

1559

Yrkesmässig exponering för cisplatin och liknande cellgifter

Cisplatin är ett vanligt förekommande cellgift och det innehåller platina. Detta kan utnyttjas för att bestämma yrkesmässig exponering för cisplatin genom att analysera platina i arbetsplatsluften samt i blod- och urinprov från personal, som arbetar med vård av cancerpatienter.

I detta projekt har forskare vid Arbetsmiljöinstitutet vidareutvecklat metoden för analys av blod-, urin- och luftprov. Metoden har därefter använts för att undersöka yrkesmässig exponering för cisplatin vid beredning och administrering av cellgiftet samt vid vård av behandlade patienter. Resultatet antyder att det förekom exponering för låga halter av cisplatin, som gav upphov till en svag förhöjning av halten platina i blod. Hanteringen av läkemedlen på de olika avdelningarna varierade och i vissa fall var lokalerna olämpligt utformade.

INTRODUKTION

Cellgifter eller cytostatika, som det också heter, används i allt större omfattning för behandling av olika typer av cancer och möjligheten att skadlig exponering bland sjukvårdspersonal kan inträffa har därför ökat. Det finns rapporter om att exponering för cellgifter kan ge problem som liknar de bieffekter man får vid behandling med cellgifter, t ex irritation av hud och slemhinnor samt håravfall. Tidigare studier av sjukvårdspersonal, som hanterar cellgifter och vårdar cancerpatienter, har visat en ökad halt av sktioetrar i urinen och därmed en ökad urinmutagenicitet hos dessa grupper, samt en något ökad frekvens av missfall. Dessa metoder är inte selektiva, utan ger endast ett allmänt mått på exponering för cancerframkallande ämnen. För en bättre kontroll av yrkesmässig exponering för enskilda ämnen är det således önskvärt att ha selektiva metoder för exponeringsmätning och biologisk kontroll.

Vi har i ett tidigare projekt, tillsammans med ett australiensiskt analyscenter (CSIRO), utvecklat en metod för att analysera platina. Metoden medger att

normalhalter i blod kan analyseras. En vanligt förekommande typ av cellgift kallas cisplatin och innehåller platina. Det finns även rapporter som tyder på att detta cellgift kan ge problem. Med hjälp av den utvecklade analysmetoden kan halten platina i arbetsplatsluften och i biologiska prov bestämmas och användas som markör för exponering för detta cellgift.

Syftet med detta projekt har varit att utveckla analysmetoden för platina, så att den även kan användas för bestämning av cisplatin med platina som markör. Avsikten var att med denna metod undersöka den yrkesmässiga exponeringen för cisplatin och föreslå åtgärder för att förebygga eventuell exponering. I projektet ingick även deltagande i internationellt samarbete för certifiering av referensmaterial för platina och att peka på ytterligare tillämpningar av den utvecklade analysmetoden.

PROJEKTETS GENOMFÖRANDE

Projektet har genomförts i tre faser som delvis löpt parallellt:

- vidareutveckling av provtagnings- och analysmetoden, för både luft och biologiska prover;
- yrkeshygieniska mätningar av exponering vid beredning, hantering och administrering av cellgifter med cisplatinderivat, samt vid vård av behandlade patienter;
- andra tillämpningar av analysmetoden.

Utvecklingsarbetet genomfördes laborativt under kontrollerade betingelser. Olika kärl och protokoll för provberedning har undersökts och olika analysparametrar har undersökts. Metoderna utvärderades därefter genom bestämning av utbyte och standardavvikelse från prover med känd koncentration.

I ett samarbete mellan Västerbottenshälsan, YI-Malmö, och de onkologiska klinikerna i Lund och Malmö utvaldes ett antal provplatser vid sjukhusen i Skellefteå, Malmö och Lund. Provplatserna valdes så att arbetsmomenten beredning, hantering och administrering av cellgift med cisplatin ingick, liksom vård av patienter, som behandlats med detta cellgift. Luftprover togs med filter i respektive lokal och utfördes både stationärt och personburet. Vidare samlades, både före och efter arbetsskiftet, blod och urinprov från personal som arbetade i lokalerna. Den personal som deltog utvaldes i samråd med respektive avdelning och deltagandet var helt frivilligt. Provplatserna dokumenterades som underlag för förslag till åtgärder att förebygga eventuell exponering.

