

**Beroepsmatige blootstelling aan
cytostatica in
Nederlandse ziekenhuizen bij
medewerkers in de apotheek en in de
schoonmaak**

2018

Caesar Consult is een adviesbureau dat werkzaam is op het terrein van de arbeidshygiëne en toxicologie. Diensten van Caesar Consult zijn:

- Inventarisatie van toxische stoffen in bedrijven.
- Opstellen van programma's met frequentie en soort metingen voor bewaking van blootstelling aan toxische stoffen.
- Uitvoering van meetprogramma's.
- Statistische bewerking van meetgegevens.
- Opstellen van bedrijfsnormen.
- Beoordelen van de toxiciteit van stoffen en producten.
- Analyse van gezondheidsrisico's. Vaststellen van omvang van risico's.
- Haalbaarheidsstudies van biologische monitoring in specifieke situaties.
- Ontwikkeling van branche-specifieke toetsmethoden voor de beroepsblootstelling.
- Ontwerp van een stofarme productiewijze.
- Beoordeling van de beroepsblootstelling in het verleden in verband met beroepszieken.

Caesar Consult heeft arbeidshygiënist en geregistreerde toxicologen (NVT-EUROTOX) in dienst.

Caesar Consult is gevestigd in het Universitair Bedrijven Centrum Nijmegen, Toernooiveld 100, 6525 EC NIJMEGEN

Tel : 024-3528840
Fax : 024-3540090
E-mail : info@caesar-consult.nl
Internet : www.caesar-consult.nl

opdrachtgever: Stichting Arbeidsmarkt Ziekenhuizen (STAZ) en het Sociaal Fonds voor de Kennissector (SoFoKles)

contactpersoon: Dhr. P. Stubbs
(Adviseur gevaarlijke stoffen. Haaglanden Medisch Centrum – Den Haag)

uitvoering: Caesar Consult Nijmegen
plaats, datum: Nijmegen, 03 oktober 2018

auteur: dr. Joost G.M. van Rooij (toxicoloog/arbeidshygiënist),
dr. ir. Daan Huizer (arbeidshygiënist), ir. S. Hilhorst (arbeidshygiënist)

rapportnummer: CC-2016.035
doc.ref.: CC-2016.035-03 oktober 2018-final.doc

Samenvatting

In opdracht van Stichting Arbeidsmarkt Ziekenhuizen (STAZ) en het Sociaal Fonds voor de Kennissector (SoFoKles) is in het voorjaar van 2018 onderzoek verricht naar cytostaticablootstelling bij medewerkers van de apotheek en in de schoonmaak in Nederlandse ziekenhuizen. STAZ en SoFoKles willen weten of onder het huidige regime de gezondheidsrisico's voor deze medewerkers, en in het bijzonder voor zwangere medewerkers, in voldoende mate worden beheerst.

In 5 Nederlandse ziekenhuizen zijn in totaal 70 metingen verricht naar cytostaticablootstelling tijdens de uitvoering van de belangrijkste risicotaken van medewerkers van de apotheek en schoonmaak. Het betreft metingen van de cytostaticabesmetting op de handen, zogenaamde handenspoelmonsters. Elk van de monsters is door het IUTA laboratorium in Duisburg geanalyseerd op 8 veelvoorkomende cytostatica, waaronder de markerstof cyclofosfamide (CF).

De gemiddelde blootstelling aan cyclofosfamide (CF) op de handen van apothekersassistenten die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken, bedraagt 0,05 µg per week. Bij apothekersassistenten die de voorbereiding en eindcontrole uitvoeren is de blootstelling naar schatting 0,15 µg CF per week. Deze hogere gemiddelde blootstelling bij de voorbereiding en eindcontrole is waarschijnlijk het gevolg van het niet dragen van handschoenen (is volgens de huidige voorschriften niet verplicht bij deze werkzaamheden).

Bij schoonmaakmedewerkers is de gemiddeld blootstelling aan cytostatica op de handen naar schatting 0,02 µg CF per week. Bij een 3-tal bemeten schoonmaaktaken waaronder de schoonmaak van patiëntenkamer/behandelplaats door een zorgondersteuner en een oncologieverpleegkundige, werden géén handschoenen te dragen, terwijl dit wel verplicht is. Dit resulteerde bij alle drie in detecteerbare CF-besmettingen op de handen

Voor verpleegkundigen is eerder door onderzoekers van IRAS een toetsingswaarde afgeleid ter voorkoming van nadelige effecten op de zwangerschap als gevolg van cytostaticablootstelling. Deze tentatieve toetsingswaarde bedraagt 0,74 µg CF op de handen per week.

De gemiddelde weekblootstelling van apothekersassistenten die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken (mediane waarde: 0,05 µg CF per week) ligt ruimschoots onder de toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week. De kans op overschrijding van de toetsingswaarde bij deze apothekersassistenten bedraagt 1,4% en ligt daarmee onder het toetsingscriterium van ten hoogste 5%.

De gemiddelde weekblootstelling van apothekersassistenten die de voorbereiding en eindcontrole uitvoeren (mediane waarde: 0,15 µg CF per week) ligt ook onder de toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week. Echter door de grote spreiding is de kans op overschrijding van de toetsingswaarde bij deze groep apothekersassistenten te hoog (13%). Overigens wordt niet in ieder ziekenhuis de voorbereiding én de eindcontrole door één persoon gedaan.

De gemiddelde weekblootstelling van schoonmaakmedewerkers (mediane waarde: 0,02 µg CF per week) ligt ver onder de toetsingswaarde voor verpleegkundigen van 0,74 µg/week. De kans op overschrijding van de toetsingswaarde is bij schoonmaakmedewerkers zeer laag (0,04%).

Dit onderzoek laat zien dat de blootstelling aan cytostatica en daarmee de gezondheidsrisico's van medewerkers in de apotheek die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken en in de schoonmaak in ruim voldoende mate worden beheerst. Dit geldt niet voor de apothekersassistenten die de voorbereiding en eindcontrole uitvoeren. Geadviseerd wordt om ook bij deze werkzaamheden het gebruik van handschoenen verplicht te stellen.

Inhoudsopgave

| | |
|--|-----------|
| SAMENVATTING | 3 |
| INHOUDSOPGAVE | 5 |
| 1. INLEIDING | 6 |
| 2. DOELSTELLING EN ONDERZOEKSVRAGEN | 6 |
| 3. KWALITEITSBORGING | 7 |
| 4. UITVOERING ONDERZOEK | 7 |
| 4.1 BLOOTSTELLINGSMETINGEN NAAR CYTOSTATICA | 8 |
| 4.2 LABORATORIUMANALYSES | 9 |
| 4.3 TOETSINGSWAARDE | 10 |
| 4.4 BEREKENING WEEKBLOOTSTELLING | 11 |
| 4.5 FREQUENTIE EN DUUR VAN RISICOTAKEN | 12 |
| 4.6 VERWERKING VAN <i>NON-DETECTABLES</i> | 12 |
| 5. RESULTATEN BLOOTSTELLINGSMETINGEN CYTOSTATICA | 13 |
| 5.1 CYCLOFOSFAMIDE BESMETTING OP DE HANDEN | 13 |
| 5.2 HUIDBESMETTING MET ANDERE CYTOSTATICA | 15 |
| 6. SCHATTING WEEKBLOOTSTELLING AAN CYTOSTATICA (CYCLOFOSFAMIDE) | 15 |
| 6.1 INPUT VOOR DE BEREKENING VAN DE WEEKBLOOTSTELLING | 15 |
| 6.2 RESULTATEN BEREKENING WEEKBLOOTSTELLING | 16 |
| 7. CONCLUSIES | 18 |
| 8. REFERENTIES | 19 |
| 9. BIJLAGEN | 20 |

1. Inleiding

In 2013-2014 is een onderzoek uitgevoerd naar de blootstelling aan cytostatica bij verschillende groepen medewerkers in academische ziekenhuizen (Van Rooij en Hilhorst, 2014). Het betrof medewerkers werkzaam in de apotheek, in de verpleging en in de schoonmaak.

