

Risico's van sterilisatie met ethyleenoxide

J. A. A. M. VAN ASTEN, J. VAN DER KOLK EN P. G. N. KRAMERS

Voor de sterilisatie van medische hulpmiddelen staan verschillende methoden ter beschikking. Algemeen toegepast worden verzadigde stoom, droge verhitting, gas en ioniserende straling. Met name over sterilisatie met gas – ethyleenoxide of formaldehyde – verschijnen geregeld kritische berichten.¹

In Nederland is kort geleden het gebruik van ethyleenoxide voor sterilisatie van medische hulpmiddelen opnieuw beoordeeld.* Dit geschiedde door een werkgroep samengesteld uit deskundigen van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, de Arbeidsinspectie en het Staatstoezicht op de Volksgezondheid in het kader van de Commissie Toelating Bestrijdingsmiddelen, want sterilisatie met ethyleenoxide is onderworpen aan de bestrijdingsmiddelenwet. Dit commentaar bevat de belangrijkste conclusies van deze beoordeling.

MUTAGENE EN CARCINOGENE EIGENSCHAPPEN

De aandacht voor de risico's van ethyleenoxide (EO) betreft vooral de mutagene en carcinogene eigenschappen van de stof. De mutageniteit van EO is met 15 verschillende testmethoden ondubbelzinnig vastgesteld. De carcinogene werking van EO blijkt onder meer uit een twee jaar durend experiment met ratten waarin een verhoogd voorkomen van tumoren, waaronder leukemie, werd waargenomen.² Ook bij de mens zijn studies uitgevoerd naar het vóórkomen van leukemie en andere vormen van kanker bij groepen aan EO blootgestelde werknemers, met wisselende uitkomsten: in een Zweedse studie werd een duidelijk verhoogd voorkomen gevonden, met name van leukemie, maar in twee andere studies, in de VS en in de Bondsrepubliek Duitsland, werd dit effect niet waargenomen.^{3,4} Wel is in acht onderzoeken bij groepen aan EO blootgestelde werknemers een verhoging gevonden van de frequentie van chromosoomafwijkingen of zg. SCE's (zusterchromatide-uitwisselingen) in perifere lymfocyten. Deze verschijnselen zijn een aanwijzing dat de stof in het menselijk lichaam zijn mutagene werking kan manifesteren.

Alle bevindingen samen zijn voldoende grond om EO

te beschouwen als een 'genotoxisch' carcinogeen (een stof waarvan de carcinogene werking berust op inductie van mutaties) en als een stof die voor de mens kankerverwekkend kan zijn.³ Omdat bij het ontstaan van mutaties van een niet-omkeerbaar verschijnsel sprake is, wordt ervan uitgegaan dat er geen dosis zonder effect is, d.w.z. dat er geen drempelwaarde of 'veilige dosis' bestaat zoals die voor andere toxische effecten meestal wel wordt aangenomen. In zijn adviezen over carcinogeniteit en mutageniteit van chemische stoffen heeft de Gezondheidsraad daarom gesteld dat blootstelling aan dit soort stoffen in beginsel vermeden moet worden.^{5,6}

ACUTE EFFECTEN

Er zijn ook acute toxische effecten van EO waargenomen, bijv. na kortdurende sterke blootstelling aan het gas, maar vooral ook bij contact van huid of slijmvliezen met EO-bevattende materialen. Problemen bij patiënten na gebruik van met EO gesteriliseerde hulpmiddelen zijn bijvoorbeeld: ademhalingsmoeilijkheden na endotracheale intubatie, shock na endovasculair onderzoek, cardiovasculaire collaps bij gebruik van een hart-longmachine, ontsteking na implantatie van intra-oculaire lenzen⁷ en sensibilisering of anafylactische shock bij gebruik van hemodialyse-apparatuur.^{3,8,9}

SCHATTING VAN HET RISICO VAN KANKER

De hiergenoemde bevindingen verschaffen voldoende grond om de blootstelling van de mens aan EO te beperken tot het onvermijdelijke. Allereerst kan een aanzienlijke vermindering worden gerealiseerd door technische aanpassingen en, waar mogelijk, gebruik van alternatieve sterilisatiemiddelen. Voor de resterende sterilisaties met EO kunnen normen worden geformuleerd, zo mogelijk op basis van kwantitatieve risicoschattingen.

