

Samenvatting proefschrift

Antineoplastic drugs: Occupational exposure and health risks

Wouter Fransman¹

Cytostatica zijn stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van kanker, de zogenaamde chemotherapie. Verscheidene studies hebben aangetoond dat blootstelling aan cytostatica reproductietoxische en carcinogene effecten kunnen veroorzaken. De aanwezigheid van deze stoffen is aangetoond in de urine van ziekenhuispersoneel en huidblootstelling werd gesuggereerd als belangrijkste route van blootstelling. De doelstellingen van dit proefschrift waren (1) om te onderzoeken hoe en waardoor huidblootstelling aan cytostatica bij verpleegkundigen in ziekenhuizen optreedt, (2) om beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in sectoren buiten het ziekenhuis te bestuderen, (3) om trends in beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in de tijd te onderzoeken, en (4) om de gezondheidsrisico's te bepalen die zijn geassocieerd met beroepsmatige blootstelling aan cytostatica.

In een pilot studie werd potentiële en werkelijke huidblootstelling bepaald tijdens verschillende dagelijkse ziekenhuistaken. Dermale blootstelling aan cyclofosfamide (een frequent gebruikt cytostaticum) werd bepaald op de handen en door middel van katoenen 10 x 10 cm patches op tien plaatsen op het lichaam in drie Nederlandse ziekenhuizen tijdens vijf taken: bereiding van cytostatica, urine overgieten van patiënten behandeld met cytostatica, patiënt wassen, verwijderen van beddengoed en het toilet schoonmaken. De resultaten lieten zien dat ziekenhuispersoneel (d.w.z. apothekersassistenten en oncologie verpleegkundigen) via de huid blootgesteld worden aan cyclofosfamide tijdens uitvoering van hun dagelijkse activiteiten. Blootstelling gebeurde hoofdzakelijk via de handen en sporadisch via andere lichaamsdelen (d.w.z. voorhoofd en onderarmen). Met behulp van handschoenen en handspoelmonsters kon de effectiviteit van de handschoenen bepaald worden. Deze effectiviteit varieerde sterk tussen taken met een goede bescherming tijdens de bereiding, het wassen van een patiënt en het schoonmaken van het toilet, maar slechts een beperkte bescherming tijdens het overgieten van urine. De resultaten zijn vervolgens gebruikt om een optimale meetstrategie op te zetten voor een grotere meetstudie. Hoewel alle verpleegkundigen handschoenen droegen tijdens het overgieten van patiënturine en soms tijdens de andere verzorgende taken, was de huid onder de handschoenen herhaaldelijk verontreinigd met cyclofosfamide. Het testen van bronmonsters en oppervlaktebesmetting bevestigde dat patiënten, die intraveneus met cyclofosfamide worden behandeld, dit medicijn ongemetaboliseerd uitscheiden,

hetgeen vervolgens tot huidblootstelling van het ziekenhuispersoneel kan leiden. Een duidelijke relatie werd gevonden tussen huidblootstellingsniveaus en directe bronnen van blootstelling tijdens alle taken, behalve het overgieten van patiënturine. Deze onderzoeken toonden voor het eerst aan dat huidblootstelling aan cyclofosfamide veelvuldig voorkomt bij oncologieverpleegkundigen die met patiënten werken die met deze medicijnen worden behandeld. Apothekersassistenten en schoonmakers worden ook potentieel blootgesteld aan cyclofosfamide, echter de bescherming die door handschoenen werd geboden bleek afdoende.