Uit dit onderzoek is gebleken dat door de aangescherpte regels voor het veilig werken met cytostatica in ziekenhuizen, zoals vastgelegd in de Arbocatalogus Cytostatica, de cytostaticablootstelling bij verpleegkundigen en daarmee het risico op nadelige effecten op de zwangerschap in voldoende mate wordt beheerst. De kans op normoverschrijding bleek kleiner dan 5% bij toetsing aan de grenswaarde van 0,74 µg/week.

Een valide inschatting van de risico's van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers was op basis van de verzamelde gegevens niet mogelijk.

Bij apothekersassistenten was er sprake van een relatief groot aantal *non-detectable* monsters, een grote spreiding in de monsters boven detectielimiet, en een grote spreiding in het aantal bereidingen. Tevens bleek uit het onderzoek dat niet alleen bij de bereiding zelf, maar ook in de voorbereiding en eindcontrole relevante blootstelling kan optreden.

In het geval van de schoonmaakmedewerkers waren te weinig handenspoelmonsters beschikbaar om een valide inschatting van de blootstelling en daarmee de gezondheidsrisico's te kunnen maken.

De koepelorganisaties van algemene en academische ziekenhuizen, Stichting Arbeidsmarkt Ziekenhuizen (STAZ) en het Sociaal Fonds voor de Kennissector (SoFoKles), hebben naar aanleiding van deze resultaten besloten een vervolgonderzoek naar de cytostaticablootstelling en gezondheidsrisico's van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers (of zorgondersteuners die schoonmaakwerkzaamheden verrichten) te laten uitvoeren door Caesar Consult Nijmegen.

2. Doelstelling en onderzoeksvragen

Het doel van dit onderzoek is om inzicht te verkrijgen in de gezondheidsrisico's van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers die bij hun werkzaamheden mogelijk in aanraking komen met cytostatica.

Het onderzoek beoogt antwoord te geven op de volgende vragen:

- a. Wat zijn de taken/werkhandelingen waarbij apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers mogelijk worden blootgesteld aan cytostatica?
- b. Wat is de blootstelling van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers bij de uitvoering van deze taken met mogelijk blootstelling aan cytostatica?
- c. Wat zijn de gezondheidsrisico's voor (zwangere) apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers onder het huidige regime?
- d. Moeten de huidige regels voor het veilig werken met cytostatica voor apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers worden veranderd/aangescherpt?

3. Kwaliteitsborging

Het onderzoek is uitgevoerd onder begeleiding van een onderzoeksbegeleidingscommissie. Deze commissie is bij aanvang van het onderzoek door de opdrachtgevers geformeerd. Een overzicht van de leden van de onderzoeksbegeleidingscommissie is opgenomen in bijlage I.

Het onderzoek is uitgevoerd door een onderzoeksteam dat is geformeerd door Caesar Consult Nijmegen en bestaat uit arbeidshygiënist, een analytisch chemicus en een toxicoloog (Eurotox), (zie bijlage II).

Bij de uitvoering van het onderzoek is ondersteuning verleend door arbeidshygiënist/arbocoördinatoren werkzaam bij de deelnemende ziekenhuizen. Een overzicht van de ziekenhuizen en de namen van de contactpersonen is opgenomen in bijlage III.

De analyses van de verzamelde monsters zijn uitgevoerd door IUTA-laboratorium te Duisburg. Dit laboratorium is gespecialiseerd in de analyses van cytostatica.

Eerder, in 2013, is al nagegaan of dit onderzoek WMO-plichtig is. Uit de aanvraag bij de Medisch Ethische Toetsingscommissie is gebleken dat dit niet het geval is. Bij de verwerking van de gegevens en de berekeningen zijn meerdere checks uitgevoerd door leden van het onderzoeksteam. De begeleidingscommissie heeft conceptrapportages beoordeeld en voorzien van opmerkingen en suggesties resulterend in dit definitieve rapport.

4. Uitvoering onderzoek

Dit onderzoek naar cytostaticablootstelling bij apothekersassistenten en schoonmaak-medewerkers in Nederlandse ziekenhuizen is een aanvulling op het onderzoek zoals dat in 2013-2014 is uitgevoerd.

Om een vergelijking mogelijk te maken met de bevindingen van het onderzoek uit 2013-2014 zijn de werkwijze, de bemonstering, de analyses van de monsters en de gegevensverwerking zoveel als mogelijk op dezelfde wijze uitgevoerd.

Voor een beoordeling van de actuele gezondheidsrisico's als gevolg van cytostaticablootstelling bij apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers is inzicht verkregen in:

- *de duur en frequentie van verschillende werkhandelingen met mogelijke cytostaticablootstelling.*

Bij het onderzoek uit 2013-2014 is hiervoor een vragenlijstsonderzoek uitgezet. Deze informatie is aangevuld op basis van informatie uit korte interviews met bemeten werknemers en arbeidshygiënist en/of arbocoördinatoren van de ziekenhuizen waar tevens de metingen zijn uitgevoerd.

- *blootstellingsniveaus bij (een selectie van) werkhandelingen/taken met mogelijke cytostaticablootstelling.*

Het onderzoek richt zich op 'goede-praktijk' situaties zoals beschreven in de arbocatalogus. Indien bleek dat deze 'goede-praktijken' in werkelijkheid afweken van de in de arbocatalogus vastgelegde werkwijzen, zijn de verschillen en de mogelijke invloed hiervan op de blootstelling (kwalitatief) vastgelegd.

Op basis van enerzijds de duur en frequentie van werkhandelingen en anderzijds de blootstellingsniveaus tijdens deze werkhandelingen, is de weekblootstelling aan cytostatica bij apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers, inclusief spreiding, bepaald. Door deze

blootstelling vervolgens te toetsen aan een *tentatieve grenswaarde* voor cytostaticablootstelling ter voorkoming van effecten bij zwangeren, is inzicht verkregen in de actuele gezondheidsrisico's bij zwangere apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers.

4.1 Blootstellingsmetingen naar cytostatica

Selectie van werkhandelingen

In overleg met de onderzoekbegeleidingscommissie zijn een 8-tal werkhandelingen van apothekersassistenten en schoonmakers met mogelijke cytostaticablootstelling geselecteerd. Deze worden weergegeven in tabel 4.1.

Type metingen

Bij elk van de geselecteerde werkhandelingen zijn 'handenspoelmetingen' uitgevoerd. Door middel van handenspoelmetingen wordt de actuele besmetting op de hand gemeten, dus de hoeveelheid die daadwerkelijk op de hand komt ondanks het gebruik van handschoenen. Bij een handenspoelmeting wast de medewerker de handen na afloop van de taak in 250 ml van een 10% isopropanol-water oplossing. Dit handenwaswater wordt vervolgens geanalyseerd op cytostatica. Een gedetailleerde beschrijving van de monsterneming is vastgelegd in een meetprotocol. Het gebruikte meetprotocol is opgenomen in bijlage IV-A.

