

Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. IUTA

Biomonitoring der beruflichen Zytostatikabelastung: Methoden – Anwendungen – Ergebnisse

Thekla Katharina Kiffmeyer, Jochen Türk

T. K. Kiffmeyer, J. Türk: Biomonitoring der beruflichen Zytostatikabelastung: Methoden – Anwendungen – Ergebnisse. Zbl Arbeitsmed 62 (2012) 148–150

Schlüsselwörter: Cyclophosphamid – Arbeitsplatzbelastung – Biomonitoring – Urin – Zytostatika

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Beschäftigten im Gesundheitsbereich aber auch in Produktions-, Abfüll- und Transportbetrieben hat Umgang mit hochwirksamen Arzneimitteln, die eine potentielle Gefährdung darstellen. Für die Bewertung der beruflichen Exposition von Personen durch Zytostatika existieren bislang keine standardisierten, validierten Verfahren zum Biomonitoring. Im Rahmen der Studie wurde eine Biomonitoringkonzept für die Leitsubstanz Cyclophosphamid in Urin entwickelt, validiert und erprobt, das als Routineverfahren im Arbeitsschutz einsetzbar ist.

Biomonitoring of the occupational exposure against antineoplastic drugs: methods – applications – results

T. K. Kiffmeyer, J. Türk: Biomonitoring of the occupational exposure against antineoplastic drugs: methods – applications – results. Zbl Arbeitsmed 62 (2012) 148–150

Key words: Cyclophosphamide – hazardous drugs – biomonitoring – urine – antineoplastic drugs

Summary

A large number of employees in the health sector as well as in production, filling, and transport companies are involved in the handling of hazardous drugs. Standardized and validated methods for the assessment of the occupational exposure of personnel against antineoplastic drugs through biomonitoring are not yet available. In this study a concept for biomonitoring of the marker compound Cyclophosphamide in urine was developed, validated and tested for routine application in occupational safety.

1. Einleitung

Viele Arzneimittel weisen neben der therapeutischen Wirkung auch unerwünschte Nebenwirkungen auf, die eine Gesundheitsgefahr für beruflich exponierte Personengruppen darstellen. Besondere Schutzvorkehrungen erfordern Arzneistoffe mit krebserzeugenden, erbgutverändernden und fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften wie die vorwiegend in der chemotherapeutischen Krebsbehandlung eingesetzten Zytostatika. Bereits 1970 wurde über eine mögliche Gesundheitsgefährdung beim Umgang mit Zytostatika berichtet (Yaffe 1970). Knapp 10 Jahre später wurde im

Urin von Krankenschwestern, die Zytostatika-Lösungen zubereiteten, eine mutagene Wirkung nachgewiesen (Falck et al. 1979). In der Folge wurden die technischen und organisatorischen Sicherheitsstandards deutlich verbessert. Für das Umgebungsmonitoring mittels Wischproben wurden in den letzten Jahren standardisierte Verfahren entwickelt. Diese Methoden wurden in verschiedenen großen Studien (MEWIP, WIPON, CYTO) eingesetzt und daraus Orientierungswerte für die Flächenbelastung abgeleitet (Tuerk et al. 2011, Heinemann & Hadtstein 2009). Im Bereich des Bio-

monitorings wurden dagegen bislang nur wenige systematische Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse aufgrund der Unterschiede in den Verfahren der Probensammlung, Probenbehandlung und Analyse zudem wenig vergleichbar sind (Sugaira et al. 2010, Maeda et al. 2010, Pieri et al. 2010, Hedmer et al. 2008, Mason et al. 2005, Turci et al. 2003, Favier et al. 2003, Pethran et al. 2003, Stuart et al. 2002, Ensslin et al. 1997, Mader et al. 1996, Ensslin et al. 1994a, Ensslin et al. 1994b, Sessink et al., 1994, Sessink et al. 1993, Venitt et al. 1984).

Korrespondenzadresse:

Dr. Thekla Kiffmeyer
Institut für Energie- und Umwelttechnik ■ Bereich Umwelthygiene und Toxine
Bliersheimer Str. 60 ■ 47239 Duisburg
Kiffmeyer@iuta.de

BSM

Das Standardwerk von Bernhard Tenckhoff und Silvester Siegmann

Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines validierten Biomonitoring-Verfahrens für die Leitsubstanz Cyclophosphamid, dass die gesamte Kette von der Probenahme bis zur Analyse umfasst.

