Arbets- och miljömedicin Väst

Sahlgrenska akademin
VID GÖTEBORGS UNIVERSITET
Avdelningen för yrkesmedicin

Rapport från Arbets- och miljömedicin nr 115

Exponering och risker vid cytostatikaarbete för vårdpersonal – en litteraturgenomgång

Eva Andersson
Arbets- och miljömedicin, Göteborg

Göteborg, juni 2006

ISSN 1650-4321
ISBN 91-7876-114-X

Arbets- och miljömedicin	**Telefon**	**031 – 773 63 00**
	Telefax	**031 – 40 97 28**
Box 414, 405 30 Göteborg	**E-post**	**amm@amm.gu.se**
Besöksadress: Medicinaregatan 16	**Hemsida**	**www.amm.se**

Sammanfattning

Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, uppdrog åt Arbets- och miljömedicin att göra en genomgång av aktuell litteratur om arbetsmiljörisker med cytostatikaarbete för vårdpersonal. Vetenskapliga studier inom området har tagits fram och de som bedömts vara relevanta refereras kort under rubrikerna exponering och möjliga effekter.

De risker som främst har diskuterats i litteraturen är genotoxiska effekter, reproduktionsstörningar och möjlig cancerrisk. Det har skett en stor förändring i exponeringsförhållandena från 70- och 80-talen, den tid som de flesta effektstudierna speglar, till 2000-talet. Särskilt gäller det beredning och administrering av cytostatika där färdigberedda läkemedel och slutna system nu används liksom säkerhetsbänkar och skyddsutrustning. Bra metoder för att mäta exponering för enskilda cytostatika såväl i omgivningen som i anställdas blod och urin kom först under 90-talet. Man kunde då se effekt av gjorda förbättringar i arbetsrutinerna. Det är däremot svårt att utifrån studierna koppla exponeringsnivåer till effekt. I de äldre studierna där exponeringen var betydligt högre än idag finns en misstanke om ökad risk för missfall och cytotoxisk påverkan även om resultaten inte var entydiga. Med nuvarande vanligen mycket låga exponeringar är det svårt att göra studier av effekt. Försök att beräkna cancerrisk har gjorts i litteraturen utifrån aktuella exponeringsförhållanden för cyclofosfamid, vilket ger en låg risk. Trots detta bör alltid exponeringen hållas så låg som möjligt då förhållandet dos-effekt i lågdosområdet inte är känt. Intressanta studier om källor till exponering i vårdarbetet har nyligen publicerats.

Nuvarande rutiner för beredning och administrering av cytostatika enligt SU:s manual bedöms vara tillfredställande. Aktuella studier visar att en större del av exponeringen idag sker genom direkt och indirekt kontakt med patienternas utsöndringar och även om det rör sig om låga nivåer behöver rutinerna för vårdarbetet utvecklas ytterligare för att minska exponeringen.

Innehållsförteckning

Sammanfattning 3
Innehållsförteckning 4
Inledning 5
Referat av vetenskapliga artiklar 6
Översiktsartiklar 6
Exponering 7
Möjliga effekter 12
Genotoxiska effekter 12
Reproduktionsstörningar 13
Andra effekter 16
Riskbedömning 16
Diskussion och bedömning 18
Referenser 24
Hemsidor och där hämtade rapporter 26

Inledning

Verksamhetschefen, docent Tor Ekman, på Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, kontaktade Arbets- och miljömedicin för att diskutera arbetsmiljörisker med hantering av cytostatika för personalen. Detta ledde till ett uppdrag att göra en "rapport om uppdaterad kunskap kring risker med cytostatikaarbete för vårdpersonal".

En mängd olika cytostatika används inom Jubileumskliniken men de kanske vanligaste är platinaföreningar, antracykliner och taxaner. Arbetsplatsbesök på några av avdelningarna har också gjorts för att få bättre inblick i hur man arbetar. Läkemedel som används som cytostatika är cytotoxiska ämnen och vid långvarig och/eller enstaka extremt hög exponering för dessa läkemedel finns sannolikt en ökad risk för genetiska skador och cancer, åtminstone för vissa läkemedel. Se tabell 1 för ett urval kompletterat med IARC:s (International agency for research on cancer, ett WHO-organ) klassificering av carcinogenicitet (bedömning gjord utifrån experimentella data samt studier och fallrapporter om patienter som behandlats med läkemedlet).

I ett antal studier under 80-talet fann man ökat antal kromosomavvikelser i blodprov från sjuksköterskor som frekvent hanterat cytostatika samt en ökning av mutagena ämnen i urinen. För att förbättra sjukvårdspersonalens arbetsmiljö utfärdade Arbetarskyddsstyrelsen en föreskrift om cytostatika, AFS 1984:8, som senare ersattes av AFS 1999:11. Här föreskrevs att beredning av cytostatika skulle ske i skyddsbox. När skyddsbox/säkerhetsbänk och personlig skyddsutrustning infördes vid beredning av cytostatika minskade förekomst av mutagena ämnen i urin hos dem som beredde den till under påvisbar nivå. Sedan möjligheten att analysera enskilda cytostatika kommit och när dessa metoder blivit allt känsligare har man funnit att de som hanterar cytostatika fortfarande kan exponeras för små mängder. Under 2005 har en ny föreskrift kommit från Arbetsmiljöverket AFS 2005:5 som ersätter AFS 1999:11 och båda har titeln "Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt". Endast små förändringar har gjorts främst vad gäller hantering av riskavfall.

Under senare år har det blivit alltmer vanligt, dels att använda färdigberedda läkemedel från apoteket, och dels att använda slutna system för såväl beredning, administrering som avfallshantering av själva läkemedlet. Detta gör att exponeringssituationen förändrats radikalt

från 70- och 80-talen till 2000-talet, främst gäller detta beredning och administrering. Vad som däremot börjat uppmärksammas alltmer under senare år är hanteringen av utsöndringar från patienten.

Denna litteratursammanställning fokuseras på vad som är känt från litteraturen om exponering och möjliga effekter på vårdande personal, dvs. personer som kommer i kontakt med patienter som fått cytostatika och den miljö de vistas i. Tonvikten har lagts på de senare årens studier då syftet var att uppdatera kunskapen. Dock finns även en del mer "klassiska" studier med, framför allt på effektsidan, där det knappast finns några studier på senare år. Några nyare översiktsartiklar finns även med. Utifrån detta urval finns ett kort referat i kronologisk ordning av de artiklar som bedömts vara av intresse.

