

Hodnocení zdravotní zátěže zdravotníků manipulujících s cytotoxickými léčivými

Pavel Odráška

Doležalová L., Gorná L., Prudilová M., Vejpustková R., Piler
P., Kuta J., Oravec M., Bláha L.



Masarykův onkologický ústav
Brno



Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí
Masarykova univerzity



XXXV. Pachnerovy dny pracovního lékařství
Rožnov pod Radhoštěm, 26.-28.5.2010

Hlavní body sdělení

- **Úvod do tématu**
(charakteristika pracoviště, expoziční scénáře)
- **Kontaminace zdravotnických zařízení CL**
(kontaminace MOÚ a dalších nemocnic)
- **Hodnocení zdravotních rizik**

Současné pracovní podmínky v ČR

- Vysoké nároky na kvalitu připravovaných léčiv
 - centralizovaná příprava CL



Alternativní způsoby přípravy CL

Laminární boxy



„On-site“ příprava na oddělení před aplikací



Současné pracovní podmínky v ČR

- Aplikace prováděna na lůžkových odděleních i ambulantně



Profesní expozice CL

- **Zdroje kontaminace:**
Otevřená manipulace s CL
Kontaminovaný materiál
Pacient léčený CL
Havárie



- **Cesty biologického příjmu:**
Inhalační
Dermální
Orální



Možnosti sledování expozice

- Monitoring zdravotního stavu
 - Pracovně-lékařská (preventivní) péče
 - REGEX
- Biomonitoring (markery expozice nebo účinku)
 - Markery expozice: CL v krvi, moči
 - Markery účinku: CAPL, SCE, Comet assay
- Envimonitoring
 - CL v pracovním prostředí

Obsah sdělení

- Úvod do tématu
(charakteristika pracoviště, expoziční scénáře)
- **Kontaminace zdravotnických zařízení CL**
- Hodnocení zdravotních rizik

Monitoring profesní expozice CL

Envimonitoring (kontaminace pracovního prostředí)

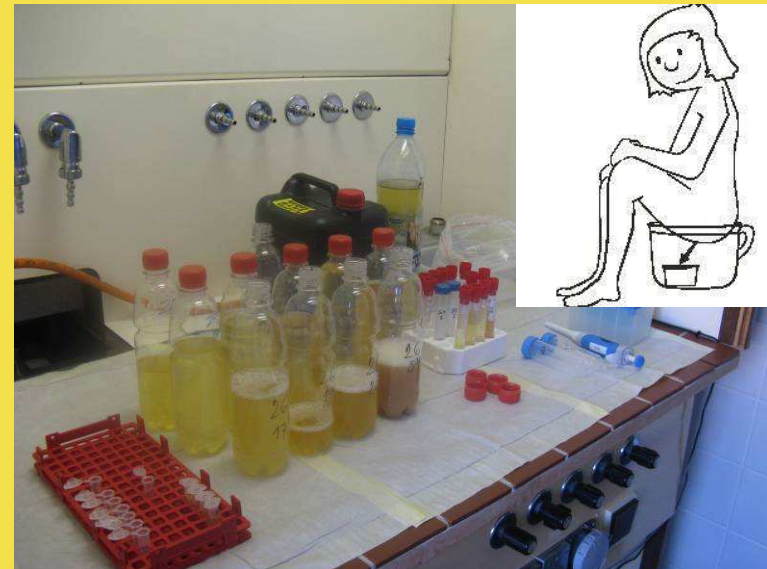
- stěry vybraných ploch (povrchová kontaminace)
- kontaminace ovzduší



Monitoring profesní expozice CL

Biomonitoring

- kontaminace rukou pracovníků
- přítomnost CL v moči
(exkrece CL za 24 hod.)