2. Methodik

Ausgehend von einer Analyse der verfügbaren Daten zum Gefährdungspotential, aktuellen Verbrauchsmengen, Ausscheidungsraten und Stabilität wichtiger Zytostatika wurde die Bestimmung von Cyclophosphamid im Urin als Ziel der Methodenentwicklung ausgewählt. Im Verlauf der Studie wurden umfangreiche Untersuchungen zur Stabilität der Substanz in Urin unter verschiedensten Bedingungen (Lösungsmittelzusätze, Stabilisatoren, pH-Wert, Temperatur, Lagerzeitraum, Verpackungsart) durchgeführt. Darauf basierend wurden Standardarbeitsanweisungen für die Probenahme durch das exponierte Personal, Lagerung und den Versand der Proben erarbeitet.

Für die Probenvorbereitung, Aufkonzentrierung und Aufreinigung der Urinproben im Labor wurde ein Verfahren auf Basis der Festphasenextraktion (SPE) entwickelt und validiert. Dazu wurden verschiedene pH-Werte, Extraktionsmaterialien, -mengen, Wasch- und Extraktionsmittel getestet, um Wiederfindungsraten und die Standardabweichung zu optimieren. Zusätzlich wurden auch Möglichkeiten zur automatisierten online Probenvorbereitung mittels SPE getestet.

Zur Bestimmung des Cyclophosphamidgehaltes der aufgereinigten Extrakte wurden die entsprechenden HPLC-MS/MS-Verfahren optimiert und validiert.

3. Ergebnisse

Cyclophosphamid ist von der IARC als Humankarzinogen der Klasse I eingestuft. Die Substanz lag mit durchschnittlich 639 Zubereitungen und einer entsprechenden Verbrauchsmenge von 631g pro Apotheke und Jahr (in 2005) auf Platz zwei der am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe. In der Mewip-Studie war Cyclophosphamid die am häufigsten nachgewiesene Substanz (in 37% der untersuchten Proben). Die kumulierte renale Ausscheidungsrate des unme-

tabolisierten Wirkstoffes liegt zwischen 3 und 30%, die Halbwertszeit bei Patienten wird mit 3–12 h angegeben (Boddy and Yule 2000, Joqueviel et al.1998, Ensslin et al. 1994a, Wagner et al. 1980, Saul et al. 1979). Mit den optimierten Anleitungen ist eine zuverlässige Probenahme durch die jeweiligen Mitarbeiter und ein Versand der Proben ans Labor auch auf dem Luftweg möglich. Die gewählten Lager- und Transportbedingungen garantieren die Stabilität der Probe für mindestens 7 Tage. Das erarbeitete SPE Verfahren (Oasis HLB Phase, 200 mg, 3 mL) führt zu Wiederfindungsraten von $104,1 \pm 2,7\%$ - $108,6 \pm 2,0\%$ in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration bei einem Anreicherungsfaktor von 5. Insgesamt wird eine Bestimmungsgrenze des Gesamtverfahrens von 0,1 ng/mL erreicht.

Die entwickelten Verfahren werden derzeit zur Kontrolle der Mitarbeiterbelastung im Rahmen der Zubereitung und Verabreichung von Zytostatika eingesetzt. Erste Anwendungen nach Unfällen ergaben bislang keine nachweisbaren Mengen im Urin der Betroffenen.

4. Diskussion

Mit dem entwickelten Biomonitoring-Konzept steht nun ein zuverlässiges Instrument zur einfachen und relativ kostengünstigen Untersuchung der tatsächlichen Belastung der Mitarbeiter zur Verfügung. Dieses erlaubt die gezielte Minimierung der Mitarbeiter Exposition. Darüber hinaus wird das Verfahren zukünftig auch für wissenschaftliche Untersuchungen u.a. zur Korrelation zwischen Arbeitsplatz- und Mitarbeiterbelastung, Effektivität von Schutzkleidungen etc. Einsatz finden. Die Ausdehnung des Verfahrens auf weitere wichtige Zytostatika und andere arbeitsschutzrelevante Arzneimittel ist in Vorbereitung.

Literatur

- Boddy AV, Yule SM. (2000) Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. Clin Pharmacokinet. 38(4): 291–304.
- Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Pethran A, Rommelt H, Schelerl, Kulka U, Fruhmahn G (1997) Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. Int Arch Occup Environ Health. 70:205–208.



„Vernetztes Betriebs sicherheitsmanagement“ ist mehr als ein Fachbuch. Es ist eine übersichtliche und praxisnahe Anleitung. Hier finden Sie alles, was Sie über Aufbau und Möglichkeiten eines Management-Systems für Betriebs sicherheit wissen müssen.

1. Auflage 2009 | 536 Seiten, gebunden | 49,90 EUR | ISBN 978-3-87284-061-5

Jetzt bestellen für
EUR 49,90

Ja, ich möchte das Buch kaufen.

