

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22637>

Please be advised that this information was generated on 2019-09-19 and may be subject to change.

# Ongecontroleerde verspreiding van cyclophosphamide in ziekenhuizen als bron van beroepsmatige blootstelling

R.P. Bos, P.J.M. Sessink, R.B.M. Anzion \*

Cyclophosphamide (CP), een genotoxisch humaan carcinogeen, behoort tot de meest frequent gebruikte cytostatica in de Nederlandse ziekenhuizen. Ifosfamide (IF) is een structuuranaloog en wordt eveneens als cytostaticum gebruikt. Bepaalde groepen ziekenhuismedewerkers kunnen tijdens het werk aan deze producten worden blootgesteld. Methoden waarmee het mogelijk is geringe hoeveelheden van CP in de werkomgeving en in urine te meten, zijn recent gevalideerd in verschillende situaties waarin ziekenhuismedewerkers zijn betrokken bij de bereiding en toediening van cytostatica. CP is aangetoond in persoonlijke en stationaire luchtmonsters en in veegmonsters verzameld in de apotheek en andere ziekenhuisafdelingen. CP werd ook aangetoond op handschoenen gebruikt bij de bereiding van cytostatica en bij het reinigen van de laminair-downflowkasten. De gebruikte latex handschoenen bleken goed doorlaatbaar voor CP. CP en IF zijn gedetecteerd in urinemonsters van verschillende groepen ziekenhuismedewerkers. CP en IF werden zelfs

gemeten in urinemonsters van assistenten en verpleegkundigen die zelf niet direct betrokken waren bij de bereiding en toediening van CP of IF. De over de tijd gevolgde uitscheiding van CP via de urine liet tussen de verschillende medewerkers grote verschillen zien. De gemeten hoeveelheden CP in de urine konden niet worden verklaard op grond van de in de lucht, met behulp van persoonsgebonden luchtmonsters, gemeten concentraties. Deze bevindingen suggereren dat niet alleen inhalatie, maar ook andere blootstellingsroutes, waarschijnlijk de dermale, een bijdrage leveren aan de blootstelling van deze werknemers. De resultaten laten duidelijk zien dat biologische monitoring de beste manier is om de beroepsmatige blootstelling van ziekenhuismedewerkers aan cytostatica, waaronder CP en IF te bestuderen. Om gerichte maatregelen te kunnen nemen, is nader onderzoek nodig naar de oorzaken van deze ongewenste verspreiding en blootstelling.

Trefwoorden: cytostatica, cyclophosphamide, beroepsmatige blootstelling, biologische monitoring

**C**yclophosphamide (CP) is een biologisch zeer actieve verbinding die wereldwijd wordt gebruikt in de chemotherapie van kanker.<sup>1,2</sup> De nadelige bijwerkingen van dit therapeuticum voor de patiënt zijn uitgebreid onderzocht en beschreven. Enkele acute gezondheidseffecten zijn bekend zoals misselijkheid en braken, echter het zijn de chronische effecten zoals mutageniteit, carcinogeniteit en teratogeniteit die bijzondere aandacht vragen.<sup>3-7</sup> Deze effecten worden veroorzaakt doordat CP DNA-beschadigingen kan veroorzaken. Ifosfamide (IF) is een structuuranaloog van CP, eveneens in gebruik als cytostaticum. Er wordt verondersteld dat CP en andere cytostatica aan veranderingen in het DNA van kankercellen hun werking ontleen. Zij kunnen echter niet alleen veranderingen aanbrengen in erfelijke eigenschappen van kankercellen, maar ook in die van normale cellen. Voor die personen die (ongewenst) in contact komen met deze therapeutica, zoals ziekenhuispersoneel betrokken bij de bereiding en toediening van deze agentia, kan dit ongewenste gezondheidsrisico's betekenen. Op grond van het werkingsmechanisme wordt verondersteld dat chronische blootstelling aan geringe hoeveelheden tot deze effecten

kan leiden. Enkele epidemiologische studies suggereren een verhoging van het aantal spontane abortussen en het aantal misvormingen bij pasgeborenen van verpleegsters ten gevolge van het werken met cytostatica.<sup>8-11</sup>

Kankerverwekkende stoffen nemen om een aantal redenen binnen de bedrijfsgezondheidszorg een bijzondere plaats in. Op de eerste plaats spelen het ernstige karakter van de ziekte en de in een aantal gevallen geringe mogelijkheden voor genezing een rol. Verder is het proces van de chemische carcinogenese zeer complex, meerdere factoren spelen een rol. Latentietijden kunnen perioden van 10 à 15 jaar overschrijden. Daarnaast wordt ervan uitgegaan dat voor genotoxische carcinogenen (carcinogenen die werken via een directe interactie met het DNA) geen 'no-effect level' bestaat. Met andere woorden: iedere dosis brengt al een bepaald risico met zich mee. De overheid heeft daarom gesteld dat er in principe geen kankerverwekkende stoffen op de werkplek mogen worden gebruikt. Er is een lijst met circa 200 kankerverwekkende stoffen gepubliceerd, waar de volgende cytostatica op voorkomen: bleomycine, carmustine, chloornafazine, cisplatin, cyclofosfamide, dacarbazine, daunorubicine, doxorubicine, lomustine, mitomycine C, semustine, thiotepa, treosulfan en uramustine.<sup>12</sup> Indien het gebruik niet kan worden vermeden dient de blootstelling met preventieve maatregelen zo laag mogelijk te worden gehouden (ALARA principe). De

\* R.P. Bos, P.J.M. Sessink, R.B.M. Anzion  
Vakgroep Toxicologie, Faculteit der Medische Wetenschappen,  
Katholieke Universiteit Nijmegen

werkgever zal in dat geval moeten kunnen beargumenteren dat alternatieven niet mogelijk zijn en dat daardoor het gebruik van kankerverwekkende stoffen niet kan worden vermeden. Onder dergelijke omstandigheden is het besluit 'Kankerverwekkende stoffen en processen' van toepassing.<sup>12</sup> Ten behoeve van de werknemers zijn diverse beschermende maatregelen ingevoerd en worden de procedures waarmee cytostatica worden bereid en toegediend uitvoerig beschreven.<sup>13</sup>