Een dergelijke schatting kan worden gemaakt op basis van de al genoemde proef van Snellings et al. waarin na twee jaar blootstelling van ratten (6 uur/dag, 5 dagen/week) aan ca. 10 ppm EO 10% meer leukemie gevonden werd.² Gebruik van een lineair 'non-threshold' extrapolatiemodel en een aantal vereenvoudigende aannames levert de volgende schattingen op voor een *maximale* incidentie van leukemie bovenop de achtergrondincidentie:

- Voor blootstelling van werknemers, zoals sterilisatiepersoneel, gedurende 40 jaar in werktijd aan gemiddeld 1 ppm: 1-8 extra gevallen van leukemie per 1000 werknemers.
- Voor contact van ziekenhuispatiënten met EO-bevattende hulpmiddelen (infuusystemen, spuiten etc.;

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven.
Rijkscontrolelaboratorium: ing. J. A. A. M. van Asten.
Laboratorium voor Carcinogenese: dr. P. G. N. Kramers.
Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Hoofdinspectie Levensmiddelen en Keuring van Waren, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk.
Ir. J. van der Kolk.

Correspondentie-adres: ir. J. van der Kolk.

*Het volledige rapport is verkrijgbaar bij dr. P. G. N. Kramers, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

gemiddelde opname gedurende het leven geschat op ca. 45 mg, gebaseerd op EO-gehalten opgegeven door een fabrikant van wegwerphulpmiddelen en ruim 1 miljoen ziekenhuisopnamen per jaar in Nederland): 1-7 extra gevallen van leukemie per miljoen inwoners.

– Voor gebruik van met EO gesteriliseerde latex handschoenen door ziekenhuispersoneel (1 paar per dag gedurende het arbeidsleven, 250 µg EO per paar handschoenen): 4-30 extra gevallen van leukemie per 10.000 personeelsleden.

Onzekerheden bij de gebruikte rekenwijze zijn: (a) dat het lineaire extrapolatiemodel conservatief is en gemakkelijk tot overschatting van risico's leidt; (b) dat het onduidelijk is in hoeverre de opgegeven EO-gehalten in hulpmiddelen representatief zijn: het is aannemelijk dat bij lokale sterilisatie in ziekenhuizen waar soms onder minder gestandaardiseerde condities gewerkt zal worden niet zelden hogere residuwaarden voorkomen dan bij sterilisatie in toeleveringsbedrijven, waaraan de hier gebruikte gehalten zijn ontleend.

GESCHATTE KANKERRISICO'S IN RELATIE TOT ANDERE EFFECTEN

De hier gemaakte berekeningen gelden ook voor kleine implantaten zoals pacemakers en intraoculaire lenzen. Hierbij liggen de risico's tot orden van grootte lager dan voor de brede categorie van ziekenhuishulpmiddelen. Voor intraoculaire lenzen bijvoorbeeld geldt, dat de totale EO-afgifte aan het lichaam en daarmee een mogelijk tumorrisico volstrekt onbetekenend is, maar de directe reactie – de waargenomen postoperatieve ontstekingen – zijn aanleiding om ook hiervoor het gebruik van EO kritisch te bekijken.

Dialyse met apparatuur die met EO gesteriliseerd is kan wél tot aanzienlijke opname leiden en tot individuele tumorrisico's in dezelfde orde van grootte als de voor sterilisatiepersoneel gegeven getallen. Gesteld zou kunnen worden, dat voor dialysepatiënten een hoger risico acceptabel is. Er moet echter ook rekening gehouden worden met sensibiliserende effecten van EO.

Genetische risico's. Naast de berekeningen van kankerrisico's zijn ook schattingen gemaakt voor genetische risico's, d.w.z. het te verwachten vóórkomen van erfelijke aandoeningen bij de nakomelingen van aan EO blootgestelde personen, eveneens op grond van geschikte dierproeven. Het resultaat is dat het berekende risico voor nakomelingen van blootgestelde mannen op erfelijke afwijkingen ten hoogste in dezelfde orde van grootte kan liggen als het tumorrisico. T.a.v. de risico's voor vrouwen is op dit punt veel minder bekend.