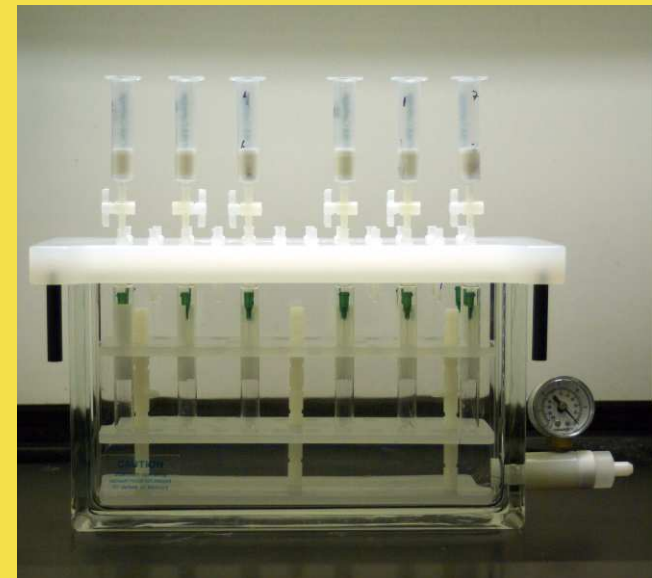


Zpracování vzorků

Extrakce vzorku vodným
rozpouštědlem



Přečištění a
zakoncentrování
extrakce na pevnou fázi
(SPE)

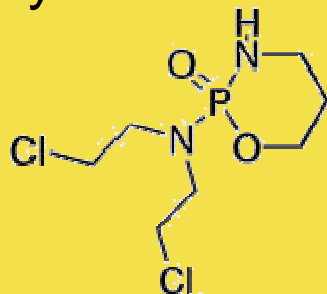


Analytické stanovení

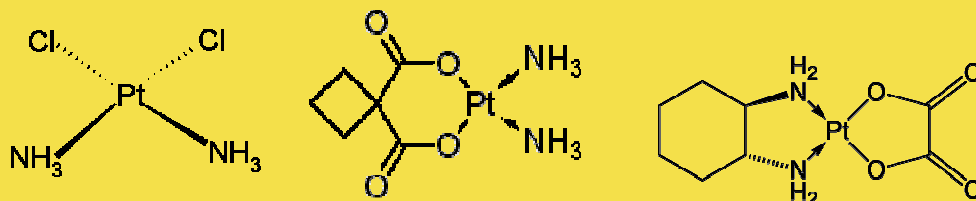


Vysoce selektivní analytické metody

Cyklofosfamid – HPLC/MS



Platinová cytostatika – ICP/MS



Monitoring MOÚ

	LD ¹	Sklad CL			Přípravná CL			Stacionář		
		Pd ²	Med	Max	Pd ²	Med	Max	Pd ²	Med	Max
Povrchová kont. (pg/cm²)										
Pracovní stůl	3	3/12	<LD	9	12/12	65	490	12/12	58	270
Podlaha	3	4/12	<LD	14	12/12	67	210	11/12	2700	15500
Telefon	9	0/9	<LD	<LD	7/9	56	400	9/9	230	820
Kont. ovzduší (ng/m³)	0,1	0/5	<LD	<LD	0/5	<LD	<LD	5/5	0,8	4,7
Oplachy rukou (ng/obě ruce)	5	4/12	<LD	100	0/12	<LD	<LD	7/13	12	360
Exkrece močí (ng/24hod.)	30 ³			0/13	<LD	<LD	⁴	2/8	<LD	110

¹ limit detekce; ² četnost záchytu (počet pozitivních vzorků/počet všech vzorků); ³ hodnota pro exkrece 1,5 l moči za 24 hod; ⁴ pracovníci skladu a přípravný CL nejsou rozlišováni, protože dochází k jejich střídání