Referat av vetenskapliga artiklar

Översiktsartiklar

Sessink och Bos har skrivit en översiktsartikel om olika metoder för att monitorera (följa, kontrollera) yrkesmässig exponering för cytostatika (Drug Safety 1999;20:347-59). Olika metoder som har använts presenteras och de konstaterar att många är ospecifika såsom mutagenicitetstest och olika test för genetiska förändringar. Författarna anser att nu när metoderna att mäta enskilda cytostatika i urin blivit allt bättre, åtminstone för en del av dessa, är det dessa metoder man bör välja. De konstaterar vidare att vad gäller teratogena effekter (fosterskadande effekter) så har vissa epidemiologiska studier funnit sådana och andra inte. De påpekar att de slutna systemen för hantering av cytostatika visat mycket goda resultat vad gäller kontamination (förorening, ofrivillig spridning av något). Cancerrisksberäkning tas också upp.

Turci et al har gjort en översikt över analytiska metoder för biologisk monitorering och provtagning av arbetsmiljön för personal exponerad för cytostatika (J Chromatography B 2003;789:169-209). Hur kroppen hanterar vissa vanliga cytostatika behandlas först, därefter olika analysmetoder för luftmätningar, avstryksprov (vanligt sätt att provta på ytor som misstänks vara kontaminerade) m.m. Vad gäller biologisk monitorering konstateras att det förr var vanligare att använda biologiska effekter som mutagenicitetstest, systerkromatidutbyte, kromosomaberration, tioeterutsöndring, mikrokärnor, DNA-skador

m.m. Detta har använts för att kunna få en samlad bedömning av de olika cytostatika som används men är samtidigt ospecifikt och påverkas av mycket annat som rökning, diet och annan kemisk exponering. Av 29 studier som tittat på mutagenicitet i urinen visade 14 ett misstänkt samband med exponering för cytostatika och 15 var negativa. Av sex publicerade studier med analys av tioeter i urin var två av sex studier positiva. Vad gäller systerkromatidutbyte var 12 av 28 publicerade studier positiva. 14 av 22 studier där kromosomaberrationer analyserades visade sådana i högre grad hos personer som hanterat cytostatika. Dock förordas direkt bestämning av de cytostatika man är intresserad av eller dess metaboliter i blod eller urin. Det krävs förstås att man har en känslig och god metod för analysen. 1984 publicerades den första metoden att bestämma cytostatika, cyclofosfamid. Då var detektionsgränsen (minsta mängd som går att mäta) cirka 250 ng i 24 tim provtagning av urin (man är nu nere på 0,1 ng/l). Publicerade resultat av mätningar och biologisk monitorering presenteras i artikelns tabeller och författarna konstaterar att halterna har minskat med förbättrade rutiner för hantering av cytostatika. De anser också att det framgår att inandning inte är den huvudsakliga exponeringsvägen utan hudkontakt. I översiktsartikeln rekommenderas dubbla handskar och försiktighet då kontaminerade handskar tas av. Om man vill ta reda på den huvudsakliga exponeringsvägen rekommenderas att man först bestämmer vilka cytostatika som skall analyseras (kan väljas efter de som används mest, de som är störst risk med eller de som går bäst att analysera- ofta kanske en kombination av dessa urvalskriterier). Avstryksprover rekommenderas för att mäta kontaminering av arbetsytor och olika andra ytor som patientgolv och säng. På så sätt kan svaga punkter i olika delar av hanteringssystemet avslöjas. Beredningsplatsens (säkerhetsboxen med omgivningar) effektivitet att hålla nere exponeringen bör undersökas. Även luftmätningar kan behöva göras. Insidan av handskar kan analyseras för att se om hudkontakt förekommer liksom att olika platser på kroppen kan studeras med lappar där kontaminering analyseras. Urinprov från exponerade kan tas såväl före som efter arbetspass och kanske även mitt i. Sedan bör en databas med resultat från såväl mätningar som biologisk monitorering byggas upp. Författarna poängterar vikten av goda arbetsrutiner, utbildning och träning av personalen samt en ansvarsfull anda.

Exponering

Yrkesmässig exponering för cyclofosfamid, ifosfamid, 5-fluorouracil och metotrexat studerades hos 25 apotekstekniker och sköterskor på fyra avdelningar på ett sjukhus i Holland

(Sessink et al, Int Arch Occup Environ Health 1992;64:105-12). Luftprover, avstryksprover och urinprover togs. De kunde konstatera att kontaminering skedde vid såväl tillredning som administrering, på handskar och golv i beredningsrum och administreringsrum men också på patientrum och urinbehållare. Även sköterskor och apotekstekniker som inte själva hade berett eller administrerat cytostatika hade positiva urinprover (6 av 15). Endast 2 av 10 som hade berett läkemedel hade cytostatika i urinen. Ingen hade mer än 0,5 µg/l urin (10-500ng/l). Beredningen hade skett i särskilda dragskåp med skyddsutrustning.

I en studie som gjordes för att utveckla provtagning av platina i luft och blod samt urin togs prover från sköterskor och undersköterskor samt några farmaceuter och icke-exponerade (Nygren och Lundgren, Int Arch Occup Environ Health 1997;70:209-14). Sjukvårdspersonalen arbetade på avdelningar där cisplatin användes. Vårdpersonalen, framför allt undersköterskorna hade högre värden i blod än farmaceuter och icke-exponerade. Den individuella variationen var stor och resultaten kunde i viss mån relateras till organisatoriska rutiner för cytostatikahantering. Författarna konstaterade dock att det troligen var vården av patienter som gav undersköterskorna högst exponering. (Oexponerade hade 1,2 ng/ml medan sköterskor hade 2,2 och undersköterskor 3,8). Det fanns dock inga skillnader i urinhalter mellan de undersökta grupperna.

En känsligare metod för analys av cyklofosfamid och ifosfamid utvecklades samtidigt som exponering mättes genom luft och avstryksprover samt biologisk monitorering av tio personer som beredde och 14 som administrerade cytostatika (Minioia et al, Rapid Commun Mass Spectrom 1998;12:1485-93). De använde dragskåp och skyddsutrustning och separata rum för beredning. Få av luftmätningarna låg över detektionsgränsen. Nästan alla avstryksproverna visade detekterbara halter av cyklofosfamid och i ungefär hälften påvisades ifosfamid. Personalen bar också provtagningsytor såväl ovanpå som under skyddsutrustningen. Värdena var betydligt lägre hos dem som administrerade cytostatikan än hos dem som beredde den, i några fall visade även provtagningsytorna under skyddsutrustningen detekterbara halter cyklofosfamid och i något fall även ifosfamid. Handskarna var också kontaminerade. Hälften av de undersökta hade detekterbara halter av cyklofosfamid men bara hos två påvisades ifosfamid i urinen. Nivåerna av cyklofosfamid varierade mellan 0,11-2,1 µg/l. Med tanke på resultatet av luftproverna tror man inte att inandning är någon viktig exponeringsväg utan att det sannolikt är via huden upptaget sker. Författarna fann såväl i avstryksproverna som i

urinproverna ibland detekterbara halter trots att de undersökta ämnena cyklofosfamid och ifosfamid inte hade beretts under denna dag utan bara andra cytostatika.

