



www.recetox.cz



www.mou.cz

Návrh monitoringu cytostatik na pracovištích v ČR



www.cytostatika.cz

Luděk Bláha, Pavel Odráška, Lenka Doležalová
a kol.

14. Kongres Nemocničních lékárníků
(listopad 2010, Hradec Králové)

OBSAH

- **Proč monitoring CL**
- **Jaký monitoring CL**
- **Diskuze (?)**

- **Hazard** (nebezpečnost)
 - Vlastnost látky („možnost“) být nebezpečná
 - Např. „elektrofilní organická látka“ může reagovat s DNA a může být mutagenem
- **Riziko** – projev nebezpečnosti („pravděpodobnost“)
- Pro vyhodnocení rizika je nutné znát **EXPOZICI (=dávky)**
- Nebezpečné účinky CL prokázány **v různých dávkách**
 - **TERAPEUTICKÝCH**
 - vedlejší účinky u pacientů, sekundární malignity atd.
 - **PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE**
 - řada studií

NEBEZPEČNOST - karcinogenita

IARC: <http://www.iarc.fr>

Group 1 (Carcinogenic to humans)

Arsenic trioxide
Azothioprin
Chlorambucil
Chlomaphazine
Cyclophosphamide
Myleran
Melphalan
Semustine
Tamoxifen
Thiotepa
Treasulfan
Mustargen-Oncovin-Procarbazine-Pednisone (MOPP)
Etoposide-Cisplatin-Bleomycin (ECB)

Group 2A (Probably carcinogenic)

Azacitidine
BCNU
CCNU
Chlorozolocin
Cisplatin
Doxorubicin HCL
N-Ethyl-N-Nitrosourea
Etoposide
Mechlorethamine HCL
N-Methyl-nitrosourea
Procarbazine HCL
Teniposide

NEBEZPEČNOST – další efekty

Účinky na reprodukci

- Reprodukční toxicita
- Vývojová toxicita (embryotoxicita, teratogenita)

Ostatní orgánově-specifické typy toxicit

- Hepatotoxicita, Renální toxicita, Kardiotoxicita...
- Rostoucí tkáně (replikace buněk) – kůže, vlasy, GIT, hemopoeza ...

US Food & Drug Administration (FDA) – Nebezpečnost léčiv & těhotenství

United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories	
Pregnancy Category A	Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).
Pregnancy Category B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.
Pregnancy Category C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
Pregnancy Category D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
Pregnancy Category X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

US FDA

45 léčiv – „D“
5 léčiv „X“

Drug	Pregnancy Category	Drug	Pregnancy Category
Arsenic trioxide	D	Imatinib mesylate	D
Azathioprine	D	Interferon alfa-2b	X
Bleomycin	D	Irinotecan HCL	D
Capecitabine	D	Leflunomide	X
Carboplatin	D	Lomustine	D
Carmustine	D	Mechlorethamine HCL	D
Chlorambucil	D	Melphalan	D
Cisplatin	D	Mercaptopurine	D
Cladribine	D	Methotrexate	X
Cyclophosphamide	D	Mitoxantrone HCL	D
Cytarabine	D	Oxaliplatin	D
Dactinomycin	D	Paclitaxel	D
Daunorubicin HCL	D	Pipobroman	D
Docetaxel	D	Procarbazine	D
Doxorubicin HCL	D	Tamoxifen	D
Epirubicin	D	Temozolomide	D
Etoposide	D	Teniposide	D
Floxuridine	D	Thalidomide	X
Fludarabine	D	Thioguanine	D
Fluorouracil	D	Thiotepa	D
Gemcitabine	D	Topotecan	D
Hydroxyurea	D	Tositumomab	X
Ibritumomab tiuxetan	D	Vinblastine sulfate	D
Idarubicin	D	Vincristine sulfate	D
Ifosfamide	D	Vinorelbine tertrate	D

Účinky při nižších dávkách (? profesionální rizika ?)

Některé studie ukazují rizika

- K. Falck et al.: **Mutagenicity** in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet, 1979;1:1250-1251
- R.W. Anderson et al. Risk of handling injectable antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm 1982;39:1881-1887 (*mutagens in urine*)
- Barbara G. Valanis et al.: Association of antineoplastic drug handling with **acute adverse effects** in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm 1993;50:455-462 (*hair loss, headache, irritations, miscarriage*)

Některé ne ...