I samarbete med onkologiska kliniken vid Umeå regionsjukhus tillämpas analysmetoden för att bestämma halten platina bundet till DNA från celler som behandlats med cisplatin. Platinhalten i DNA från dessa celler jämförs med tillsatt mängd cisplatin. Tillsammans med onkologiska kliniken vid Lunds sjukhus studeras fördelningen av cisplatin mellan frisk vävnad och tumören hos råttor med cancer och som behandlas med cisplatin. Avsikten är att försöka finna sätt att få cisplatin att effektivt angripa tumören utan att ge så stor påverkan av friska organ. I det fortsatta samarbetet med CSIRO har platinhalten i olika livsmedel och referensmaterial studerats och vi deltar också i studier för att finna ett lämpligt referensmaterial i vilket platinhalten kan certifieras. Detta arbete leds och administreras från Universitet i Graz, Österrike.

RESULTAT OCH DISKUSSION

Metodutvecklingen har visat att det är nödvändigt att använda deglar gjorda av kvartsglas med högsta kvalitet (Suprasil). Användning av deglar med lock påverkade inte resultatet nämnvärt men rengöring av deglarna i varm salpetersyra var nödvändig för

att undvika minneseffekter, speciellt när prov med låg halt analyserades direkt efter prov med hög halt. Med en tillsats av salpetersyra innan värmebehandlingen av provet kunde spridningen minskas och rekommenderas speciellt för biologiska prov. En långsam temperaturökning i inledning av värmebehandlingen gav ett förbättrat utbyte. Det var däremot möjligt att avsluta med en snabb ökning vilket innebär att den totala tiden på sex timmar kunde bibehållas. Analysen av platina sker med sk adsorptions voltammetri och metodutvecklingen resulterade i ett provberedningsprotokoll och optimerade analysparametrar, som i detalj redovisas i rapporten.

Arbetsplatsmätningarna utfördes både i beredningsrum och i vårdssalar. Blod och urinprov togs från totalt 15 personer som arbetade i dessa rum. Resultatet av luftproven visade inte på några förhöjda halter av platina. Samtliga prov låg under detektionsgränsen. Något hygieniskt gränsvärde för platina eller cisplatin finns inte att jämföra med. I en pågående studie vid Östra sjukhuset i Göteborg har man utvecklat en metod att mäta läckage vid beredning av läkemedel. Den metoden medger dock inga mätningar av aerosoler i luften. Vid samtliga mätningar hittills har man funnit att små volymer läckte ut på arbetsytor, handskar, rondskaalar m m. Överförs deras resultat till hantering av cisplatin blir halten cisplatin i luften vid normal beredning inte högre än 0.1–0.5 ng/m³. Med normalt luftprovtagningsförfarande blir den provtagna mängden cisplatin då för liten för att analysera. De biologiska proven är således av stort intresse eftersom man där bör kunna se eventuellt upptag av cisplatin, även om någon emission inte kunde uppmätas i denna studie. Av resultaten framgår att det fanns en individuell variation. Det var dock inte någon skillnad mellan medelvärdet av blodproven före och efter ett arbetsskift. Medelvärdet av platinhalten i samtliga 27 blodprov från de undersökta personerna var 2.0 ng/mL (SD= 1.94). Ett statistiskt test, sk T-test, visar med 90 procents sannolikhet ($p < 0.10$) att detta värde är högre än medelvärdet 1.2 ng/mL (SD = 1.65) för en grupp ($n = 21$) som inte varit yrkesmässigt exponerad. Vid T-test på 95-procent-nivån, som man vanligtvis använder, är däremot skillnaden inte statistiskt säkerställd. Urinproven låg inte utanför det normala haltområdet. Medelvärdets spridning var dock något större än inom en grupp icke yrkesmässigt exponerade. Dessa resultat, sammantaget med undersökningen från Östra sjukhuset, antyder dock att det kan röra sig om en exponering för låga halter av cisplatin, som leder till en svag förhöjning av halten platina i blod. Antalet personer i denna studie var alltför få för att exponeringen ska kunna fastställas med en rimlig säkerhet. Ytterliga-

re studier krävs därmed för att säkert kunna fastställa om eventuell exponering förekommer, bland annat kan man följa individerna före och efter en längre tids semester.

Dokumentationen av lokaler för hantering av cellgifter visade att hantering förekommer i huvudsak i tre typer av lokaler:

- separat rum för central beredning;
- rum för förberedelser på avdelningen;
- i vårdsal vid administrering till patienter.

