

Ontwikkeling, validatie en toepassing van *inductively coupled plasma mass spectrometry* voor de bepaling van platina in veegproeven

E.E.M. Brouwers*, A.D.R. Huitema, J.H.M. Schellens en J.H. Beijnen

Slotervaartziekenhuis en Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

* Correspondentie: elke.brouwers@slz.nl.

Kernpunten

- Oppervlakverontreiniging met platinabevattende cytostatica kan vastgesteld worden met veegproeven.
- Met *inductively coupled plasma mass spectrometry* (ICP-MS) kon tot 5 pg platina per veegproef (0,05 pg platina per cm²) reproduceerbaar gemeten worden.
- De ontwikkelde methode is toegepast in zeven Nederlandse ziekenhuisapotheken. In 88% van de veegproeven is meer platina gedetecteerd dan bij achtergrondmetingen.

De blootstelling van werknemers aan cytostatica vormt een gezondheidsrisico. Cytostatica kunnen worden opgenomen door de huid, onder andere bij verontreiniging van de omgeving. Om blootstelling te voorkomen, worden daarom strikte werk- en schoonmaakprocedures gevolgd. Studies laten zien dat desondanks omgevingsverontreiniging plaatsvindt [1-3]. Bovendien zijn cytostatica gedetecteerd in urine [4, 5] en bloed [6] van personeel dat cytostatica bereidt dan wel toedient. De relatie tussen langdurige blootstelling aan lage hoeveelheden cytostatica en gezondheidsrisico's is moeilijk vast te stellen. Daarom dient de blootstelling zo laag te zijn als redelijkerwijs mogelijk is. De bepaling van omgevingsverontreiniging met veegproeven kan helpen bij de vaststelling van de blootstellingsroutes en bij de evaluatie van werk- en schoonmaakprocedures. Hiervoor is vooral nuttig de omgeving te monitoren op groepen cytostatica die frequent worden toegepast. Een voorbeeld hiervan vormen de platinabevattende cytostatica. Het doel van het huidige onderzoek was een veegproefmethode te ontwikkelen, te valideren en toe te passen voor de bepaling van oppervlakverontreiniging met platina uit cisplatine, oxaliplatine en carboplatine.

Methoden

Ontwikkeling

De methode is ontwikkeld voor de bepaling van platina (uit cisplatine, oxaliplatine en carboplatine) in veegproeven met *inductively coupled plasma mass spectrometry* (ICP-MS) [7]. Verschillende veegmaterialen en veegvloeistoffen zijn getest op de opname van platina van zowel roestvrijstalen als linoleum opper-

Abstract

Development, validation and application of an inductively coupled plasma mass spectrometry method for the determination of platinum in wipe samples

Objective

Development, validation, and application of a wipe sampling assay for the evaluation of surface contamination by platinum originating from platinum-containing cytotoxic agents. Platinum-containing cytotoxic agents play a major role in the treatment of a variety of tumours. As a result, large amounts of these agents are processed in hospital pharmacies. Surface contamination with platinum-containing agents can be assessed by use of wipe sampling.

Design and methods

Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to determine platinum in wipe samples. The sampling procedure consisted of surface sampling, followed by extraction and filtration of the samples. The method was applied to measure surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies.

Results

During method development, it was shown that the surface material, the tissue material, the extraction fluid, and the wiping fluid all affect the recovery of platinum from the surface. The developed method allowed reproducible quantification of 5 pg platinum per wipe sample (0.05 pg platinum per cm²). The measurement of surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies showed platinum contamination in 88% of the wipe samples.

Conclusion

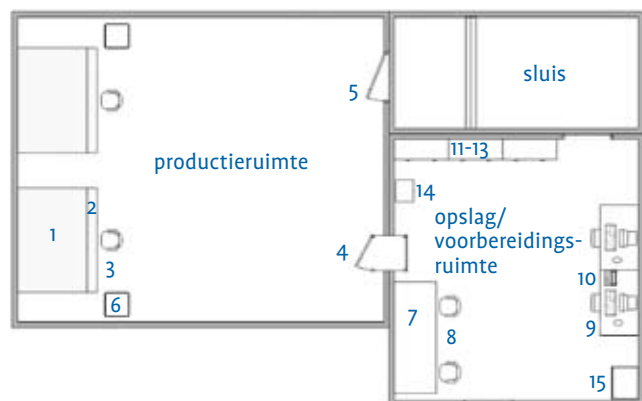
A well designed method optimisation and validation procedure is inevitable for the development of a surface sampling method. We developed and validated an ultrasensitive and reliable ICP-MS method for the determination of platinum in surface samples. The method can be applied to check and evaluate surface contamination with platinum-containing cytotoxic agents. The results of surface sampling can help in the assessment of exposure routes and the evaluation of working- and cleaning procedures.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(2):25-28

vlakken. Daarnaast zijn verschillende extractievloeistoffen getest op extractie van platina uit de veegissues. Voor de selectie van het juiste veeg- en extractiemateriaal is een oplossing met 1 ng platina in de vorm van cisplatine, oxaliplatine en carboplatine op roestvrijstalen en linoleum oppervlakken gebracht. Na drogen zijn de oppervlakken geveegd.

