

Monitoring van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

Drs. P.J.M. Sessink,*
Dr. R.P. Bos*

Summary

Many cytostatic drugs have been shown to be mutagenic, teratogenic and carcinogenic in animals. Some cytostatic drugs are known human carcinogens. Therefore cytostatic drugs bring about potential hazards to persons occupational involved in the synthesis, formulation and administration of these drugs.

Methods to detect occupational exposure to cytostatic drugs are developed. An overview of the methods used is given and the usefulness is discussed. They include aselective and selective methods of environmental monitoring, biological monitoring (analytical methods and urine mutagenicity) and biological effect monitoring (chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes).

Inleiding

Een veel toegepaste behandeling van kanker is chemotherapie met cytostatica.

Op grond van hun werkingsmechanisme worden cytostatica ingedeeld in een aantal groepen zoals mitose remmers, antimetaboliëten, antibiotica, alkylerende agentia en eiwitsynthese remmers. Veel cytostatica beschadigen het DNA van kankercellen en veroorzaken daardoor remming van de proliferatie van deze cellen.

Cytostatica zijn biologisch zeer actieve verbindingen en kunnen ook toxische effecten bewerkstelligen in normale cellen. Voor met name verpleegkundig en apothekerspersoneel betekent bereiding en toediening van cytostatica ongewenste gezondheidsrisico's.

Van verschillende cytostatica zijn acute gezondheidseffecten beschreven

zoals irritaties van huid, ogen en slijmvliezen, duizeligheid, hoofdpijn, buikpijn en diaree (Ladik, 1980; McDiarmid, 1988).

Het zijn echter vooral de chronische effecten zoals mutageniteit, carcinogeniteit en teratogeniteit die de bijzondere aandacht vragen. Onder mutageniteit wordt een verandering in de inhoud of organisatie van de genetische informatie (DNA) verstaan. Een dergelijke erfelijke verandering wordt een mutatie genoemd. Carcinogeniteit van chemische stoffen wijst erop dat deze stoffen kanker kunnen veroorzaken. Onder teratogene stoffen worden stoffen verstaan die gedurende de vorming van ei- en zaadcellen, de bevruchting, de zwangerschap of het geven van borstvoeding een zodanige invloed kunnen hebben, dat onherstelbare schade of langdurige ontwikkelingsstoornissen bij het nageslacht ontstaan.

Inmiddels zijn op grond van epidemiologische studies betreffende behandelde patiënten een aantal cytostatica door de International Agency for Research on Cancer (IARC, 1987) als carcinogeen voor de mens gekwalificeerd (tabel 1).

Bovendien zijn uit enkele epidemiologische studies aanwijzingen naar voren gekomen van een verhoging van het aantal spontane abortussen en het aantal misvormingen bij pasgeborenen van verpleegsters ten gevolge van het werken met cytostatica (Hemminki et al., 1985, Selevan et al., 1985).

Ook bestaan er aanwijzingen dat de bij verpleegsters gevonden leverbeschade afkomstig is van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica (Sotaniemi et al., 1983).

Op grond van de vigerende wetenschappelijke opvatting met betrekking tot het werkingsmechanisme van genotoxische carcinogenen, is het niet mogelijk een veilige grens (no effect ►

* Vakgroep Toxicologie, Faculteit der Geneeskunde en Tandheelkunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.

level) aan te geven. Blootstelling aan deze verbindingen moet dan ook zoveel mogelijk worden voorkomen.

Nederlandse situatie

In de Nederlandse ziekenhuizen worden voornamelijk cytostatica gebruikt die via een infuus worden toegediend. De meest gebruikte zijn cyclofosfamide, ifosfamide, 5-fluorouracil, methotrexaat, doxorubicine en cis-platina.

Afgezien van prik- en snijwonden zijn er bij het bereiden van cytostatica een aantal handelingen die een ver-

om blootstelling van betrokkenen tot een minimum te beperken. Zo zijn bijvoorbeeld ten aanzien van de bereiding van cytostatica verbeteringen ingevoerd door de introductie van verticale-flowkasten (safety cabinet) en instructies over een juist gebruik van mondklappen en handschoenen. Ook voor de behandeling van patiënten zijn er richtlijnen (IKN/IKO, 1986). Het is echter onduidelijk of deze maatregelen voldoende zijn om extra gezondheidsrisico's uit te sluiten. Daarvoor moet inzicht verkregen worden in de groot-

verpleegkundigen die cytostatica bereiden. Van de 3 onderzochte werkplekken werden 14 monsters genomen. In 9 monsters kon 5-fluorouracil (0,12-82,26 ng/m³ lucht) en in 1 monster cyclofosfamide (370 ng/m³ lucht) gedetecteerd worden. Methotrexaat en doxorubicine konden niet worden aangetoond. Door de handelingen die noodzakelijk zijn voor de bereiding en toediening van cytostatica na te bootsen, konden Kleinberg et al. (1981) het vrijkomen van 5-fluorouracil in een horizontale-flow kast vaststellen. De gemiddelde concentratie bedroeg 30 µg/m³ lucht (range: 0-70 µg/m³ lucht).

