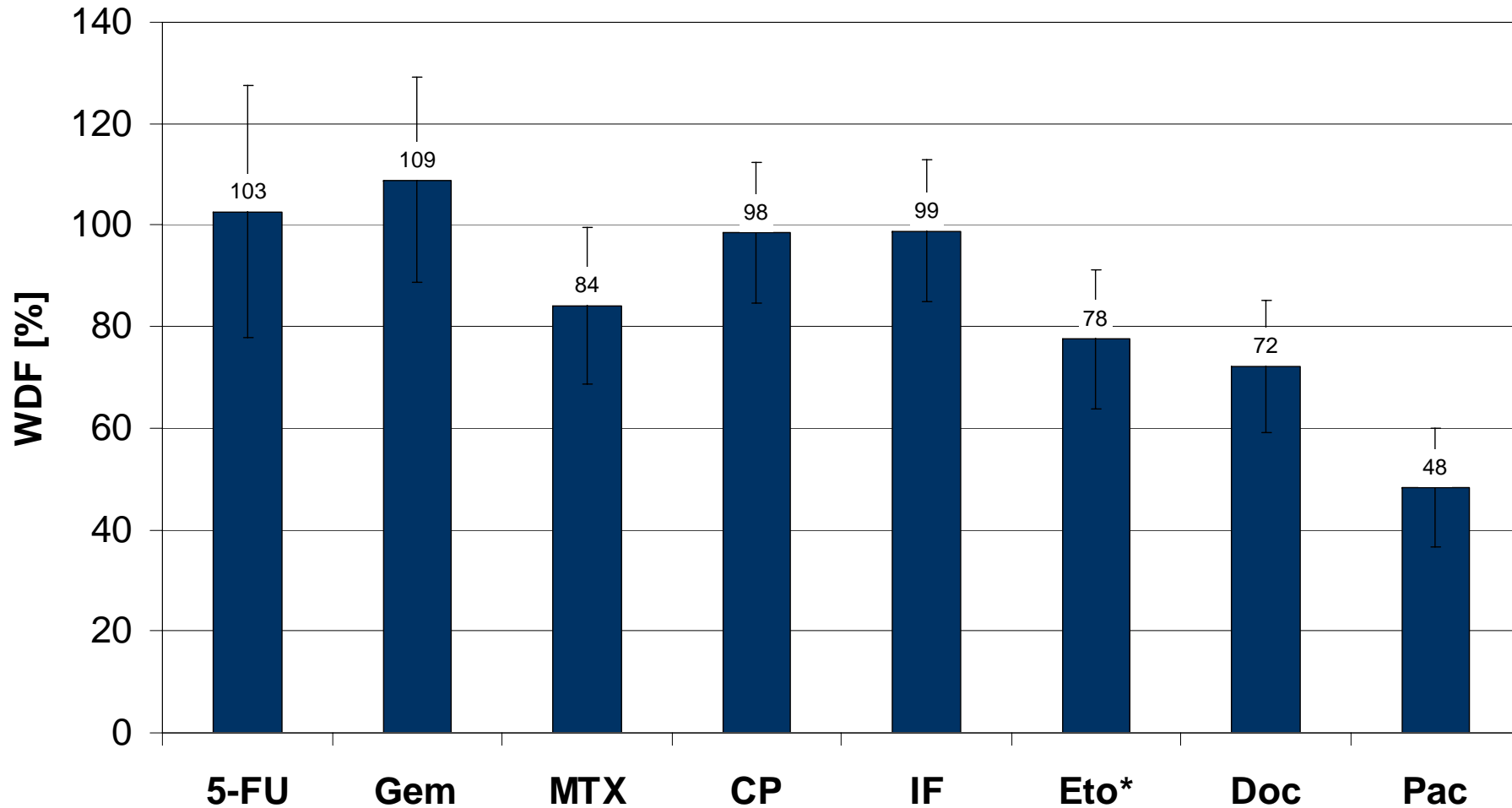
10. Handschuhe nach **jeder Probenahme** wechseln
11. Nächste Probenahme durchführen (s. Punkte 4-9)
12. **Gefrorenen Kühlakku** zusammen mit den Proben und den Dokumentationsblättern in die Transportbox geben
13. Proben sicher verpackt und **gekühlt am selben Tag** per Kurierdienst an IUTA senden  
(ggf. über Nacht einfrieren und dann gekühlt versenden)