Bij de gezondheidsbewaking dient men te letten op de eventuele mogelijkheden voor blootstelling. Echter om de blootstelling te kennen, moeten we deze kunnen meten. Bij de vakgroep Toxicologie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen wordt al 15 jaar onderzoek verricht op het gebied van ontwikkeling en validering van methoden voor het meten van (veelal) beroepsmatige blootstelling aan kankerverwekkende stoffen, waaronder cytostatica. Om een representatief beeld te krijgen van de blootstelling wordt de aandacht gericht op cytostatica die een belangrijk deel uitmaken van het totale cytostaticaverbruik in Nederland. Dit onderzoek heeft onder andere een aantal methoden opgeleverd waarmee blootstelling aan enkele veel toegepaste cytostatica gevoelig kan worden gemeten.<sup>14-17</sup> Daarnaast zijn de methoden vrijwel niet gevoelig voor versturende factoren. De hier gepresenteerde onderzoeksresultaten laten zien dat we thans in staat zijn op een gevoelige wijze blootstelling aan CP en IF te meten. Tegelijkertijd wordt het duidelijk dat we nog weinig weten over hoe verspreiding van cytostatica, met name CP, plaatsvindt en hoe ziekenhuismedewerkers daadwerkelijk worden blootgesteld.

## MATERIALEN EN METHODEN

De door ons ontwikkelde methoden zijn gevalideerd in verschillende situaties waarbij de blootstelling van ziekenhuismedewerkers aan cytostatica werd bestudeerd aan de hand van onderzoek naar het voorkomen van CP in omgevings- en urinemonsters.<sup>15,18</sup>

### *Ziekenhuis A*

Bij dit onderzoek waren vier afdelingen betrokken, namelijk klinische farmacie, de polikliniek (bereiding), de polikliniek (toediening) en oncologie. De bereiding van de cytostatica vond plaats op de afdeling klinische farmacie en in de bereidingsruimte van de polikliniek. Toediening vond plaats in de daarvoor bestemde ruimte van de polikliniek en op de oncologieafdeling. Op de oncologieafdeling vonden ook andere activiteiten plaats zoals het wassen van de patiënten, het verzamelen van urine en het schoonmaken van bedden en kamers van patiënten.

De cytostatica werden bereid in laminair-downflowkasten. De apothekemedewerkers droegen beschermende kleding, mondmaskertjes en handschoenen. Bij de toediening op de polikliniek en op de oncologieafdeling werden echter door de verpleegkundigen amper beschermende maatregelen toegepast.

Tijdens het onderzoek werden meerdere cytostatica bereid en toegediend, echter het hier gepresenteerde onderzoek richt zich op CP en IF. Op de oncologieafdeling werd IF toegediend, geen CP. Daarom werd op deze afdeling ook IF gemeten in de urine van verpleegkundigen.

### ■ Klinische Farmacie

Het onderzoek richtte zich op de besmetting van de handschoenen die gebruikt werden tijdens het bereiden van de cytostatica. Twintig paar handschoenen werden onderzocht op eventuele contaminatie. Hiervan waren veertien paar gebruikt bij de bereiding en zes paar bij het schoonmaken van de 2 laminair-downflowkasten. Elf apothekemedewerkers waren betrokken bij de bereiding van de cytostatica. De medewerker met het codenummer 5 participeerde tweemaal in het onderzoek. Naast activiteiten bij de afdeling klinische farmacie waren de apothekemedewerkers met de codenummers 4 en 9 ook werkzaam bij de polikliniek (bereiding). Gedurende het onderzoek werd 18 gram CP bereid.

### ■ Polikliniek: bereiding

De handschoenen gebruikt voor de bereiding van cytostatica en voor het schoonmaken van de laminair-downflowkasten werden op contaminatie onderzocht. Elf paar handschoenen werden gebruikt. Zes apothekemedewerkers waren betrokken bij de bereiding van de cytostatica. De medewerker met codenummer 14 was bij de studie betrokken als apothekersassistent op de polikliniek (bereiding) en als verpleegkundige bij de polikliniek (toediening). Gedurende het onderzoek werd op deze afdeling 2 gram CP afgewogen, opgelost en voor toediening in gereedheid gebracht.

### ■ Polikliniek (toediening) en Oncologie

Bij de polikliniek (toediening) waren vier verpleegkundigen betrokken bij de toediening van cytostatica. Bij de oncologieafdeling namen zeven verpleegkundigen aan het onderzoek deel. Verpleegkundige met codenummer 19 participeerde tweemaal in de studie.

### *Ziekenhuis B*

In dit ziekenhuis werden gedurende zes weken monsters (zie monsternamen) genomen op de apothekedeling (maandag-woensdag-vrijdag). Negen apothekemedewerkers waren betrokken bij de bereiding, acht van hen (zelfs) tweemaal. De cytostatica werden bereid in een laminair-downflowkast. Voor persoonlijke bescherming werden handschoenen, haarnetjes en speciale kleding gebruikt. Alleen de medewerker met codenummer 1 gebruikte een mondmaskertje. De hoeveelheid CP die gedurende deze studie werd bereid bedroeg 14,5 gram.

### *Ziekenhuis C*

In ziekenhuis C is de uitscheiding van CP en IF in urine van verpleegkundigen betrokken bij de toediening van cytostatica gemeten. Het betrof een groep van zeven verpleegkundigen die urinemonsters hebben verzameld over één of meerdere periodes van 48 uur.

### *Monsternamen*

Monsterbereiding en analyse zijn elders beschreven.<sup>14,15,18,19</sup> Hieronder volgt een korte samenvatting.

■ Luchtmonsters: Gedurende de bereiding van de cytostatica in ziekenhuis A en B werden stationaire luchtmonsters genomen op ongeveer 30 cm afstand van de medewerker en de laminair-downflowkast. De luchtmonsters werden verzameld op polytetrafluoroethyleen filters met een diameter van 50 mm en 1,0 µm poriëgrootte. De diameter

van de aanzuigopening van de monsternamekop was 20 mm en de aanzuigsnelheid van de high-volume sampler was ongeveer 23,5 l/min.

Persoonsgebonden luchtmonsters werden genomen met PAS-6 en verzameld op polytetra-fluoroethyleen filters met een diameter van 37 mm en 1,2 µm poriëgrootte. De aanzuigsnelheid bedroeg 2,0 l/min.