Aantal metingen en verdeling over ziekenhuizen

Om een representatief beeld van de blootstelling te krijgen gedurende een werkhandeling is er, in navolging van BOHS-NVvA richtlijn voor toetsing aan grenswaarden (BOHS-NVvA, 2011), naar gestreefd om elke geselecteerde werkhandeling in totaal 9 maal te bemeten. Om inzicht te krijgen in de spreiding tussen ziekenhuizen en binnen één ziekenhuis is tevens gepoogd om de betreffende werkhandeling in meerdere ziekenhuizen te bemeten, waarvan in enkele ziekenhuizen 2 of zelfs 3 maal. In totaal zijn 70 handenspoelmonsters en 8 blanco's genomen (zie tabel 4.1).

Registratie van omstandigheden tijdens de metingen

De omstandigheden tijdens elk van de metingen zijn geregistreerd met behulp van een taakregistratieformulier. Dit omvat onder andere datum en tijdstip van de metingen, de beschrijving van de bemeten werkhandeling en het gebruik van beschermende middelen (o.a. handschoenen) tijdens de meting.

Belasting voor medewerkers en patiënten

Medewerkers van de Nederlandse ziekenhuizen die hebben deelgenomen aan de blootstellingsmetingen is gevraagd om voorafgaand aan de te bemeten werkhandeling eerst hun handen te wassen met water en zeep. Vervolgens heeft de betreffende medewerker de werkhandeling verricht op de wijze zoals hij of zij dat normaal ook doet. Na het beëindigen van de werkhandeling heeft de medewerker de handen gewassen in 250 mL 10% isopropanol-water oplossing. De belasting voor de patiënten is zeer beperkt, aangezien de metingen uitsluitend zijn verricht bij medewerkers van de ziekenhuizen.

Tabel 4.1. Cytostatica onderzoek - 2018: aantal uitgevoerde taakgebonden blootstellingsmetingen.

| <i>Werkhandelingen met mogelijke cytostaticablootstelling</i> | | <i>Handenspoel meting (aantal)</i> |
|---|--|--|
| A. Apothekersassistenten – voor toediening gereedmaken | | |
| 1. | Voor toediening gereedmaken | 12 |
| 2. | Omloop vtgm* | 5 |
| 3. | Schoonmaak veiligheidswerkbank | 9 |
| B. Apothekersassistenten – voorbereiding en eindcontrole | | |
| 4. | Vorbereiding | 10 |
| 5 | Eindcontrole | 7 |
| C. Schoonmaakmedewerkers | | |
| 6. | Schoonmaak patiëntenkamer/behandelplaats | 9 |
| 7. | Schoonmaak dagbehandeling | 3 |
| 8. | Schoonmaak apotheek | 6 |
| 9. | Schoonmaak sanitair | 9 |
| <i>Totaal aantal metingen</i> | | 70 |
| <i>Aantal blanco's</i> | | 8 |

* vtgm – voor toediening gereedmaken

4.2 Laboratoriumanalyses

Geanalyseerde cytostatica

Elk van de verzamelde monsters is geanalyseerd op een 8-tal veelvoorkomende cytostatica (zie tabel 4.2).

Laboratorium

De analyses van de handenspoelmonsters zijn, overeenkomstig met het onderzoek van 2013-2014, uitgevoerd door het laboratorium IUTA in Duisburg, Duitsland.

Beschrijving analysemethode

De monsters zijn geanalyseerd met LC-MS/MS. Een gedetailleerde beschrijving van de analyse-methode is opgenomen in bijlage V. De verzamelde monsters zijn in één batch in bevroren toestand, per koerier naar het laboratorium in Duisburg gebracht. Voor elke serie van monsters is de detectiegrens (*limit of detection* - LOD) van elk van de 8 bemeten cytostatica in de handenspoelmonsters bepaald. Een overzicht van de detectiegrenzen van elk van de acht cytostatica in de handenspoelmonsters is opgenomen in de bijlage. De gerapporteerde detectiegrenzen zijn vergelijkbaar met de detectiegrenzen van het cytostatica onderzoek uit 2013-2014.

Tabel 4.2 Geanalyseerde cytostatica in de handenspoelmonsters .

| Cytostaticum | Afkorting |
|----------------|-----------|
| Cyclofosfamide | CF |
| 5-Fluorouracil | 5-FU |
| Ifosfamide | IF |
| Gemcitabine | Gem |
| Etoposide | Eto |
| Methotrexaat | MTX |
| Paclitaxel | Pac |
| Docetaxel | Doc |

4.3 Toetsingswaarde

In 2006 is door Fransman *et al.* voor oncologieverpleegkundigen een toetsingswaarde afgeleid ter voorkoming van reprotoxische effecten als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica. Hierbij is cyclofosfamide (CF) als markerstof voor cytostaticablootstelling gebruikt. De door Fransman *et al.* afgeleide toetsingswaarde bedraagt 0,74 µg CF per week.

Het betreft de totale besmetting van CF op de handen van oncologieverpleegkundigen die gedurende één werkweek plaatsvindt als gevolg van de volgende 6 taken met mogelijke CF-blootstelling: voor toediening gereed maken van cytostatica, toedienen van cytostatica, handelingen met urine van patiënten, wassen van een patiënt, beddengoed afhalen en schoonmaak van toilet. Het betreft derhalve niet het totale pakket aan taken van oncologieverpleegkundigen met mogelijke cytostaticablootstelling.

Deze totale weekbesmetting van een oncologieverpleegkundige heeft Fransman *et al.* berekend op basis van de CF-besmetting op de handen als gevolg van de uitvoering van de betreffende taak en het aantal keer per week dat deze taak wordt uitgevoerd. In het geval dat een oncologieverpleegkundige meerdere risicotaken gedurende een werkweek uitvoert, dan zijn deze taakbesmettingen bij elkaar opgeteld om te komen tot de totale weekbesmetting.

Het kritisch gezondheidseffect waarop de toetsingswaarde is gebaseerd betreft de tijd tot zwangerschap. Bij oncologieverpleegkundigen met een CF-blootstelling hoger dan deze toetsingswaarde duurt het gemiddeld langer om zwanger te worden. Tevens zijn er aanwijzingen dat blootstelling boven de afgeleide toetsingswaarde resulteert in vroeggeboorte en een lager geboortegewicht.

Sinds de afleiding van de toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week voor verpleegkundigen door Fransman *et al.* in 2006 zijn er voor zover bekend geen wetenschappelijke publicaties verschenen op grond waarvan deze afleiding moet worden herzien. Voor apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers is een dergelijke toetsingswaarde ter voorkoming van reprotoxische effecten als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica niet beschikbaar.

In dit onderzoek wordt de totale besmetting van CF op de handen van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers die gedurende één werkweek plaatsvindt als gevolg van het uitvoeren van de geïdentificeerde risicotaken, getoetst aan de *tentatieve* toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week (zoals opgesteld voor verpleegkundigen).

4.4 Berekening weekblootstelling

Op basis van de resultaten van het vragenlijstonderzoek naar de frequentie van werkzaamheden met cytostaticablootstelling (onderzoek 2013-2014) en de resultaten van de huidbesmettingsmetingen tijdens de betreffende werkzaamheden is een inschatting gemaakt van de weekblootstelling als gevolg van de bemeeten taken van (i) apothekersassistenten die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken, (ii) apothekersassistenten die de voorbereiding en de nacontrole doen, en (iii) schoonmaakmedewerkers.

Hierbij wordt de cytostaticablootstelling uitgedrukt als de hoeveelheid CF op de handen gedurende één werkweek (μg CF/week).