# Laborwiederfindungsraten



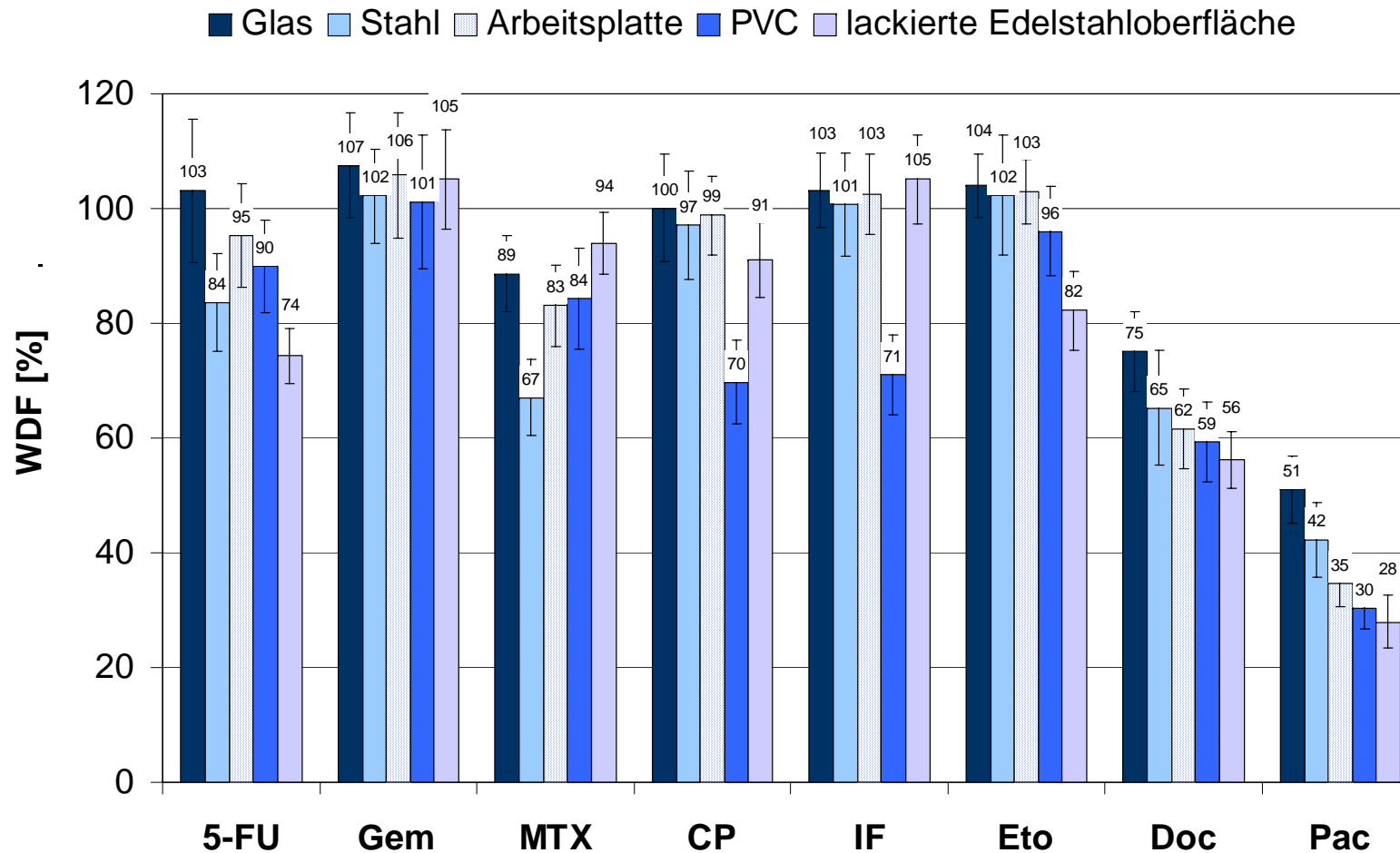
# Probenehmereinfluss (n = 28)