■ **Veegmonsters:** Tissues (Kleenex) werden vochtig gemaakt met een natriumhydroxide oplossing (0,03 M). Nadat plekken en voorwerpen hiermee waren afgenomen, werden de tissues geëxtraheerd.

■ **Handschoenen:** Handschoenen (latex) werden uitsluitend gedragen tijdens het bereiden van de cytostatica. Na de bereiding van de cytostatica werden de linker en de rechter handschoen apart verzameld. Om de doorlaatbaarheid van de handschoenen voor cytostatica te onderzoeken werden in ziekenhuis B onder de latex handschoenen katoenen handschoenen gedragen. Met uitzondering van medewerker 2, droegen alle medewerkers in dit ziekenhuis katoenen handschoenen. Na de bereiding werden latex en katoenen handschoenen gescheiden verzameld. De katoenen handschoenen werden op dezelfde wijze als de latex handschoenen geëxtraheerd en geanalyseerd.

■ **Urine:** Urinemonsters werden verzameld vanaf het begin van de werkdag in individuele porties gedurende 24 uur (ziekenhuis A en B) of 48 uur (ziekenhuis C). De hoeveelheden die werden uitgescheiden en de excretieperioden werden vastgelegd. De urinemonsters werden opgeslagen bij -20°C totdat de monsters werden opgewerkt voor de analyse.

#### Monstervoorbereiding en analyse

Na het toevoegen van een buffer werden de monsters tweemaal met ethylether geëxtraheerd.<sup>14</sup> De etherlagen werden gecombineerd en ingedampd. Het residu werd gemengd met ethylacetaat. Trifluorazijnzuuranhydride werd gebruikt voor derivatisering. Vervolgens werden de monsters ingedampd. Toluëen werd toegevoegd en de monsters werden opgeslagen in vials bij -20°C voor de analyse. Analyse met behulp van gaschromatografie in combinatie met massaspectrometrie werd uitgevoerd met een Varian Saturn GC-MS systeem. Identificatie vond plaats op basis van full scan spectra (250-399 amu) en retentietijden van CP and IF. Retentietijden van gederiviseerd IF en CP zijn respectievelijk 9,40 and 10,10 min. Kwantificering werd uitgevoerd aan de hand van het geselecteerde ionfragment 307 op basis van het full scan spectrum. Voor het kwantificeren werd de piekverhouding CP/IF berekend. Het kwantificeren van de trifluoroacetylderivaten vond plaats door vergelijking met calibratiecurves die waren samengesteld op basis van vers gederiviseerde referentie (urine) monsters waarbij CP en IF waren opgelost in blanco urine of gedestilleerd water (andere monsters dan urine).

## RESULTATEN

### Ziekenhuis A

In twee stationaire luchtmonsters, verzameld tijdens de bereiding van cytostatica op de apotheekafdeling van ziekenhuis A, werd geen CP gedetecteerd. Wel werd

Afdeling	Bereiding <sup>b</sup>		Reinigen
	CP+	CP-	
<b>Klinische Farmacie</b>			
Gebruikte paren	2	12	6
Gecontamineerde paren	0	1	1
Contaminatie (µg CP)	-	21	11
<b>Polikliniek (bereiding)</b>			
Gebruikte paren	2	5	4
Gecontamineerde paren	0	0	0

a: Detectielimiet CP=0,1 µg/handschoen

b: + Handschoenen gebruikt voor de bereiding van cytostatica waaronder CP; - handschoenen gebruikt voor de bereiding van cytostatica met uitzondering van CP

**Tabel 1** Contaminatie van de handschoenen gebruikt tijdens de bereiding van cytostatica en het reinigen van de laminair-downflowkast in ziekenhuis A (µg/handschoen)<sup>a</sup>

contaminatie van het werkblad van de laminair-downflowkasten vastgesteld. CP werd verder gemeten in een laminair-downflowkast op de afdeling klinische farmacie (0,1 ng/cm<sup>2</sup>) en in de laminair-downflowkast van de polikliniek (12 ng/cm<sup>2</sup>).

Van de veertien onderzochte handschoenen die voor de bereiding werden gebruikt bleek er één met 21 µg CP gecontamineerd, en wel gedurende de bereiding van andere cytostatica dan CP. Eén van de zes paar gebruikt voor het schoonmaken van de laminair-downflowkasten was gecontamineerd met 11 µg CP (tabel 1). Op de polikliniek werden gedurende het bereiden van de cytostatica en het reinigen van de laminair-downflowkasten elf paar handschoenen gebruikt (respectievelijk zeven en vier paar). Deze waren alle negatief. Op de afdeling klinische farmacie werd geconstateerd dat enkele van de verpakkingen van de cytostatica aan de buitenzijde gecontamineerd waren. Negen CP-verpakkingen werden onderzocht. Een vial met CP was gecontamineerd met 0,06 µg CP. CP werd ook eenmaal gedetecteerd op een klaargemaakte CP-infusiezak (2,1 µg). De buitenkant van negentien verpakkingen van de cytostatica die klaargemaakt waren op de polikliniek (bereiding) waren niet besmet met CP.

Op de polikliniek (toediening) werd de vloer van de kamers waar toediening plaatsvond, op alle vier onderzochte dagen zowel aan het begin als aan het eind van de werkdag onderzocht. CP werd alleen op de vloer gevonden aan het begin van de werkdag en meestal rond de bedden en stoelen in gebruik voor de toediening. Op 5 verschillende posities werden contaminaties tot 4,5 ng/cm<sup>2</sup> aangetroffen. Daarnaast werd CP-contaminatie vastgesteld aan het begin van de eerste werkdag op één tafel (4,5 µg) en op dag 21 op drie tafels (0,2, 0,3 and 0,7 µg).

Op de oncologieafdeling werd op de vloer van de zogenaamd 'vuile kamer', CP gemeten voor de spoelmaschine (0,9 ng/cm<sup>2</sup>). Op de patiëntenkamers werd geen CP-contaminatie van de vloeren geconstateerd. CP werd ook op een urinaal gevonden (8,3 µg).