Monitoring MOÚ

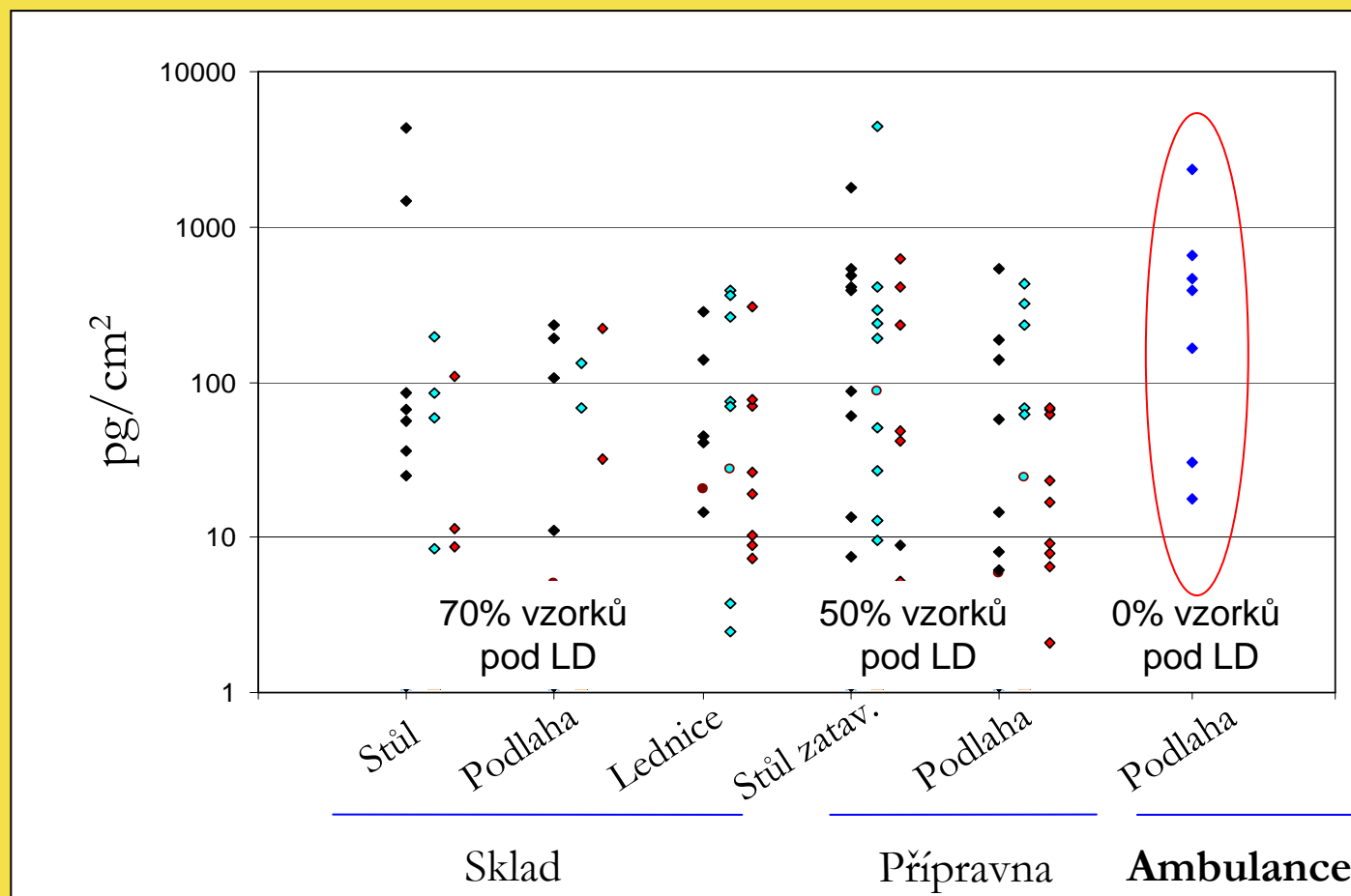
	LD ¹	Sklad CL			Přípravná CL			Stacionář		
		Pd ²	Med	Max	Pd ²	Med	Max	Pd ²	Med	Max
Povrchová kont. (pg/cm²)										
Pracovní stůl	3	3/12	<LD	9	12/12	65	490	12/12	58	270
Podlaha	3	4/12	<LD	14	12/12	67	210	11/12	2700	15500
Telefon	9	0/9	<LD	<LD	7/9	56	400	9/9	230	820
Kont. ovzduší (ng/m³)	0,1	0/5	<LD	<LD	0/5	<LD	<LD	5/5	0,8	4,7
Oplachy rukou (ng/obě ruce)	5	4/12	<LD	100	0/12	<LD	<LD	7/13	12	360
Exkrece močí (ng/24hod.)	30 ³			0/13	<LD	<LD	⁴	2/8	<LD	110