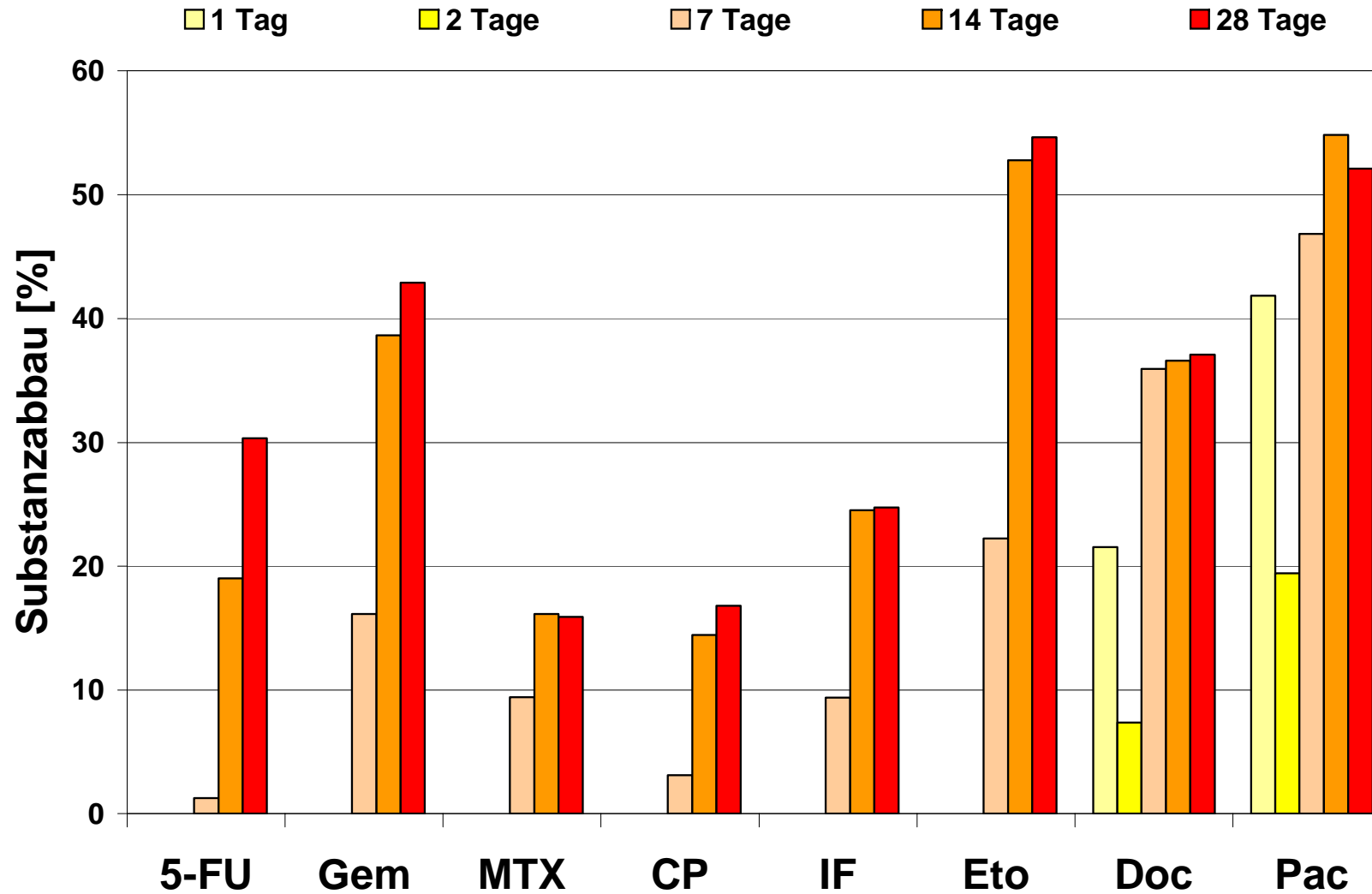
**Wiederfindungsraten:** Probenahme durch 28 verschiedene Personen (n=112, c= 10 ng/cm<sup>2</sup>)