Hans Kromhaut et al (Ann Occup Hyg 2000;44:551-60) har studerat modeller för att förklara och kunna förebygga hudupptag som kan tillämpas på cytostatika. En av de metoder som har prövats är att tillsätta ett fluorescerande spårämne. Författarna fann då att kontaminering av urin från behandlade patienter är en viktig källa till exponering. Det fanns utbredd sådan kontamination inte bara på patientens rum. Skosulor och även hud hos sköterskor och särskilt patienter var kontaminerade. Städtrasor i sköljrummet visade kraftig kontaminering.

Biologisk monitorering av exponering för cytostatika på två onkologiavdelningar gjordes i Storbritannien (Ziegler et al, Occup Environ Med 2002;59:608-12). På dessa avdelningar skedde ingen beredning utan det kom färdigt från apoteket. Tre grupper studerades, de som administrerade cytostatika, de som var involverade i patientvård och annan personal på avdelningen. Det fanns inga halter över detektionsgränsen på 1 nmol/l av cyclofosfamid eller metotrexat i urinproverna hos någon av grupperna. Urinplatina visade samma värden som för kontrollerna. De fann lite kontaminering på handskar och i sköljen. Vad gäller cyclofosfamid beräknar författarna att hudupptaget varit <40 µg de senaste 24 timmarna om man inte kan påvisa det i urinen.

I en tysk longitudinell studie undersöktes 87 farmaceuter och 13 onkologisköterskor med urinprov upp till fyra gånger under en period av tre år (Pethran et al, Int Arch Occup Environ Health 2003;76:5-10). Proverna insamlades mellan 1995 och 1998. Personalen arbetade i dragskåp och med handskar men inte med slutna system. Såväl alkylerande cytostatika, cyklofosfamid och ifosfamid, undersöktes som antracykliner, doxorubicin och epirubicin samt platina. Hos 34 % av de undersökta var alla prover negativa och hos 12 % var alla prover positiva. Urinkoncentrationerna av cyklofosfamid varierade mellan 0,05 och 0,76 µg/l. Det var betydligt lägre andel av urinproverna som visade ifosfamid och antracykliner än cyclofosfamid. Endast fem procent av studiedeltagarna hade positivt urinprov för doxorubicin (5-127 ng/l) och/eller epirubicin (10-182 ng/l). En anledning tros vara att dessa inte hanterats som pulver. En viss ökning av platina kunde ses efter exponerat arbete. Generellt fanns värden över detektionsgränsen även för en del personer som inte direkt hanterat cytostatika.

En amerikansk studie har undersökt kontaminering och urinprover före och efter införande av slutna system för hantering av cytostatika (Wick et al, Am J Health-Syst Pharm 2003;60:2314-20). Före införandet följdes moderna riktlinjer och såväl utrustning som utbildning av personal var god. Sju personer och en kontroll undersöktes. Urinproverna för cyclofosfamid var positiva i 18 av 52 prover och för ifosfamid 10 av 52 prover före införandet av slutna system och ingen hade detekterbara halter 6 mån efter (lägre än 0,1 ng/l). Alla avstryksproverna var positiva för cyclofosfamid före och 1/3 efter införande av slutna system.

I en pilotstudie undersöktes hudexponering vid olika moment av beredning men också vid flera moment av patientskötsel (Fransman et al, Ann Occup Hyg 2004;48:237-44). Provytor sattes fast på tio ställen på kroppen och resultatet var att exponeringen framför allt skedde på händer men även panna och underarmar. De tittade också under handskar där momentet med uthällning av urin gav högst värden. Handskskyddets effektivitet beräknades även och för såväl beredning som tvättning av patient och städning var detta skydd närmast 100 % medan det var dåligt för just urinhantering.

En större studie genomfördes sedan i Holland efter ovanstående pilotstudie (Fransman et al, Int Arch Occup Environ Health 2005;78:403-12). Hudexponering för cyclofosfamid undersöktes på fyra sjukhus vid beredning, hantering av behandlade patienters urin, tvätt av behandlad patient, lakansbyte och städning av toalett hos cyclofosfamidbehandlade patienter. Cyclofosfamidinnehåll bestämdes också i urinen, tvättvattnet och på en provyta om 100 cm^2 på lakan och handduk, på tvättlapp samt städvatten på toalett och städutrustning, se tabell 2. Patienternas urin hade cirka en tusendel av koncentrationen i den givna substansen, tvättvattnet cirka 2×10^{-6}. Den kontaminering som skedde på provytor på de anställda visade att det var händerna och någon gång panna och underarmar som kontaminerades. Huden under handskarna kontaminerades vid urinhantering och någon gång vid andra vårduppgifter. Personerna gjorde också en handtvätt efter göromålet för att se hur mycket de hade fått på händerna trots användning av handskar. För städpersonal skyddade handskarna till 100 %, vid beredningen 93 % och vid tvätt av patient 83 % medan skyddet var knappt 50 % vid bäddning och uthällning av urin. Städutrustningen kontaminerades vanligen. Toalettsitsen var kraftigt kontaminerad även efter städning. Det konstaterades att handskkontamineringen under cytostatikaberedning var en tiopotens lägre än tidigare studier vilket tyder på att man blivit

mer noggrann vid hanteringen. Även om handskar inte var helt skyddande vid olika vårdgöromål rekommenderas användning då exponeringen minskas.

Exponering för cytostatika undersöktes på två apoteksenheter i Storbritannien (Mason et al Ann Occup Hyg 2005;49:603-10). I studien mättes luft, avstryksprov och urinprov före och efter arbetet i fyra konsekutiva dagar. Proverna analyserades för metotrexat, ifosfamid, cyklofosfamid och platina. Luftproverna var nästan alla under detektionsgränsen. Däremot fann man kontamination på golvet och handskarna. I urinen fanns det inte vare sig cyklofosfamid, ifosfamid eller metotrexat. Däremot fanns låga värden av platina (6-82 nmol/mol kreatinin) där värdet efter arbetsskiftet var högre än före. Denna studie visar att den förbättrade metodiken och skyddsutrustningen har gett resultat. Författarna konstaterar också att det finns få nya epidemiologiska studier om hälsorisker vid hantering av cytostatika.