Valanis et al. Occupational Exposure to Antineoplastic Agents: Self-Reported Miscarriages and Stillbirth Among Nurses and Pharmacists. J of Occup & Environ Med 41(8):638,1999 (*no significant effect of cytostatics*)

Více informací: review Dr. Šmerhovský SZÚ Praha (www)



Profesionální expozice – metaanalýza 2005

- G. Dranitsaris et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? Systematic **review and metaanalysis of the literature.** J Oncol Pharm Practice 2005; 11: 69-78
 - 14 studií (1966-2004); 7 validních v analýze
 - Některé výsledky (statisticky **NE-významné**)
 - Vývojové poruchy u dětí pracovníků RR = 1,64, 95% CI = (0,91 - 2,94)
 - Mrtvě narozené děti RR = 1,16, 95% CI = (0,73 – 1,82)
 - Akutní efekty
 - Karcinogenita



Profesionální expozice – metaanalýza 2005

- G. Dranitsaris et al. 2005
- **Rizika spontánních potratů RR = 1,46
95% CI = (1,11 – 1,92)**
- **Celkový závěr – dostatečná průkaznost škodlivých účinků CL u pracovníků**

Skov et al. 1992

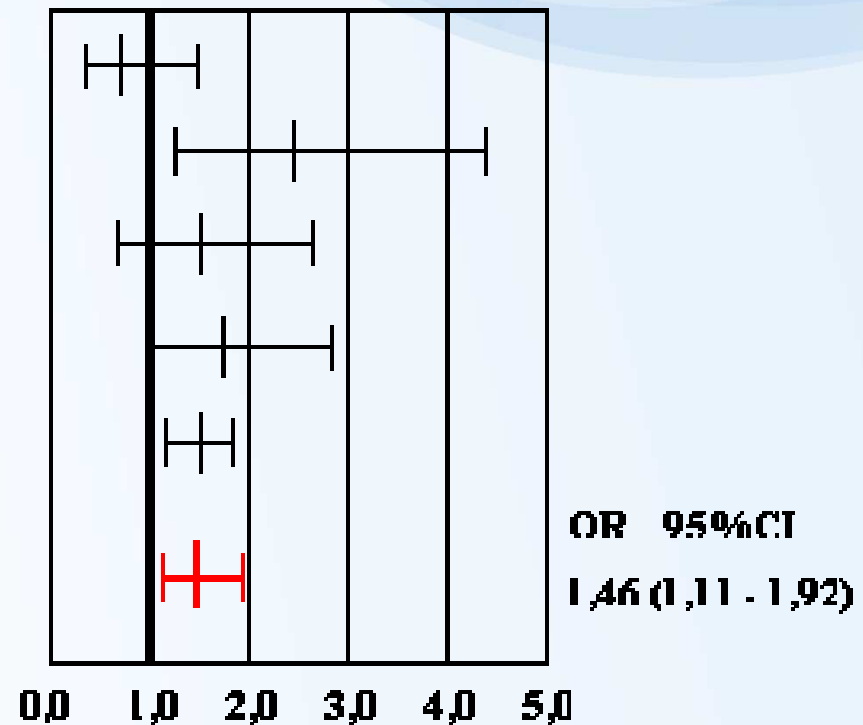
Selevan et al. 1985

Peelen et al. 1999

Stucker et al. 1990

Valanis et al. 1999

Pooled OR



Zvyšování expozice → zvyšování rizik

- **Současnost – zvyšování expozice ...**
 - Více pacientů s maligními nádory
 - Více léčiv a jejich kombinací
 - Vyšší dávky
 - Vyšší účinnost léčiv (nižší dávky s vyššími účinky)
 - Noví výrobci
- **Aspekty bezpečnosti u léčiv**
 - **Primárně – bezpečnost pacienta**
 - QA/QC v přípravě, mikrobiologická bezpečnost ...
 - **Sekundárně – pracovníci ve zdravotnictví**

Proč 2: Reálná kontaminace

Medián & Maxima - cyclofosfamid (CP) + platina (Pt)