De weekblootstellingen zijn als volgt berekend:

Weekblootstelling Apothekersassistenten – voor toediening gereedmaken =

$$\begin{aligned} & (\text{freq}_{\text{voor toediening gereedmaken}} * \text{CF-besmetting op handen}_{\text{voor toediening gereedmaken}}) + \\ & (\text{freq}_{\text{voor toediening gereedmaken}} * \text{CF-besmetting op handen}_{\text{omloop vtgm}}) + \\ & (\text{freq}_{\text{schoonmaak veiligheidswerkbank}} * \text{CF-besmetting op handen}_{\text{schoonmaak veiligheidswerkbank}}) \end{aligned}$$

Weekblootstelling Apothekersassistenten – voorbereiding en eindcontrole =

$$\begin{aligned} & (\text{freq}_{\text{voor toediening gereedmaken}} * \text{CF-besmetting op handen}_{\text{voorbereiding}}) + \\ & (\text{freq}_{\text{voor toediening gereedmaken}} * \text{CF-besmetting op handen}_{\text{eindcontrole}}) \end{aligned}$$

Weekblootstelling Schoonmaakmedewerkers =

$$\begin{aligned} & (\text{freq}_{\text{schoonmaak gemarkeerde ruimten}} * \text{CF-besmetting op handen}_{\text{schoonmaak gemarkeerde ruimten}}) + \\ & (\text{freq}_{\text{schoonmaak sanitair}} * \text{CF-besmetting op handen}_{\text{schoonmaak sanitair}}) \end{aligned}$$

Toelichting:

- *freq* = aantal keer per week dat de werkhandeling wordt uitgevoerd
- *CF-besmetting op handen* = is besmetting cyclofosfamide op handen vastgesteld met handenspoelmonsters.

Monte Carlo simulatie

Aan de berekening van de cytostaticablootstelling, uitgedrukt als de hoeveelheid CF op de handen gedurende één werkweek (μg CF/week), kleven onzekerheden. Het betreft met name onzekerheden in de frequentie van risicotaken en de mate van blootstelling tijdens deze werkhandelingen. Om inzicht te krijgen in deze onzekerheden zijn de berekeningen van de weekblootstelling van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers uitgevoerd met behulp van Monte Carlo Simulatie. Monte Carlo simulatie is een statistische rekenmethode waarbij de mogelijke spreiding binnen elk van de variabelen in de berekening als distributie (verdeling) wordt meegenomen in de berekening. Hiertoe wordt dezelfde berekening vele malen herhaald, telkens met een nieuwe waarde uit de vooraf bepaalde distributie voor elke variabele. Door op deze wijze de berekening vele malen uit te voeren, wordt een beter inzicht verkregen in zowel de hoogte als de mogelijke spreiding van de weekblootstelling van apothekersassistenten en schoonmakers. In dit onderzoek zijn voor elke functiegroep 10.000 mogelijke weekblootstellingen gesimuleerd met het softwarepakket ModelRisk.

4.5 Frequentie en duur van risicotaken

De frequentie en duur van risicotaken van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers zijn in het onderzoek van 2013-2014 geïnventariseerd middels een groot vragenlijstonderzoek.

Tabel 4.3 *Frequentie en duur van risicotaken van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers (bron: Van Rooij en Hilhorst, 2014).*

| Taak | aantal respondenten N | Aantal keer per week | | | | Gemiddelde duur van taak (minuten) | | | |
|--|-----------------------------|----------------------|------|-----|-----|---------------------------------------|------|-----|-----|
| | | AM | sd | min | max | AM | sd | min | max |
| Voor toediening gereed maken van cytostatica | 42 | 24 | 53,8 | 1 | 300 | 6,3 | 4,3 | 2 | 20 |
| Schoonmaken veiligheidswerkbank | 59 | 4,1 | 4 | 0 | 21 | 11,9 | 7,1 | 0 | 30 |
| Schoonmaakwerkzaamheden van sanitair van kuurpatiënten in de risicoperiode | 26 | 8,5 | 10,5 | 1 | 50 | 11,3 | 5,7 | 3 | 30 |
| Schoonmaakwerkzaamheden in gemarkeerde cytostatica ruimtes | 31 | 3,4 | 2,1 | 1 | 12 | 15,2 | 10,5 | 6 | 60 |

N= aantal respondenten; AM= rekenkundige gemiddelde; sd = standaard deviatie; min = minimum waarde; max = maximum waarde

4.6 Verwerking van *non-detectables*

Ondanks de gevoelige analysemethode lag de hoeveelheid CF, maar ook andere gemeten cytostatica, in veel van de verzamelde monsters onder de detectiegrens. Men spreekt in dit verband van '*non-detectables*'. In de overzichten van de meetresultaten zoals opgenomen in bijlage V, zijn deze aangegeven met het *kleiner dan teken* (" $<$ "). Om deze zogenaamde *non-detectables* bij de berekening van de blootstelling aan CF tijdens een bepaalde taak bij apothekersassistenten en schoonmakers op een goede manier te verwerken, bestaan verschillende benaderingen.

Vaak worden meetwaarden die onder de bepalingsgrens liggen, in het Engels spreekt men van *Limit of Detection* (LOD) of correcter de *Limit of Quantification* (LOQ), vervangen door een waarde die gelijk is aan $LOQ/2$ of $LOQ/\sqrt{2}$. Deze aanpak wordt bekritiseerd in de literatuur vanwege de *bias* die ontstaat in de schatting van zowel het gemiddelde als de spreiding binnen een meetreeks.

In dit onderzoek wordt daarom een *non-detectable* meetresultaat geschat op basis van de spreiding van de meetwaarden in het meetbare concentratiegebied uitgaande van een lognormale verdeling. De spreiding zoals aangetroffen in de metingen in het meetbare concentratiegebied wordt geëxtrapoleerd naar de waarnemingen in het niet-meetbare gebied. Voor het schatten van meetwaarden in het niet-meetbare gebied ($< LOQ$) is gebruik gemaakt van de *NDexpo-tool*. Deze tool is ontwikkeld door de Universiteit van Montreal. Deze tool volgt de methode zoals voorgesteld door D. Helsel in zijn monograph (Helsel, 2012).

Elk *non-detectable* meetresultaat wordt met behulp van deze tool vervangen door een voorspelde waarde. Om volgens deze methode een *non-detectable* meetwaarde in een meetreeks te

voorspellen moet de meetreeks minimaal 3 detecteerbare meetwaarden bevatten. Op basis van de gemeten en voorspelde waarden in een meetreeks kunnen vervolgens de gangbare statistische kengetallen voor een meetreeks worden berekend, zoals het rekenkundige gemiddelde (AM), de standaard deviatie (sd), het geometrisch gemiddelde (GM) en de geometrische standaard deviatie (gsd). De statistische kengetallen zoals gepresenteerd in dit onderzoek zijn berekend met IHSTAT+ v.229, dec 2011. Deze tool is ontwikkeld door de American Industrial Hygiene Association (AIHA). De gevolgde methodiek wordt geïllustreerd in bijlage IV-G: Voorbeeld verwerking van *non-detectable* meetresultaten.

In dit onderzoek is een aantal taken bemeten waarbij het aantal detecteerbare meetwaarden in de meetreeks zelfs kleiner was dan 3. Vervanging van de *non-detectable* meetresultaten door een voorspelde waarde met behulp van de *NDexpo tool* is dan niet mogelijk.

Bij de taken met slechts 1 of 2 meetbare waarden in de reeks worden de statistische kentallen geschat op basis van (a) de maximale meetwaarde in de betreffende meetreeks en (b) de geometrisch standaarddeviatie zoals aangetroffen in de metingen van de andere taken binnen de betreffende functiegroep. De maximale meetwaarde in de meetreeks van 7 tot 10 metingen met slechts 1 of 2 detecteerbare meetwaarden wordt beschouwd als het 90-percentiel.