Pyy et al. (1988) vonden geen cyclofosfamide in en buiten verticale-flowkasten in ziekenhuizen waar cyclofosfamide werd bereid (detectiegrens: 50 ng/m³). Wel kon in het één jaar oude filter van een flow kast een oppervlaktebesmetting van cyclofosfamide gedetecteerd worden (510 µg/m²), hetgeen betekent dat cyclofosfamide bij bereiding vrijkwam. Bij de productie en verwerking van cyclofosfamide bij een farmaceutische industrie in Finland konden door Pyy et al. (1988) hoge concentraties cyclofosfamide in de lucht gemeten worden (stationaire monstername: 0,1-810 µg/m³, persoonlijke monstername: 0,6-190 µg/m³). Tijdens deze fase van potentieel hoge blootstelling werden door de werknemers beschermende kleding en 'airstream' helmen gedragen. Bovendien werden de werkruimtes geventileerd en werd er zoveel mogelijk gewerkt in verticale-flowkasten.

Tabel 1. Humaan carcinogene cytostatica (IARC, 1987)

cytostaticum	CAS-nummer
azathioprine	446-86-6
busulphan	55-98-1
chlorambucil	305-03-3
methyl-CCNU	13909-09-6
cyclofosfamide	50-18-0
melphalan	148-82-3
treosulphan	229-75-2

(IARC, 1987)

Tabel 2. Meest gebruikte cytostatica in Nederland

cytostaticum	CAS-nummer
cyclofosfamide	50-18-0
5-fluorouracil	51-21-8
ifosfamide	3778-73-2
methotrexaat	59-05-2
doxorubicine	23214-92-8
cis-platina	15663-27-1

hoogd risico kunnen geven, zoals het openbreken van een ampul, het ontluchten van spuiten en het gebruik van ontluchtingsnaalden. Bij het toedienen van cytostatica door middel van infuus moet men bedacht zijn op overdruk die bij injectie ontstaat. Verder moeten urine, faeces, braaksel en mogelijk ook zweet van patiënten evenals kleding en beddegoed als met cytostatica besmet materiaal beschouwd worden. Dit betekent niet alleen potentiële risico's voor verpleegkundig personeel, maar ook voor medewerkers van wasserijen en interne transportdiensten en voor familie en vrienden van de patiënt.

Nadat enkele jaren geleden de gezondheidsrisico's verbonden aan het bereiden en toedienen van cytostatica via publikaties in de wetenschappelijke literatuur de aandacht trokken, zijn er in de meeste Nederlandse ziekenhuizen maatregelen genomen

te van de opname van cytostatica tijdens beroepsmatige activiteiten. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de verschillende monitoringsmethoden die tot nu toe gebruikt zijn om beroepsmatige blootstelling aan cytostatica vast te stellen.

Omgevingsmonitoring

Het bepalen van concentraties cytostatica in de lucht (als aerosol) is een methode die gebruikt kan worden om de uitwendige blootstelling aan cytostatica te kwantificeren. Door lucht van de werkomgeving over een filter aan te zuigen kan het achtergebleven en tevens geconcentreerde residu geëxtraheerd en op de aanwezigheid van cytostatica geanalyseerd worden.

Zo konden deWerk Neal et al. (1983) met 'high volume samplers' de aanwezigheid van 5-fluorouracil en cyclofosfamide vaststellen in de werkomgeving van apotheekpersoneel en

Biologische monitoring

Bij biologische monitoring van cytostatica kunnen stof-selectieve en niet stof-selectieve methoden worden onderscheiden. Bij stof-selectieve methoden wordt de concentratie van één stof of metaboliet bepaald met behulp van gevoelige analytisch-chemische technieken. Bij niet stof-selectieve methoden wordt een gemeenschappelijke eigenschap van een groep stoffen gemeten, zoals mutageniteit in urine. Bij de biologische monitoring van cytostatica zijn zowel stof-selectieve als niet stof-selectieve methoden voor biologische monitoring toegepast.