Utsidan på cytostatikaförpackningar med cyclofosfamid från tillverkaren undersöktes med avstryksprover och man fann en kontaminering på flera ställen av i stort sett alla (Hedmer et al, Ann Occup Hyg 2005;49:629-37). Nivåerna var dock låga, vanligen något nanogram. Det togs också avstryksprover vid beredning före och efter försök att ytterligare förbättra rutinerna och det blir också lägre värden.

En annan artikel visar också att cytostatikaförpackningar har en viss kontaminering utanpå och man gör även en genomgång av tidigare gjorda studier (Connor et al, Am J Health-Syst Pharm 2005;62:475-84).

I ett abstrakt vid årets läkarstämma redovisades kontaminering av golvytor med cytostatika på en onkologisk dagvårdsavdelning i Sverige (Hedmer et al, 2005). Avstryksprov gjordes vid fyra tillfällen under fyra månader på fem platser och de fann i samtliga detekterbara värden av cyclofosfamid, i särklass högst på golvet i patienttoaletten (450-1500 ng/prov). I läkemedelsrum, avfallsrum, korridor och behandlingsrum var det ingen större skillnad (<100 ng/prov). Ytan som provtogs var 400 cm^2.

Möjliga effekter

Genotoxiska effekter

1984 gjordes en undersökning av de då arbetande sköterskorna som hanterade cytostatika vid Sahlgrenska och Östra sjukhuset i Göteborg (Thiringer et al, Scand J Work Environ Health 1991;17:133-8). Kontroller med avseende på kön och rökvanor var sköterskor på medicinavdelningar. De flesta sköterskorna använde dragskåp vid beredningen av cytostatika liksom handskar. De exponerade sköterskorna hade ökat antal systerkromatidutbyten och ett av två urinmutagenicitetstest var positivt medan det inte fanns någon skillnad på mikrokärnor, tioetrar och det andra mutagenicitetstestet. Författarna fann inte något dosresponsförhållande.

Åttiofem sköterskor och farmaceuter som hanterade cytostatika och 35 sjukhusanställda kontroller undersöktes med mutagenicitetstest i urinen (Labuhn et al, Cancer Nursing 1998;21:79-89). Det fanns ingen skillnad mellan exponerade och kontrollgrupp. Användning av skyddsutrustning var något varierande och bland dem som rapporterade mer hudkontakt för cytostatika sågs en större andel positiva test. De som hade positiva test hade också hanterat fler doser cytostatika än de med negativa test. Tidigare publicerade undersökningar med mutagenicitetstest gås igenom i ett appendix, 18 studier med blandade resultat. Någon studie har konkluderat att det krävs 11 hanterade doser per vecka för att ge utslag. Dessutom finns störfaktorer (confounding) som rökning, mutagen föda och andra faktorer. Den aktuella studien har försökt kontrollera för detta. Vissa av sköterskorna hade hanterat patienters utsöndringar förutom själva läkemedlet. Författarna studerade också exponering genom att göra en fluoroscensundersökning efter hantering av adriamycin. 13 % av de undersökta visade kontaminering men det var inte kopplat till positivt mutagenicitetstest.

I en italiensk studie ville författarna utvärdera genetiska effekter hos personer som hanterade cytostatika under moderna former (Cavallo et al, Mutat Res 2005;587:45-51). Tjugofem sköterskor och fem apotekstekniker undersöktes liksom 30 kontroller, administrativt sysselsatta. Det gjordes också mätningar av kontaminering och det fanns låg sådan för cyclofosfamid, 5-fluorouracil och ifosfamid men inte för cytarabine och gemcitabine som också undersöktes. Det var högre nivåer på vårdenheterna än apoteket. Som biologisk monitorering använde man en metabolit till 5-fluorouracil och fann detekterbar halt i urin hos tre av sköterskorna (det kommenteras inte varför just detta läkemedel valdes och inte något alkylerande med etablerad cancerrisk i en studie som denna av genotoxiska effekter). Som

mått på genetisk påverkan användes mikrokärnor dels i lymfocyter men även i slemhinneceller från insidan av kinden, de senare för att utvärdera denna metod som en icke invasiv undersökning. Kromosomaberrationer studerades också. Författarna fann inga skillnader när det gäller mikrokärnor i lymfocyter medan däremot mikrokärnor i kindens slemhinneceller var ökade hos sjuksköterskorna men inte hos apoteksteknikerna. Vad gällde kromosomaberrationer fann man en ökad frekvens hos båda de exponerade grupperna. Författarna misstänker att det kan vara patientutsöndringar som bidrar till att exponeringen ser ut att vara högre på vårdenheterna. De anser också att säkerhetsrutinerna där kan förbättras.

Reproduktionsstörningar
I en finsk registerstudie var huvudsyftet att utvärdera om narkosgaser gav missfall men det studerades även andra möjliga riskfaktorer bland sjukvårdspersonal såsom cytostatika (Hemminki et al, J Epidem and Community Health 1985;39:141-7). Uppgifter inhämtades via register och arbetsledare för att slippa bias från frågeformulär eller annan typ av personlig utfrågning. Även missbildningar studerades. Studien lades upp som en fall-kontrollstudie med tre matchade kontroller avseende ålder och sjukhus. Studiepopulationen bestod av sköterskor som hade varit gravida mellan 1973-79 och arbetat på narkos, intensivvård, operation eller internmedicin. Uppgifter om missfall och missbildningar togs från register. Författarna fann 217 sjukhusvårdade missfall och ingen ökad risk för dem som enligt uppgift från arbetsledare arbetat med cytostatika under första trimestern. Däremot sågs en misstänkt riskökning för missbildningar. Då det var få fall tog man med sköterskor på andra avdelningar inkl. canceravdelningar. Det blev då 46 fall av missbildning och en risk (oddskvot-OR) på 2,0 (95% konfidensintervall, KI 0,7-5,3) för dem som hanterat cytostatika <1 gång/vecka och 4,7 (95% KI 1,2-18,1) för dem som hanterat det oftare.

Ytterligare en studie gjordes i Finland på graviditeter från 1973-80 på sköterskor på 17 olika finska sjukhus (Selevan et al, N Engl J Med 1985;313:1173-8). Exponeringsdata och information angående graviditeter inhämtades via frågeformulär brevledes. 124 fall och 321 kontroller undersöktes. Kumulativ exponering var inte associerad med missfall medan exponering under första trimestern visade en riskökning på 2,3 (OR, 95 % KI 1,2-4,4). Andra riskfaktorer var tidigare missfall, tidigare abort samt alkohol >1 gång/vecka och användning av p-piller eller spiral under graviditeten. Kontrollerna var sköterskor som hade fått barn.