Bij de taken waarbij alle meetwaarden onder de detectiegrens liggen, worden de statistische kentallen geschat op basis van (a) de detectiegrens en (b) de geometrisch standaarddeviatie zoals aangetroffen in de metingen van de andere taak of taken binnen de betreffende functiegroep. De detectiegrens in de meetreeks van 8 tot 10 metingen met alle metingen onder de detectiegrens, wordt beschouwd als het 95-percentiel. Bij een meetreeks van 5 tot 7 metingen met alle metingen onder de detectiegrens, wordt de detectiegrens beschouwd als het 90-percentiel.

5. Resultaten blootstellingsmetingen cytostatica

Elk van de verzamelde monsters is op 8 cytostatica geanalyseerd. De resultaten van de volledige analyses zijn opgenomen in bijlage IV. In dit hoofdstuk worden de resultaten gepresenteerd van de gemeten CF-besmetting bij de verschillende risicotaken (§ 5.1). In § 5.2 worden de resultaten van de andere 7 cytostatica kort gepresenteerd.

5.1 Cyclofosfamide besmetting op de handen

De statistische kentallen van de metingen van de CF-besmetting op de handen staan in tabel 5.1. De resultaten van de afzonderlijke CF-metingen zijn opgenomen in bijlage IV.

Bij de risicotaak 'schoonmaak sanitair' en 'omloop vtgm' lagen alle meetwaarden onder de detectiegrens ($< 0,0025 \mu\text{g}/\text{taak}$). Voor deze taak zijn de statistische kentallen geschat op basis van (a) de detectiegrens ($0,0025 \mu\text{g}/\text{taak}$) en (b) de geometrisch standaarddeviatie zoals aangetroffen in de metingen van de andere taken binnen de betreffende functiegroep. De detectiegrens in de meetreeks van 'schoonmaak sanitair' wordt beschouwd als het 95-percentiel (8 tot 10 metingen). Bij de meetreeks van 'omloop vtgm' wordt de detectiegrens beschouwd als het 90-percentiel (5 tot 7 metingen).

De Arbocatalogus Cytostatica schrijft voor dat apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers handschoenen dienen te dragen bij risicotaken. Dit geldt voor alle bemonsterde taken, behalve de

taken 'voorbereiding' en 'eindcontrole' van apothekersassistenten. Bij deze taken is het gebruik van handschoenen niet voorgeschreven/verplicht.

Bij de in totaal 17 handenspoelmetingen die zijn uitgevoerd tijdens de taken 'voorbereiding' en 'eindcontrole' droegen de bemeten apothekersassistenten 9 keer geen handschoenen (zie ook bijlage IV-B en IV-F). Bij deze taken is 5 keer een detecteerbare hoeveelheid CF aangetroffen op de handen. In 4 van de 5 keer betrof het een apothekersassistente die geen handschoenen droeg.

Bij de overige metingen die in het kader van dit onderzoek zijn uitgevoerd werden door de apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers over het algemeen, conform de voorschriften, handschoenen gedragen. Echter bij een 3-tal bemeten schoonmaaktaken waaronder de schoonmaak van patiëntenkamer/behandelplaats door een zorgondersteuner en een oncologieverpleegkundige, werden géén handschoenen gedragen. Dit resulteerde bij alle drie in detecteerbare CF-besmettingen op de handen (zie bijlage IV-C).

Tabel 5.1 Gemeten Cyclofosfamide (CF) besmetting op de handen bij risicowerkhandelingen van apothekersassistenten en schoonmaakmedewerkers ($\mu\text{g CF/taak}$).

| Werkhandelingen met mogelijke cytostaticablootstelling | HANDENSPOELMETINGEN ($\mu\text{g CF/taak}$) | | | | | | | |
|--|---|----------|-----------|-----------|-----------|--------|---------|---------|
| | N | N (n.d.) | AM | sd | GM | gsd | min | max |
| A. Apothekersassistenten – voor toediening gereed maken | | | | | | | | |
| Voor toediening gereedmaken | 12 | 9 | 0,00304 | 0,0046 | 0,00111 | 4,7 | <0,0025 | 0,016 |
| Omloop vtgm | 5 | 5 | (0,0015) | (0,0023) | (0,00019) | (7,6) | <0,0025 | <0,0025 |
| Schoonmaak veiligheidswerkbank | 9 | 6 | 0,00340 | 0,0060 | 0,00075 | 7,6 | <0,0025 | 0,018 |
| B. Apothekersassistenten – voorbereiding en eindcontrole | | | | | | | | |
| Vorbereiding | 10 | 7 | 0,00412 | 0,0096 | 0,00032 | 15,3 | <0,0025 | 0,031 |
| Eindcontrole | 7 | 5 | (0,0172) | (0,012) | (0,00042) | (15,3) | <0,0025 | 0,014 |
| C. Schoonmaakmedewerkers | | | | | | | | |
| Schoonmaak patiëntenkamer/ behandelplaats | 9 | 7 | 0,00828 | 0,0233 | 0,00041 | 18,2 | <0,0025 | 0,098 |
| Schoonmaak dagbehandeling | 3 | 2 | | | | | | |
| Schoonmaak apotheek | 6 | 4 | | | | | | |
| Schoonmaak sanitair | 9 | 9 | (0,00142) | (0,00065) | (0,00002) | (18,2) | <0,0025 | <0,0025 |

N= aantal monsters; N (n.d.) = aantal *non-detectables*; AM= rekenkundige gemiddelde; sd = standaard deviatie; GM = geometrisch gemiddelde; gsd = geometrische standaard deviatie; min = minimale meetwaarde; max = maximale meetwaarde. vtgm = voor toediening gereedmaken

5.2 Huidbesmetting met andere cytostatica

In tabel 5.2 staat een overzicht van het aantal handenspoelmonsters met daarin een cytostaticaconcentratie die boven de detectiegrens ligt. Uit dit overzicht blijkt dat CF in ca 25% van de monsters is aangetroffen. De andere 7 onderzochte cytostatica zijn aanzienlijk minder vaak aangetroffen: in minder dan 5% van het aantal handenspoelmonsters.

De analyseresultaten van CF en de andere 7 cytostatica in de handenspoelmonsters zijn opgenomen in bijlage IV.

Tabel 5.2 Aantal handenspoelmonsters van risicotaken met een cytostaticum-concentratie boven de detectiegrens

| Cytostaticum | Aantal monsters met cytostaticum concentratie boven de detectiegrens (%) |
|----------------|--|
| Cyclofosfamide | 16 (23%) |
| 5-Fluorouracil | 1 (1,4%) |
| Ifosfamide | 3 (4,3%) |
| Gemcitabine | 3 (4,3%) |
| Etoposide | 1 (1,4%) |
| Methotrexaat | 0 (0%) |
| Paclitaxel | 1 (1,4%) |
| Docetaxel | 0 (0%) |

6. Schatting weekblootstelling aan cytostatica (cyclofosfamide)

6.1 Input voor de berekening van de weekblootstelling

De weekblootstelling wordt berekend volgens de formules zoals gepresenteerd in § 4.4. Om de berekening uit te kunnen voeren is informatie nodig over de CF-besmettingen op de handen per risicotaak en de frequentie van elk van de risicotaken.

De informatie die gebruikt is voor de berekening van de weekblootstelling is samengevat in *tabel 6.1. Gemeten CF-besmettingen op de handen per risicotaak* (zie ook tabel 5.1) en *tabel 6.2 Frequentie van risicotaken* (zie ook tabel 4.3; n.b.: deze informatie is afkomstig uit het vragenlijstonderzoek van 2013-2014).