Mutageniteit van urine

Veel cytostatica bezitten mutagene eigenschappen. Een aantal hiervan behoren tot de groep van de alkylende cytostatica. Op grond van deze chemische reactiviteit zijn deze stoffen in staat covalente bindingen te vormen met het DNA. In levende

organismen kan dit leiden tot het ontstaan van mutaties. Dergelijke mutaties kunnen in de regel snel en gevoelig worden waargenomen in bepaalde bacterie-stammen. Een test die veel wordt toegepast voor het meten van mutagene eigenschappen van chemische stoffen is de zgn. Ames-test. Door deze test toe te passen op extracten van urinemonsters van werknemers kan men, indien er een verhoging van de mutageniteit van urine waargenomen wordt, vaststellen dat er blootstelling aan mutagene stoffen heeft plaatsgevonden. Echter wanneer er geen verhoging van de mutageniteit van urine wordt gemeten, mag niet zonder meer gesteld worden dat er geen blootstelling heeft plaatsgevonden.

Tabel 3 geeft een overzicht van studies naar de mutageniteit van urine bij met name verpleegsters en apothekerspersoneel. De tabel laat zien dat er in verschillende studies een verhoging van de mutageniteit van urine werd geconstateerd. In andere studies daarentegen werd geen verhoging van de mutageniteit van urine waargenomen. Wel bleken ook andere factoren, zoals roken de mutageniteit van urine te kunnen verhogen.

Er is veel discussie over de bruikbaarheid van deze methode voor het meten van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica.

De mutageniteitstest op urine is een niet stof-selectieve bepaling van biologische monitoring, dat wil zeggen dat ook andere invloeden dan de genoemde blootstelling kunnen doorwerken in de uitkomst. In diverse publikaties wordt de verstoring door roken aangetoond. De invloed van het roken kan ten dele worden geëlimineerd door gebruik te maken van bepaalde bacterie-stammen die niet gevoelig zijn voor de mutagenen die in urine verschijnen ten gevolge van roken maar wel voor cytostatica. Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat ook andere factoren van invloed zijn. Te denken valt bijvoorbeeld aan voeding, hobby, blootstelling via het milieu etc. Deze factoren te zamen veroorzaken een zekere variatie in de achtergrondwaarde van de mutageniteit van urine. Hierdoor zal in geval van geringe blootstelling een toename van de mutageniteit van urine wegvallen in de ruis. Dit is een mogelijke verklaring voor het negatieve resultaat van een aantal studies.

Dat de methode geschikt is om wel degelijk blootstelling aan cytostatica aan te tonen wordt onderschreven door studies, waarbij het gebruik van

beschermende middelen als mondkapjes en handschoenen leidt tot een reductie van de mutageniteit (Falck, 1982). Ook het verschil met betrekking tot blootstelling tussen verticale- en horizontale-flow kasten kan op deze wijze zichtbaar worden gemaakt. Horizontale-flow kasten worden in de regel gebruikt voor de bescherming van het preparaat terwijl verticale-flow kasten naast het preparaat ook bescherming bieden aan de bereider. Anderson et al. (1982) vonden geen verhoging van de mutageniteit van urine bij gebruik-

zo snel mogelijk na het verzamelen onderzocht moeten worden. Het invriezen van monsters alvorens ze worden getest leidt in het algemeen tot verlies van mutagene activiteit.

In 1985 heeft er in Nederland een groot onderzoek plaatsgevonden naar de mutageniteit van urine van medewerkers van drie ziekenhuizen (Fransman et al., 1986). Bij dit onderzoek werd geen verhoging waargenomen bij de blootgestelde groep ten opzichte van controles. In 1982 werd er daarentegen nog wel een verhoging

Tabel 3. Mutagene activiteit van urine t.g.v. beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