I en stor kanadensisk studie av missfall och dödföddhet utan missbildning analyserades arbetsförhållandena i mer än 22 000 tidigare graviditeter hos ca 56 000 kvinnor som 1982-84 intervjuades efter avslutandet av sin aktuella graviditet (McDonald et al, Br J Ind Med 1988;45:148-57). Man konstaterade då trots möjligheten för "recall bias" att det inte fanns någon ökad risk efter exponering för cytostatika varken i föregående eller i nuvarande graviditet. 137 kvinnor hade varit exponerade.

Risk för missfall undersöktes bland sjuksköterskor som beredde och gav cytostatika jämfört med andra sjuksköterskor på fyra franska sjukhus (Stücker et al, Scand J Work Environ Health 1990;16:102-7). 466 kvinnor undersöktes 1985 varav 36,5 % exponerade och 534 graviditeter. Bland exponerade fick 26 % missfall jämfört med 15 % av oexponerade vilket gav en relativ risk på 1,7 (95 % CI 1,2-2,5). Risken blir ungefär samma även om man tittar på endast första graviditeten per kvinna, och om man korrigerar för ålder, rökning och antal tidigare graviditeter. Likaså om man tar bort gravida exponerade för formaldehyd eller anestesigaser, liksom om självkonstaterade missfall eller utomkvedshavandeskap tas bort. Författarna såg ingen högre risk för missfall med antal års exponering för cytostatika. De exponerade genomförde i snitt 18-19 behandlingar per vecka och de skulle ge minst tio för att räknas som exponerade. Ingen särskild skyddsutrustning användes, beredningen skedde troligen inte i dragskåp och ett fåtal använde handskar.

I en dansk studie jämförde man 1 282 sköterskor från onkologiavdelningar med 2 572 från kontrollavdelningar. År 1980 hade förbättringar i hanteringen av cytostatika skett och större delen av observationstiden var efter detta (Skov et al, Br J Ind Med 1992;49:855-61). Författarna fann inga skillnader i missfall, missbildningar, låg födelsevikt eller för tidig födsel. Könsfördelningen var normal. Författarna fann två leukemier mot 0,2 förväntat men dels är det få fall och dels var exponeringen tämligen låg. Det negativa utfallet vad gäller reproduktionsutfall tros spegla insatta skyddsåtgärder.

En fall-kontrollstudie av infertilitet gjordes inom ramen av en större undersökning där det ingick 4 659 sjuksköterskor, undersköterskor, farmaceuter och apotekstekniker anställda vid enheter med cancervård (Valanis et al, J Occup Environ Med 1997;39:574-80). Författarna frågade dem 1989 om de haft någon period om minst två år då de försökt få barn men inte lyckats. Ett ja-svar blev definitionen av infertilitet och man fann 405 fall. Till varje fall togs

tre kontroller ut matchade för kön och ålder. Exponeringen före perioden man försökt bli gravid studerades med avseende på cytostatikahantering, såväl doser per vecka och antal år som rapporterad hudkontakt och användning av skyddsutrustning. 32 % av fallen och 26 % bland kontrollerna hade hanterat cytostatika tiden före period av infertilitet resp. fiktiv sådan period för kontrollerna. Det var 77 % som någonsin hade hanterat cytostatika bland alla, de flesta dock <1 dos/vecka. Man fann en förhöjd risk för självrapporterad infertilitet bland dem som hanterat cytostatika före uppgiven infertilitetsperiod (OR 1,5, 95 % KI 1,1-2,0). Resultaten stod sig då man kontrollerade för rökning, stress och BMI. Författarna fann inget säkerställt samband mellan hudkontakt och infertilitet. Riktlinjerna för cytostatikahantering i USA kom 1986 och man räknar därför med att medvetenheten om behovet att skydda sig inte varit stor under större delen av den tid som undersökningen täcker. En anledning till att man studerar infertilitet är att mångårig lågdosexponering i samband med försök att undvika exponering under graviditet skulle kunna visa sig snarare som infertilitet än missfall och missbildningar.

I en stor amerikansk studie undersöktes 7 094 graviditeter från 2 815 personer varav 731 var hustrur till manliga anställda på sjukhus och övriga var kvinnliga anställda (Valanis et al, J Occup Environ Med 1999;41:631-8). De anställda var sköterskor, undersköterskor, farmaceuter, av graviditeterna hos kvinnligt anställda beräknades 23 % ha varit exponerade för cytostatika under de två år som föregick graviditeten och/eller under densamma. Författarna fann en ökad risk för missfall, OR 1,5, 95 % KI 1,2-1,8 efter att ha korrigerat för ålder, antal graviditeter, rökning och tidigare problemgraviditeter. Det framkom ingen ökad risk för att få dödfödda barn. Riskökningen var samma för exponering under graviditet som för tidigare exponering. Sattes båda in i samma modell verkade tidigare exponering vara en starkare riskfaktor. Det fanns en tendens även hos anställda mäns hustrurs graviditeter men denna var inte signifikant. Graviditeterna låg före 1989 och riktlinjer för hantering av cytostatika hade endast funnits ett par år då. Författarna tror därför att exponeringen vid de flesta graviditeter varit högre än vad som förekommit på 90-talet. I studien beaktades såväl beredning, administrering som hantering av patientutsöndringar.

Andra effekter
Det har gjorts en studie om möjliga effekter på njurarna av yrkesmässig exponering för cytostatika (Sessink et al, Int Arch Occup Environ Health 1997;69:215-8). En grupp tjeckiska sjukhusanställda, som i en annan studie visat de högsta nivåerna i urin av cyclofosfamid bland de undersökta grupperna, valdes ut till denna studie. Dessa elva hade en dygnsutsöndring på 0,1-2,9 µg, men var också exponerade för diverse andra cytostatika. Retinolbindande protein och albumin i urin undersöktes hos dem och 23 oexponerade sjukvårdsanställda. Författarna fann inga skillnader mellan grupperna. Dessa båda parametrar för att bedöma njurpåverkan speglar såväl tubulär som glomerulär funktion.

I en fallrapport beskrivs en undersköterska som fick allergisk reaktion efter att ha hanterat urin först från en patient behandlad med Vincristine och därefter från en som fått doxorubicin (Adriamycin) (Kusnetz och Condon, Am J Ind Med 2003;44:107-9).