\*Etoposid: Messwerte von 13 Personen (n=50)

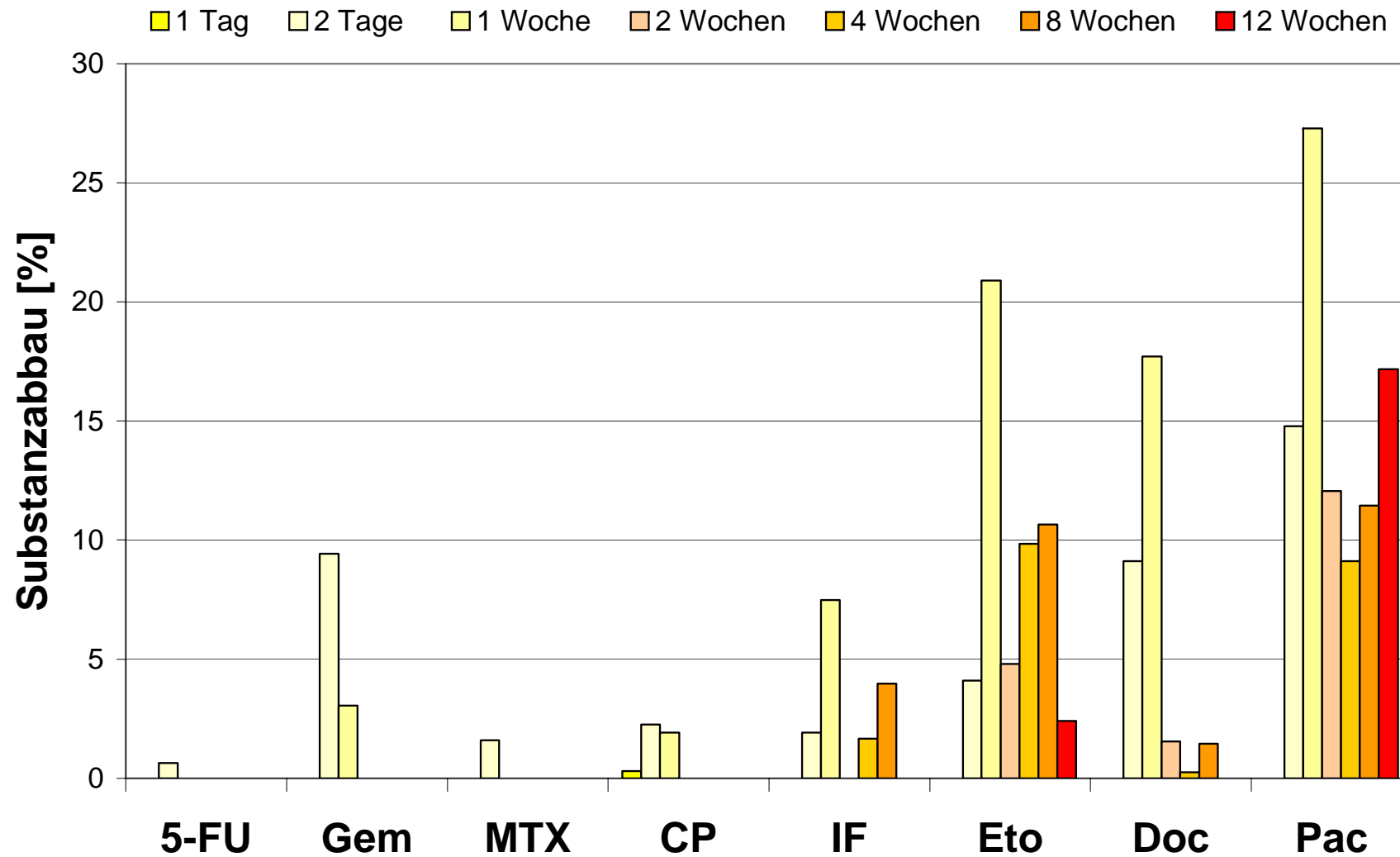
# Materialeinfluss (n=9, c= 10 ng/cm<sup>2</sup>)