referentie		blootgestelde groep	resultaat ¹
Falck et al.	(1979)	verpleegsters	positief
Staiano et al.	(1981)	apothekers personeel	negatief
Wilson et al.	(1981)	apothekers personeel	negatief
Anderson et al.	(1982)	apothekers personeel	positief
Bos et al.	(1982)	verpleegsters (rokend)	positief
Nguyen et al.	(1982)	apothekers personeel	positief
Theis et al.	(1982)	apothekers personeel	positief
Hoffman et al.	(1983)	verpleegsters en apothekers personeel	negatief
Kolmodin-Hedman et al.	(1983)	verpleegsters	negatief
Gibson et al.	(1984)	apothekers personeel	positief
Venitt et al.	(1984)	verpleegsters	negatief
Barale et al.	(1985)	verpleegsters en apothekers personeel	negatief
Cloak et al.	(1985)	verpleegsters	negatief
Everson et al.	(1985)	verpleegsters en apothekers personeel	negatief
Benhamou et al.	(1986)	verpleegsters	positief
Connor et al.	(1986)	apothekers personeel	negatief
Fransman et al.	(1986)	verpleegkundig- en apothekers personeel	negatief
Friederich et al.	(1986)	verpleegsters	negatief
Pohlová et al.	(1986)	productie- en laboratorium personeel	positief
Stucker et al.	(1986)	verpleegsters	positief
Caudell et al.	(1988)	verpleegsters	positief
Poyen et al.	(1988)	verpleegsters	negatief
Sorsa et al.	(1988)	verpleegsters en apothekers personeel	negatief
		productie- en laboratorium personeel	negatief

¹ Beoordeling zoals verwoord door de onderzoekers zelf

making van verticale-flow kasten, terwijl het gebruik van horizontale-flow kasten wel gepaard ging met verhoging van de mutageniteit van urine.

Een extra probleem bij het meten van cytostatica in urine komt voort uit de chemische reactiviteit en de daarmee samenhangende labiliteit van deze verbindingen. Om de gevoeligheid en de reproduceerbaarheid zo groot mogelijk te laten zijn, zal urine

in een Nederlands ziekenhuis gevonden (Bos et al., 1982). De tussentijdse introductie van een aantal maatregelen kan er in dit geval toe geleid hebben dat blootstelling aan cytostatica in Nederland niet langer meetbaar is met de mutageniteitstest op urine.

Thioether-test

Het bepalen van thioether-concentraties in urine is evenals de mutage ►

niteitstest op urine een niet stof-selectieve methode van biologische monitoring en wordt gebruikt als indicator voor blootstelling aan (potentieel) alkylerende agentia.

Zoals reeds eerder vermeld beschikken een aantal cytostatica over alkylerende eigenschappen. Ten gevolge hiervan kan in het lichaam koppeling met glutathion plaatsvinden. Bio-transformatie leidt uiteindelijk tot de vorming van zgn. mercaptuurzuren of thioethers die via de urine uitgescheiden kunnen worden. Het meten van een verhoging van de thioetheruitscheiding kan gezien worden als een aanwijzing voor blootstelling aan alkylerende verbindingen.

Jagun et al. (1982) vonden een verhoging van thioethers in urine van verpleegsters die beroepsmatig omgingen met cytostatica. Er waren geen veiligheidsmaatregelen genomen. Burgaz et al. (1988) vonden geen verhoging van thioethers in urine van beroepsmatig blootgestelde verpleegsters waarvan de meesten geen veiligheidsmaatregelen (handschoenen en mondmaskers) hadden genomen.

De detectiegrens van deze bepaling is hoog en de aanwezigheid van een achtergrondwaarde die sterk beïnvloed wordt door het rookgedrag maakt de thioether-test minder geschikt voor biologische monitoring van beroepsmatig blootstelling aan cytostatica.

Analytische methoden

Analyse van cytostatica (of metaboliëten) in bloed en urine als gevolg van beroepsmatige blootstelling behoort tot de stof-selectieve methoden van biologische monitoring. Op grond van de sterke reactiviteit en de vaak complexe biotransformatieprocessen die cytostatica ondergaan, zijn de te verwachten concentraties van cytostatica (of metaboliëten) in bloed en urine laag. Gevoelige detectiemethoden zijn dan ook van groot belang.

Hirst et al. (1984) toonden met hoogwaardige analytische apparatuur (gaschromatografie massaselectieve detectie = GC-MSD) cyclofosfamide aan in urine van 2 blootgestelde verpleegsters die geen beschermende maatregelen hadden genomen. In urinemonsters verzameld over een periode van 1-5 uur na blootstelling, bedroeg de gemiddelde uitscheiding $3,35 \mu\text{g}$ (range: $0,35-9,08 \mu\text{g}$). Door bij een aantal vrijwilligers cyclofosfamide op de huid te brengen en de

cyclofosfamide-excretie via de urine in de tijd te volgen, konden excretieprofielen vastgesteld worden. Werd dit vergeleken met de excretieprofielen van de beroepsmatige blootgestelde verpleegsters dan bleek dat de excretie bij de verpleegsters sneller verliep dan bij de vrijwilligers. Hieruit concluderen de onderzoekers dat de inhalatoire opname sneller verloopt dan de dermale opname. Evelo et al. (1986) vonden met GC-MSD cyclofosfamide in urine van blootgestelde verpleegsters ondanks het gebruik van beschermingsmiddelen (monddoek en handschoenen) en verticale-flow kast. De 24-uurs excretie was gemiddeld $1,6 \mu\text{g}$ (range: $0,7-2,5 \mu\text{g}$).