Riskbedömning
Sessink et al publicerade 1995 en riskbedömning gjord på trolig exponering hos vårdpersonal som bereder eller hanterar cytostatika med rekommenderad skyddsutrustning (Int Arch Occup Environ Health 1995;67:317-23). Bedömningen görs för cyklofosfamid som är en alkylerande substans och av IARC klassad som carcinogen för människa. Exponeringsbedömningen görs utifrån en studie av åtta apoteksarbetare som hanterar cyklofosfamid. Vid urininsamling under fyra dygn fås ett medelvärde på den dagliga utsöndringen på 0,18 µg (varierar mellan 0,01-0,53 µg). I artikeln redovisas också medelvärden för daglig utsöndring i ett antal andra studier där medelvärdet ligger mellan 0-1,36 µg, dock endast en studie som visar mer än 0,80 µg. Utifrån djurstudier med hudapplikation och inandning av cyklofosfamid och en studie på människa med hudapplikation bedöms utsöndringen vara 1-5 % av intagen mängd. Det ger ett medelvärde för dagligt upptag av cyklofosfamid mellan 3,6-18 µg. Cancerrisk bedömdes sedan utifrån dels djurstudier och dels studier på människor behandlade med cyklofosfamid för cancer eller annan sjukdom som krävt cytostatika. Cancerrisken beräknades med antaganden om linjär extrapolering och att tidsberoendet av tumörutvecklingen är relaterad till kumulativ dos av cyklofosfamid istället för åldrande.

Vid jämförelse med djurstudien gjordes antagandet att sjukvårdsanställda arbetade 200 dagar/år under 40 år och den beräknade extra livstidsrisken per miljon personer för urinblåsecancer hos män var 120-600 och för leukemi hos män och kvinnor 95-475. Då cancerrisken bedömdes baserad på de epidemiologiska studierna av behandlade patienter gjordes beräkningen utifrån tio års kumulativ incidens per gram cyklofosfamid som patienterna intagit. För sjukvårdsanställda beräknades den kumulativa exponeringen under tio år baserad på 200 dagar/år och det angivna medelvärdet per dag dessa dagar. Det skulle då bli en cancerrisk för leukemi hos kvinnor på 17-100/miljon om jämförelsen är sekundära tumörer hos cytostatikabehandlade cancerpatienter. Risken för urinblåsecancer och leukemi hos män och kvinnor beräknas till 15-76/miljon baserat på primärtumördata hos cytostatikabehandlade för andra sjukdomar. Omräknat till extrafall per år blir det för samtliga beräkningar ovan mellan 1,4-10 extra fall av cancer per miljon personer som dagligen arbetar med cytostatika. Detta jämförs med de riktlinjer som finns i Nederländerna där man strävar efter att inget ämne skall ge större extra cancerrisk än ett extra cancerfall per miljon och år och att en högre risk än 100 per miljon och år inte bör accepteras. De framräknade värdena ovan hamnar då något högre än det man strävar efter men klart under det oacceptabla. Författarna påpekar att det är okänt hur en kronisk lågdosexponering ska bedömas jämfört med en behandlingsperiod av cytostatika.

Diskussion och bedömning

Många av de läkemedel som räknas till cytostatika har visat mutagena, teratogena eller carcinogena effekter hos försöksdjur och de är cytotoxiska i behandlingsdoser. Några har visat carcinogena effekter hos behandlade patienter (klassade av IARC som grupp 1) . Det saknas kunskap om huruvida de kan ha carcinogena effekter i så låga doser som sjukvårdspersonal utsätts för. Allergiska reaktioner är en annan potentiell risk.

Man kan i de vetenskapliga studierna av arbetsmiljörisker vid hantering av cytostatika se olika faser beroende främst på möjligheterna att analysera exponering och effekt. Under 80-talet gjordes effektstudier där man med olika metoder försökte studera cytotoxisk påverkan för att främst spegla cancerrisk. Eventuella effekter på förmågan att få friska barn (reproduktionsförmåga) studerades i missfalls- och missbildningsstudier. Resultaten var inte entydiga men i de äldre studierna där exponeringen var betydligt högre än idag finns en misstanke om ökad risk för missfall och cytotoxisk påverkan. Hur mycket högre exponeringen var är svårt att bedöma då det finns få mätningar från dessa förhållanden. Resultaten av studierna väntades spegla den samlade effekten av olika cytostatika man arbetade med, men också andra arbetsförhållanden kunde påverka såsom eventuell exponering från strålning. Arbetsförhållandena kunde inte heller skiljas från annan miljöpåverkan och livsstilsfaktorer som exempelvis rökning.

Under 90-talet blir exponeringsstudierna allt fler med förbättrade analysmetoder. Biologisk provtagning av upptagen mängd av specifika cytostatika blir möjlig och man kan där se effekten av gjorda förbättringar i arbetsrutinerna. Säkerhetsbänkar och skyddsutrustning hade blivit standard. Cyklofosfamid används ofta som modellsubstans för exponeringen liksom platina även om antalet olika cytostatika är stort. Kontamineringsstudierna kommer också med möjligheten att analysera enskilda cytostatika. Först är intresset att utveckla arbetsmetodiken och säkerhetsbänken men vidgas sedan till patientvården och patientens utsöndringar. Studier som den holländska (Fransman et al, 2005) där man försöker kartlägga källor till exponering vid olika vårdmoment hos cytostatikabehandlade patienter (tabell 2) är viktiga för det förebyggande arbetet. En styrka i denna studie är att relativt många provtagningar gjorts på ett metodiskt sätt. Utifrån dessa kunskaper och metoder kan förbättrade rutiner utarbetas och prövas.

Tidigare publicerade undersökningar visar att man hos cirka 20-40 % av undersökt exponerad personal har påvisat cytostatika i biologiska prover (Kromhaut 2000). Det visar både att exponeringen är låg då känsligheten i analyserna är hög, men också att mer går att göra för att ytterligare minska exponeringen. Med tanke på cytostatikas potentiella skadlighet och att det inte är känt hur förhållandet dos-effekt ser ut i lågdosområdet bör exponeringen hållas så låg som det är möjligt. Effektstudier med dagens exponeringsnivåer är sällsynta och knappast möjliga att göra med traditionell metodik, eventuell effekt vid så låg exponering är svår att mäta. Däremot kan man för cancer göra den typ av riskbedömning som Sessink et al (1995) gjort om tillräckliga data finns. Om beräkningen stämmer och vi har 1000 personer som hanterar cyclofosfamid dagligen med god arbetsteknik får vi högst ett extra cancerfall vart hundrade år. Naturligtvis finns invändningar som att behandling med cytostatika är svr att jämföra med låggradig, långvarig exponering i arbetet. Men det kan trots allt ge en uppfattning om hur stor risken kan vara. Motsvarande beräkning för några andra cytostatika har inte påträffats vid litteraturgenomgången. Det är ännu svårare att beräkna några risker för reproduktionsstörningar.