Er zijn acht sectoren buiten het ziekenhuis geïdentificeerd waar met cytostatica werd gewerkt: de farmaceutische industrie, apotheken, universiteiten, veterinaire geneeskunde, verpleeghuizen, thuiszorginstellingen, industriële wasserijen en afvalverwerking. Vier van deze sectoren waren van primair belang: veterinaire geneeskunde, thuiszorginstellingen, verpleeghuizen en industriële wasserijen. Indicatieve blootstellingsmetingen in deze vier sectoren toonden aan dat werknemers in sectoren buiten ziekenhuizen inderdaad aan cytostatica zijn blootgesteld. Niveaus van blootstelling zijn potentieel hoger dan in het ziekenhuis, omdat de blootstellingsroutes complex zijn en de voorlichting over risico's (en daarom gebruik van veiligheidsmaatregelen) beperkt is. Het aantal individuen buiten ziekenhuizen in Nederland dat aan cytostatica wordt blootgesteld wordt geschat tussen 5.000 en 15.000 individuen.

Twee van de geïdentificeerde sectoren buiten het ziekenhuis (industriële wasserijen en de veterinaire geneeskunde) zijn verder onderzocht. In een industriële wasserij die (onder andere) linnengoed wast van patiënten behandeld met cytostatica, werd huid- en inhalatieblootstelling aan acht vaak gebruikte cytostatica (cyclofosfamide, ifosfamide, methotrexaat, 5-fluorouracil, etoposide, cytarabine, gemcitabine en chlorambucil) gemeten voor alle functiegroepen betrokken bij de behandeling van ongewassen linnengoed. Daarnaast is de verwijderingseffectiviteit voor cytostaticabesmetting van de gebruikte wasprocedure getest. Tijdens geen van de vier meetdagen werden detecteerbare niveaus van één van de acht cytostatica gevonden op de handen van werknemers of in één van de luchtmetingen, terwijl het aangeleverde beddengoed wel verontreinigd bleek te zijn met deze medicijnen. Na de voorwasprocedure en na het volledige wasproces werden geen detecteerbare niveaus van één van de acht cytostatica gevonden in de vooraf verontreinigd gevonden lakens. Daardoor blijkt de invoering van de

¹Promotie instituut: IRAS, Universiteit Utrecht; Promotiedatum: 03 oktober 2006

recente richtlijnen voor het veilig werken met cytostatica succesvol te zijn om de blootstelling aan cytostatica van werknemers in deze wasserij te reduceren tot een aanvaardbaar, niet detecteerbaar niveau en cytostatica effectief te verwijderen uit linnengoed.

De mate waarin cytostatica in de veterinaire geneeskunde worden gebruikt werd onderzocht. Vragenlijsten werden verstuurd naar alle 1152 veterinaire klinieken in Nederland. Cytostatica werden gebruikt in 72 (9,5%) van de 761 veterinaire klinieken die reageerden. Deze klinieken bleken gemiddeld een groter aantal medewerkers in dienst te hebben (gemiddeld 10,0 medewerkers). De klinieken schreven ofwel orale cytostatica voor die door de diereigenaar thuis moesten worden toegediend of dienden zelf cytostatica toe in de kliniek. Negentien klinieken (2,5%) bereidden tevens de cytostatica in de kliniek. Handschoenen werden meestal gebruikt tijdens de bereiding en de toediening, maar niet consequent in alle klinieken. De meerderheid van de dierenartsen informeert diereigenaren over de potentiële risico's van cytostatica, maar de aard van de informatie varieert sterk tussen klinieken. Uit deze studie bleek dat cytostatica meer en meer in veterinaire geneeskunde worden gebruikt. Toch zijn er geen nationale richtlijnen of protocollen voor het veilig werken met cytostatica in veterinaire klinieken beschikbaar, waardoor er verscheidenheid is tussen veterinaire klinieken in de manier waarop cytostatica worden gebruikt. Het totale aantal werknemers dat potentieel wordt blootgesteld aan cytostatica in veterinaire klinieken wordt geschat op ongeveer 800 individuen.