Pd – Četnost pozitivních vzorků

		LoD ¹	Storage area			Prepar. room			Outpatient clinic		
			Pd ²	Med	Max	Pd ²	Med	Max	Pd ²	Med	Max
Surface cont. (pg/cm ²)											
Working table	CP	3	3/12	<LoD	9	12/12	65	490	12/12	58	270
	Pt	1	5/12	<LoD	3	12/12	8	92	12/12	39	81
Floor	CP	3	4/12	<LoD	14	12/12	67	210	11/12	2700	15500
	Pt	1	6/12	<LoD	44	12/12	6	51	12/12	500	203000
Telephone	CP	9	0/9	<LoD	<LoD	7/9	56	400	9/9	230	820
	Pt	4	0/9	<LoD	<LoD	7/9	14	23	6/9	4	36
Air contamin. (ng/m ³)	CP	0.1	0/5	<LoD	<LoD	0/5	<LoD	<LoD	5/5	0.8	4.7
	Pt	nd ³	nd ³	nd ³	nd ³	nd ³	nd ³	nd ³	nd ³	nd ³	nd ³
Hands (ng/hands)	CP	5	4/12	<LoD	100	0/12	<LoD	<LoD	7/13	12	360
	Pt	0.5	4/12	<LoD	7	11/12	1	8	11/11	2	40

Proč 2: Reálná kontaminace – zdroje (!)

Otevřená manipulace s CL

- příprava CL – rozpouštění, ředění, transport léčiv do aplikačních forem
- vytlačování vzduchu z injekčních stříkaček s obsahem CL
- napouštění infuzních setů roztokem s obsahem CL
- odpojování infuzních setů po ukončení aplikace a likvidace
- operace s orálně podávanými CL (tabletami)
- provádění některých speciálních operativních typů aplikace (např. intraperitoneální podání CL)

Manipulace s kontaminovaným materiálem

- obaly s nízkou kontaminací (krabičky a vialky HVLP)
- obaly s vysokou kontaminací (CL připravená v boxu tradiční technikou / přenos CL injekční stříkačkou a jehlou)
- manipulace s pacienty, jejich exkremty či ložním prádlem
- manipulace s odpadem vznikajícím při přípravě a aplikaci CL



Proč 3 – Požadavky zákona

- **Zákoník práce (zák.č. 262/2006 v platném znění)**
 - § 102 – prevence rizik (zaměstnavatel je povinen, kontrola)
- **Zákon č. 309/2006 – další požadavky při ochraně zdraví při práci**
 - §7 řeší přítomnost rizikových faktorů, měření a přijatá opatření
- **Nařízení vlády 361/2007 Sb.**
 - m.j. definice cytostatik jako karcinogenů
- **Další – např. „Lékárenská vyhláška č. 84“**
 - požadavky na izolátor



Karcinogeny – konkrétní povinnosti zaměstnavatele

- manipulace v kontrolovaných a chráněných oblastech
- omezení expozice (ochranné prostředky, přestávky)
- analytické sledování kontaminace
- monitorování zdravotního stavu pracovníků

! chybí detaily k metodám, monitoringu ...