Nuvarande rutiner för beredning och administrering av cytostatika enligt SU:s manual bedöms vara tillfredställande om de följs noga, särskilt om slutna system används. Viss liten kontaminering kan inte helt undvikas och ständig vaksamhet krävs. Enligt AFS-föreskriften skall årlig kontroll göras såväl av att säkerhetsbänken fungerar tillfredställande, som att arbetssättet gör det. I råden rekommenderas att en utprovad testmetod används (Nygren et al 1999, Nygren et al 2005) och att så många som möjligt av dem som bereder cytostatika deltar i kontrollerna. I SU-manualen följer man råden och konkretiserar att minst 3 per enhet bör delta varje år. Test ska också göras före man börjar bereda cytostatika rutinmässigt.

Vetenskapliga studier tyder på att en större del av exponeringen idag sker genom direkt och indirekt kontakt med patienternas utsöndringar. Patientens urin kan exempelvis (för cyclofosfamid, Fransman et al 2005) innehålla en tusendel av den givna koncentrationen av läkemedlet och med de större kvantiteter som hanteras blir det avsevärd mängd. Flera studier påvisar en spridd kontaminering i patientens omgivning och även om det rör sig om låga nivåer behöver rutinerna för vårdarbetet utvecklas ytterligare för att minska exponeringen.

Det är troligen via huden som huvuddelen av upptaget sker med nuvarande exponeringsförhållanden. Handskar är därför viktiga att använda vid olika vårdmoment, inte bara vid urinhantering utan även vid exempelvis tvättning av patient, lakansbyte och städning. Dubbla handskar kan ofta vara motiverat. Det torde även finnas en liten risk för allergiutveckling för några av läkemedlen vilket ytterligare stärker behovet av att undvika hudkontakt.

Återkommande information och utbildning är viktiga moment i det förebyggande arbetet liksom lätt tillgängliga lokala arbetsrutiner och riskbedömningar som hålls levande. Det är även viktigt att lokalvårdare utbildas och informeras samt att skriftliga instruktioner för deras arbete finns på behövliga språk.

Tack till Olle Nygren, Arbetslivsinstitutet, för givande diskussioner, Anna Dahlman-Höglund, Arbets- och miljömedicin, för arbetsplatsbesöken och diskussioner under arbetets gång, Ralph Nilsson, Arbets- och miljömedicin, för synpunkter samt Maria Browall, Jubileumskliniken, för introduktion i klinikens arbete.

Tabell 1. Indelning av cytostatika efter verkningsmekanism (hämtad från Läkemedelsboken) kompletterad med IARC-klassning (1 - bedöms vara carcinogen för människa, 2A – troligen ("probably") carcinogen för människa, 2B – möjligen ("possibly") carcinogen för människa, 3 – icke klassificerbar, 4 – troligen inte carcinogen för människa, "-" – ej bedömd).

Grupp	Substans och inom parentes Exempel på preparatnamn	IARC
Alkylerande medel och platinaföreningar		
Kvävesenapderivat	Cyklofosfamid (Sendoxan)	1
	Ifosfamid (Holoxan)	3
	Melfalan (Alkeran)	1
	Klorambucil (Leukeran)	1
	Busulfan (Busilvex, Myleran)	1
Platinaföreningar	Cisplatin (Platinol)	2A
	Karboplatin (Paraplatin)	
	Oxaliplatin (Eloxatin)	
Kloretylnitrosureapreparat[1]	CCNU (Lomustine)	2A
Monofunktionella alkylerande medel	Dakarbazin (DTIC)	2B
	Temozolomid (Temodal)	-
Topoisomerashämmare		
Topoisomeras I-hämmare	Topotekan (Hycamtin)	-
	Irinotekan (Campto)	-
Topoisomeras II-hämmare		
- Antracykliner och närbesläktade medel	Doxorubicin (Adriamycin, Caelyx[a])	2A
	Daunorubicin (Ceubidin, DaunoXoma[2])	-
	Epirubicin (Farmorubicin)	-
	Idarubicin (Zavedos)	-
	Mitoxantron (Novantrone)	2B
- Epipodofyllotoxiner	Etoposid (Eposin, Etopfos, Etoposid, Exitop, Vepesid)	2A*
Antimetaboliter		
Folsyraanaloger	Metotrexat (Methotrexate)	3
Purinanologer	Merkaptopurin (Puri-nethol)	3
	Tioguanin (Lanvis)	-
	Kladribin (Leustatin)	-
	Fludarabin (Fludara)	-
Pyrimidinanaloger	Cytarabin (Arabine, Cytosar)	-
	Fluorouracil (Fluoroblastin, Fluorouracil)	3
	Capecitabin (Xeloda)	-
	Tegafur – uracil (UFT)	-
	Gemcitabin (Gemzar)	-

[1] Metyl-CCNU, semustin klassas i grupp 1
* I kombination med cisplatin och bleomycin klassas den i grupp 1

Mitoshämmare		
Vincaalkoloider	Vinblastin (Velbe)	3
	Vinkristin (Oncovin)	3
	Vindesin (Eldsine)	-
	Vinorelbin (Navelbine)	-
Taxaner	Paklitaxel (Taxol)	-
	Docetaxel (Taxotere)	-
Övriga cytostatika/cytotoxiska medel		
Antibiotika	Daktinomycin (Cosmegen)	-
	Bleomycin (Bleomycin)	2B
	Mitomycin (Mutamycin)	2B
Monoklonala antikroppar	Rituximab (Mabthera)	-
	Trastuzumab (Herceptin)	-
	Alemtuzumab (MabCampath)	-
Diverse	Estramustin (Estracyt)	-
	Imatinib (Glivec)	-

Tillägg:
MOPP och andra kombinationsbehandlingar med alkylerande medel klassas i grupp 1
Antiöstrogenet Tamoxifen klassas i grupp 1

Tabell 2 (översatt från Fransman et al, 2005) Mediankoncentrationer av cyclofosfamid (CP) i kontaminationsprover tagna i samband med olika arbetsuppgifter. Detektionsgränser (limit of detection, LOD) LOD = 0,1 ng/ml x 160 ml = 16 ng; $LOD_{dammsuget\ material}$ = 0,1 ng/ml x 40 ml = 4,0 ng; $LOD_{vätska}$ = 0,1 ng/ml. N – antal mätningar per uppgift, AM – aritmetriskt medelvärde, GM – geometriskt medelvärde.