NORMSTELLING

De uitkomsten van deze risicoschattingen geven de noodzaak aan tot vermindering van blootstelling aan EO, zowel die door inhalatie bij werknemers als de blootstelling via residuen in algemeen gebruikt ziekenhuismateriaal. T.a.v. de blootstelling van werknemers wordt een aanzienlijke vermindering van de maximaal toelaatbare concentratie (MAC)-waarde voorbereid. In het kader

van de RIVM-richtlijnen 'Steriliseren en Steriliteit' wordt onder meer gewerkt aan formuleren van normen waaraan gesteriliseerd materiaal moet voldoen. Deze normstelling zal betrekking hebben op hoeveelheden EO die in het produkt na sterilisatie aanwezig mogen zijn en niet op concentraties, aangezien voor de kans op mutaties of tumoren de totale hoeveelheid opgenomen EO waarschijnlijk de meest relevante maat is. De verwachting is, dat deze normen in de loop van 1987 gerealiseerd zullen worden.

GEVOLGEN VOOR DE STERILISATIEPRAKTIJK

Veel gangbare medische hulpmiddelen zijn samengesteld uit thermolabele, dus niet met stoom te steriliseren kunststoffen. Ook ioniserende straling is niet voor alle kunststoffen en in alle situaties toepasbaar. Bij de keuze van produkten (inkoopbeleid) en van materialen (bij nieuw te ontwikkelen produkten) zal de mogelijkheid van sterilisatie met stoom een belangrijk criterium moeten zijn.

Voor resterende essentiële EO-toepassingen geniet 100% EO de voorkeur. Het proces is daarmee eenvoudiger te beheersen en te controleren dan met mengsels met lagere concentraties EO of met het alternatief, formaldehyde. Het proces zal in alle fasen zorgvuldig gevalideerd moeten worden. Hierbij moet voor alle materialen het gedrag ten opzichte van EO bekend zijn voordat tot sterilisatie hiermee wordt overgegaan. Residuen van EO in de materialen moeten regelmatig worden gemeten en de ontluchtingstijden zonodig aangepast. Aanwijzingen hiervoor zullen in de eerder genoemde RIVM-richtlijnen worden opgenomen. Tevens zullen methoden worden aangegeven voor de bepaling van EO-residuen in diverse materialen. Tenslotte dient ook het opnieuw steriliseren met EO van wegwerphulpmiddelen met de allergrootste terughoudendheid te worden gezien.

LITERATUUR

- 1 Anonymus. Ethylene oxide – a human carcinogen? *Lancet* 1968; ii: 201-2.
- 2 Snellings WM, Weil CS, Maronpot RR. A two year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 105-17.
- 3 World Health Organisation. Ethylene oxide. *Environmental Health Criteria* 55. Geneva: WHO, 1985.
- 4 Hogstedt C, Aringer L, Gustavsson A. Epidemiologic support for ethylene oxide as a cancer-causing agent. *JAMA* 1986; 255: 1575-8.
- 5 Gezondheidsraad. Advies inzake carcinogeniteit van chemische stoffen; verslagen, adviezen, rapporten, nr 4. Rijswijk: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1979.
- 6 Gezondheidsraad. Advies inzake mutageniteit van chemische stoffen; verslagen, adviezen, rapporten, nr 47. Rijswijk: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1981.
- 7 Stark WJ, Rosenblum P, Maumenec AE, Cowan CL. Postoperative inflammatory reactions to intraocular lenses sterilized with ethylene oxide. *Ophthalmology* 1980; 87: 385-9.
- 8 Bommer J, Barth HP, Wilhelms OM, Schindele H, Ritz E. Anaphylactoid reactions in dialysis patients: role of ethylene oxide. *Lancet* 1985; ii: 1382-4.
- 9 Rumpf KW, Seuber A, Valentin R, et al. Association of ethylene-oxide-induced IgE antibodies with symptoms in dialysis patients. *Lancet* 1985; December 21/28: 1985-7.

Aanvaard op 30 maart 1987