Infos und Bestellung unter:

Tel.: +49 62 21 64 46-30
Fax: +49 62 21 64 46-40

Vangerowstraße 14/1
69115 Heidelberg
chv@konradin.de

- Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Rommelt H, Fruhmann G (1994) Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 51:229–233.
- Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmann G (1994) Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 65:339–342.
- Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR (1979) Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 9; 1(8128):1250–1251.
- Favier B, Gilles L, Gesage M, Latour JF (2003) Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drug handlers. *Bull Cancer* 90:905–909.
- Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Jönsson BAG (2008) Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 81: 899–911.
- Heinemann A, Hadtstein C (2009) MEWIP – Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken – Hinweise zur Planung eines Umgebungsmonitorings. *ASUpraxis, Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 44(4): 37–39.
- Joqueviel C, Martino R, Gilard V, Malet-Martino M, Canal P, Niemeyer U (1998) Urinary excretion of cyclophosphamide in humans, determined by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Drug Metab Dispos* 26(5): 418–428.
- Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H (1996) Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health* 51:310–314.
- Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa N (2010) Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. *Yakugaku Zasshi* 130:903–910.
- Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, Baxter PJ (2005) Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg* 49: 603–610.
- Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, Boos K-S, Nowak D (2003) Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Environ Health* 76: 5–10.
- Pieri M, Castiglia L, Basilicata P, Sannolo N, Acampora A, Miraglia N (2010) Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg* 54: 368–376.
- Saul G, Matthias M, Rose H und Pradel I (1979) Excretion patterns of alkylating metabolites in urine following cyclophosphamide treatment of tumor patients: Influence of application route, dosage, liver and kidney function. *J Cancer Res Clin Oncol* 94(3): 277–286.
- Sessink PJM, Joost HC, Pierik FH, Anzion RBM, Bos RP (1993) Occupational exposure of animal caretakers to cyclophosphamide. *J Occup Med* 35: 47–52.
- Sessink PJM, Cerná M, Rössner P, Pastorkova A, Bavarova H, Frankova K Anzion RB, Bos RP (1994) Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res* 309: 193–199.
- Stuart A, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH (2002) Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 9: 186–191.
- Sugira S, Nakanishi H, Asano M, Hashida T, Tanimura M, Hama T, Nabeshima T (2010) Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Practice* 17: 20–28.
- Tuerk J, Kiffmeyer TK, Hadtstein C, Heineman 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: 1178–1190.
- Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C (2003) Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agent: a review of analytical methods. *J Chromatog B* 789: 169–209.
- Venitt S, Crofton-Sleigh C, Hunt J, Speechley V, Briggs K (1984) Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs: Urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption. *Lancet* 1: 74–77.
- Wagner T, Heydrich D, Voelcker G, Hohorst HJ (1980) Über Blutspiegel und Urin-Ausscheidung von aktiviertem Cyclophosphamid und seinen Deaktivierungsprodukten beim Menschen. *Clinical Pharmacology of Cyclophosphamide. J Cancer Res Clin Oncol* 96(1): 79–92.
- Yaffe SJ (1970) Possible hazards of handling anti-neoplastic drugs. *Pediatrics* 46(5): 823.

Meldungen

News

Gesetzliche Unfallversicherung

PILOTPROJEKT MIT POLNISCHER REHA-KLINIK

Die gesetzliche Unfallversicherung festigt ihre Zusammenarbeit mit einer polnischen Klinik in der Rehabilitation. Bereits am 27. Februar 2012 unterzeichnete die 2011 gegründete „DGUV Reha International GmbH“ einen Kooperationsvertrag mit der polnischen Reha-Klinik in Szklarska Poreba (Schreiberhau). Das Pilotprojekt ermöglicht es polnischen Staatsbürgern, die in Deutschland gesetzlich unfallversichert sind und einen Arbeitsunfall erleiden, sich auf eigenen Wunsch in einer polnischen Reha-Klinik stationär weiterbehandeln zu

lassen. „Bisher konnten sich unsere Versicherten aus dem EU-Ausland nur in deutschen Kliniken rehabilitieren lassen“, sagt Dr. Joachim Breuer, Hauptgeschäftsführer der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV). „Diese haben zwar ein hervorragendes Behandlungsniveau, aber für eine schnelle Genesung spielen auch Faktoren wie Sprachverständnis und die Nähe zu Familie und Freunden eine wichtige Rolle.“ Daher habe sich die gesetzliche Unfallversicherung zu diesem Pilotprojekt entschlossen. Die DGUV-Landesverbände

stellen sicher, dass die Anforderungen der Berufsgenossenschaften und Unfallkassen für die Zulassung von Reha-Kliniken und damit die hohen Qualitätsstandards erfüllt werden. Ziel soll es sein, Kooperationen mit weiteren polnischen Kliniken abzuschließen und damit das Reha-Angebot flächendeckend auszuweiten. Bei einer erfolgreichen Umsetzung dieses Projekts könnte ein ähnliches Angebot auch in anderen Ländern zur Verfügung gestellt werden.

■ www.dguv.de