Tabel 6.1 Gemeten cyclofosfamide besmetting op de handen per risicotaak ($\mu\text{g CF/taak}$)

| Risicotaak | Gemeten besmetting op de handen ($\mu\text{g CF/taak}$) | |
|---|---|----------|
| | AM | sd |
| A. Apothekersassistenten -voor toediening gereedmaken | | |
| Voor toediening gereedmaken | 0,00304 | 0,0046 |
| Omloop vtgm* | (0,0015) | (0,0023) |
| Schoonmaak veiligheidsworkbank | 0,00340 | 0,0060 |

| B. Apothekersassistenten – voorbereiding en eindcontrole | | |
|--|-----------|-----------|
| Vorbereiding | 0,00412 | 0,0096 |
| Eindcontrole | (0,0172) | (0,012) |
| C. Schoonmaakmedewerkers | | |
| Schoonmaak gemarkeerde ruimten | 0,00828 | 0,0233 |
| Schoonmaak sanitair | (0,00142) | (0,00065) |

* vtgm = voor toediening gereedmaken

Tabel 6.2

Frequentie van risicotaken.

| RisicotaaK | Frequentie taak (keer per week) | |
|--|---------------------------------|------|
| | AM | sd |
| A. Apothekersassistenten – voor toediening gereedmaken | | |
| Voor toediening gereedmaken | 24,0 | 53,8 |
| Omloop vtgm | | |
| Schoonmaak veiligheidswerkbank | 4,1 | 4,0 |
| B. Apothekersassistenten – voorbereiding en eindcontrole | | |
| Vorbereiding | 24,0 | 53,8 |
| Eindcontrole | | |
| C. Schoonmaakmedewerkers | | |
| Schoonmaak gemarkeerde ruimten | 3,4 | 2,1 |
| Schoonmaak sanitair | 8,5 | 10,5 |

* vtgm = voor toediening gereedmaken

6.2 Resultaten berekening weekblootstelling

Met de formules zoals gepresenteerd in § 4.4 en uitgaande van een lognormale verdeling van zowel de CF-besmetting op de handen als de taakfrequentie is de weekblootstelling berekend met behulp van Monte Carlo simulatie. Hierbij zijn voor elke functiegroep 10.000 mogelijke weekblootstellingen gesimuleerd met het softwarepakket ModelRisk. De resultaten van de schatting van de weekblootstelling CF op de handen zijn opgenomen in tabel 6.3.

De gemiddelde weekblootstelling van apothekersassistenten die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken bedraagt 0,05 µg CF per week (mediane waarde) en ligt ruimschoots onder de toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week. De kans op overschrijding van de toetsingswaarde bij deze apothekersassistenten bedraagt 1,4% en ligt daarmee onder het toetsingscriterium van ten hoogste 5%.

De gemiddelde weekblootstelling van apothekersassistenten die de voorbereiding en eindcontrole uitvoeren bedraagt 0,15 µg CF per week (mediane waarde) en ligt ook ruim onder de toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week. Echter door de grote spreiding is de kans op overschrijding van de toetsingswaarde bij deze groep apothekersassistenten te hoog (13%). Hierbij wordt opgemerkt dat niet in ieder ziekenhuis de voorbereiding én de eindcontrole door één persoon wordt gedaan.

De gemiddelde weekblootstelling van schoonmaakmedewerkers is 0,02 µg CF per week (mediane waarde) en ligt ver onder de toetsingswaarde voor verpleegkundigen van 0,74 µg/week. De kans op overschrijding van de toetsingswaarde is bij schoonmaakmedewerkers zeer laag (0,04%).

Tabel 6.3 Schatting weekblootstelling CF op handen per functie in µg/week.

| Functie | Geschatte weekblootstelling Cyclofosfamide op handen (µg CF/week) | | | |
|---|---|---------------|---------------|---|
| | Mediane waarde (50-percentiel) | 10-percentiel | 90-percentiel | Overschrijdingskans van de tentatieve toetsingswaarde 0,74 µg CF per week |
| Apothekersassistenten – voor toediening gereedmaken | 0,053 | 0,013 | 0,261 | 1,4% |
| Apothekersassistenten – voorbereiding en eindcontrole | 0,155 | 0,032 | 0,965 | 13,0% |
| Schoonmaakmedewerkers | 0,020 | 0,006 | 0,081 | 0,04% |

7. Conclusies

De gemiddelde blootstelling aan cyclofosfamide (CF) op de handen van apothekersassistenten die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken, bedraagt 0,05 µg per week. Bij apothekersassistenten die de voorbereiding en eindcontrole uitvoeren is de blootstelling naar schatting 0,15 µg CF per week. Deze hogere gemiddelde blootstelling bij de voorbereiding en eindcontrole is waarschijnlijk het gevolg van het niet dragen van handschoenen (is volgens de huidige voorschriften niet verplicht bij deze werkzaamheden).

Bij schoonmaakmedewerkers is de gemiddeld blootstelling aan cytostatica op de handen naar schatting 0,02 µg CF per week. Bij een 3-tal bemeten schoonmaaktaken waaronder de schoonmaak van patiëntenkamer/behandelplaats door een zorgondersteuner en een oncologieverpleegkundige, werden géén handschoenen te dragen, terwijl dit wel verplicht is. Dit resulteerde bij alle drie in detecteerbare CF-besmettingen op de handen.

Voor verpleegkundigen is eerder door onderzoekers van IRAS een toetsingswaarde afgeleid ter voorkoming van nadelige effecten op de zwangerschap als gevolg van cytostaticablootstelling. Deze tentatieve toetsingswaarde bedraagt 0,74 µg CF op de handen per week.

De gemiddelde weekblootstelling van apothekersassistenten die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken (mediane waarde: 0,05 µg CF per week) ligt ruimschoots onder de toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week. De kans op overschrijding van de toetsingswaarde bij deze apothekersassistenten bedraagt 1,4% en ligt daarmee onder het toetsingscriterium van ten hoogste 5%.

De gemiddelde weekblootstelling van apothekersassistenten die de voorbereiding en eindcontrole uitvoeren (mediane waarde: 0,15 µg CF per week) ligt ook onder de toetsingswaarde van 0,74 µg CF per week. Echter door de grote spreiding is de kans op overschrijding van de toetsingswaarde bij deze groep apothekersassistenten te hoog (13%). Overigens wordt niet in ieder ziekenhuis de voorbereiding én de eindcontrole door één persoon gedaan.

De gemiddelde weekblootstelling van schoonmaakmedewerkers (mediane waarde: 0,02 µg CF per week) ligt ver onder de toetsingswaarde voor verpleegkundigen van 0,74 µg/week. De kans op overschrijding van de toetsingswaarde is bij schoonmaakmedewerkers zeer laag (0,04%).

Dit onderzoek laat zien dat de blootstelling aan cytostatica en daarmee de gezondheidsrisico's van medewerkers in de apotheek die betrokken zijn bij het voor toediening gereedmaken en in de schoonmaak in ruim voldoende mate worden beheerst. Dit geldt niet voor de apothekersassistenten die de voorbereiding en eindcontrole uitvoeren. Geadviseerd wordt om ook bij deze werkzaamheden het gebruik van handschoenen verplicht te stellen.

8. Referenties

BOHS-NVvA.

Testing compliance with Occupational Exposure Limits for Airborne Substances. Rapport, 2011.

Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H.

Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health*, 78(5):403-412, 2005

Fransman W, Huizer D, Tuerk J, Kromhout H

Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility, *Int Arch Occup Environ Health* 80(5):396-403, 2007

Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, De Kort W, Kromhout H., Heederik D.

Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology*; 18(1): 112-9, 2007

Helsel RD.