Realizace monitoringu

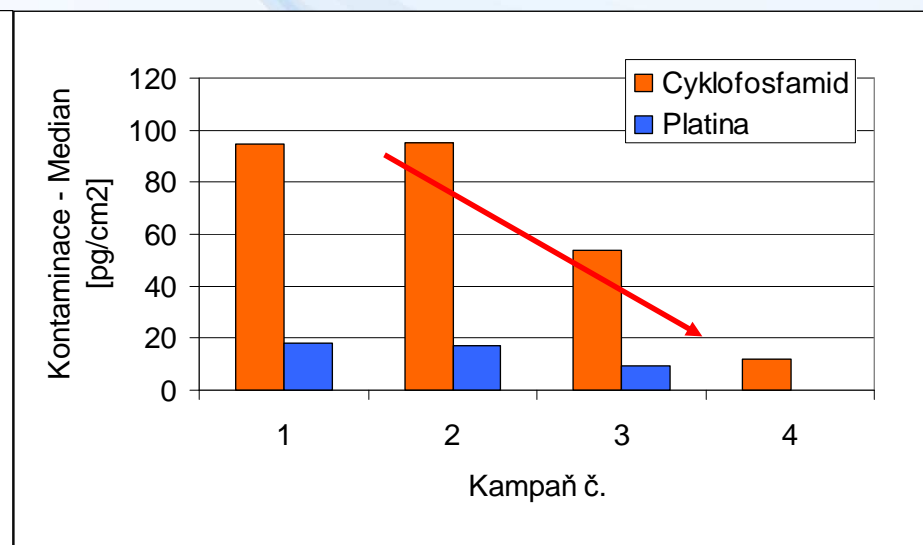
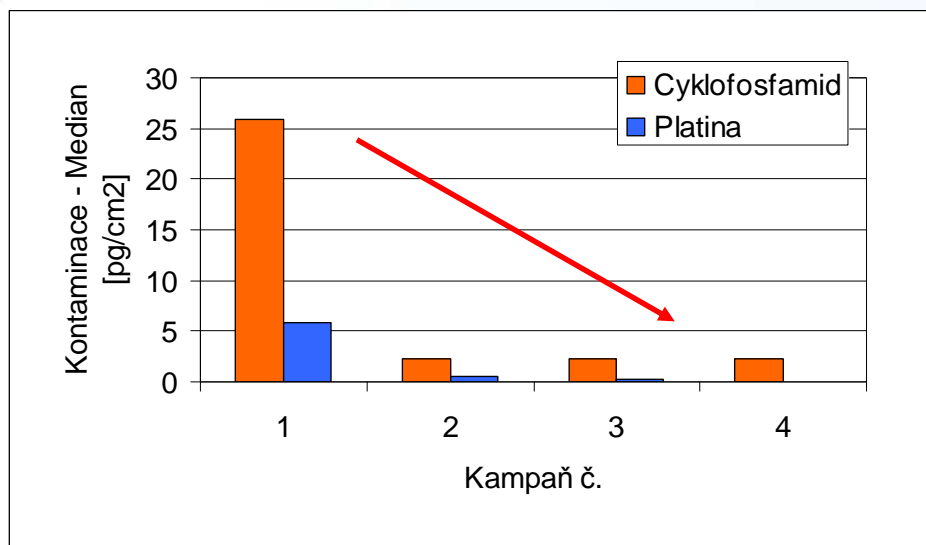
- Vyšší „pozornost“ pracovníků
- Lepší kvalita práce → nižší kontaminace
 - Potvrzeno v rozsáhlé studii v Německu (MEWIP)
 - Stejně i na pracovištích v ČR

Vývoj kontaminace během monitoringu

Medián koncentrací cyklofosfamidu a „platiny“

Úsek příjmu CL

Úsek přípravy CL



Pro posouzení rizik je nutné znát hladiny

■ **MONITORING hladin (koncentrací)**

■ Expozice z pracovního prostředí

- Koncentrace ve vzduchu
- Koncentrace na površích

■ Hladiny v pracovnících

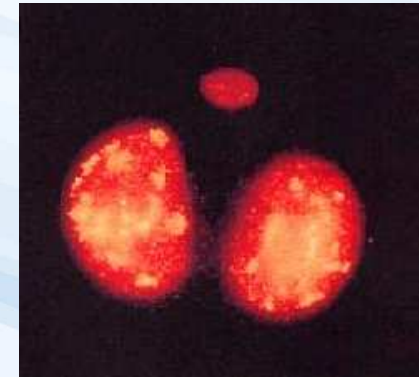
- Koncentrace v krvi, v moči, (na rukou)

■ **BIOMONITORING účinků**

- Sledování zdravotního stavu (pravidelné prohlídky)
- Cytogenetická analýza (periferní lymfocyty)

■ „Genotoxické“ změny v osobách

- Chromosomální aberace v leukocytech
- Tvorba mikrojader
- Poškození DNA (comet assay)
- ... a další



■ Reflexe celkového zatížení genotoxiny

■ Zpr. nespecifické k jednomu stresoru

- Cytostatika, kouření, potrava ...