Ondanks soortgelijke genomen veiligheidsmaatregelen toonden Venitt et al. (1984) met behulp van atoomabsorptie spectrofotometrie (AAS), platina aan in urine van blootgestelde verpleegsters en apotheekmedewerkers (gem.: $10,2 \text{ ng/ml}$ urine, range: $0,6-23,1 \text{ ng/ml}$ urine). Vreemd genoeg werd ook bij de controlegroep platina in urine aangetoond en wel in dezelfde range namelijk rond de detectiegrens van de methode (gem.: $8,9 \text{ ng/ml}$ urine; range: $2,6-15,0 \text{ ng/ml}$ urine). Gesteld kan dus worden dat de methode niet bruikbaar is gebleken.

Biologisch effect monitoring

De laatste jaren heeft er een snelle ontwikkeling van nieuwe methoden plaatsgevonden om vroege, mogelijk reversibele, biologische effecten van mutagene en carcinogene stoffen vast te stellen.

Onder biologisch effect monitoring wordt door de werkgroep Onderzoeksmethoden Chemische Belasting (Directoraal-Generaal van de Arbeid, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid) verstaan: 'het meten en schatten van de aanwezigheid van (vroegtijdig) optredende biologische effecten, bij blootgestelde werknemers waarvan de gezondheidskundige betekenis niet relevant is en/of nog onvoldoende vaststaat, teneinde de blootstelling en/of het gezondheidsrisico te kunnen vergelijken met een geschikte norm'. Bij het onderzoek naar beroepsmatige blootstelling van ziekenhuispersoneel aan cytostatica zijn meerdere malen enkele cytogenetische methoden gebruikt die tot de biologisch effect monitoring gerekend kunnen worden zoals het meten van chromosoomafwijkingen (CA), micronucleï proliferatie (MN) en zng. sister-chromatid exchanges (SCE) in lymphocyten (chromosoomhoudende bloedcellen). Onduidelijk is of cytogenetische

effecten biologisch nadelige gevolgen hebben.

Cytogenetische effecten

Door humane lymphocyten te kweken en tijdens de deling specifieke stadia microscopisch te bekijken, is het mogelijk chromosoomafwijkingen (i) in het lichaam zichtbaar te maken.

Bij sister-chromatid exchange (ii) worden de reciproke uitwisselingen tussen de zuster-chromatiden van chromosomen aangetoond. Deze uitwisselingen zijn slechts waarneembaar wanneer beide zuster-chromatiden, door verschil in kleuring kunnen worden onderscheiden. De kleuring wordt veroorzaakt door de lymphocyten in aanwezigheid van een kleurstof te kweken. Aangenomen wordt dat voor het ontstaan van een sister-chromatid exchange een chromatide-brek noodzakelijk is. In de micronucleus-test (iii) worden lymphocyten microscopisch onderzocht op de aanwezigheid van kernresten (micronucleï). Micronucleï proliferatie wordt gezien als een direct gevolg van chromosoomschade. Een vierde techniek is het vaststellen van puntmutaties in lymphocyten (iv) als indicator voor blootstelling aan genotoxische verbindingen. Ondanks in acht genomen veiligheidsmaatregelen konden Chrysostomou et al. (1984) bij verpleegsters een verhoging vaststellen.

Tabel 4 geeft een overzicht van studies uitgevoerd onder met name verpleegkundig personeel waarbij cytogenetische parameters zijn gebruikt. Het merendeel van de studies gaf geen verhoogde cytogenetische effecten als gevolg van beroepsmatige blootstelling te zien.

Analoog aan de mutageniteitstest van urine behoren de cytogenetische testen tot de niet stof-selectieve methoden van biologisch effect monitoring, hetgeen betekent dat genoemde effecten ook veroorzaakt kunnen worden door andere factoren. Bij onderzoek van sister-chromatid exchanges maar vooral van chromosoomafwijkingen moet rekening gehouden worden met het feit dat er sprake is van een lange termijn effect en dat dientengevolge accumulatie op kan treden. Bij beroepsmatige blootstelling aan cytostatica moet hier dan ook zeker rekening mee gehouden worden aangezien bijvoorbeeld de gebrekkige veiligheidsmaatregelen omtrent het bereiden en toedienen van cytostatica uit het verleden nu nog steeds een verhoogde respons tot gevolg kunnen hebben. Bij micronu-

celi proliferatie is de leeftijd een versturende factor; micronuclei proliferatie neemt namelijk toe bij hogere leeftijd (Sorsa et al., 1988).