Figuur 1

Schematische weergave van veeglocaties in cytostatica-bereidingsruimtes



1. midden werkblad veiligheidsbank, 2. rand werkblad veiligheidsbank, 3. vloer voor veiligheidsbank, 4. hendel productensluis, 5. deurklink personensluis, 6. bovenkant afvalbak, 7. werkbank waarop materialen geplaatst worden, 8. vloer voor werkbank, 9. computermuis, 10. telefoonhoorn, 11. opslagkast cisplatine, 12. opslagkast oxaliplatine, 13. opslagkast carboplatine, 14. transportkist, 15. deurhendel koelkast.

Validatie

Om recovery en precisie van de procedure voor platina-extractie uit de tissues te bepalen zijn vier concentraties cisplatine, oxaliplatine en carboplatine op tissues aangebracht. Dit is voor elke verbinding en elke concentratie in drievoud gedaan. Het experiment is drie keer uitgevoerd. Om recovery en precisie van de complete bemonsteringsprocedure (vegen plus extractie) van het platina te bepalen, werd van cisplatine, oxaliplatine en carboplatine één concentratie op een roestvrijstalen of een linoleum oppervlak gebracht. Dit werd voor elk middel in drievoud gedaan. Het experiment is drie keer uitgevoerd. Ook is de kwantificeringslimiet vastgesteld. Omdat ICP-MS geen onderscheid maakt tussen platina dat afkomstig is van cytostatica en platina dat in het milieu aanwezig is, is een achtergrondwaarde vastgesteld. Hiertoe zijn locaties bemonsterd waarbinnen geen cytostatica worden bereid. Om inzicht te krijgen in de stabiliteit van de veegproeven zijn ze gedurende een week bij kamertemperatuur en tot drie weken bij -20°C bewaard.

Toepassing

Met de gevalideerde methode is de platinacontaminatie bepaald in cytostaticabereidingsruimtes van zeven ziekenhuisapotheken.

Hiervoor zijn in elke apotheek vijftien plekken geveegd (figuur 1). Ook zijn blanco veegproeven meegenomen als controle op platina-verontreiniging van het veegmateriaal.

Resultaten

Ontwikkeling

Het beste veegresultaat is behaald met Kimtech Science precision tissues bevochtigd met 500 μl water. De effectiefste manier om platina uit het veegmateriaal te extraheren was incubatie in zoutzuuroplossing 1% gedurende 60 minuten.

Validatie

De extractieprocedure had een goede recovery: ongeacht cytostaticum en hoeveelheid varieerde de platinarecovery van 87 tot 103%. Tabel 1 geeft de precisiegegevens weer. De reproduceerbaarheid van de extractieprocedure was uitstekend ($<10\%$ bij elke conditie). De recovery van het roestvrijstalen oppervlak was 50% voor cisplatine, 74% voor oxaliplatine en 77% voor carboplatine. De recovery van het linoleum oppervlak was 77, 78 respectievelijk 81%. De reproduceerbaarheid van de complete bemonsteringsprocedure was goed ($<13\%$ bij elke conditie). De kwantificeringslimiet van de methode was gedefinieerd als de concentratie waarbij de platinarespons meer dan vijfmaal de platinarespons van een blanco veegproef was. Deze limiet was 5 pg platina per veegproef ($0,05 \text{ pg/cm}^2$). De achtergrondwaarde was 1,00 ng/l platina ($0,100 \text{ pg/cm}^2$). Bij deze achtergrondwaarde kan platina zowel afkomstig zijn van cytostatica als van omgevingsverontreiniging met in het milieu aanwezig platina.

Opslag van de veegproeven bij kamertemperatuur was niet mogelijk. In tegenstelling tot oxaliplatine en carboplatine lieten tissues waarop cisplatine was aangebracht, na een week een afname van het platinasignaal zien van 30%. Opslag van de veegproeven gedurende drie weken bij -20°C was wel mogelijk.

