

# Toetswaarden voor omgevingsbesmetting met cyclofosfamide en cisplatina in de ziekenhuisapotheek

## een 'range finding' studie

Lindsey te Brake<sup>1</sup> en Paul T.J. Scheepers<sup>1</sup>

### Samenvatting

In de omgeving waar met cytostatica wordt gewerkt worden vaak veegtesten genomen om te bepalen in welke mate de werkplek besmet is. Om de uitkomsten van deze testen te kunnen beoordelen zijn toetswaarden afgeleid. Voor het bepalen van de toetswaarden, is gebruik gemaakt van een deterministisch blootstellingsmodel (ConsExpo). De inwendige blootstelling van medewerkers van een ziekenhuisapotheek is geschat aan de hand van verschillende blootstellingsscenario's, op basis van gegevens over omgevingsbesmetting. De berekende inwendige doses zijn vergeleken met toetswaarden voor inwendige blootstelling die zijn gebaseerd op het ontstaan van kanker en reproductietoxische effecten in proefdierstudies. Uit de modelberekeningen volgt dat een omgevingsbesmetting van 0,1 ng/cm<sup>2</sup> cyclofosfamide naar verwachting niet zal resulteren in een overschrijding van de inwendige toetswaarde voor die stof. Voor cisplatina wordt een omgevingsbesmetting van minder dan 10 ng/cm<sup>2</sup> veilig geacht. Deze toetswaarden gelden voor een besmet oppervlak niet groter dan 0,5 m<sup>2</sup>. Uit de modelberekeningen volgt dat de dermale blootstellingsroute voor beide stoffen de belangrijkste blootstellingsroute is.

### Inleiding

De bereiding van cytostatica door apothekemedewerkers in ziekenhuizen vindt plaats onder sterk gereguleerde omstandigheden. Ondanks de genomen voorzorgsmaatregelen, kan blootstelling aan deze stoffen plaatsvinden, doordat tijdens de bereidingswerkzaamheden de werkplek besmet raakt met cytostatica. Deze blootstelling vormt een mogelijk gezondheidsrisico, omdat veel cytostatica carcinogeen en/of reproductietoxisch zijn (IARC, 1981; Meijster et al., 2006; Sessink, et al., 1995).

Om het besmettingsniveau van de werkplek te kwantificeren, worden vaak veegtesten gebruikt. Het is echter lastig de uitkomsten van veegtesten te beoordelen. Het is namelijk niet duidelijk in welke mate omgevingsbesmetting met cytostatica leidt tot opname in het lichaam. Hierdoor is het moeilijk te bepalen welke mate van omgevingsbesmetting nog geaccepteerd kan worden. Een relatie tussen mate van omgevingsbesmetting en inwendige belasting met cytostatica op basis van biologische monitoring is nog niet vastgesteld en er zijn tot op heden geen toetswaarden voor omgevingsbesmetting vastgesteld.

Om de risico's van apothekemedewerkers beter in te kun-

### Abstract

In the environment where antineoplastic drugs are being used, swab tests are used to determine environmental contamination. For evaluation of these test results compliance values were derived. These values were established using a deterministic exposure model (ConsExpo). The internal exposure was estimated using data on environmental contamination in different exposure scenarios for pharmacy technicians in a hospital. The estimated internal exposures were compared with the calculated health-based dose limits, based on cancer and reproduction toxic effects in experimental animal studies. The model estimates show that a workplace contamination with cyclophosphamide of 0.1 ng/cm<sup>2</sup> will not lead to overstepping this internal dose limit. For cisplatin the safe amount of work place contamination is estimated to be 10 ng/cm<sup>2</sup>. These limits are valid for a contaminated area smaller than 0.5 m<sup>2</sup>. According to the model estimates, the dermal route is the most important route of exposure for both substances.

nen schatten en hen te stimuleren zoveel als mogelijk volgens de vastgestelde protocollen te werken, is het nemen van veegmonsters nuttig. Voor het interpreteren van de uitkomsten van deze veegtesten zijn toetswaarden nodig. Het doel van dit onderzoek is een schatting te maken van dergelijke toetswaarden. Hierbij is gebruik gemaakt van het blootstellingsmodel ConsExpo (Delmaar, 2005). Met dit deterministische model kan een schatting worden gemaakt van de inwendige blootstelling. Er kunnen daarnaast ook schattingen worden gemaakt van de opname die plaatsvindt via de verschillende opnameroutes (inhalatie, huidopname en orale opname) evenals de totale inwendige blootstelling in mg/kg lichaamsgewicht over een korte periode (dag) en bij herhaalde blootstelling, gedurende langere tijd (jaar). Nadat eerst de inwendige blootstelling van apothekemedewerkers is geschat, zijn vervolgens veilige toetswaarden voor omgevingsbesmetting afgeleid op basis van een veilige inwendige dosis met het oog op het ontstaan van tumoren en reproductietoxische effecten. De in deze studie geschatte opname van cytostatica is niet het gevolg van de normale werksituatie van de "gemiddelde" apothekemedewerker die volgens de werkinstructies,

<sup>1</sup> Afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, UMC St Radboud, Nijmegen; email: p.scheepers@ebh.umcn.nl, tel. 024-3616878

protocollen en richtlijnen werkt (zie o.a. de richtlijn cytostatica, 2004). Er is juist gekeken naar de mogelijke opname die het gevolg is van het niet opvolgen van de werkinstructies, waarbij besmetting met cytostatica uit de omgeving kan voortkomen. Verder is in dit onderzoek alleen gekeken naar de cytostatica cyclofosfamide en cisplatina, omdat voor deze stoffen toxiciteitsgegevens gepubliceerd zijn, waarmee een toetswaarde voor inwendige blootstelling kon worden afgeleid.