NÁVRHY – MONITORING CYTOSTATIK v ČR

- **Cíl návrhu monitoringu = naplnění všech 4 „proč“**
 - Reflexe stavu poznání ve světě
 - Reakce na situaci v ČR
 - Reakce na požadavky legislativy
 - Snaha o zlepšení situace a ochranu pracovníků
- **Hlavní praktické body monitoringu**
 - Princip – monitoring povrchové kontaminace
 - Kde monitorovat (?)
 - Co monitorovat (?)
 - Jak vzorkovat a analyzovat (?)
 - Jak pracovat s výsledky monitoringu (?)
- **Monitoring bude navržen obecně → dále diskuze aspektů lékáren**



MONITORING POVRCHOVÉ KONTAMINACE

- **Dobrá standardizace odběrů**
- **Existence metodik**
- **Literární údaje**

- **Srovnatelnost výsledků v rámci monitoringu**
 - mezi odběrovými místy, mezi pracovišti
- **Skutečně přítomná kontaminace povrchů**
 - X vzduch – méně častý průkaz CL, zřejmě méně významná expoziční cesta

- **Nevýhody**
 - Jen částečně vypovídá o skutečné expozici osob



KDE monitorovat ? – 4 místa v lékárně

■ Pravidelná místa v nemocničních lékárnách

1) místa manipulace s **nízce kontaminovaným materiálem** (příjem, sklad, materiálové propusti ...)

1) plocha pracovního stolu pro příjem CL od dodavatele (nebo plocha stolu pro balení připravených CL, je-li v tomto prostoru umístěn)

2) odlaha před tímto stolem

2) prostory **manipulace s vysoce kontaminovaným materiálem** (přípravna CL)

3) plocha stolu pro odkládání/balení připravených CL

4) Podlaha před tímto stolem

■ Specifické situace → další místa / vzorky (?)

■ *Další místa v nemocnicích (pravidelně/dle potřeby)*



CO monitorovat ?