De bruikbaarheid van cytogenetische testen voor biologisch effect monitoring van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica is beperkt door zijn hoge variërende achtergrondwaarde. Bovendien zijn het zeer arbeidsintensieve methoden.

Immunologische effecten

Van veel cytostatica is een immuno-

den resultaat veroorzaakt worden door beroepsmatige blootstelling aan cytostatica of door andere factoren, zoals bijvoorbeeld roken. Daarnaast is het zo dat de sensitiviteit van de methoden te wensen overlaat. Zo bleek bij het onderzoek van Evelo et al. (1986) dat er geen correlatie was tussen de mutagene activiteit en de cyclofosfamide concentratie in urine. Gesteld kan worden dat er behoefte is aan methoden voor biologische monitoring van cytostatica met een lage detectiegrens en die niet gevoelig zijn voor versturende factoren.

gen is het belangrijk dat bij het vaststellen van de inwendige blootstelling gekozen wordt voor cytostatica die een belangrijk aandeel uitmaken van het totale cytostatica verbruik in de Nederlandse ziekenhuizen.

Op basis van de gemeten inwendige blootstelling kan getracht worden tot een risicoschatting te komen. Hierbij zijn ook andere gegevens vereist zoals dosis-effect relaties bij proefdieren en met cytostatica behandelde patiënten. Met behulp van de ontwikkelde bepalingsmethoden kan vervolgens ook worden nagegaan welke arbeidshygiënische maatregelen effectief zijn. Dit kan eventueel leiden tot bijstelling van de thans in gebruik zijnde voorschriften.

Tabel 4. Chromosoom afwijkingen (CA), micronuclei proliferatie (MN) en sister-chromatid exchanges (SCE) in lymfocyten van verpleegsters als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

referentie		parameter	resultaat ¹
Norppa et al.	(1980)	SCE	positief
Waksvik et al.	(1981)	CA	positief
		SCE	positief
Szigeti et al.	(1982)	SCE	negatief
Kolmodin-Hedman et al.	(1983)	SCE	negatief
Stiller et al.	(1983)	CA	negatief
		SCE	negatief
Nikula et al.	(1984)	CA	positief
		SCE	negatief
Barale et al.	(1985)	SCE	negatief
Jordan et al.	(1986)	SCE	negatief
Pohlová et al. ²	(1986)	CA	positief
		SCE	positief
Stucker et al.	(1986)	CA	negatief
		SCE	negatief
Benhamou et al.	(1988)	CA	negatief
		SCE	negatief
Sorsa et al. ³	(1988)	SCE	negatief
		CA	negatief
		MN	?

¹ Beoordeling zoals verwoord door de onderzoekers zelf.

² Uitsluitend productie- en laboratorium personeel.

³ Inclusief apotheek-, productie- en laboratorium personeel.

suppressief effect bekend. Bij beroepsmatig aan cytostatica blootgestelde verpleegsters werden geen afwijkingen gevonden (Lassila et al., 1980). Men vermoedt dat de gebruikte parameters onvoldoende sensitief zijn.

Slotsom

Voor het vaststellen van de beroepsmatige blootstelling aan cytostatica zijn verschillende methoden ontwikkeld en toegepast. Het merendeel van de studies betreft niet-selectieve methoden van biologische (effect) monitoring zoals de mutageniteitstest op urine en de analyse van chromosoomafwijkingen en sister-chromatid exchanges. Het nadeel van deze methoden is dat niet onomstotelijk vastgesteld kan worden of de gevon-

Voor biologische monitoring moet gedacht worden aan het ontwikkelen van bepalingsmethoden waarmee cytostatica (of metabolieten) in urine gemeten kunnen worden. De studies van Hirst et al. (1984) en van Evelo et al. (1986) zijn hiertoe een goede aanzet. Voor biologisch effect monitoring gaat de aandacht uit naar ontwikkeling van methoden om specifieke DNA-addukten in lymfocyten te bepalen.

Uiteindelijk kunnen de resultaten van biologische (effect) monitoring in combinatie met dierexperimenteel onderzoek leiden tot een schatting van de inwendige blootstelling (dosis) bij de beroepsmatig blootgestelde werknemers.