## Methodie

Om grenzen voor omgevingsbesmetting te kunnen vinden is een onderzoek gedaan dat uit drie stappen is opgebouwd: het opstellen van realistische blootstellingsscenario's (stap 1), het berekenen van de inwendige dosis binnen deze blootstellingsscenario's met behulp van een blootstellingsmodel (stap 2) en het afleiden van veilige grenzen voor omgevingsbesmetting op basis van toetswaarden voor

medewerker, maar ze beschrijven situaties die in de praktijk zijn aangetroffen, gebaseerd op observaties die in één ziekenhuis zijn verricht. Over deze blootstellingsscenario's is consensus bereikt binnen de werkgroep cytostatica, waarin de disciplines arbeidshygiëne, toxicologie, en farmacie waren vertegenwoordigd. Vervolgens is voor ieder van deze drie blootstellingsscenario's een laag, midden en hoog scenario uitgewerkt, op basis van verschillen in de omvang van de besmetting (ng/cm<sup>2</sup>) en de grootte van het besmette huidoppervlak (cm<sup>2</sup>, bij orale en dermale opname). Deze variabelen zijn gekozen, omdat in een sensitiviteitsanalyse bleek dat deze factoren sterk van invloed zijn op de inwendige blootstelling.

Voor het maximale oppervlak waarover de besmetting is verdeeld, zijn de afmetingen van een gemiddeld werkblad genomen. Dit is het oppervlak van bijvoorbeeld een tafelblad of werkbank, waarbinnen de werknemer met een gemiddelde biometrie, voorwerpen kan pakken en terugzetten, zonder (vanuit een zittende positie) te hoeven rei-

Tabel 1: Invoergegevens voor drie blootstellingsroutes en drie verschillende scenario's.

Invoergegevens		Waarden			Bron <sup>a</sup>
Algemeen	Lichaamsgewicht ± sd (kg)	70 ± 13			3
	Frequentie bereidingen (dag-1)	0,5 – 10			2
	Gewichtsfractie (-)	1			1
	Log K <sub>ow</sub> (-)	Cyclofosfamide: 0,66; Cisplatina: -2,2			3
	Stofconcentratie van cytostatica in (eind)product (mg/cm <sup>3</sup> )	Cyclofosfamide: 18,5 ± 0,5; Cisplatina: 0,08 – 1			2
	Dampdruk (Pascal)	Cyclofosfamide: 0,0033; Cisplatina: 6,42·10 <sup>-18</sup>			3
Scenario	Laag	Midden	Hoog		
Dermaal scenario	Blootgesteld huidoppervlak (cm <sup>2</sup> )	10 (vingertoppen)	110 (vingers)	250 (handpalm)	1
	Contaminatie (ng/cm <sup>2</sup> )	0-0,2	0 - 32	0 - 650	4
	Applicatie hoeveelheid op een oppervlak van 0,5 m <sup>2</sup> (µg)	0 - 1	0 - 160	0 - 3000	4
	Blootstellingsduur per bereiding (min)	5 – 25	5 – 25	5 – 25	2
Inhalatie scenario	Contaminatie (ng/cm <sup>2</sup> )	0-0,2	0 - 32	0 - 650	4
	Hoeveelheid op een oppervlak van 0,5 m <sup>2</sup> (µg)	0 - 1	0 - 160	0 - 3000	4
Oraal scenario	Hoeveelheid op een oppervlak van 1 tot 2 cm <sup>2</sup> (µg)	0 - 0,00042	0 - 0,064	0 - 1,3	4
	Migratie snelheid (g/cm <sup>2</sup> /s)	0 - 6,5·10 <sup>-7</sup>	0 - 6,5·10 <sup>-7</sup>	0 - 6,5·10 <sup>-7</sup>	1

<sup>a</sup> Bronnen: 1 = aanname; 2 = vragenlijstonderzoek; 3 = literatuur/internetbron ; 4 = Sessink, 2008

inwendige blootstelling voor kanker en reproductietoxische effecten (stap 3). Deze stappen worden hieronder verder toegelicht.

### Stap 1: Opstellen van realistische blootstellingsscenario's

Om een inwendige dosis te kunnen berekenen, zijn voor de werkzaamheden van apotheekmedewerkers drie blootstellingsscenario's opgesteld: ieder blootstellingsscenario geeft een situatie weer waarin een medewerker via één van de drie blootstellingsroutes (inhalatie, huidopname of inslikken) zou kunnen worden blootgesteld. In tabel 1 is een overzicht gegeven van de gebruikte parameters. De blootstellingsscenario's gelden niet voor iedere apotheek-

ken. De grootte van dit oppervlak is voor dit onderzoek gestandaardiseerd op 0,5 m<sup>2</sup>. Over dit oppervlak zou een contaminatie zich kunnen verdelen, voordat verdamping plaatsvindt (inhalatie scenario) of huidcontact (dermaal scenario).

De mate van omgevingsbesmetting met cyclofosfamide en cisplatina is bepalend voor de hoeveelheid cyclofosfamide en cisplatina die kan verdampen en dus hoeveel er eventueel via inhalatie opgenomen kan worden. Inhalatoire blootstelling zou kunnen optreden tijdens zowel bereidings- als voorbereidings-werkzaamheden door verdamping van een met cytostatica besmet oppervlak van 0,5 m<sup>2</sup>. Verschillen in de blootstelling kunnen optreden, afhankelijk van de

ernst van de omgevingsbesmetting. In dit scenario is geen rekening gehouden met de mogelijkheid dat cytostatica zich als vloeistof of vaste stof door de lucht kunnen verspreiden.

De blootstellingsduur van een dermaal contact wordt verondersteld te variëren tussen de 5 en 25 minuten (uniforme verdeling) en komt overeen met de gerapporteerde duur van één bereiding. Voor berekening van de dermale opname is de 'dermal loading' optie 'instant application' gekozen. Hiermee wordt aangenomen dat de besmetting van een oppervlak momentaan en volledig wordt overgenomen op de huid. Dit is een conservatieve aanname. Voor het schatten van de huidpermeatiesnelheid (cm/uur) is het algoritme van Ten Berge gebruikt, dat als optie is ingebouwd in de ConsExpo software. Dit is een eenvoudig algoritme waarmee op basis van de molekuulmassa en de octanol-water partitie (log  $K_{ow}$ ) een huidpermeatiesnelheid wordt berekend, gebaseerd op een empirische relatie tussen de fysische-chemische eigenschappen van de stof en de huidpermeatiesnelheid zoals gemeten in *in vitro* experimenten (Wilschut et al., 1994; Ten Berge, 2009).