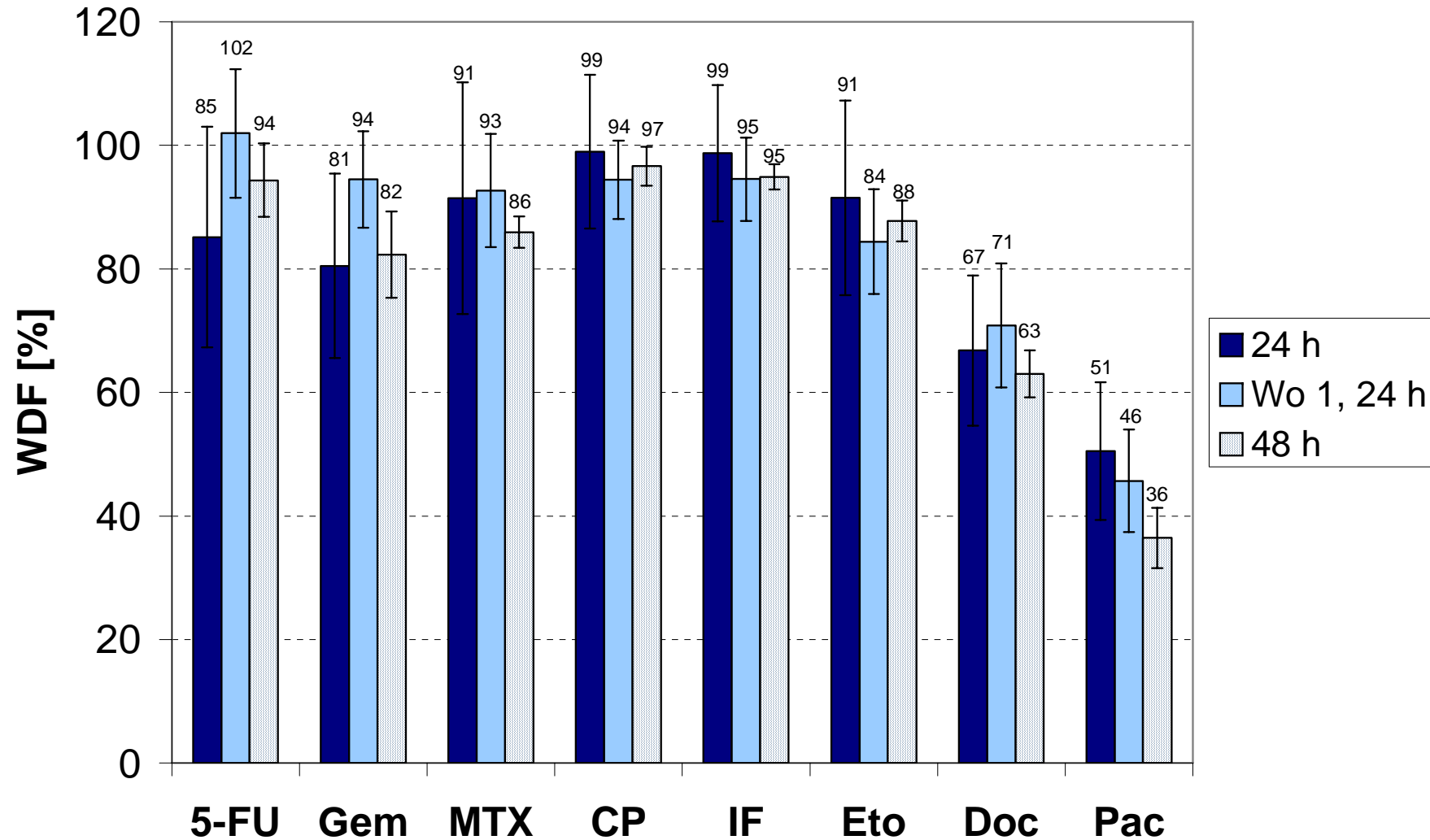
# Substanzstabilität im PN-Set bei 4 °C



# Substanzstabilität im PN-Set bei -18 °C



# Versandeeinfluss auf die Labor-WDF

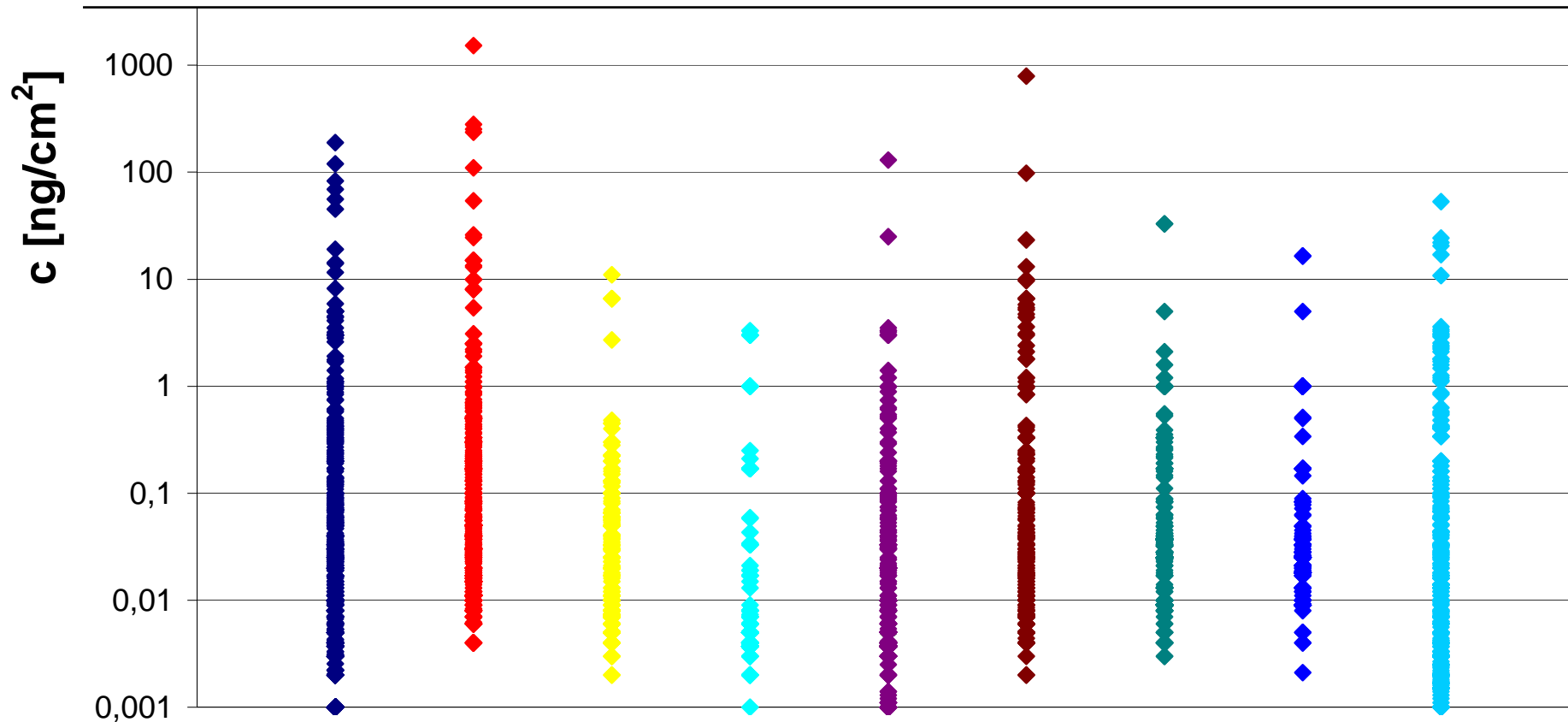


# Einzelmessungen IUTA (ohne MEWIP)

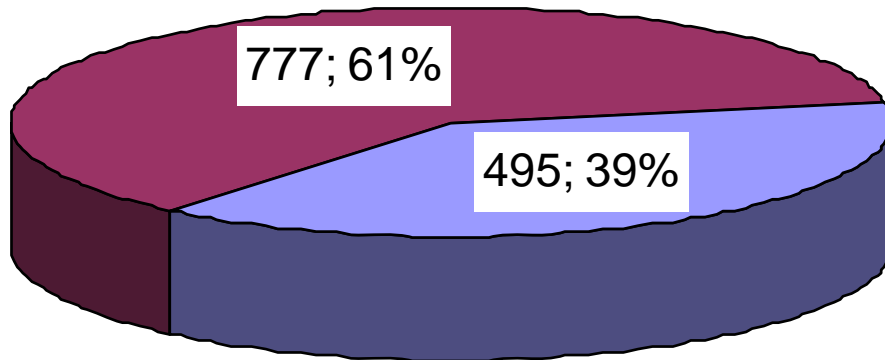