- Nelze měřit všechna cytostatika
- Výběr „markerů“ kontaminace

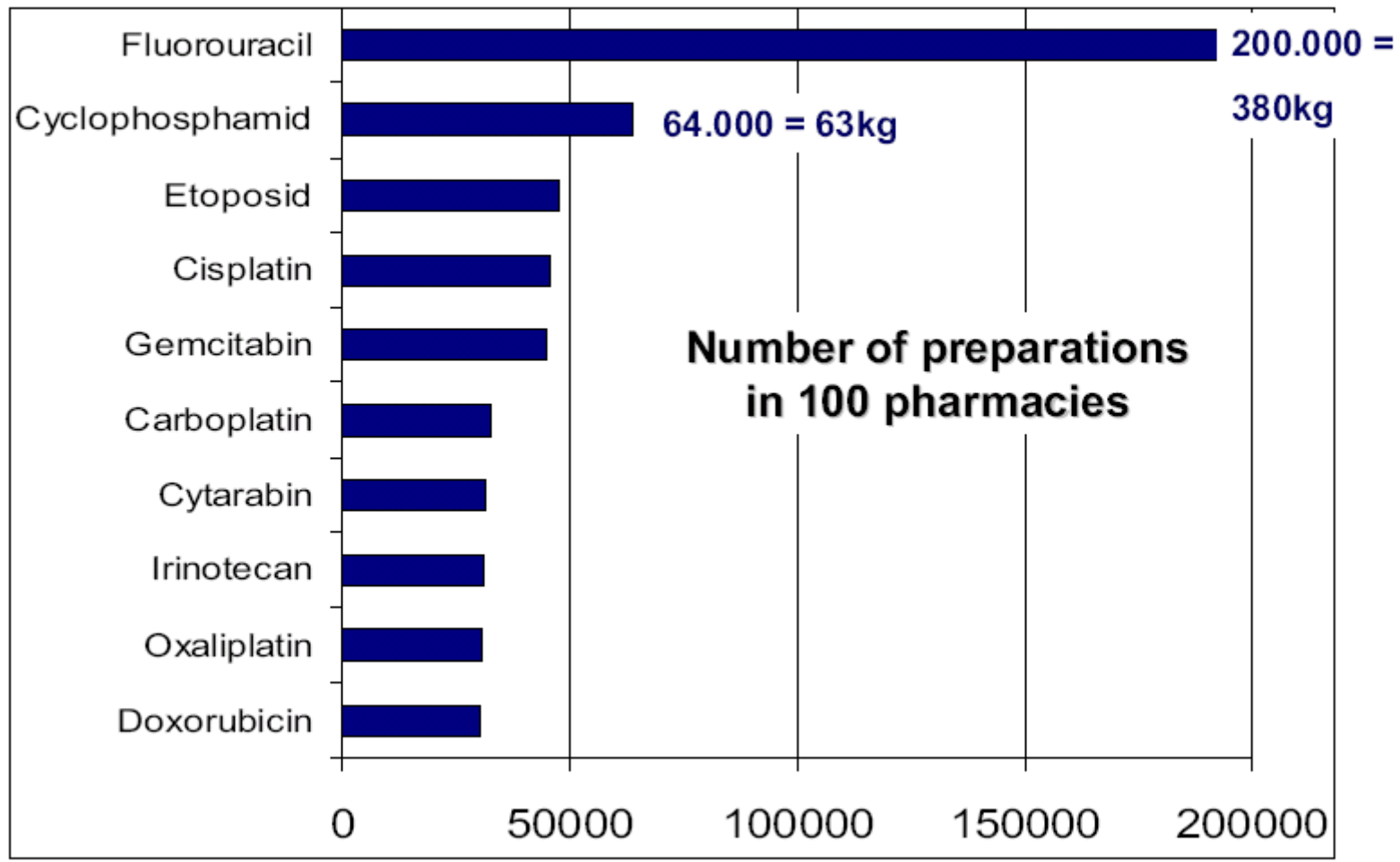
1) **CYKLOFOSFAMID**

- Často užíván
- Karcinogen (IARC 1)
- Existují metody a literární údaje

2) **FLUOROURACIL**

- Často užíván
- (Existují metody a literární údaje)

Results: Work practice



JAK vzorkovat a analyzovat ?

- **SOP stěry + citlivá analýza (zpr. LC/MS)**
- **Frekvence monitoringu – 2x za rok**
- **Zajištění vzorkování a analýz**

1) **Minulost – projekt CYTO**

- Zajištění řešitelským kolektivem
- „Samo“vzorkování a zasílání vzorků exprespoštou

2) **Současnost (2011)**

- Dobrovolnost lékáren (financování ?) ... diskuze po přednáškách

3) **Budoucnost (? dle zákona ?)**

- Akreditovaný vzorkovací technik / laboratoř, náklady v rozpočtu

JAK pracovat s výsledky monitoringu ?