Statistics for Censored Environmental Data Using Minitab and R. CourseSmart, Wiley, 2012

Meijster T, Fransman W, van Hemmen JJ, Kromhout H, Heederik D, Tielemans E. A probabilistic assessment of the impact of interventions on the exposure to antineoplastic agents of oncology nurses. *Occup Environ Med*; 63:530-537, 2006

Tuerk J, Kiffmeyer TK, Hadtstein C, Heinemann A, Hahn M, Stuetzer H, Kuss H-M, Eickmann U.

Development and validation of an LC-MS/MS procedure for environmental monitoring of eight cytostatic drugs in pharmacies, *Int J Environ Anal Chem*, 91 (12): 1178-1190, 2011

Van Rooij JGM en Hilhorst S.

Beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in Nederlandse Universitair Medische Centra. Rapport CC-2012.030. Caesar Consult Nijmegen, april 2014

9. Bijlagen

- I **Begeleidingscommissie**
- II **Onderzoeksteam**
- III **Deelnemende ziekenhuizen en contactpersonen**
- IV **Blootstellingsonderzoek**
 - A. **Meetprotocollen**
 - B. Resultaten taakmetingen - Apothekersassistenten
 - C. Resultaten taakmetingen - Schoonmaakmedewerkers
 - D. Resultaten blanco's
 - E. Handschoenen
 - F. Resultaten cyclofosfamide (CF) metingen per taak
 - G. Voorbeeld verwerking van *non-detectable* meetresultaten
- V **Laboratoriumanalyse**
 - A. Analysemethode
 - B. Rapportagegrenzen van geanalyseerde cytostatica

I. Begeleidingscommissie

| <i>Naam</i> | <i>Werkgever - Afdeling</i> | <i>Functie</i> |
|--------------------------|-----------------------------|--|
| Dhr. P. Stubbs | Haaglanden Medisch Centrum | Adviseur gevaarlijke stoffen (Voorzitter) |
| Dhr. O. Breukels | Meander MC | Ziekenhuisapotheker |
| Mevr. B. Zegers-Lakeman | Radboudumc | Operationeel manager - Schoonmaak |
| Dhr. S. de Poot | Amsterdam UMC | Arbeidshygiënist |
| Dhr. J. Luijten | Isala | Arbeidshygiënist/ Veiligheidskundige |
| Mevr. M.B.M van Beusekom | Meander MC | Adviseur Arbo |

II. Onderzoeksteam

| <i>Naam</i> | <i>Organisatie</i> | <i>Bijdrage aan onderzoek</i> | <i>Kennisgebied</i> |
|----------------------|---|---|--------------------------------|
| Ir. S.K.M. Hilhorst | Caesar Consult Nijmegen/ Arboprofiel | Organisatie en uitvoering metingen, | Arbeidshygiëne |
| Dr.ir. D. Huizer | Caesar Consult Nijmegen | Opzet meetplan en Monte Carlo simulaties | Arbeidshygiëne |
| Dr. J. Türk | Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA), Duisburg, D. | Cytostatica analyses | Analytische chemie |
| Dr. J.G.M. van Rooij | Caesar Consult Nijmegen | Coördinatie onderzoek, opzet onderzoek, rapportage | Toxicologie/ arbeidshygiëne |

III. Deelnemende ziekenhuizen en contactpersonen

| <i>Ziekenhuis</i> | <i>Plaats</i> | <i>Contactpersoon blootstellingsmetingen</i> |
|--|---------------|--|
| Antonie van Leeuwenhoekziekenhuis (AVL) | Amsterdam | Dhr. F. Veldkamp |
| Sophia Kinderziekenhuis | Rotterdam | Mevr. Z. Kolder |
| Erasmus MC | | |
| Ziekenhuis Gelderse Vallei (ZGV) | Ede | Mevr. S. Hilhorst |
| Haaglanden Medisch Centrum - locatie Antoniusshove | Leidschendam | Dhr. R. de Groot |
| Meander Medisch Centrum | Amersfoort | Mevr. M. van Dijk |

IV. Blootstellingsonderzoek

- A. **Meetprotocollen**
- B. Resultaten taakmetingen - Apothekersassistenten
- C. Resultaten taakmetingen - Schoonmaakmedewerkers
- D. Resultaten blanco's
- E. Handschoenen
- F. Resultaten cyclofosfamide (CF) metingen per taak
- G. **Voorbeeld verwerking van *non-detectable* meetresultaten**

A. Meetprotocollen

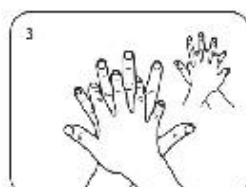
1.2 Meetprotocol handenwasmonster

Benodigdheden

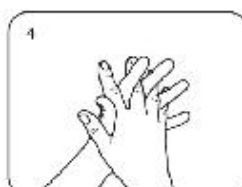
- Potje met 250 ml 10% IPA-oplossing
- Plastic zak
- Greiner tube 50 ml
- Stopwatch

Werkwijze

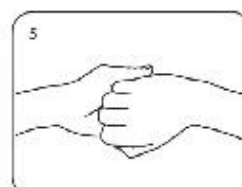
1. Breng 250 ml 10% IPA-oplossing over in de plastic zak
2. Houd de plastic zak open.
3. Laat de persoon zijn/haar handen wassen in de plastic zak volgens de volgende procedure
 - 30 seconden wassen (figuur 2 tot 7) vervolgens 10 seconden drogen boven de plastic zak



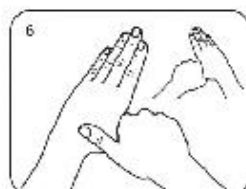
right palm over left dorsum with interlaced fingers and vice versa



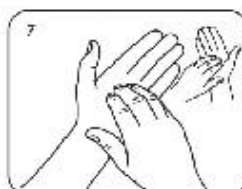
palm to palm with fingers interlaced



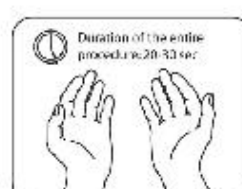
backs of fingers to opposing palms with fingers interlocked



rotational rubbing of left thumb clasped in right palm and vice versa



rotational rubbing, backwards and forwards with clasped fingers of right hand in left palm and vice versa



- 10 seconden uitrekken/drogen boven de plastic zak !!!

4. Hang de zak in de maatbeker

5. Giet 50 ml in een 50 ml Greiner Tube
6. Schrijf de SAMPLE CODE HANDWASH op de 50 ml Greiner tube en de deksel
7. Vermeld SAMPLE CODE HANDWASH op het bijbehorende taakregistratieformulier
8. Verzamel 1 blanco-handenspoelmonster per ziekenhuis. Breng 250 ml 10% IPA oplossing over in plastic zak. Wacht 40 seconden en giet 50 ml over in Greiner Tube. Sluit Greiner Tube af en schrijf SAMPLE CODE op tube en de deksel (n.b.: codeer zodanig dat laboratorium niet kan achterhalen dat het een blanco monster is). Noteer de SAMPLE CODE op het meetformulier voor de blanco metingen (meetformulier 4.1).

B. Resultaten taakmetingen - Apothekersassistenten (in $\mu\text{g/L}$)

[vertrouwelijke gegevens]

C. Resultaten taakmetingen – Schoonmaakmedewerkers (in $\mu\text{g}/\text{L}$)

[vertrouwelijke gegevens]

D. Resultaten blanco's (in $\mu\text{g/L}$)

[vertrouwelijke gegevens]

E. Handschoenen

[vertrouwelijke gegevens]

F. Resultaten cyclofosfamide (CF) metingen per taak ($\mu\text{g}/\text{taak}$)

Cyclofosfamide besmetting op handen van apothekersassistenten – Voor toediening gereedmaken.

[vertrouwelijke gegevens]

Cyclofosfamide besmetting op handen van apothekersassistenten – Schoonmaak veiligheidswerkbank.