De resultaten van de CP- en IF-uitscheiding in de urine door apotheekmedewerkers en verpleegkundigen van ziekenhuis A wordt weergegeven in tabel 2. CP en IF werden gemeten in urinemonsters van acht van de vijftientig apotheekmedewerkers en verpleegkundigen, van alle vier bij het onderzoek betrokken afdelingen. De hoeveelheden die werden uitgescheiden lagen tussen 0,01 en 0,5 µg. In

Afdeling	Verpleegkundige/apotheekmedewerker	CP of IF bereiding/toediening (mg)	CP of IF in urine	
			(µg)	Excretie <sup>b</sup> periode (uur.min)
Klinische Farmacie	1	4200	0,1	12.45-13.40
	2	- <sup>c</sup>	0,3	22.45-24.15
	3	-	0,5	12.00-13.30
	4 <sup>d</sup>	1500	nd <sup>e</sup>	-
	5	4200	nd	-
	6	5700	nd	-
	7	2600	nd	-
	8	4750	nd	-
	5,9-11 <sup>d</sup>	-	nd	-
Polikliniek (bereiding)	12	-	0,07	2.10-7.00
	13	-	<0,01 <sup>f</sup>	1.40-3.45
	4 <sup>d</sup>	600	nd	-
	9 <sup>d</sup>	1750	nd	-
	14,15 <sup>g</sup>	-	nd	-
Polikliniek (toediening)	14 <sup>g,h</sup>	-	0,07	8.20-10.30
			0,04	10.30-19.00
	16	2300	0,1	10.25-11.00
	17,18	-	nd	-
Oncologie <sup>a</sup>	19	-	<0,01 <sup>f</sup>	5.00-8.30
	19	-	0,4	18.15-24.00
	20	4800	nd	-
	21	1000	nd	-
	22-25	-	nd	-

a: Op alle afdelingen m.u.v. oncologie werden urinemonsters onderzocht op aanwezigheid van CP; op de afdeling oncologie werden de urinemonsters onderzocht op het voorkomen van IF  
b: 'Excretie periode' is als volgt gedefinieerd: beginnend op het moment waarop de vorige urineloosing plaatsvond en eindigend op het moment van de productie van dit urine monster. Hierbij werd aan het begin van de werkdag de klok op nul gezet.  
c: Noch CP noch IF bereiding of toediening  
d: Apotheekmedewerkers 4 en 9 werkten op beide afdelingen  
e: nd: niet gedetecteerd (<0,1 µg/l urine)  
f: Positief geïdentificeerd maar niet gekwantificeerd (signaal/ruis verhouding <3)  
g: Apotheekmedewerker/verpleegkundige 14 werkte op beide afdelingen  
h: CP werd gedetecteerd in 2 opeenvolgende urineporties

**Tabel 2** Uitscheiding van CP of IF in urine van verpleegkundigen en apothekmedewerkers in ziekenhuis A<sup>a</sup>

urinemonsters van zeventien andere medewerkers werd noch CP noch IF gemeten. CP en IF werden niet alleen aangetroffen in urinemonsters van apothekmedewerkers en verpleegkundigen actief betrokken bij de bereiding of toediening van CP, maar ook, en dat is zeer opmerkelijk, in urinemonsters van apothekmedewerkers en verpleegkundigen die niet direct waren betrokken bij de bereiding en toediening van dit cytostaticum. Aangezien gedurende 24 uur urine werd verzameld en de individuele porties daarvan werden geanalyseerd konden de excretieperioden worden vastgesteld, waarbij het begin van de werkdag als nulpunt werd gekozen. In principe was dit het tijdstip waarop de blootstelling kon beginnen. De tabel laat verschillende excretieperioden zien voor alle apothekmedewerkers en verpleegkundigen. De uitscheiding van CP en

	Dag	Medewerker	Monstername	
			tijd (min) <sup>a</sup>	µg/m <sup>3</sup>
Stationair	1	7	36	0,2
	2-17	19	8-80	<0,03
Persoonsgebonden	7	1	64	1,6
	8	9	9	10,1
	12	4	49	1,0
	16	8	37	2,1
	Others	1-9	6-80	<0,5

a: De monstername vond uitsluitend gedurende de bereiding plaats

**Tabel 3** CP in stationaire en persoonsgebonden luchtmonsters in ziekenhuis B

IF was in dit onderzoek volledig binnen 24 uur na het begin van de werkdag.

#### Ziekenhuis B

Op de apothekafdeling van ziekenhuis B werd een soortgelijke studie uitgevoerd. Bij de stationaire luchtmonstername werd CP alleen gevonden op dag 1 (tabel 3). Echter, tijdens het onderzoek op persoonsgebonden luchtmonsters werd CP aangetoond op 4 dagen.

Omdat het onderzoek in ziekenhuis A reeds liet zien dat de handschoenen die werden gebruikt gecontamineerd waren met CP, werd de eventuele permeabiliteit van de gebruikte latex handschoenen onderzocht. Dit werd gedaan door onder de latex handschoenen katoenen handschoenen te dragen. De latex en katoenen handschoenen werden afzonderlijk onderzocht. Contaminatie van de latex en katoenen handschoenen werd frequent vastgesteld voor CP (tabel 4). CP was ook aanwezig wanneer CP niet werd bereid. De resultaten laten zien dat de latex handschoenen permeabel zijn voor CP. Er werd geen relatie vastgesteld tussen contaminatie van katoenen en latex handschoenen.

CP werd gedetecteerd in de urine van vijf medewerkers (tabel 5). De hoeveelheden die werden uitgescheiden lagen tussen 0,2 en 1,5 met een uitschieter van 19,4 µg (mediaan = 0,6 µg). Ook hier werd, net als in ziekenhuis A, CP aangetroffen in urinemonsters van medewerkers die betrokken waren bij de bereiding en toediening van CP, maar ook bij medewerkers die dat niet waren. CP werd in urine aangetoond onafhankelijk van het dragen van katoenen handschoenen. Vier medewerkers hadden geen CP in de urine. De cumulatieve CP-excretie in urine van de medewerkers die wel en niet betrokken waren bij de CP-bereiding worden weergegeven in respectievelijk figuur 1 en 2. In deze figuren kan geen eenduidig patroon worden ontdekt.