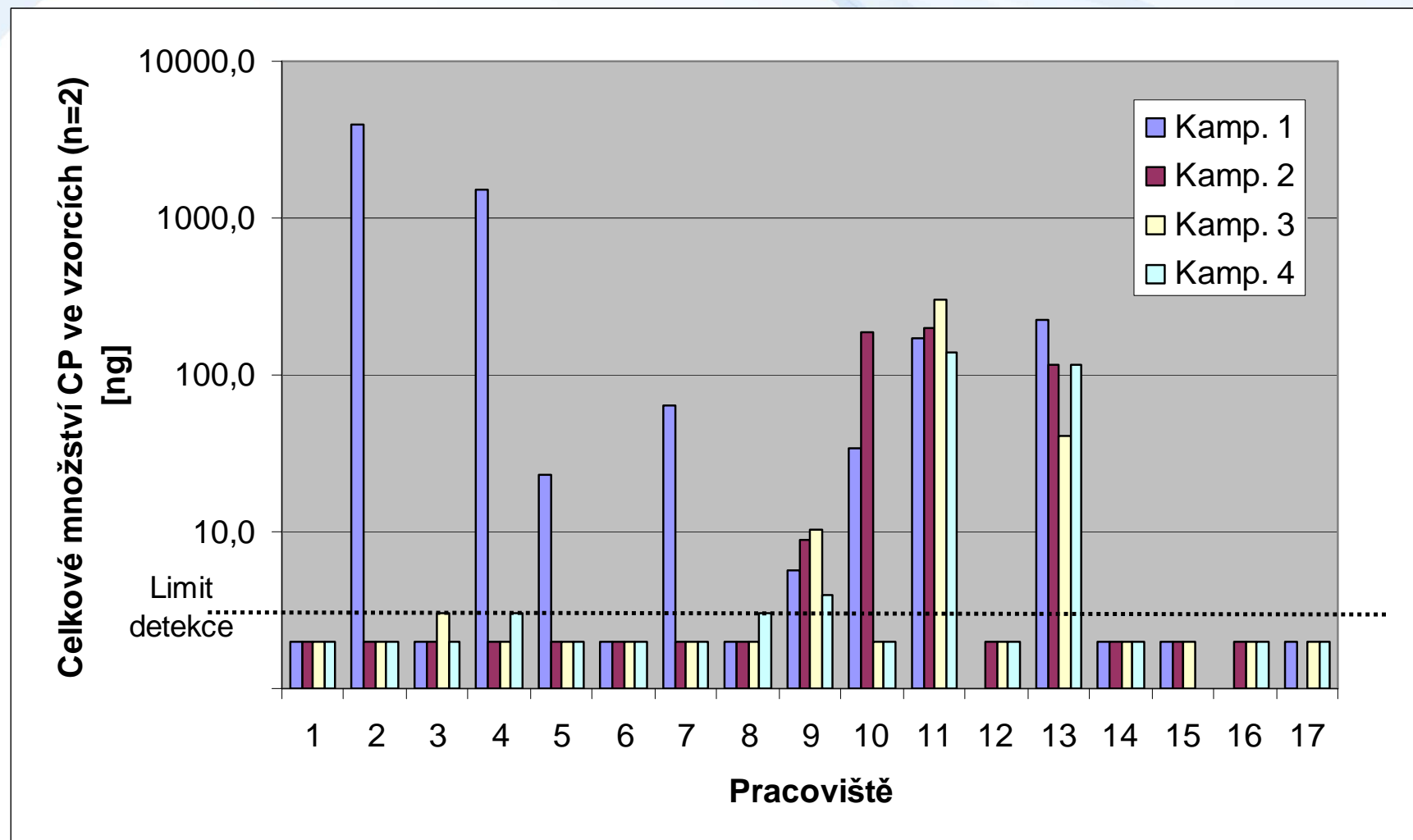
- **Konkrétní informace o vlastní aktuální kontaminaci**
- **Průběh vlastní kontaminace v čase**
 - Lékárny s velkým provozem – kontaminaci reálně nelze eliminovat (snížit) ... ale „zhoršené“ výsledky: indikace problému
- **Srovnání s ostatními pracovišti v ČR (pozice)**

- **KOMUNIKACE a využití výsledků (!)**
 - Předávání informace pracovníkům
... porada s prezentací výsledků
 - Využití pro školení BOZP
... opakované upozornění na ochranné prostředky, postupy atp.
 - Využití pro nápravu / dekontaminaci
... změny postupů → opakované analýzy: došlo ke zlepšení ?



Srovnání s ostatními – ukázka ze zprávy

Graf 1: Celkové množství cyklofosfamidů zjištěné **zjištěné na příjmu CL** (stůl a podlaha) – srovnání jednotlivých kampaní (**...Vaše pracoviště je č. 8 ...**)



LIMITY (?)

- **Limity nelze (?) stanovit**
- **Existují ale návrhy** ... indikativní limity (nápravné akce)

Dr. Paul Sessink (Exposure Control B.V., NL)
www.exposurecontrol.nl

	Strive risk level			Prohibitory risk level
Urine CP ($\mu\text{g}/24 \text{ hr}$)	< 0.02	0.02 – 0.2	0.2 - 2	> 2
Contamination CP (ng/cm^2)	< 0.1	0.1 – 1	1.0 – 10	> 10
Action	No	Yes At short notice	Yes Immediately	Yes Stop working
Monitoring	Now and then	Yes	Yes	Yes

- **Návrhy „indikativních“ limitů pro ČR**
 - **Statistický přístup (?)**



Návrh monitoringu cytostatik na pracovištích v ČR

Díky za pozornost ... a diskuze ?

? Považujete monitoring

- za smysluplný ?
- realizovatelný ? (za jakých podmínek ?)
- nutný realizovat ?

? Pokud byl u Vás monitoring realizován

- byli/y jste informováni/y o výsledcích ?
- byly výsledky využity (? úpravy postupů ?)

? Vaše názory na design monitoringu

- počty vzorků?, výběr míst ?, četnost analýz ?

? Provádí se u Vás pravidelné kontroly

- zdravotního stavu ?
- cytogenetiky ?



www.cytostatika.cz



www.mou.cz