Het proefschrift beschrijft verder twee onderzoeken die trends onderzochten in beroepsmatige blootstelling aan cytostatica bij verpleegkundigen om het effect te bepalen van de invoering van richtlijnen en wetgeving. Zo zijn de gegevens van drie dwarsdoorsnede-onderzoeken samengevoegd. Urine van verpleegkundigen werd geanalyseerd, oppervlaktebesmetting bepaald en handschoenen (gebruikt tijdens bereiding of het overgieten van patiënturine) werden verzameld. Het percentage urinemonsters met detecteerbare hoeveelheden cyclofosfamide was met een factor 4 afgenomen tussen 1997 en 2000. Gemiddelde cyclofosfamideconcentraties in de positieve urinemonsters waren 3 keer lager in 2000 dan in 1997. De oppervlakte- en de handschoenbesmetting waren ook beduidend afgenomen tussen 1997 en meer recentere perioden. Dit onderzoek toonde aan dat oncologieverpleegkundigen in Nederland nog steeds aan cyclofosfamide worden blootgesteld, maar dat hun blootstelling aanzienlijk was verminderd tussen 1997 en 2000/2002. Er werd een taakgericht blootstellingsmodel gebruikt om huidblootstelling van de handen te schatten bij oncologieverpleegkundigen in niet-academische ziekenhuizen in Nederland. Monte Carlo simulaties werden gebruikt om informatie van beschikbare (blootstellings)studies te integreren en blootstellingsdistributies te genereren voor de totale populatie oncologieverpleegkundigen voor en na ingevoerde interventies. Resultaten van de analyses toonden aan dat de interventies niet de mediaan van de blootstellingsdistributie van de totale populatie oncologiever-

pleegkundigen beïnvloedden, maar dat het aantal individuen met zeer hoge en zeer lage totale huidblootstelling aanzienlijk verminderd was na invoering van interventies. De studie toont aan dat de probabilistische benadering waardevolle informatie toevoegt aan deterministische blootstellingskarakterisering door het extrapoleren van gegevens van een subpopulatie naar een totale populatie van werknemers of door het extrapoleren van taakgerichte blootstellings-schattingen naar langdurige blootstelling. Het complexe geheel van geïdentificeerde interventies in het afgelopen decennium in Nederlandse niet-academische ziekenhuizen resulteerde in veranderingen in de distributie van blootstelling aan cytostatica bij oncologieverpleegkundigen.

Verskillende studies hebben erop gewezen dat cytostatica bij beroepsmatige blootstellingsniveaus reproductietoxisch kunnen zijn, maar deze studies bleken niet afdoende en soms zelfs tegenstrijdige resultaten op te leveren. In het kader van dit onderzoek werden vragenlijsten ingevuld door blootgestelde en niet-blootgestelde verpleegkundigen, die tussen 1990 en 1997 zwanger waren en in dienst waren van een ziekenhuis. Vragen werden gesteld over de zwangerschap, beroepsmatige blootstelling en levensstijl. Blootstelling aan cytostatica werd geschat met behulp van taakgerichte huidblootstellingsmetingen en zelfgerapporteerde taakfrequenties. Er bleek een verhoogd risico op een verlengde tijd tot zwangerschap (gemiddeld één maand langer) te zijn bij verpleegkundigen met relatief hoge blootstelling aan cytostatica vergeleken met niet-blootgestelde controle verpleegkundigen (hazard ratio = 0.8; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.6 – 0.9). Positieve relaties werden gevonden tussen blootstelling aan cytostatica en vroeggeboorte (geboorte voor de 37^e week van de zwangerschap; odds ratio per eenheidsverhoging van $\ln(\text{blootstelling}) = 1.08$; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1.00 – 1.17) en te laag geboortegewicht (geboortegewicht ≤ 2500 gram; odds ratio per eenheidsverhoging van $\ln(\text{blootstelling}) = 1.11$; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1.01 – 1.21). Spontane abortus, doodgeboorte, het geslacht van nakomelingen en aangeboren afwijkingen bleken niet gerelateerd te zijn aan de huidige niveaus van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica. Deze studie liet als eerste kwantitatieve relaties tussen huidblootstelling aan cytostatica van oncologieverpleegkundigen en reproductietoxische effecten zien. Naast de reproductietoxische effecten is gebleken dat cytostatica carcinogene potentie hebben. Negen cytostatica (inclusief cyclofosfamide) zijn geïdentificeerd als bewezen humaan carcinogeen door het IARC. Een ander deel van deze studie was gericht op het beoordelen van de carcinogene risico's van beroepsmatige blootstelling aan cyclofosfamide. Het leukemierisico van een oncologieverpleegkundige na 40 jaar huidblootstelling aan cyclofosfamide (met gemiddelde taakfrequentie en gemiddelde blootstellingsintensiteit voor elke taak) werd geschat op gemiddeld 0,3 extra gevallen per miljoen oncologieverpleegkundigen. Conclusies uit dit onderzoek waren dat het risico van een oncologieverpleegkundige met een gemiddelde blootstelling aan cyclofosfamide onder het streefrisico van één extra kan-