Parameter	N	N > LOD	Procent >LOD	AM	GM	Range	Medianvolym (ml) eller total yta område (cm^2)
Beredning							
CP-lösning använd vid beredning[a] (ng/ml)	26	26	100 %	$2{,}0 \cdot 10^7$	$2{,}0 \cdot 10^7$	-	100 ml
Framsidan säkerhetsbänk (ng)	26	12	46 %	95,1	20,9	8,0-1597	1170 cm^2
Utsidan av infusionspåse (ng)	20	5	25 %	205,2	16,2	8,0-3299	278 cm^2
Hantering av urin							
Urin (ng/ml)	26	26	100 %	16192	14696	2600-28600	240 ml
Urinflaska/bäcken (före rengöring) (ng)	11	11	100 %	395,9	153,9	16,0-1378	1400 cm^2
Insidan bäcken (efter rengöring) (ng)	5	1	20 %	13,8	10,9	8,0-36,8	925 cm^2
Tvättning av patient							
Tvättvatten (ng/ml)	28	28	100 %	80,9	43,6	0,9-317,4	2250 ml
Tvättlapp (ng)	28	28	100 %	5625	2135	36,8-31152	560 cm^2
Handduk (100 cm^2 område) (ng)	28	25	89 %	1303	436,2	8,0-7936	4416 cm^2
Byte av lakan							
Örngott (100 cm^2 område) (ng)	28	20	71 %	258,7	97,8	8,0-910,4	5082 cm^2
Lakan: underlakan[b] (100 cm^2 område) (ng)	28	21	75 %	110,1	48,8	8,0-712,0	7200 cm^2
Lakan: överlakan[b] (100 cm^2 område) (ng)	28	22	79 %	179,0	64,0	8,0-1971	7200 cm^2
Dammsugning: örngott (ng)	28	28	100 %	434,9	142,2	6,0-3057	5082 cm^2
Dammsugning: lakan (2x100 cm^2 område) (ng)	28	28	100 %	147,8	78,4	9,2-751,2	28800 cm^2
Rengöring av toalett							
Städvatten (ng/ml)	11	4	36 %	1,14	0,22	0,05-4,38	3500 ml
Tvättrasa (ng)	17	14	82 %	6939	1171	8,0-34991	1600 cm^2
Tvättmopp (ng)	5	3	60 %	19,5	15,6	8,0-46,4	1400 cm^2
Toalettstol efter rengöring	18	17	94 %	1920	458,5	8,0-8234	1900 cm^2

[a]CP-koncentration i lösning baserad på uppgift om läkemedlet från apotekstekniker
[b]Motsvarande ¼ av lakanen

Referenser

Arbetsmiljöverket. Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt. AFS 2005:5.

Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. Mutat Res 2005;587:45-51.

Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. Am J Health-Syst Pharm 2005;62:475-84.

Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. Ann Occup Hyg 2004;48:237-44.

Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. Int Arch Occup Environ Health 2005;78:403-12.

Hedmer M, Georgiadi A, Rämme Bremberg E, et al. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. Am Occup Hyg 2005;49:629-37.

Hedmer M, Tinnerberg H, Jönsson B. Kontamination av cytostatika på golvytor på onkologisk dagvårdsavdelning. Abstrakt. Läkarstämman 2005. Stockholm.

Hemminki K, Kyyrönen P, 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 Epidem and Community Health 1985;39:141-7.

Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R et al. Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. Ann Occup Hyg 2000;44:551-60.

Kusnetz E, Condon M. Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. Am J Ind Med 2003;44:107-9.

Labuhn K, Valanis B, Schoeny R, et al. Nurses' and pharmacists' exposure to antineoplastic drugs: Findings from industrial hygiene scans and urine mutagenicity tests. Cancer Nurs 1998;21:79-89.

Mason HJ, Blair S, Sams C, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. Ann Occup Hyg 2005;49:603-10.

McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, et al. Fetal death and work in pregnancy. Br J Ind Med 1988;45:148-57.

Minoia C, Turci R, Sottani C, et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamid. Rapid Commun Mass Spectrom 1998;12:1485-93.

Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. Int Arch Occup Environ Health 1997;70:209-14.

Nygren O, Gustavsson B, Eriksson R. Testmetod för läkemedelsberedningssystem. Arbetslivsrapport. Arbetslivsinstitutet 1999:3.

Nygren O, Gustavsson B, Eriksson R. A test method for assessment of spill and leakage from drug preparation systems. Ann Occup Hyg 2005;49:711-8.

Pethran A, Schierl R, Hauff K, et al. Upptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:5-10.

Selevan SG, Lindbohm M-L, Hornung RW, et al. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. N Engl J Med 1985;313:1173-8.

Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1992;64:105-12.

Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, et al. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health 1995;67:317-23.

Sessink PJM, Verplanke AJW, Herber RFM, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. Int Arch Occup Environ Health 1997;69:215-8.

Sessink PJM, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. Drug Safety 1999;20;347-59.

Skov T, Maarup B, Olsen J, et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med 1992;49:855-61.

Stücker I, Caillard J-F, Collin R, et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand J Work Environ Health 1990;16:102-7.

Thiringer G, Granung G, Holmén A, et al. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. Scand J Work Environ Health 1991;17:133-8.

Turci R, Sottani C, Spagnoli G, et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. J Chromatogr B 2003;78:169-209.

Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med 1997;39:574-80.

Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med 1999;41:632-8.

Wick C, Slawson M H, Jorgenson J A, et al. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. Am J Health-Syst Pharm 2003;60:2314-20.

Ziegler E, Mason HJ, Baxter PJ. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. Occup Environ Med 2002;59:608-12.

Hemsidor och där hämtade rapporter

www.iarc.fo. IARC. Utvärdering av ämnens cancerrisk.

www.cde.gov/niosh. NIOSH ALERT. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004:1-50.

www.infomedica.se/handboken. Handbok för hälso- och sjukvård. Avsnittet för cytostatika/cytotoxiska läkemedel. Uppdaterad 2004-07-08, 16 s.

http://intra.sahlgrenska.se. Sahlgrenskas intranät, Apoteket. Läkemedel med arbetsmiljö-risker. Manual för hantering inom SU av cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt enligt AFS 1999:11. Fastställd 2003-01-08, uppdaterad 2002-12-09. Revidering pågår.