◆ CP    ◆ 5-FU    ◆ Eto    ◆ MTX    ◆ IF    ◆ Gem    ◆ Pac    ◆ Doc    ◆ Platin

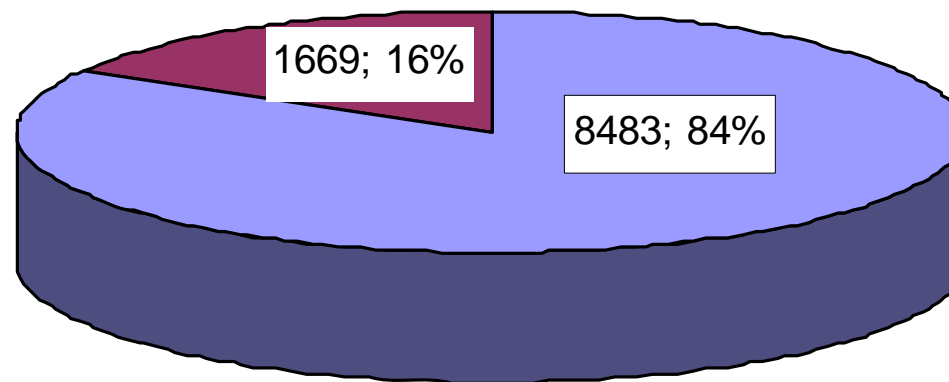
	CP	5-FU	Eto	MTX	IF	Gem	Pac	Doc	Platin
n	977	942	629	639	794	569	473	364	514
% pos.	30,3	23,5	6,0	7,0	16,1	22,0	11,0	5,5	45,3
90. Perz.	0,136	0,30	0,061	0,006	0,033	0,126	0,146	0,058	0,137



# Erste MEWIP - Ergebnisse



■ negative Wischproben ■ positive Wischproben



■ negative Analyseergebnisse ■ positive Analyseergebnisse





Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!!!



Weitere Informationen:  
E-Mail: [tuerk@iuta.de](mailto:tuerk@iuta.de)  
[www.Pharma-Monitor.de](http://www.Pharma-Monitor.de)