In de sensitiviteitsanalyse bleek dat de grootte van het blootgestelde huidoppervlak (in  $\text{cm}^2$ ) van invloed is op de geschatte inwendige blootstelling. Daarom is besloten de waarde van deze variabele te variëren, om verschillende blootstellingsniveaus te creëren binnen het (dermale) blootstellingsscenario: een laag, midden en hoog blootstellingsniveau. De gegevens over de ernst van de omgevingsbesmetting, in  $\text{ng}/\text{cm}^2$ , zijn uit het databestand gehaald met resultaten van veegtesten, uitgevoerd in Nederlandse ziekenhuizen (Sessink, 2008). Vanwege een grote spreiding in de gevonden hoeveelheden omgevingsbesmetting was het niet mogelijk voor deze variabele een gemiddelde met standaard deviatie te bepalen. Daarom is voor de omgevingsbesmetting een uniforme verdeling met een minimum en een maximum gehanteerd. Dit wil zeggen dat alle besmettingen met dezelfde waarschijnlijkheid kunnen voorkomen. Voor de omvang van de omgevingsbesmetting zijn de volgende cutoff waarden gebruikt: Tussen 'laag' en 'midden' is het gemiddelde van de uitkomsten van veegtesten in de voorbereidingsruimte gebruikt ( $0,21 \text{ ng}/\text{cm}^2$ ). Tussen 'midden' en 'hoog' is de hoogst waargenomen besmetting in de bereidingsruimte gebruikt ( $32,0 \text{ ng}/\text{cm}^2$ ). Voor het scenario 'hoog' is de hoogst waargenomen besmetting ( $649,7 \text{ ng}/\text{cm}^2$ ) als bovengrens gehanteerd. Deze waarden zijn afkomstig uit een geanoniseerd databestand met 1 100 veegtesten van veegtesten uitgevoerd in 22 verschillende Nederlandse ziekenhuizen in de periode 2004 tot 2008 (Sessink, 2008).

Voor orale blootstelling is uitgegaan van het onbewust in de mond nemen van een besmet voorwerp, zoals een pen of een potlood. In de praktijk doet iedereen dit wel eens, vaak zonder er bij na te denken. Verschillen in blootstelling zouden dan kunnen optreden bij variatie in de mate van besmetting van de pen. Bij deze variabele is er vanuit gegaan dat  $2 \text{ cm}^2$  van het oppervlak van de pen in de mond genomen zou kunnen worden. Hierbij is verder aangenomen dat de omgevingsbesmetting, gevonden in de

bereidingsruimte, ook gevonden zou kunnen worden op een pen die in de mond genomen wordt. De migratiesnelheid is de snelheid waarmee cisplatina of cyclofosfamide bij oraal contact migreert van de pen naar de mond. Een precieze waarde hiervoor is moeilijk vast te stellen. Omdat beide stoffen goed oplossen in water, is aangenomen dat bij één seconde oraal contact het cytostaticum kwantitatief van de pen naar de mond migreert. Hierdoor is deze waarde in het gehele opnameproces niet snelheidsbepalend.

#### *Stap 2: Berekenen van de inwendige dosis*

Vervolgens is met ConsExpo een schatting gemaakt van de inwendige blootstelling van apothekemedewerkers. De inputgegevens voor de modelberekeningen zijn verkregen uit vragenlijsten die werden voorgelegd aan arbeidshygiënisten werkzaam bij vier Nederlandse ziekenhuizen. In de vragenlijsten zijn onder andere vragen gesteld over de afmetingen en ventilatievoud van de bereidingsruimten, evenals de luchttemperatuur in deze ruimte. Ook is informatie ingewonnen over de hoeveelheden cisplatina en cyclofosfamide die bereid worden en de frequentie van deze bereidingen (zie Tabel 1).

Voor iedere blootstellingsroute is de inwendige blootstelling berekend. Voor alle invoergegevens die normaal verdeeld zijn, is zoveel als mogelijk een gemiddelde met een standaard deviatie berekend op basis van gegevens die van de vier ziekenhuizen afkomstig zijn. Voor gegevens die niet normaal verdeeld zijn, is een bereik ingevoerd (uniforme verdeling). Op basis van deze set invoergegevens is voor iedere blootstellingsroute en voor ieder van de scenario's (laag-midden-hoog) een verdeling van de inwendige dosis bepaald, waarbij uit de ingevoerde frequentieverdeling van iedere inputvariabele aselect getalswaarden zijn getrokken (Monte Carlo methode). De  $P_{95}$  en  $P_{99}$  van deze verdeling is vergeleken met de toetswaarde voor inwendige blootstelling aan het cytostaticum. Op deze wijze is bepaald of de blootstelling van de apothekemedewerkers zou kunnen leiden tot overschrijding van de toetswaarde voor inwendige blootstelling van het betreffende cytostaticum.

#### *Stap 3: Afleiden van veilige grenzen voor omgevingsbesmetting*

Tenslotte zijn toetswaarden voor omgevingsbesmetting bepaald voor zowel cisplatina als cyclofosfamide. De toetswaarde voor omgevingsbesmetting komt overeen met de omvang van de omgevingsbesmetting (in  $\text{ng}$  per  $\text{cm}^2$ ), die leidt tot de (berekende) inwendige dosis, corresponderend met de toetswaarde voor inwendige blootstelling (Tabel 2). Hierbij is steeds uitgegaan van een besmet oppervlak op de werkplek van niet meer dan  $0,5 \text{ m}^2$  en een inwendige dosis op basis van de  $P_{99}$ .

De veilige inwendige dosis is voor het kankerrisico afgeleid uit beschikbare proefdierstudies op basis van lineaire extrapolatie (Gezondheidsraad, 1985) en op basis van een no observed adverse effect level (NO(A)EL) voor de kans op reproductie toxische effecten.

Voor cisplatina zijn proefdiergegevens over long adenomen gebruikt van een studie van Leopold en medewerkers uit

1981. Het gaat om een studie waarin vrouwelijke A/Jax muizen gedurende 7 maanden, tienmaal wekelijks intraperitoneaal werden blootgesteld aan cisplatina in trioctanoïne. Bij een dosis van 1,62 mg/kg is een statistisch significante toename in het aantal dieren met long adenomen ten opzichte van de controlegroep (alleen blootgesteld aan trioctanoïne) vastgesteld. Conform de werkwijze van de Gezondheidsraad zijn geen onzekerheidsfactoren toegepast omdat dit een conservatieve methode is om het kankerrisico te berekenen.