Om een representatief beeld te krij-

Referenties

- Anderson, R.W., Puckett, Jr. W.H., Dana, W.J., Nguyen, T.V., Theiss, J.C. and Matney, T.S.; Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* (1982) 39: 1881-1887.
- Barale, R., Sozzi, G., Toniolo, P., Borghi, O., Reali, D., Loprieno, N., Porta, G.D.; Sister-chromatid exchanges in lymphocytes and mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mut Res* (1985) 157: 235-240.
- Benhamou, S., Callais, F., Sancho-Garnier, H., Min, S., Courtois, Y.A., Festy, B.; Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *Eur J Cancer Clin Oncol* (1986) 22(12): 1489-1493.
- Benhamou, S., Pot-Deprun, J., Sancho-Garnier, H., Chouroulinkov, I.; Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Int J Cancer* (1988) 41: 350-353.
- Bos, R.P., Leenaars, A.O., Theuvs, J.L.G., Henderson, P.Th.; Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *Int Arch Occup Environ Health* (1982) 50: 359-369.
- Burgaz, S., Özdamar, Y.N., Karakaya, A.E.; A signal assay for the detection of genotoxic compounds: application on the urines of cancer patients on chemotherapy and nursing handling cytotoxic drugs. *Human Toxicol* (1988) 7: 557-560.
- Caudell, K.A., Vredevoe, D.L., Dietrich, M.F., Caudell, Th.P., Hoban, M.J., Block, J.B.; Quantification of urinary mutagens in nurses during potential antineoplastic agent exposure. A pilot study with concurrent environmental and dietary control. *Cancer Nursing* (1988) 11(1): 41-50.
- Chrysostomou, A., Seshadri, R., Morley, A.A.; Mutation frequency in nurses and pharmacists working with cytotoxic drugs. *Aust NZ J Med* (1984) 14: 831-834.
- Cloak, M.M., Connor, Th.H., Stevens, K.R., Theiss, J.C., Alt, J.M., Matney, Th.S., Anderson, R.W.; Occupational exposure of nursing personnel to antineoplastic agents. *Oncol Nurs Forum* (1985) 12(5): 33-39.
- Connor, T.H., Theiss, J.C., Anderson, R.W., Puckett, W.H., Matney, T.S.; ▶