#### Ziekenhuis C

In ziekenhuis C werd in 16 van de 103 urinemonsters CP aangetoond in hoeveelheden variërend van 0,05 tot 4,2 µg. In vijf monsters werd IF gedetecteerd in hoeveelheden variërend van 0,4 tot 0,7 µg. Bij twee personen werd geen CP in de urine gedetecteerd en bij vijf personen werd geen IF in de urine aangetroffen. De uitscheiding van CP en IF door deze 7 personen over een periode van 48 uur is weergegeven in tabel 6. De gemiddelde excretie van de

Dag	Medewerker	Hoeveelheid CP bereid (mg)	CP	
			Latex	Katoen
1	7	1350	9,6	nb
2	9	0	5,6	nb
3 <sup>a</sup>	8	900	1,5	nb
4	6	0	9,4	nb
5	2	0	<0,08	nb
6	6	0	<0,08	15
7	1	1200	<0,08	nb
8	9	0	<0,08	<0,08
9	3	1350	6,3	nb
10	5	0	<0,08	nb
11	3	1200	<0,08	<0,08
12	4	650	2,9	nb
13	1	2100	<0,08	14
14	4	0	<0,08	73
15	5	1400	2,3	40
16	8	3000	<0,08	0,5
17	7	1400	2,1	<0,08

nb: niet bemonsterd (katoenen handschoenen werden niet gebruikt)

a: Vanwege het scheuren van een van de twee handschoenen werd één extra handschoen gebruikt

**Tabel 4** Contaminatie met CP van de handschoenen gebruikt tijdens de bereiding van cytostatica in ziekenhuis B ( $\mu\text{g}/\text{paar}$ )

Dag	Medewerker	Hoeveelheid CP bereid (mg)	CP	
			Lucht ( $\mu\text{g}$ ) <sup>a</sup>	Urine ( $\mu\text{g}/24$ uur)
2	9	0	<0,07	1,5
7	1	1200	2,2	19,4
8	9	0	1,9	1,5
9	3	1350	<0,07	0,5
10	5	0	<0,07	0,4
12	4	650	1,0	0,3
13	1	2100	<0,07	0,7
14	4	0	<0,07	0,2
16	8	3000	1,6	nd

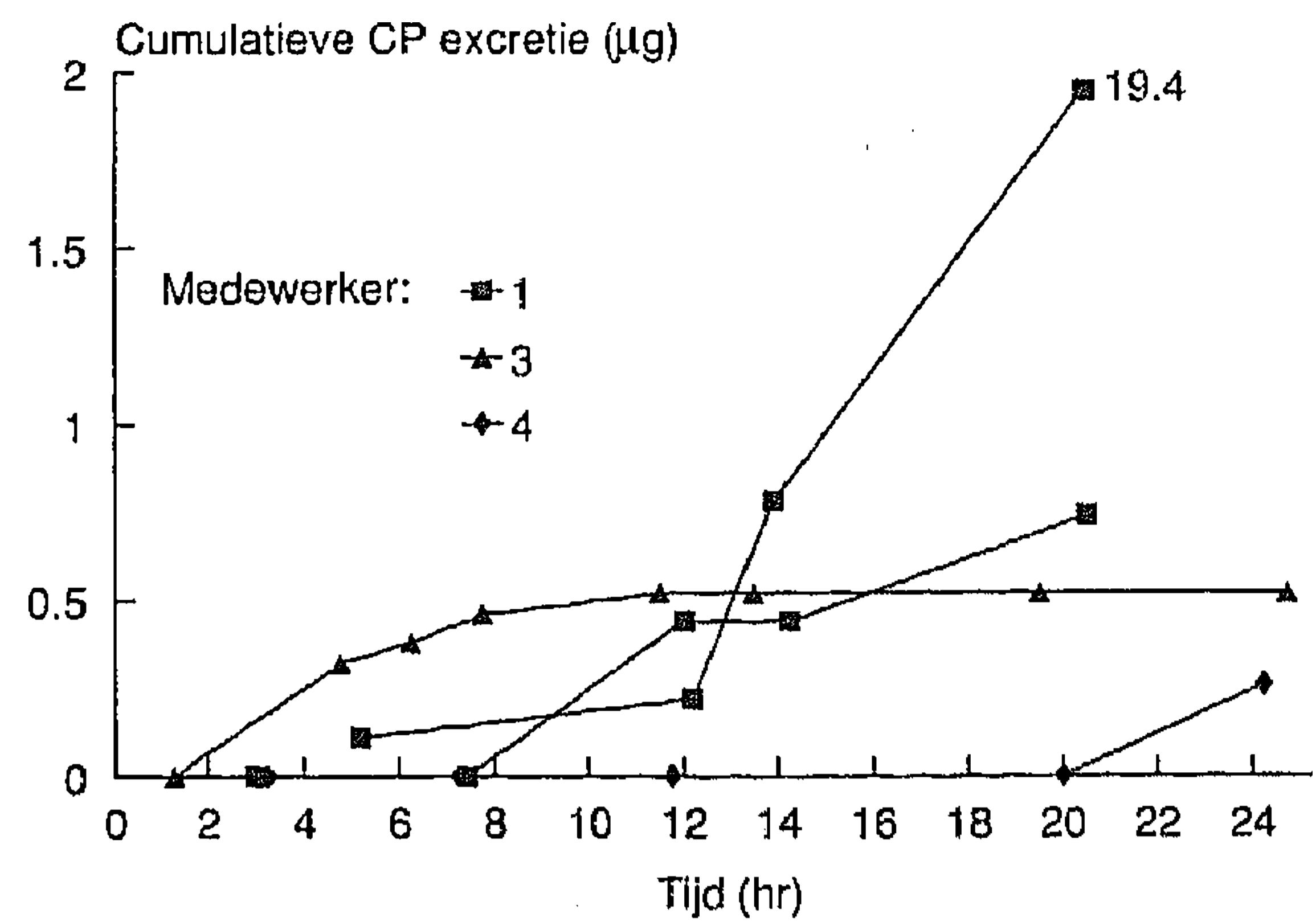
a: Berekende hoeveelheid CP 'geïnhaleerd' tijdens de bereiding  
nd: niet gedetecteerd

**Tabel 5** Cumulatieve CP uitscheiding in urine ( $\mu\text{g}/24$  uur) in relatie tot de berekende hoeveelheden CP in de lucht en de hoeveelheden bereide CP (ziekenhuis B)

totale groep per 24 uur bedroeg voor CP en IF respectievelijk 0,8 en 0,2  $\mu\text{g}$ .