Voor de reproductietoxiciteit van cisplatina zijn data gebruikt uit een studie van Keller en Aggarwal uit 1983. In deze studie bij muizen is gekeken naar het gewichtsverlies van foetussen na een eenmalige intraperitoneale dosis van cisplatina op dag 8 van de zwangerschap. Een dosis van 0,3 mg/kg resulteerde in een significante daling in het lichaamsgewicht van de foetussen maar veroorzaakte geen aangeboren afwijkingen. Deze dosis is daarom beschouwd als NO(A)EL voor reproductietoxiciteit. De toetswaarde voor inwendige blootstelling is bepaald door de NO(A)EL te delen door een factor 10 voor onzekerheid in interspecies verschillen en een factor 10 voor interindividuele verschillen in gevoeligheid (intraspecies).

Voor het beoordelen van de carcinogeniteit van cyclofosfamide zijn data gebruikt uit een studie van Shimkin en medewerkers (1966). Een intraperitoneale toediening van cyclofosfamide in water aan muizen, drie keer per week gedurende 4 weken leidde tot het ontstaan van longtumoren gedurende een observatieperiode van 39 weken. De laagste dosis die een statistisch significante toename liet zien van het aantal dieren met tumoren ten opzichte van de controlegroep, was 135 mg/kg lichaamsgewicht. Er zijn zoals gebruikelijk wederom geen veiligheidsfactoren toegepast.

Voor het beoordelen van de reproductietoxiciteit van cyclofosfamide is een studie gebruik van Hales (1982). In deze studie is bij Sprague-Dawley ratten op dag 13 van de zwangerschap door middel van een laparotomie de baarmoeder blootgelegd. De helft van de embryo's (die in één baarmoederhoorn gelegen zijn) kreeg een eenmalige intra-amniotische injectie cyclofosfamide in fysiologisch zout toegediend. De controlegroep bestond uit foetussen (van controledieren die op dezelfde wijze zijn behandeld als de dieren uit de blootgestelde groep), die een injectie met fysiologisch zout kregen toegediend. Bij de beoordeling van aangeboren afwijkingen op dag 20 van de zwangerschap zijn de volgende afwijkingen geconstateerd (als percentage van het aantal blootgestelde foetussen): oedeem (29%), waterhoofd (97%), open ogen (55%), verkleinde kaak (18%), open gehemelte (16%), navelstrengbreuk (18%), gebogen staart (5%) en afwijkingen aan voor- (5%) en achterpoten (74%) afwijkingen. Bij de dosis van 1 mg/foetus was er een statistisch significante toename in het aantal foetussen met een afwijking ten opzichte van de controledieren. Een tienvoudig lagere dosis veroorzaakte geen statistisch significante toename in waarneembare afwijkingen, hetgeen tot de conclusie leidde dat de dosis van 0,1 mg/foetus die overeenkomst met de NO(A)EL. De toets-

waarde voor inwendige blootstelling is bepaald door de NO(A)EL te delen door een factor 100.

De verkregen toetswaarde voor de omgevingsbesmetting is afgerond naar de dichtstbijzijnde lagere decade om te voorkomen dat de berekende toetswaarde een (te) grote nauwkeurigheid suggereert, waarmee recht wordt gedaan aan belangrijke bronnen van onzekerheid.

## Resultaten

De uitkomsten worden hieronder voor ieder van de drie stappen in het onderzoeksproces gepresenteerd:

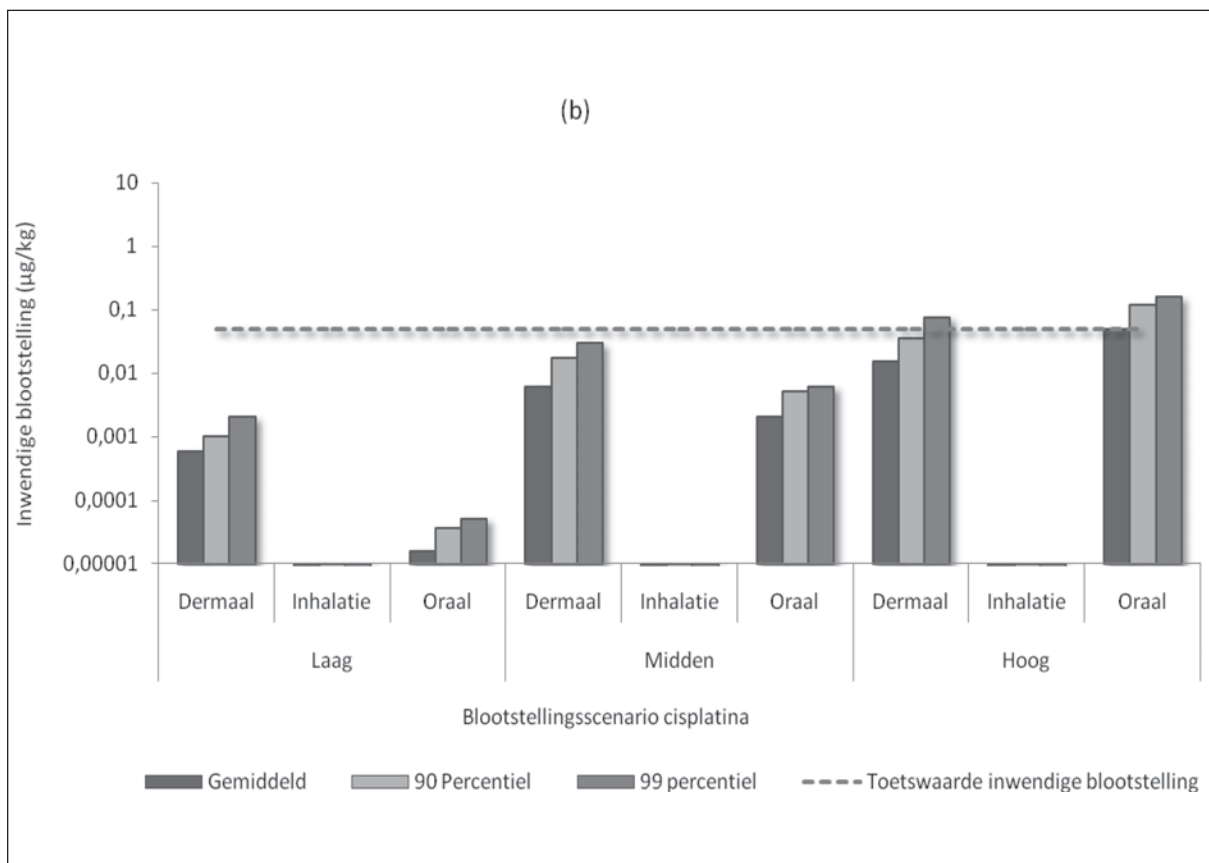
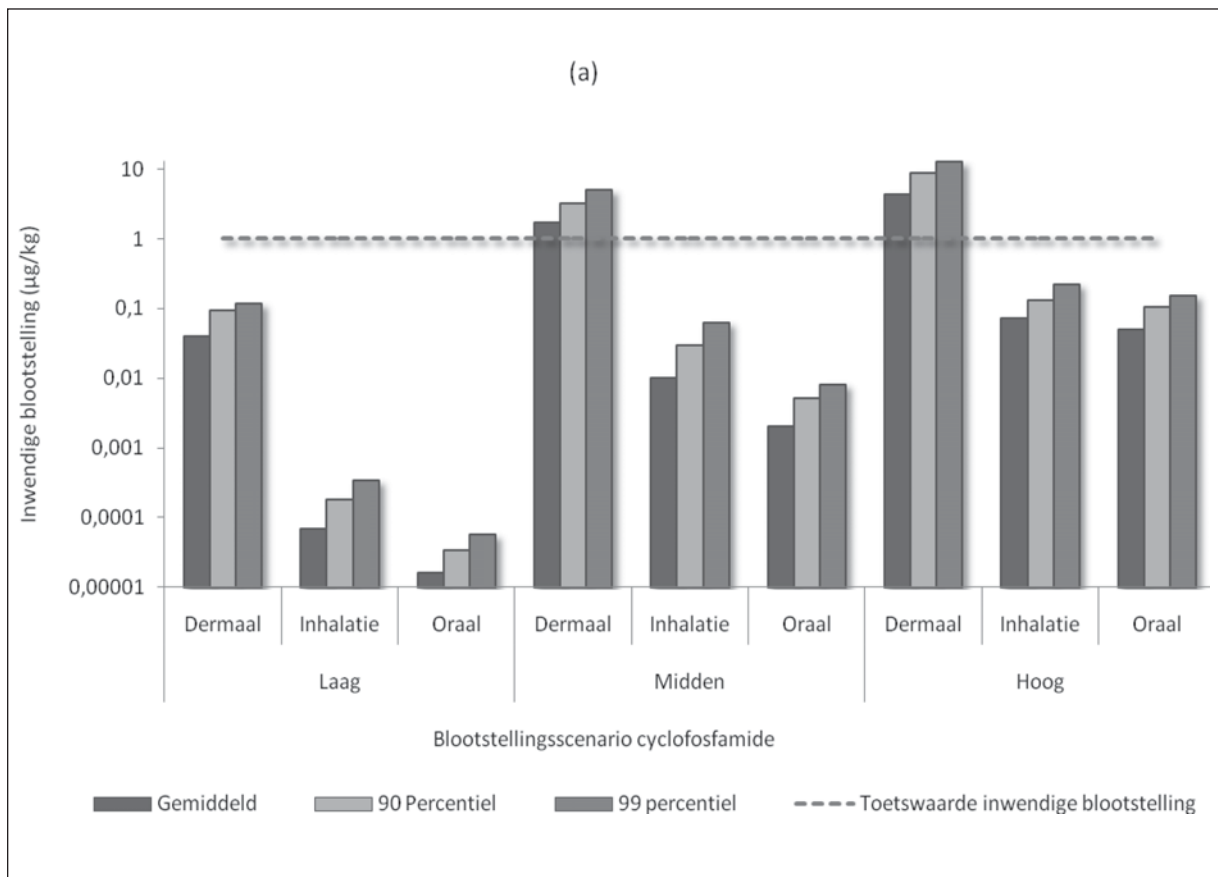
### *Stap 1: Opstellen van realistische blootstellingsscenario's*

Er zijn drie blootstellingsscenario's voor apothekemedewerkers opgesteld. Ieder blootstellingsscenario geeft één situatie weer waarin een medewerker kan worden blootgesteld via de huid, inhalatie of door inslikken. Binnen ieder blootstellingsscenario is een laag, midden en hoog niveau doorgerekend.

In het dermaal blootstellingsscenario is aangenomen dat als de omgeving met cisplatina of cyclofosfamide besmet is, de huid indirect besmet kan worden. Aangenomen is dat de overdracht van de besmetting van de omgeving naar de huid volledig is. Voor dit blootstellingsscenario is verder aangenomen dat huidblootstelling van apothekemedewerkers alleen optreedt, wanneer zij in de voorbereidingsruimte werken (in een laag en midden blootstellingsscenario) of wanneer zij in de bereidingsruimte werken (in een hoog blootstellingsscenario). In de bereidingsruimte brengen de apothekemedewerkers de cytostatica (aangevoerd vanuit de voorbereidingsruimte) in de juiste toedieningsvorm en concentratie. Deze werkzaamheden worden uitgevoerd in een safety cabinet. Vervolgens bereiken deze eindproducten via een sluis de voorbereidingsruimte, waar de apothekemedewerkers onder meer de benodigde administratie doen, de producten verpakken om ze daarna naar de eindbestemming door te geleiden. Verder blijkt uit observaties van apothekemedewerkers tijdens hun werkzaamheden in de voorbereidingsruimte dat zij niet voortdurend handschoenen dragen. Uit analyses van veegtesten blijkt dat ook voorwerpen in de voorbereidingsruimte wel eens met cytostatica besmet zijn. In het hoog scenario kan direct huidcontact met besmette oppervlakken optreden wanneer apothekemedewerkers aan het eind van een bereiding de handschoenen hebben uitgetrokken en weggegooid in het afvalbakje in het veiligheidskabinet. In deze omgeving worden vrijwel altijd positieve veegtesten gevonden (Sessink, 2008).