Toepassing

De oppervlakverontreiniging op de verschillende veeglocaties is weergegeven in tabel 2. Van de proeven bevatte 88% platinahoeveelheden boven de achtergrondwaarde. In de blanco veegproeven werd geen platina gedetecteerd.

De variatie in de hoogte van de verontreiniging tussen de ziekenhuisapotheken was groot. In de apotheken 1 en 5 is over het algemeen een lage verontreiniging waargenomen. In apotheek 3 was de verontreiniging ook relatief laag, hoewel de veegproef van de vloer een hoog platinasignaal gaf. De meeste veeglocaties in de apotheken 2, 4, 6 en 7 waren verontreinigd.

Zoals verwacht werd platina met name in de veiligheidswerkbanken teruggevonden. De rand van het werkblad bleek over het algemeen meer verontreinigd dan het midden van het werkblad. De hoogste

Tabel 1

Precisie binnen één serie metingen en precisie tussen series

Hoeveelheid platina opgebracht op tissue (ng)	0,005	0,025	0,1	1
Uiteindelijke concentratie platina in extract (ng/l)	0,5	2,5	10	100
Cisplatine				
• intra-assay (%)	7,75	4,1	1,35	1,07
• interassay (%)	□	4,05	7,44	7,79
Oxaliplatine				
• intra-assay (%)	8,53	1,66	1,75	1,63
• interassay (%)	□	1,15	1,27	□
Carboplatine				
• intra-assay (%)	8,01	2,39	2,86	0,84
• interassay (%)	8,75	□	2,5	1,96

□ een additionele statistische imprecisie als resultaat van het uitvoeren van extractie en analyse in verschillende series is niet gezien

Tabel 2Platinaverontreiniging (pg/cm²) in zeven ziekenhuisapotheken

Nummer	Geveegd oppervlak	Ziekenhuis						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Midden werkblad veiligheidswerkbank	0,22	180	0,54	32,7	0,360	7,22	2,94
	Duplo van 1	0,189	124	0,645	18,7	0,328	8,22	2,28
2	Rand werkblad veiligheidswerkbank	□	356	3,32	99,5	0,133	28,2	5,12
	Duplo van 2	□	268	8,34	180	□	37,0	5,19
3	Vloer voor veiligheidswerkbank	3,14	173	824	1107	0,228	2,48	21,7
	Duplo van 3	3,20	232	728	2211	0,186	1,91	12,5
4	Hendel productensluis	□	22,7	□	2055	□	1,96	11,8
5	Deurklink personensluis	□	3,17	□	16,8	□	21,4	16,1
6	Bovenkant afvalbak	□	1,02	0,392	10,1	□	7,38	0,098
7	Werkbank waarop materialen geplaatst worden	0,829	0,949	0,298	90,6	0,202	0,375	63,4
8	Vloer voor werkbank	0,105	19,7	58,9	38,1	□	0,311	11,9
9	Computermuis	0,252	0,816	1,34	10,2	◇	0,758	5,41
10	Telefoonhoorn	□	3,22	0,59	12,1	□	3,06	5,12
11	Opslagkast cisplatine	0,176	1,14	0,157	4,76	0,536	4,04	336
12	Opslagkast oxaliplatine	0,368	0,916	0,141	4,10	82,7	1,15	2,21
13	Opslagkast carboplatine	3,25	1,53	0,147	3,13	0,186	0,989	5760
14	Transportkist	74,5	□	0,285	4,44	□	0,828	◇
15	Deurhendel koelkast	0,452	26,3	1,46	36,0	0,948	1,42	5,71
Totale hoeveelheid platina gebruikt in 2005 (g)		192	34,0	129	483	52,1	185	212

□ de gevonden platinaconcentraties waren beneden kwantificeringsgrens

◇ dit onderdeel was niet aanwezig of beschikbaar om te wegen

verontreiniging is op de vloer gezien. Andere locaties met substantiële verontreiniging waren opslagkasten, deurklinken en hendels van de productensluizen.

Beschouwing en conclusie

In dit onderzoek is een veegproefmethode ontwikkeld en gevalideerd voor de bepaling van oppervlakverontreiniging met platina. Deze methode is gebruikt voor de evaluatie van oppervlakverontreiniging in zeven ziekenhuisapotheken die werken met platinabevattende cytostatica.