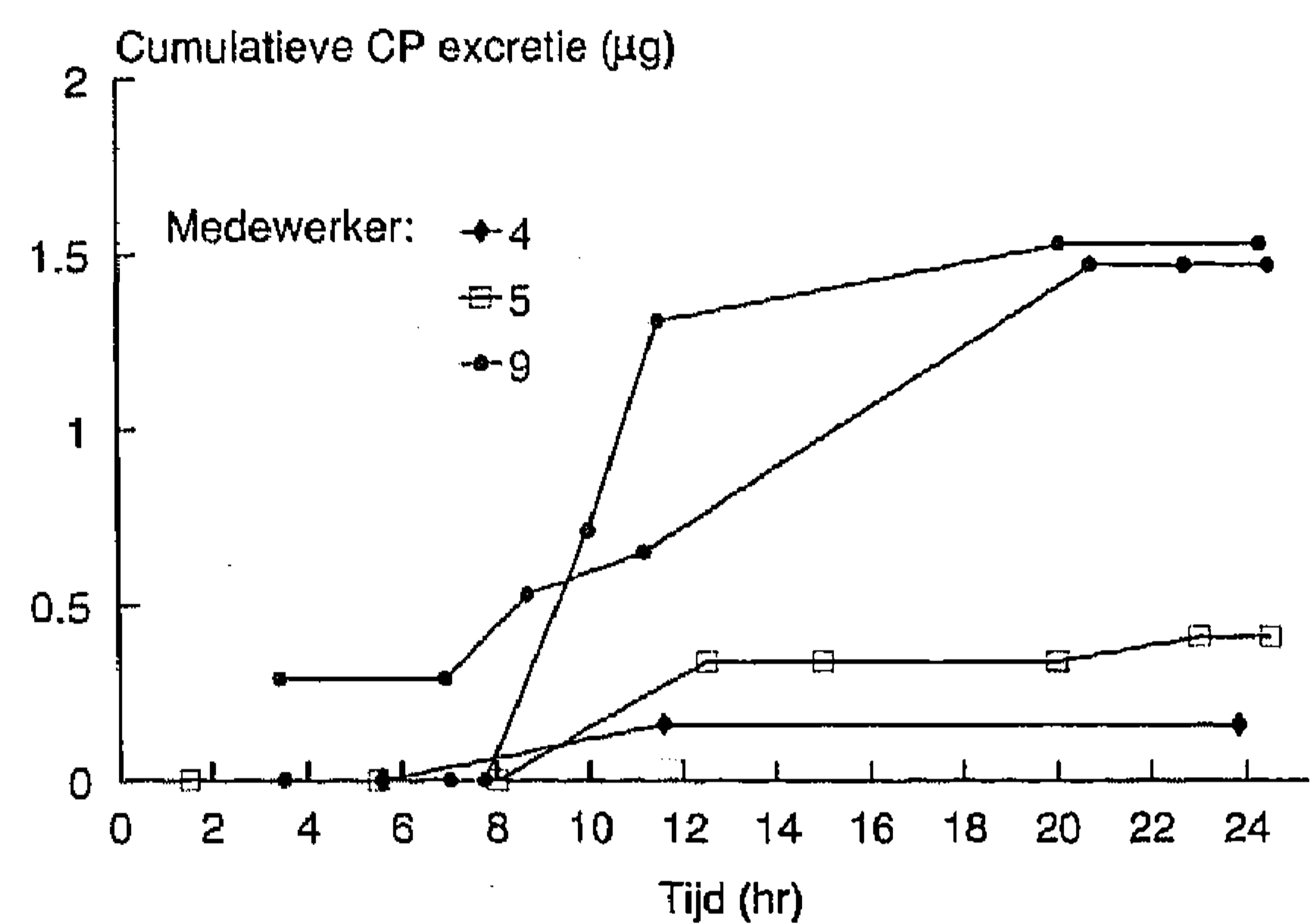
## DISCUSSIE

De resultaten van deze en andere studies laten zien dat er op een aantal afdelingen van ziekenhuizen een ongecontroleerde verspreiding van onder andere CP plaatsvindt. Het is duidelijk dat CP door de latex handschoenen heen kan dringen. De contaminatie van de katoenen handschoenen als percentage van de totale contaminatie van beide handschoenen varieerde voor CP van 0–100%. Dit suggereert een relatief hoge en variabele permeatie voor CP. Bescherming door latex handschoenen vindt plaats



**Figuur 1** Cumulatieve CP uitscheiding van medewerkers in ziekenhuis B die cytostatica bereidden inclusief CP

Aan het begin van de werkzaamheden werd de tijd op 0 gesteld



**Figuur 2** Cumulatieve CP uitscheiding van medewerkers in ziekenhuis B die cytostatica bereidden met uitzondering van CP

Aan het begin van de werkzaamheden werd de tijd op 0 gesteld

Verpleegkundige	CP	IF
A	8,3	nd
B	1,1	nd
C	0,5	nd
D	nd	nd
E	nd	0,5
F <sup>a</sup>	1,7	2,1
G	0,4	nd

nd: niet gedetecteerd

a: 2 perioden van 48 uur

**Tabel 6** Uitscheiding van CP en IF in de urine van 7 verpleegkundigen betrokken bij de toediening van cytostatica in ziekenhuis C ( $\mu\text{g}/48$  uur)

zolang er geen doorslag kan worden waargenomen. De doorslagtijd is gedefinieerd als de tijd verlopen sinds de start van het gebruik van de handschoenen en het moment waarop detecteerbare hoeveelheden op de katoenen handschoenen konden worden gemeten. Voor CP was de kortste doorslagtijd 10 minuten. Deze doorslagtijd is veel korter dan die gerapporteerd door andere onderzoekers.<sup>20</sup>