### *Stap 2: Berekenen van de inwendige dosis*

Na het opstellen van de blootstellingsscenario's, is de waarde van de invoer voor ConsExpo bepaald met behulp van uitkomsten uit het vragenlijstonderzoek en door een aantal aannames. In Tabel 1 is een overzicht gegeven van de invoergegevens en de gebruikte bronnen. Hierbij zijn de gegevens in de drie verschillende blootstellingsscenario's ingedeeld: laag, midden en hoog.



Figuur 1: Inwendige blootstelling aan cyclofosfamide (a) en cisplatin (b), weergegeven op een logaritmische schaal, in verhouding tot de toetswaarde voor inwendige blootstelling.

In tabel 2 is de veilige dosis weergegeven die is gebaseerd op proefdieronderzoek. Bij ieder van de eindpunten is aangegeven op welk kritisch effect de afleiding is gebaseerd en is verwezen naar de gebruikte primaire bron.

In Figuur 1 zijn de berekende inwendige chronische doses voor cyclofosfamide en cisplatina weergegeven, ieder op basis van de drie blootstellingsroutes en voor een laag, midden en hoog blootstellingsscenario. Volgens de modelberekeningen is de dermale route de meest relevante blootstellingsroute voor zowel cyclofosfamide als cisplatina. Deze blootstellingsroute resulteert voor cyclofosfamide en cisplatina, respectievelijk in een midden en hoog blootstellingsniveau, in overschrijding van de toetswaarde voor inwendige blootstelling. De inhalatoire opname lijkt voor cisplatina niet significant aan de totale inwendige dosis bij te dragen. Voor cyclofosfamide is de inwendige dosis als gevolg van inhalatie aanzienlijk groter, maar in geen van de scenario's is sprake van overschrijding van de toetswaarde. De inwendige blootstelling na orale blootstelling is voor beide stoffen hetzelfde. Omdat de toetswaarde voor inwendige blootstelling voor cisplatina lager is dan die voor cyclofosfamide, resulteert de geschatte inwendige dosis voor die stof in een hoog blootstellingsniveau wel in overschrijding van de toetswaarde.

### *Stap 3: Afleiden van veilige grenzen voor omgevingsbesmetting*

Met behulp van de verdeling in drie blootstellingsniveaus kon vervolgens worden bepaald welke mate van omgevingsbesmetting leidt tot een risicovolle inwendige blootstelling. In Figuur 1a en b is te zien dat voor cyclofosfamide het blootstellingsscenario "laag" (0 - 0,21 ng/cm<sup>2</sup>, voor 0,5 m<sup>2</sup> besmet gebied, bij 10 cm<sup>2</sup> blootgesteld huidoppervlak) en voor cisplatina het blootstellingsscenario "midden" (0 - 32 ng/cm<sup>2</sup>, voor 0,5 m<sup>2</sup> besmet gebied, bij 110 cm<sup>2</sup> blootgesteld huidoppervlak) niet resulteert in een overschrijding van de toetswaarde voor inwendige blootstelling voor die stof. Voor cyclofosfamide en cisplatina komt een omgevingsbesmetting van respectievelijk 0,20 en 30 ng/cm<sup>2</sup> volgens onze berekeningen daarom overeen met een veilige inwendige dosis (Tabel 2). Omdat het een 'range finding' studie betreft, waarin aannames zijn gedaan en sommige invoerparameters slechts globaal werden geschat, is de toetswaarde voor veilige besmetting die wij voorstellen naar beneden afgerond en wel naar de eerstvolgende decade: voor cyclofosfamide 0,1 ng/cm<sup>2</sup> en voor cisplatina 10 ng/cm<sup>2</sup>.

## **Discussie**

De toetswaarden voor de veilige inwendige dosis van zowel cyclofosfamide als cisplatina, zijn gebaseerd op resultaten van proefdierstudies, omdat relevante gegevens over humane blootstelling aan lage doseringen ontbraken. De laagste toetswaarde voor cisplatina is gebaseerd op carcinogeniteit, terwijl de laagste toetswaarde voor cyclofosfamide is gebaseerd op reproductietoxiciteit. Dat cisplatina bij een lagere dosis dan cyclofosfamide al resulteert in een tumorinduc-

tie, is in overeenstemming met andere bronnen (IARC, 1981). Mogelijk zijn deze bevindingen het gevolg van verschillen in de bio-beschikbaarheid, mogelijk in combinatie met het werkingsmechanisme. De dierstudies die zijn gebruikt voor het beoordelen van tumorinductie kennen ook een aantal beperkingen die hieronder zullen worden besproken.

In de dierstudie waarin het ontstaan van tumoren is onderzocht was de blootsteldingsduur (4 weken voor cyclofosfamid) te kort naar de maatstaven van de Gezondheidsraad (1985), waarin een duur van 25 % van de levensduur als minimum blootsteldingsduur wordt gehanteerd (hetgeen voor muizen overeenkomst met ca. 27 weken). Ook de observatieduur is aan de korte kant (39 weken voor cyclofosfamide en 28 voor cisplatina), vergeleken met de minimum observatieduur die de Gezondheidsraad hanteert (50% van de levensduur, hetgeen voor muizen overeenkomst met ca. 54 weken).

Er zijn voor zover ons bekend geen gepubliceerde relaties die een direct verband leggen tussen de besmettingsgraad van de werkomgeving en de inwendige dosis (zoals bijvoorbeeld uitkomsten van biomonitoring onderzoek). Daarom is voor deze studie gebruik gemaakt van een blootstellingsmodel. ConsExpo biedt hiervoor een goed platform, aangezien het mogelijk is een blootstellingsscenario te construeren waarin zowel inhalatoire, dermale als orale opname is verdisconteerd. De geschatte opname is dan ook een optelsom van de blootstelling die via deze routes kan plaatsvinden, maar geeft ook inzicht in de bijdrage van ieder van de opnameroutes. Zoals beschreven in de methode zijn niet de meetgegevens over de huidbesmetting maar de meetgegevens over de omgevingsbesmetting gebruikt als uitgangspunt voor deze berekeningen.