[vertrouwelijke gegevens]

Cyclofosfamide besmetting op handen van apothekersassistenten – Omloop vtgm.

[vertrouwelijke gegevens]

Cyclofosfamide besmetting op handen van apothekersassistenten – Voorbereiding.

[vertrouwelijke gegevens]

Cyclofosfamide besmetting op handen van apothekersassistenten – Eindcontrole ('Nabereiding: controle').

[vertrouwelijke gegevens]

Cyclofosfamide besmetting op handen van schoonmaakmedewerker– Schoonmaken gemarkeerde ruimten

[vertrouwelijke gegevens]

Cyclofosfamide besmetting op handen van schoonmaakmedewerker– Schoonmaken sanitair

[vertrouwelijke gegevens]

G. Voorbeeld verwerking van *non-detectable* meetresultaten

Tabel. Methodiek voor verwerking van *non-detectable* meetresultaten - Voorbeeld

| Cyclofosfamide besmetting op handen bij Toediening cytostatica (µg/taak) | | | |
|--|---|----------------------|---|
| Meetwaarden | Schatting <i>non-detectable</i> meetwaarden | | |
| | Methode 1: LOD/2 | Methode 2: LOD/√2 | Methode 3: NDexpo (dit onderzoek) |
| 0.0017 | 0.0017 | 0.0017 | 0.0017 |
| < 0.0025 | 0.0013 | 0.0018 | 0.0001 |
| 0.0014 | 0.0014 | 0.0014 | 0.0014 |
| 0.0108 | 0.0108 | 0.0108 | 0.0108 |
| < 0.0013 | 0.0007 | 0.0009 | 0.00005 |
| < 0.005 | 0.0025 | 0.0035 | 0.0013 |
| < 0.0025 | 0.0013 | 0.0018 | 0.0004 |
| < 0.0013 | 0.0007 | 0.0009 | 0.0002 |
| 0.019 | 0.0190 | 0.0190 | 0.0190 |
| < 0.0013 | 0.0007 | 0.0009 | 0.0003 |
| Statistische kentallen | | | |
| AM | 0.0040 | 0.0043 | 0.0035 |
| sd | 0.0061 | 0.0060 | 0.0063 |
| GM | 0.0019 | 0.0023 | 0.0008 |
| gsd | 3.1 | 2,9 | 6.7 |
| min | 0.0007 | 0.0009 | 0.00005 |
| max | 0.019 | 0.019 | 0.019 |
| AM = rekenkundig gemiddelde. sd = standaard deviatie. GM = geometrische gemiddelde. gsd = geometrische standaard deviatie. min = laagste waarde. max = hoogste waarde | | | |

Vergelijkingen voor de berekening van beschrijvende statistische parameters

| Vergelijking | Doel |
|---|---|
| $GM = \frac{AM}{\exp\left(\frac{(\ln(GSD))^2}{2}\right)}$ | Schatten van GM op basis van AM en GSD |
| $GSD = \exp\sqrt{2 \times \ln\left(\frac{AM}{GM}\right)}$ | Schatten van GSD op basis van AM en GM |
| $GSD = \exp\left(\frac{(\ln(b) - \ln(\alpha))}{W_{\text{median}}}\right)$ | Schatten van GSD op basis van minimum (α) en maximum (b) meetwaarden uit een meetreeks |
| $p95 = GM \times GSD^{1,645}$ | Schatten van de 95 th percentiel op basis van GM en GSD |
| $p90 = GM \times GSD^{1,28}$ | Schatten van de 90 th percentiel op basis van GM en GSD |

V. Laboratoriumanalyse

A. Analysemethode

Analysis of the samples was based on the previously published methods (Fransman et al. 2007 and Tuerk et al. 2011) using a new tandem mass spectrometer.

The hand wash samples arrived in 10% Isopropyl alcohol. They were measured directly after filtering through a 0.45 µm regenerated cellulose acetate syringe filter to remove particulate residues.

The LC-MS/MS analysis of gemcitabine, methotrexate, ifosfamide, cyclophosphamide and etoposide was carried out on an Agilent 1260 system (Agilent, Waldbronn, Germany) connected to a QTRAP™ 6500 mass spectrometer (AB SCIEX, Darmstadt, Germany) using electrospray ionisation. The chromatographic separation was performed on a 50 x 2.1 mm; 2.6 µm ChromaNik Sunshell RP AQUA (di2Chrom, Haltern am See, Germany) at 40 °C and a flow rate of 0.7 mL/min. For the gradient elution 0.1 % formic acid in water (v/v, phase A) and 0.1 % formic acid in acetonitrile (v/v, phase B) were used as mobile phases. The injection volume was set to 50 µL. The compounds were detected by multiple reaction monitoring (MRM) in positive mode.

The LC-MS/MS analysis of 5-fluorouracil was carried out on an Agilent 1100 system (Agilent, Waldbronn, Germany) coupled to a QTRAP™ 6500+ mass spectrometer (AB Sciex, Darmstadt, Germany) using atmospheric pressure chemical ionisation. The chromatographic separation was performed on a 10 x 2.1 mm; 5 µm Hypercarb (Thermo Fisher Scientific, Oberhausen, Germany) at 40 °C and a flow rate of 0.5 mL/min. For the gradient elution 0.1 % formic acid in water (v/v, phase A) and 0.1 % formic acid in acetonitrile (v/v, phase B) were used as mobile phases. The injection volume was set to 50 µL. The compound was detected by multiple reaction monitoring (MRM) in negative mode.

The quantification of the hand wash samples was done by an external matrix calibration. Limits of quantification were defined as the lowest level of the weighted (1/x) regression.

Following publications provide further information:

Fransman W, Huizer D, Tuerk J, Kromhout H (2007)

Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility, *Int Arch Occup Environ Health* **80**(5):396-403.

Tuerk J, Kiffmeyer TK, Hadtstein C, Heinemann A, Hahn M, Stuetzer H, Kuss H-M, Eickmann U (2011)

Development and validation of an LC-MS/MS procedure for environmental monitoring of eight cytostatic drugs in pharmacies, *Int J Environ Anal Chem*, **91** (12): 1178-1190.

B. Rapportagegrenzen van geanalyseerde cytostatica (LOD)

LOD van cytostatica in handenspoelmonster in µg/L

| Serie | 5-FU | Gem | MTX | IF | CF | Eto | Doc | Pac |
|-----------------|------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 001-serie | 0,1 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| 100-serie | 0,1 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| 300-serie | 0,1 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| 400-serie | 0,1 | 0,01 | 0,025 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| 500-serie | 0,1 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| 800-serie | 0,1 | 0,025 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| 1000-serie | 0,1 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| 1100-serie | 0,1 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| Maximaal | <i>0,1</i> | <i>0,025</i> | <i>0,025</i> | <i>0,01</i> | <i>0,01</i> | <i>0,025</i> | <i>0,025</i> | <i>0,025</i> |

LOD van cytostatica in handenspoelmonster van 250 ml (µg/monster)

| Serie | 5-FU | Gem | MTX | IF | CF | Eto | Doc | Pac |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 001-serie | 0,0250 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| 100-serie | 0,0250 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| 300-serie | 0,0250 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| 400-serie | 0,0250 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| 500-serie | 0,0250 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| 800-serie | 0,0250 | 0,0063 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| 1000-serie | 0,0250 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| 1100-serie | 0,0250 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0025 | 0,0063 | 0,0063 | 0,0063 |
| Maximaal | <i>0,0250</i> | <i>0,0063</i> | <i>0,0063</i> | <i>0,0025</i> | <i>0,0025</i> | <i>0,0063</i> | <i>0,0063</i> | <i>0,0063</i> |