Er werd geen correlatie waargenomen tussen de hoeveelheden CP en IF die uitgescheiden werden via de urine

en de hoeveelheden CP en IF die werden bereid of toegediend. Ook werd geen correlatie gevonden tussen de hoeveelheden CP en IF uitgescheiden in urine en het rookgedrag, het gebruik van alcohol of het gebruik van de anticonceptiepil. Bij alle werknemers startte de excretieperiode op verschillende tijden. Dit kan worden verklaard door verschillende blootstellingstijden, verschillende blootstellingsroutes, en interindividuele verschillen in biotransformatie en/of uitscheiding van CP en IF. De resultaten laten verschillende perioden zien van het begin van de werkdag tot de tijd van CP-uitscheiding via de urine, in een range van 2 tot 24 uur. Bij de verpleegkundige met codenummer 19 werden 2 totaal verschillende perioden gevonden hetgeen verschillende tijden of routen van opname suggereert, aangezien verschillen in biotransformatie en uitscheiding hier minder waarschijnlijk zijn. Bij de beroepsmatige blootstelling aan cytostatica gaat men er steeds van uit dat opname via de huid, maar met name ook via inhalatie kan plaatsvinden. Een snelle opname kan worden toegeschreven aan inhalatie. Daarentegen zal opname via de huid, vanwege de huidbarrière, resulteren in een langzame en vertraagde uitscheiding. De grote verschillen in uitscheidingspatronen van de verschillende medewerkers suggereren dat beide routes bijdragen aan de blootstelling van deze medewerkers.

De aanwezigheid van CP in de urine van medewerkers die wel en geen CP bereidden suggereert, naast de werkzaamheden met CP, additionele bronnen in de werkomgeving. In ziekenhuis A werd slechts in een of twee urinefracties per persoon CP gedetecteerd. Bij het onderzoek in de ziekenhuizen B en C was CP aanwezig in meerdere opeenvolgende fracties of werd het gemeten gedurende verschillende intervallen, hetgeen resulteerde in grotere totale hoeveelheden die werden uitgescheiden.

In tabel 5 vinden we schattingen van de hoeveelheden CP die tijdens de bereiding werden geïnhaleerd. In de berekeningen werd de concentratie van CP in de lucht vermenigvuldigd met de werktijd, een ademminuutvolume van  $10 \text{ m}^3/8 \text{ uur}$  en een retentie van 100%. De resultaten laten zien dat de hoeveelheden van CP die maximaal zouden kunnen worden geïnhaleerd in het algemeen lager waren in vergelijking met de hoeveelheden CP die werden uitgescheiden. Als resultaat van de biotransformatie van CP wordt verwacht dat de hoeveelheden CP die worden uitgescheiden via de urine ongeveer 1–5% van de ontvangen dosis uitmaken. Dit kan worden afgeleid uit resultaten van een studie van Hirst<sup>21</sup> met CP-blootgestelde vrijwilligers en uit onze resultaten van een studie met CP-blootgestelde ratten.<sup>22</sup> De resultaten laten zien dat de hoeveelheden CP in urine niet kunnen worden uitgelegd door te veronderstellen dat inhalatie de enige blootstellingsroute is. Ze suggereren dat andere blootstellingsroutes een rol spelen. Of dit inderdaad huidopname is, blijft onzeker. Echter, de combinatie van goede permeabiliteit van de latex handschoenen voor CP en de mogelijkheid van huidpenetratie maakt het aannemelijk dat huidopname een belangrijke opnameroute is.

Na de analyse van meer dan 1000 urinemonsters (van werknemers van meerdere ziekenhuizen) mogen we concluderen dat ziekenhuismedewerkers op apotheek- en oncologieafdelingen van ziekenhuizen worden blootge-

steld aan CP. Bij ca een derde van de personen werkzaam op bovengenoemde afdelingen werd CP in de urine gedetecteerd. De blootstelling resulteert in een gemiddelde uitscheiding in alle personen betrokken bij onze studies in Nederland van ongeveer  $0,2 \mu\text{g CP}$  per persoon per 24 h. Aangezien CP behoort tot de meest gebruikte cytostatica in Nederland, kan het meten van CP in urine niet alleen gebruikt worden om inzicht te krijgen in de opname van CP, maar zou het ook een indruk kunnen geven van blootstelling aan cytostatica meer in het algemeen (signaalfunctie).

Thans wordt door recent geformuleerde richtlijnen<sup>13</sup> een scala van preventieve maatregelen voorgesteld. De initiatieven die genomen worden door de Integrale Kankercentra met betrekking tot de bescherming van diegenen die mogelijk beroepsmatig worden blootgesteld aan cytostatica verdienen waardering. Echter bij het doen van voorstellen ter verbetering van onder andere de arbeidsomstandigheden zal het moeilijk blijken voor bijvoorbeeld functionarissen in ziekenhuizen die betrokken zijn bij het ontwikkelen van beleid, om prioriteiten te stellen wanneer onvoldoende wetenschappelijke basis voor de te nemen maatregelen aanwezig is. Wij staan op het standpunt dat de werkwijzen die geadviseerd worden wetenschappelijk dienen te worden onderbouwd. Dat wil zeggen dat in praktijksituaties gekeken moet worden of, en in welke mate, de individuele instructies daadwerkelijk bijdragen aan het verminderen van de (inwendige) blootstelling. De LOK-richtlijn<sup>13</sup> heeft te kampen met dit probleem doordat er onvoldoende zicht is op de effectiviteit van de geadviseerde maatregelen. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat door de extra handelingen en maatregelen de kans op contaminatie en blootstelling toeneemt. Dit zal voortdurend aanleiding geven tot vragen bij het stellen van prioriteiten.