De meeste inputgegevens voor het blootstellingsmodel ConsExpo zijn gebaseerd op de praktijk. Ze zijn verkregen uit de uitkomsten van het vragenlijstonderzoek en afkomstig van een beperkt aantal arbeidshygiënistten. De gekozen scenario's zijn geselecteerd op basis van handelingen die geobserveerd zijn in de praktijk, die soms weerbarstiger is dan de in protocollen vastgelegde werkmethode. Bij het opstellen van de blootstellingsscenario's zijn ook enkele aannames gedaan (zie Tabel 1). De scenario's zijn getoetst aan de ervaringen van leden van de landelijke werkgroep cytostatica. In de praktijk komen mogelijk nog andere blootstellingsscenario's voor.

Bij het gebruik van ConsExpo zijn een aantal aannames gedaan. De belangrijkste worden hieronder besproken. De inhalatoire opname van cyclofosfamide is eerder vastgesteld in laboratoria (Connor et al., 2000; Opiolka et al., 2008) maar de bijdrage van inhalatoire opname op de werkplek wordt als gering beschouwd (Eikmann, 2004). Voor de inhalatoire blootstellingsscenario's is een volledige absorptie van de geïnhalerde stof aangenomen via het longslimvlies en het longepitheel in de alveoli. Deze aanname is redelijk gezien de goede oplosbaarheid en de geringe molekulmassa van cyclofosfamide en cisplatina. Dezelfde aanname is gedaan over het passeren van slijmvliezen en het darmepitheel.

Tabel 2: Berekende inwendige dosis in vergelijking tot de voorgestelde toetswaarde voor inwendige blootstelling ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). De toetswaarden zijn gebaseerd op experimenteel onderzoek in proefdieren.

	Berekende inwendige dosis (P99)		Toetswaarde	
	Dag	Jaar	Kanker <sup>a</sup>	Reproductietoxiciteit
Cisplatina (30 ng/cm <sup>2</sup> ) Blootgesteld oppervlak 110 cm <sup>2</sup>	0,005	0,030	0,05 <sup>b</sup>	0,3 <sup>c</sup>
Cyclofosfamide (0,2 ng/cm <sup>2</sup> ) Blootgesteld oppervlak 10 cm <sup>2</sup>	0,014	0,128	1,7 <sup>d</sup>	1,0 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Overeenkomend met een streefrisico van  $4 \times 10^{-5}$  bij 40 jaar blootstelling op de werkvloer ( $10^{-6}$  per jaar); <sup>b</sup> Eindpunt: long adenomen (Leopold et al, 1981); <sup>c</sup> Eindpunt: aangeboren afwijkingen (Keller en Aggarwal, 1983); <sup>d</sup> Eindpunt: longtumoren (Shimkin et al., 1966); <sup>e</sup> Eindpunt: aangeboren afwijkingen, (Hales, 1982).

Voor de dermale blootstelling benadert 'rubbing off' waarschijnlijk het beste de situatie op de werkplek. Dit houdt in dat een aanwezige besmetting 'afgeveegd' wordt met dat deel van de huid dat in contact is met het besmette oppervlak. Om dit proces te beschrijven zijn schattingen van de volgende parameters nodig: overdrachtscoëfficiënt ( $\text{cm}^2/\text{sec}$ ), afgeveegde hoeveelheid ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), contacttijd van de huid met het besmette oppervlak en de grootte van het oppervlak waar de huid mee in contact is ( $\text{cm}^2$ ). Omdat dergelijke parameters niet in de literatuur zijn gevonden en ook moeilijk te schatten zijn, is gekozen voor de meest eenvoudige aanname van instantane en volledige overdracht van een besmetting, verdeeld over  $0,5 \text{ m}^2$  naar een deel van de huid (afhankelijk van het gekozen blootstellingsscenario). Deze aanname kan zal de werkelijke overdracht in veel situaties eerder over- dan onderschatten. Opvallend zijn de verschillen in bijdragen van de blootstelingroutes aan de inwendige dosis (van Lente et al., 2005). Blootstelling via de dermale route resulteert voor zowel cyclofosfamide als cisplatina, respectievelijk in de blootstellingsscenario's midden en hoog, in overschrijding van de toetswaarde voor inwendige blootstelling. Cyclofosfamide wordt daarbij gemakkelijker door de huid opgenomen dan cisplatina. Dit verschil is te verklaren door de veel lagere octanol-water verdelingscoëfficiënt van cisplatina ( $\log K_{o/w} = -2.2$ ) dan van cyclofosfamide ( $\log K_{o/w} = 0.66$ ). Alleen orale opname van cisplatina (bij een hoog niveau van omgevingsbesmetting) resulteert in een overschrijding van de toetswaarde voor inwendige blootstelling. Inhalatoire opname resulteert voor geen van beide stoffen in een overschrijding, maar hierbij is geen rekening gehouden met de mogelijkheid dat vloeibare aerosolen of vaste deeltjes worden geïnhaleerd. Het model gaat alleen uit van inhalatie van cytostatica in de gasfase die vrijkomen door verdamping. Naast een indicatie voor het belang van de verschillende opnameroutes, geeft dit onderzoek ook informatie over de belangrijkste blootstellingsomstandigheden. Uit een sensitiviteitsanalyse blijkt dat het blootgestelde huidoppervlak, de grootte van het besmette werkvlak en de hoeveelheid die wordt bereid belangrijke parameters zijn die de omvang van blootstelling en opname bepalen. Hoewel het gebruikte software programma ConsExpo eigenlijk is bedoeld voor onderzoek naar de veiligheid van

consumentenproducten en niet voor het beoordelen van arbeidsgebonden risico's, zijn de algoritmes die de relevante fysische processen beschrijven natuurlijk dezelfde. Een beperking van dit onderzoek is dat geen rekening is gehouden met de effecten van gelijktijdige blootstelling aan twee of meer cytostatica. Doordat effecten van gelijktijdige blootstelling niet zijn meegenomen, wordt het gezondheidsrisico voor apothekemedewerkers mogelijk onderschat.