kergeval per 1 miljoen per jaar is, maar dat dit risico in het slechtste geval kan worden overschreden.

Conclusies

Concluderend kan gesteld worden dat oncologie verpleegkundigen via de huid van de handen blootgesteld worden aan cytostatica tijdens hun dagelijkse werkactiviteiten, zelfs wanneer beschermende handschoenen worden gebruikt. Door de invoering van nieuwe richtlijnen en wetgeving voor het veilig werken met cytostatica, het gebruik van meer gesloten bereidings- en infuussystemen en de daaruit voortvloeiende toenemende bewustwording van verpleegkundigen die met cytostatica werken, is taakgerichte blootstelling aan cytostatica aanzienlijk gedaald. Desalniettemin is door een toenemend aantal chemotherapie behandelingen en door de centralisatie van chemotherapie naar gespecialiseerde afdelingen in ziekenhuizen, het gemiddelde wekelijkse blootstellingsniveau van een oncologieverpleegkundige niet noemenswaardig veranderd in tijd, hoewel extreem lage en hoge blootstellingen nu minder frequent voorkomen. Het identificeren van de patiënt als bron van verontreiniging en blootstelling maakt het erg gecompliceerd om blootstelling aan cytostatica van verpleegkundigen verder te reduceren.

Gebaseerd op de huidige blootstellingsniveaus aan cytostatica heeft ongeveer 50% van de populatie oncologieverpleegkundigen een verhoogd risico op een verlengde tijd tot zwangerschap vergeleken met niet-blootgestelde verpleegkundigen en is er een positieve relatie tussen blootstelling aan cytostatica en het risico op een vroeggeboorte of het krijgen van een kind met een te laag geboortegewicht. Andere reproductietoxische effecten, zoals spontane abortus,

doodgeboorte, geslacht van de nakomelingen en aangeboren afwijkingen werden niet in verband gebracht met blootstelling aan cytostatica. Het risico op het krijgen van leukemie voor oncologieverpleegkundigen na blootstelling aan de huidige blootstellingsniveaus van cyclofosfamide gedurende 40 jaar wordt geschat onder het streefrisico (één extra kankergeval per 1 miljoen per jaar) en het maximum toelaatbaar risico (één extra kankergeval per 10.000 per jaar). Echter, deze schatting is slechts voor cyclofosfamide (een van de 60 cytostatica) en in een maximaal blootstellingsscenario overschreed het geschatte leukemierisico het streefrisico, waardoor we het kankerrisico voor oncologieverpleegkundigen die aan cytostatica worden blootgesteld niet moeten negeren.

Het aantreffen van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in sectoren buiten het ziekenhuis toonde aan dat het aantal werknemers dat potentieel aan cytostatica wordt blootgesteld groter is dan eerder gedacht. Door gebruik te maken van het uitgebreide onderzoek dat is verricht naar blootstelling aan cytostatica in ziekenhuizen en het werk dat is gedaan om deze blootstelling zoveel mogelijk te reduceren, zouden ook in sectoren buiten het ziekenhuis richtlijnen en wetgeving kunnen worden ingevoerd, zodat werknemers in die sectoren geen negatieve gevolgen voor de gezondheid ondervinden van blootstelling aan cytostatica.

(De samenvatting is door de redactie ingekort)