Met nadruk willen wij erop wijzen dat het gevaar bestaat dat bepaalde verspreidingsroutes veronachtzaamd worden. Met name het aantreffen van CP in urine van apotheekmedewerkers die zelf niet direct betrokken zijn bij de bereiding van CP (tabel 2 en 5) en het ontbreken van enige systematiek in de excretiepatronen (figuur 1 en 2) geeft aan dat we nog onvoldoende inzicht hebben in de werkelijke opnameroutes. Daarnaast laten de hier gepresenteerde resultaten zien dat de uitscheiding bij verpleegkundigen hoger is dan die van apotheekmedewerkers, dit suggereert een hogere opname en daarmee een groter gezondheidsrisico. De vraag is of dit samenhangt met de aard van de werkzaamheden. Bij personen betrokken bij de toediening bestaat in principe de mogelijkheid dat zij bij de verzorging van patiënten met additionele bronnen in aanraking komen zoals bijvoorbeeld urine en braaksel of daarmee gecontamineerde materialen. Nader arbeidshygiënisch onderzoek is noodzakelijk om de oorzaken van verspreiding en opname op te sporen. Een goed en effectief preventiebeleid kan slechts dan ingang vinden en op langere termijn succes hebben, wanneer bekend is hoe cytostatica worden verspreid en hoe blootstelling in de praktijk plaatsvindt. In praktijksituaties moet daarom gekeken worden of de individuele instructies daadwerkelijk bijdragen aan een vermindering van de (inwendige) blootstelling. Plannen voor een dergelijk onderzoek zijn uitge-

werkt en ingediend (Katholieke Universiteit Nijmegen, Landbouwniversiteit Wageningen). Het lijkt ons gewenst om in samenspraak met de Commissie Richtlijn Cytostatica en andere betrokkenen een onderzoek uit te voeren waarin de zojuist genoemde vragen kunnen worden beantwoord. De resultaten van het onderzoek zullen bijdragen aan het verkrijgen van betere mogelijkheden bij het stellen van prioriteiten bij te nemen maatregelen. Het onderzoeksvoorstel zal erop gericht moeten zijn op een adequate wijze te voorkomen dat ziekenhuismedewerkers tijdens de uitoefening van hun beroep worden blootgesteld aan cytostatica.

#### ONDERSTEUNING

Het hier beschreven onderzoek maakt deel uit van een onderzoeksproject dat werd ondersteund door het Directoraat Generaal van de Arbeid, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

#### ABSTRACT

##### **Uncontrolled distribution of cyclophosphamide in hospitals as a source of occupational exposure**

Cyclophosphamide (CP) is one of the most frequently used antineoplastic agents in the Netherlands. It is a well-known genotoxic human carcinogen. Ifosfamide (IF) is structurally analogous to CP, and is also in use as antineoplastic agent. Hospital workers may be exposed to these drugs during their work. Methods to quantify small amounts of CP and IF in the work environment and in urine have recently been validated in several situations where hospital workers are involved in the preparation and administration of antineoplastic drugs. CP has been detected in personal and stationary air samples and in wipe samples collected in the pharmacy and other hospital departments. CP was also detected on gloves used for the preparation of antineoplastic drugs and for cleaning of the hoods. It appeared that the latex gloves were well permeable for CP. CP and IF were detected in urine samples of several groups of hospital workers and were even found in urine samples of technicians and nurses not involved in the preparation or administration of CP themselves. Large differences in excretion patterns of CP of hospital workers were observed. The amounts of unmetabolised CP excreted in urine could not be explained by the amounts of CP measured in the air of the work environment by way of personal air-sampling. These facts suggest that not only inhalation but also other exposure routes, presumably via the skin, contributed to the exposure of these workers. The results clearly demonstrate that biological monitoring is the best way to study the exposure of hospital workers to cytostatic drugs, among which CP and IF.

*Key words: antineoplastic drugs, cyclophosphamide, occupational exposure, biological monitoring*

#### LITERATUUR

- 1 Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic drugs in 1990: a review (part I). *Drugs* 1990;39:489-501.
- 2 Anderson D, Bishop JB, Garner RC, Ostroskywegman P, Selby PB. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutation Res* 1995;330:115-81.
- 3 Sorsa M, Hemminki K, Vainio H. Occupational exposure to anticancer drugs: potential and real hazards. *Mutation Res* 1985;154:135-49.
- 4 International Agency for Research on Cancer. Some antineoplastic and immunosuppressive agents. Lyon, France, 1981. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans; vol 26.
- 5 International Agency for Research on Cancer. Pharmaceutical drugs. Lyon, France, 1990. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans; vol 50.
- 6 Shelby MD. Human germ cell mutagens. *Environ Mol Mutagen* (23 Suppl) 1994;24:30-4.
- 7 Sessink PJM, Kroese ED, Kranen HJ van, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:317-23.
- 8 Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* 1985;39:141-7.
- 9 Selevan SG, Lindbohm M-L, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313(19):1173-8.
- 10 Stücker I, Caillard J-F, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:102-7.
- 11 McDonald AD, McDonald JC, Armstrong D, Cherry NM, Cote R, Lavoie J, Nolin AD, Robert D. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Industr Med* 1988;45:581-8.
- 12 Arbeidsinspectie. Werken met kankerverwekkende stoffen en processen. Den Haag: Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 1994. Publicatie P-187.
- 13 Integrale Kankercentra, Landelijk Overlegorgaan Kankercentra. Richtlijn Cytostatica. Utrecht, 1992.
- 14 Sessink PJM, Scholtes MM, Anzion RBM, Bos RP. Determination of cyclophosphamide in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1993;616:333-7.
- 15 Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, Anzion RBM, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital: environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:105-12.
- 16 Sessink PJM, Friemèl NSS, Anzion RBM, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65:401-3.
- 17 Sessink PJM, Timmermans JL, Anzion RBM, Bos RP. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil: determination of  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine in urine. *J Occup Med* 1994;36:79-83.
- 18 Sessink PJM, Kerkhof MCA van de, Anzion RBM, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994;49:165-9.



- 
- 19** Sessink PJM, Anzion RB, Broek PHH van den, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl [Sci]* 1992;14:16-22.
- 20** Colligan SA, Horstman SW. Permeation of cancer chemotherapeutic drugs through glove materials under static and flexed conditions. *Appl Occup Environ Hyg* 1990;5:848-52.
- 21** Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L, White DF. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1984;january 28:186-8.
- 22** Sessink PJM, Broek PHH van den, Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion in rats after intratracheal, dermal,

oral and intravenous administration of cyclophosphamide. *J Appl Toxicol* 1991;11:125-8.

---

**CORRESPONDENTIE-ADRES**

Dr R.P. Bos, Vakgroep Toxicologie, Faculteit der Medische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel. 024-3614203/3616366, fax 024-3541802

*Voor publicatie aanvaard op 3 juni 1996*