Het is niet de bedoeling geweest van dit onderzoek om een zo goed mogelijke benadering van de werkelijke gemiddelde inwendige blootstelling van apothekemedewerkers te geven, maar om een beeld te schetsen van de mogelijke risico's van omgevingsbesmetting als gevolg van afwijkingen van het protocol.

Dit onderzoek vormt daarmee geen nauwkeurige gezondheidskundige onderbouwing van toetswaarden voor omgevingsbesmetting, maar moet worden gezien als een verkennende 'range-finding' studie.

Het gebruik van ConsExpo heeft inzicht in de relatieve bijdrage van de verschillende opnameroutes opgeleverd. Met name de waarschijnlijkheid van hand-mondcontact en mondcontact met besmette voorwerpen, zoals schrijffartikelen, drinkbekers en telefoons zijn interessant voor nader onderzoek. De opname door inhalatie lijkt relatief gering, behalve voor cyclofosfamide, waarbij een forse omgevingsbesmetting via inademing een substantiële bijdrage aan de inwendige opname kan leveren. Een dergelijke inhalatoire opname van damp wordt niet erg waarschijnlijk geacht (Eickmann, 2004). De inhalatoire blootstelling aan aerosolen kon niet met behulp van ConsExpo worden geschat. Dit is een belangrijke beperking van deze studie waardoor deze studie vooral moet worden gezien als verkennend. Op dit punt is verfijning van de blootstellingsmodellering in toekomstig onderzoek wenselijk.

## Conclusie

Opname via de huid is voor zowel cyclofosfamide als cisplatina de belangrijkste blootstelingroute. Voor cyclofosfamide speelt de vrij snelle huidopname een belangrijke rol. Orale opname resulteert alleen voor cisplatina, bij een forse besmetting, in overschrijding van de toetswaarde voor

inwendige blootstelling. Bij de inhalatie is in deze studie alleen gekeken naar mogelijke opname van gas of damp en niet naar vaste stoffen, wat een belangrijke beperking is van deze studie.

Voor apothekemedewerkers zijn de volgende tentatieve toetswaarden voor omgevingsbesmetting geschat (op basis van een besmet werkblad niet groter dan 0,5 m<sup>2</sup>): Cyclofosfamide 0,1 ng/cm<sup>2</sup> en cisplatina 10 ng/cm<sup>2</sup>.

## Dankwoord

De auteurs zijn dank verschuldigd aan de leden van de werkgroep cytostatica (A. Boumans, M. Crul, S. Hilhorst, F. Steenstra en B. Wierenga), voor discussie over de blootstellingsscenario's en aan dr. P.J.M. Sessink van Exposure Control B.V. voor het beschikbaar stellen van kwantitatieve gegevens over omgevingsbesmetting in Nederlandse ziekenhuizen. De auteurs danken C. Delmaar van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en het Milieu (RIVM) voor discussie over het gebruik van ConsExpo in deze studie. Tenslotte zijn de auteurs dank verschuldigd aan de ziekenhuizen voor het beschikbaar stellen van data en het bieden van de gelegenheid voor observatie van de werkzaamheden.

## Literatuur

Connor TH, Shults M, Fraser MP (2000) Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37°C using a desiccator technique Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 470:85-92

Eickmann, U (2004) Vapour pressure of cytostatic drugs – Problem or fiction? Gefahrstoffe- Reinhaltung der Luft 5:217

Delmaar J.E., Park M.V.D.Z., Engelen J.G.M. van (2005) ConsExpo - Consumer Exposure and Uptake Models - Program Manual. RIVM rapport 320104004, Bilthoven Gezondheidsraad (1985) Berekening van het risico op kanker. Rapport no. 1995/06WGD. Gezondheidsraad, Den Haag

Hales, B. (1982) Comparison of the Mutagenicity and Teratogenicity of Cyclophosphamide and its Active Metabolites, 4-Hydroxycyclophosphamide, Phosphoramidite, Mustard and Acrolein. Cancer Res. 42[8], 3016-3021

IARC (1981) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some antineoplastic and immunosuppressive agents. Volume 26, Lyon, France

Keller, K., Aggarwal S. (1983) Embryotoxicity of cisplatin in rats and mice. Toxicology and applied pharmacology 69, 245-256

Leopold W., Batzinger R., Miller E., Miller J, Earhart R. (1981) Mutagenicity, tumorigenicity, and electrophilic reactivity of the stereoisomeric platinum(II) complexes of 1,2-diaminocyclohexane. Cancer Res. 41, 4368-4377

Meijster T, Fransman W, Van Hemmen J. (2006) A probabilistic assessment of the impact of interventions on oncology nurses' exposure to antineoplastic agents. Occup Environ Med 63:530-737

Opiolka S, Molter W, Goldschmidt R, Erich E, Schoppe G. (1998) Evaporation of cytostatic drugs during preparation. Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft 5/6:58

Richtlijn Cytostatica (2004) Stichting Arbeidsmarkt Ziekenhuizen, Den Haag.  
[http://www.staz.nl/downloads/algemeen/publicaties/Richtlijn\\_Cytostatica.pdf](http://www.staz.nl/downloads/algemeen/publicaties/Richtlijn_Cytostatica.pdf)

Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. (1995) Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health 67:317-23

Sessink P.J.M. (2008) Persoonlijke communicatie. De onderzoekers hebben inzage gekregen in een databestand met uitkomsten van veegtesten uitgevoerd in Nederland (zie <http://www.exposurecontrol.nl> voor meer details)

Shimkin M. Weisburger E., Gubareff, N; Suntzeff, V. (1966) Bioassay of 29 alkylating chemicals by the pulmonary-tumor response in strain A mice. J. Natl. Cancer Inst. 36, 915-935

ten Berge W. (2009) A simple dermal absorption model: derivation and application. Chemosphere. 75:1440-1445

Van Lente S., van Benthem D. (2005) Veilig werken met cytostatica en uitscheidingsproducten in de thuiszorg: Intergraal Kankercentrum Zuid.

Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere. 30:1275-1296.