- Re-evaluation of urine mutagenicity of pharmacy personnel exposed to antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* (1986) 43: 1236-1239.
- Evelo, C.T.A., Bos, R.P., Peters, J.G.P., Henderson, P.Th.; Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* (1986) 58: 151-155.
- Everson, R.B., Ratcliffe, J.M., Flack, P.M., Hoffman, D.M., Watanabe, A.S.; Detection of low levels of urinary mutagen excretion by chemotherapy workers which was not related to occupational drug exposures. *Cancer Res* (1985) 45: 6487-6497.
- Falck, K., Gröhn, P., Sorsa, M., Vainio, H., Heinonen, E., Holsti, L.R.; Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *The Lancet* (1979): 1250-1251.
- Falck K.; Application of the bacterial urinary mutagenicity assay in detection of exposure to genotoxic chemicals. Thesis. University of Helsinki (1982).
- Fransman, L.G., van der Put, M.Th., van Rijckevorsel, J.L.A., Bos, R.P., Evelo, C.T.A.; Verslag van het onderzoek naar de blootstelling aan parenterale (genotoxische) cytostatica bij werknemers in de gezondheidszorg. Rijks Bedrijfsgezondheids- en Bedrijfsveiligheidsdienst, 's Gravenhage.
- Friederich, U., Molko, F., Hofmann, V., Scossa, D., Hann, D., Würzler, F.E., Senn, H.J.; Limitations of the salmonella/mammalian microsome assay (AMES-test) to determine occupational exposure to cytostatic drugs. *Eur J Cancer Clin Oncol* (1986) 22(5): 567-575.
- Gibson, J.F., Gompertz, D., Hedworth-Whitty, R.B.; Mutagenicity of urine from nurses handling cytotoxic drugs. *The Lancet* (1984): 100-101.
- Hemminki, K., Kyyrönen, Lindbohm, M.-L.; 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 and Commun Health* (1985) 39: 141-147.
- Hirst, M., Tse, S., Mills, D.G., Levin, L.; Occupational exposure to cyclophosphamide. *The Lancet* (1984): 186-188.
- Hoffman, D.M.; Lack of urine mutagenicity of nurses administering pharmacy prepared doses of antineoplastic agents. *Am J IV Ther Clin Nutr* (1983) 10(8): 28-31.
- IARC; monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Suppl. 7. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (1987).
- Integraal Kankercentrum Noord/Integraal Kankercentrum Oost; Richtlijnen voor het werken met en het toepassen van cytostatica (1986).
- Jagun, O., Ryan, M., Waldron, H.A.; Urinary thioether excretion in nurses handling cytotoxic drugs. *The Lancet* (1982): 443-444.
- Jordan, D.K., Patil, S.R., Jochimsen, P.R., Lachenbruch, P.A., Corder, M.P.; Sister-chromatid exchange analysis in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Invest* (1986) 4(2): 101-107.
- Kleinberg, M.L., Quinn, M.J.; Airborne drug levels in a laminar-flow hood. *Am J Hosp Pharm* (1981) 38: 1301-1303.
- Kolmodin-Hedman, B., Hartvig, P., Sorsa, M., Falck, K.; Occupational handling of cytostatic drugs. *Arch Toxicol* (1983) 54: 25-33.
- Ladik, C.F., Stoehr, G.P., Maurer, M.A.; Precautionary measures in the preparation of antineoplastics. *Am J Hosp Pharm* (1980) 37: 1185-1186.
- Lassila, O., Toivanen, A., Nordman, E.; Immune function in nurses handling cytostatic drugs. *The Lancet* (1980): 482.
- McDiarmid, M., Egan, Th.; Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med* (1988) 30(12): 984-987.
- Nguyen, T.V., Theiss, J.C., Matney, T.S.; Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res* (1982) 42: 4792-4796.
- Nikula, E., Kiviniitty, K., Leisti, J., Taskinen, P.J.; Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health* (1984) 10: 71-74.
- Norppa, H., Sorsa, M., Vainio, H., Gröhn, P., Heinonen, E., Holsti, L., Nordman, E.; Increased sister-chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* (1980) 6: 299-301.
- Pohlová, H., Cerná, M., Rössner, P.; Chromosomal aberrations, SCE and urine mutagenicity in workers occupationally exposed to cytostatic drugs. *Mut Res* (1986) 174: 213-217.
- Poyen, D., De Méo, M.P., Botta, A., Gouvernet, J., Duménil, G.; Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis. *Int Arch Occup Environ Health* (1988) 61: 183-188.
- Pyy, L., Sorsa, M., Hakala, E.; Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals. *Am Ind Hyg Assoc J* (1988) 49(6): 314-317.
- Selevan, S.G., Lindbohm, M.-L., Hornung, R.W., Hemminki, K.; A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* (1985) 313(19): 1173-1178.
- Sorsa, M., Hemminki, K., Vainio, H.; Occupational exposure to anticancer drugs - Potential and real hazards. *Mut Res* (1985) 154: 135-149.
- Sorsa, M., Pyy, L., Salomaa, S., Nylund, L., Yager, J.W.; Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mut Res* (1988) 204: 465-479.
- Sotaniemi, E.A., Sutinen, S., Arranto, A.J., Sutinen, S., Sotaniemi, K.A., Lehtola, J., Pelkonen, R.O.; Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand* (1983) 214: 181-189.
- Staiano, N., Gallelli, J.F., Adamson, R.H., Thorgeirsson, S.S.; Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumour drugs. *The Lancet* (1981): 615-616.
- Stiller, A., Obe, G., Boll, I., Prebilla, W.; No elevation of the frequencies of chromosomal alterations as a consequence of handling cytostatic drugs. Analyses with peripheral blood and urine of hospital personnel. *Mut Res* (1983) 121: 253-259.
- Stucker, I., Hirsch, A., Doloy, T., Bastie-Sigeac, I., Hemon, D.; Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* (1986) 57: 195-205.
- Szigeti, M., Fekete, G., Szollár, J.; The effect of regular cytostatic handling on the sister-chromatid exchanges in hospital nurses. *Mut Res* (1982) 97: 227.
- Theiss, J.C.; Hospital personnel who handle anticancer drugs may face risks. *JAMA* (1982) 247(1): 11-12.
- Tuffnell, P.G., Gannon, M.T., Dong, A., De Boer, G., Erlichman, C.; Limitation of urinary mutagen assays for monitoring occupational exposure to antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm* (1986) 43: 344-348.
- Venitt, S., Crofton-Sleigh, C., Hunt, J., Speechley, V., Briggs, K.; Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs: urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption. *The Lancet* (1984): 74-77.
- Waksvik, H., Klepp, O., Brøgger, A.; Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep* (1981) 65(7-8): 607-610.
- deWerk Neal, A., Wadden, R.A., Chiou, W.L.; Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* (1983) 40: 597-601.
- Wilson, J.P., Solimando, D.A.; Antineoplastics: a safety hazard? *Am J Hosp Pharm* (1981) 38: 624.