Central beredning utfördes i sjukhusapotekets regi i separat ventilerade utrymmen med luftsluss. Enbart beredning av cellgifter förekom i dessa lokaler och personalen var välutbildad och följde de procedurer och använde den skyddsklädsel som var föreskriven. På respektive avdelning fanns i regel en speciell lokal för förberedelse inför administrering av läkemedlen. Standarden på denna lokal varierade mellan avdelningarna, liksom rutinerna vid arbetet. Vid de arbetsplatser där förberedelser för administrering utförs i genomgångslokaler bör man tänka på att det finns en stor risk att en incident, där cellgifter kan läcka ut, ska inträffa. Om detta händer blir spridningen mer omfattande så att fler personer kan exponeras. I dessa fall rekommenderas att hanteringen flyttas till separata för ändamålet avsedda lokaler samt att föreskriven skyddsklädsel används. Vid administrering av cellgifter användes relativt varierande rutiner, som till stor del styrdes av patienternas välbefinnande. Alltför omfattande skyddsklädsel anses kunna oroa medpatienterna, vilket kan undvikas om all administrering av cellgifter utförs i särskilda rum där patienten ligger ensam. Dessa rum kan även förses med separat ventilation för att undvika att sprida eventuellt läckage av cellgifter. Vid bäddning och hjälp av patienten till toalett, dusch m m användes ingen speciell skyddsklädsel och vid omhändertagande av kräkningar m m användes endast handskar om det läckt utanför uppsamlingskärl.

Analysmetoden har rönt stort intresse framför allt för olika kliniska studier vilket illustreras av pågående samarbete som bedrivs med de onkologiska klinikerna vid Umeås och Lunds regionsjukhus. Samarbetet med Gary Vaughan har resulterat i analyser av olika typer av livsmedel och en teoretisk beräkning av det dagliga intaget av platina från normala födoämnen i Australien. Intresset för bestämning av oorganisk platina i biologiskt material har ökat under senare år bl a beroende på användningen av platina i avgaskatalysatorer till bilar. Det finns också ett intresse att undersöka eventuell yrkesmässig exponering för platina vid framställ-

ning, hantering och återvinning av platinametall, liksom vid framställning, hantering och skrotning av avgaskatalysatorer. För närvarande koncentreras detta arbete på att finna lämpliga referensmaterial och metoder för analys av platina i biologiska material.

SLUTSATER

Slutsatsen som kan dras från de yrkeshygieniska mätningarna i denna studie är att det vid de undersökta avdelningarna sannolikt kan förekomma exponering för cisplatin. Exponeringen var dock så låg att de inte kan påvisas vid luftmätningar, men medelvärde för platina i blod i den undersökta gruppen, som var något högre än hos referensgruppen, styrker detta antagande. Sannolikt rör det sig om en regelbunden exponering för låga halter av cisplatin, som leder till ett jämviktstillstånd med en något förhöjd halt av platina i blodet. Avbryts exponeringen en tid, som t ex under en längre ledighet, skulle i så fall medelvärdet för gruppen minska och sammanfalla med referensgruppen. Det finns däremot inget underlag för att i detta läge bedöma eventuella hälsoeffekter av det förhöjda värdet på platina i blod.

Överlag var hanteringsrutinerna utmärkta vid central beredning. På avdelningar där förberedelsearbete sker i genomgångslokaler kan många faror undvikas genom att flytta denna hantering till ett för ändamålet speciellt utrymme och att hålla dörren stängd då cellgifter hanteras. I övrigt var rutinerna tillfredsställande. Vid administrering av cellgifter varierade rutinerna främst beroende på patienternas välbefinnande. Genom att flytta patienten till en egen sal vid administrering kan man undvika att oroa andra patienter och personalen kan använda mer skyddsutrustning. Sker all administrering i speciella salar, kan även ventilationstekniska åtgärder vidtas för att förbättra personalens arbetsmiljö.

Utveckling av bra analysmetoder kräver certifierade referensmaterial för att utvärdera metoderna. Arbetet med att finna lämpliga referensmaterial är därför viktigt och prioriteras även i den internationella forskarvärlden. Den metod som utvecklats inom detta projekt utgör ett värdefullt kunskapsstillskott och bör därför integreras i detta arbete.

RAPPORTEN

Yrkesmässig exponering för cisplatin och liknande cytotatika (30 sidor), kan beställas från Arbetsmiljöinstitutet, Kemiska enheten, Box 7654, 907 13 Umeå, tel 090-16 50 66 eller fax 090-16 50 27.

1559

För innehållet i sammanfattningen svarar

Olle Nygren

Arbetsmiljöinstitutet, Box 7654, 907 13 Umeå, tel 090-16 63 93.

Pnr 89-0619 Områdesvisa undersökningar av kemiska miljöer (25) Maj 1993

Arbetsmiljöfonden

BESÖKSADRESS Olof Palmes Gata 31
POSTADRESS Box 1122 111 81 STOCKHOLM
TELEFON 08-791 03 00 TELEFAX 08-791 85 90