Om platina te meten is gebruikgemaakt van een zeer gevoelige analysetechniek, ICP-MS. De bepalingsmethode is ontwikkeld voor de drie meest gebruikte platinabevattende cytostatica: cisplatine, oxaliplatine en carboplatine. De monstervoorbewerking bestond uit het nemen van veegproeven en vervolgens extractie en filtratie van het veegmateriaal. Tijdens de methodeontwikkeling bleek dat zowel het oppervlakmateriaal, het materiaal van de tissues, de extractievloeistof als de veegvloeistof een belangrijk determinant was voor de uiteindelijke recovery van het platina vanaf het oppervlak.

Na selectie van de optimale veegmaterialen zijn voor alle platinaverbindingen de recovery en de reproduceerbaarheid van de methode bepaald. Recovery en reproduceerbaarheid van platina dat op tissues gebracht was, waren uitstekend: 87 tot 103% van het opgebrachte platina werd teruggevonden. Vergeleken met andere cytostatica had cisplatine een relatief lage recovery van roestvrij staal (50% tegen 74% en 77%). Dit is waarschijnlijk het gevolg van de hogere reactiviteit van cisplatine. Met linoleum is dit verschil niet gezien. Bij het onderzoek naar het effect van bewaren van de tissues na vegen op de uiteindelijke recovery is voor cisplatine, bij kamertemperatuur, een duidelijk afname waargenomen. Ook dit was waarschijnlijk het gevolg van de hogere reactiviteit van cisplatine. Ondanks dat bij oxaliplatine en carboplatine geen afname van de recovery is geconstateerd, wordt afgeraden de veegproeven bij kamertemperatuur op te slaan. De bron van het platina is immers niet bekend.

De toepasbaarheid van de ontwikkelde en gevalideerde methode is geïllustreerd aan de hand van de bepaling van de oppervlakverontreiniging met platina in de cytostaticabereidingsruimtes van ziekenhuisapotheken. Er is substantiële variatie in oppervlakverontreiniging met platina geconstateerd. Deze variatie kan een gevolg zijn van variatie in de verwerkte hoeveelheid platina, variatie in schoonmaak- en werkprocedures of de toepassing daarvan en/of variatie in de momenten waarop de geteste ruimtes in gebruik zijn genomen.

In het huidige onderzoek is platinaverontreiniging gezien tot 5760 pg/cm². Deze resultaten vallen in hetzelfde bereik als beschreven in andere studies [8, 9]. Vergeleken met de inhoud van een flacon platinabevattend cytostaticum (6,50-237 mg platina), is de hoeveelheid platina die gedetecteerd werd in veegproeven (tot

0,576 µg platina) zeer gering. Het totale verontreinigingsoppervlak is echter aanzienlijk. De bereidingsruimtes dienen dus als besmet te worden beschouwd. Persoonlijke beschermingsmaatregelen kunnen voorkomen dat het apotheekepersoneel dagelijks aan de verontreiniging wordt blootgesteld.

Concluderend kan gesteld worden dat veel factoren invloed hebben op de resultaten van een veegproefmethode. Het is evident dat een goed opgezette methodeontwikkeling en dito validatie noodzakelijk zijn. De hier ontwikkelde ICP-MS-methode is gevoelig en reproduceerbaar voor de bepaling van platina in veegproeven. Deze methode is geschikt om verontreiniging met platinabevattende cytostatica te controleren en te evalueren. De uitkomsten van de veegproeven kunnen helpen bij de bepaling van blootstellingsroutes en evaluaties van werk- en schoonmaakprocedures.

Gebaseerd op de registratievoordracht van E.E.M. Brouwers.

Met dank aan E.N. Bakker, J.W. Douma, K.J.M. Schimmel, G. van Weringh, P.J. de Wolf.

ZonMW. Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie, heeft het onderzoek financieel ondersteund.

LITERATUUR

- 1 Zeedijk M, Greijdanus B, Steenstra FB, et al. Monitoring of cytostatics on the hospital ward: Measuring surface contamination of four different cytostatic drugs from one wipe sample. *EJHP Science* 2005;11:18-22.
- 2 Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, et al. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg* 2005;49:629-37.
- 3 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.
- 4 Pethran A, Schierl R, Hauff K, et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:5-10.
- 5 Turci R, Sottani C, Ronchi A, et al. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett* 2002;134:57-64.
- 6 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.
- 7 Brouwers EEM. Inductively coupled plasma mass spectrometry. A unique, ultrasensitive tool for exploring the pharmacology of metal-based anticancer agents [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2007.
- 8 Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:956-61.
- 9 Leboucher G, Serratrice F, Bertholle V, et al. Evaluation of platinum contamination of a hazardous drug preparation area in a hospital pharmacy. *Bull Cancer* 2002;89:949-55.