¹ limit detekce; ² četnost záchytu (počet pozitivních vzorků/počet všech vzorků); ³ hodnota pro exkrece 1,5 l moči za 24 hod; ⁴ pracovníci skladu a přípravný CL nejsou rozlišováni, protože dochází k jejich střídání



Monitoring zdravotnických zařízení ČR

Povrchová kontaminace
Cyklofosfamid



Obsah sdělení

- Úvod do tématu
(charakteristika pracoviště, expoziční scénáře)
- Kontaminace zdravotnických zařízení CL
- **Hodnocení zdravotních rizik**

Hodnocení zdravotních rizik

- **Riziko:** pravděpodobnost, že dojde k poškození zdraví
 - zvýšení pravděpodobnosti, že daný pracovník onemocní rakovinou)

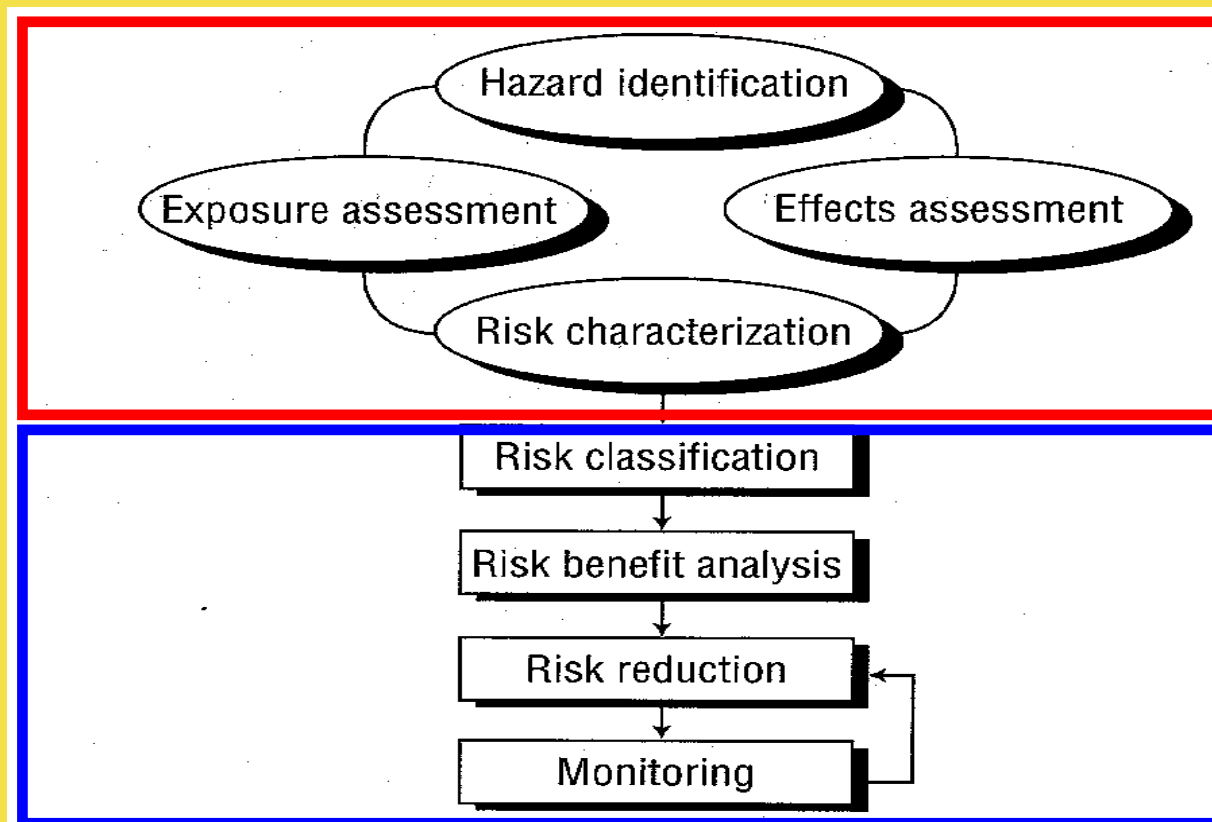


Figure 1.3. Steps in the risk management process.

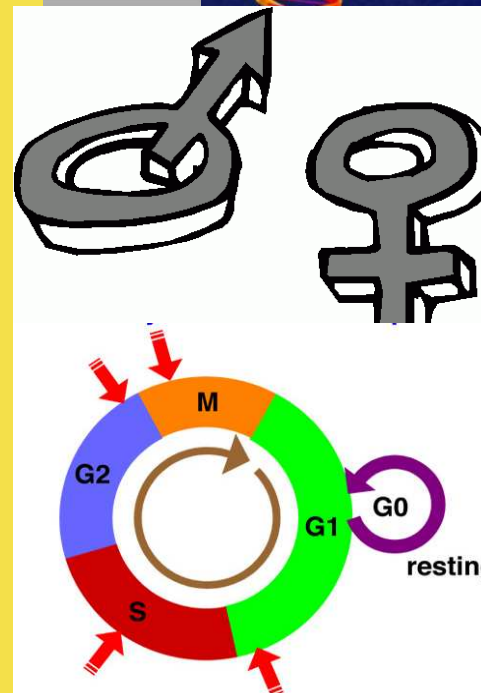
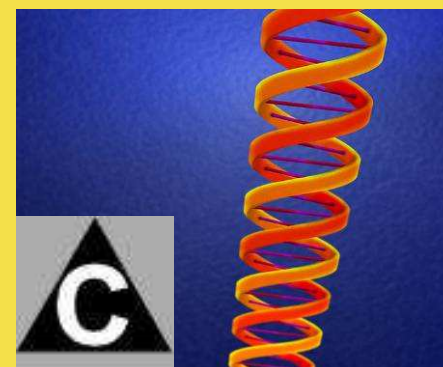
Analýza rizik

Řízení rizik

Nebezpečnost (Hazard identification)

„Hazardous drugs“

- **Genotoxicita**
 - mutageny v moči, CA, SCE
- **Reprodukční toxicita**
 - vyšší potratovost,
malformace u novorozeňat,
nižší porodní hmotnost
- **Kancerogenita**
 - vyšší riziko leukemie u zdrav.
sester



Hodnocení expozice a toxicity (Exposure and Effects Assessment)

Hodnocení expozice

- Exkrece cyklofosfamidu: < 0,03 – 0,11 µg/24hod
- Biologický příjem cyklofosfamidu
 - Průměrný denní příjem: 3 µg/24hod
 - Kumulativní dávka za 40 let: 31 mg

Hirst, M., Mills, D., Tse, S., Levin, L., White, D. (1984): Occupational exposure to cyclophosphamide. *The Lancet*, 323, 8370, 186-188.

Hodnocení toxicity

- Riziko sekundárních leukémií a rak. močového měchýře
 - 112 tisíc / milion pacientů
 - kumulativní dávka CP: < 53 g

Baker GL, Kahl LE, et al. (1987). "Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. " *Am J Med* 83:1-9.

Kvantifikace rizika (Risk characterization)

Riziko = SF x CDI

SF – Směrnice karcinogenního rizika (slope factor)

CDI – Chronický denní příjem (chronic daily intake)

	Kumulativní dávka	Incidence II. malignit
Pacienti	53 000 mg	112 000 / milion
Zdravotničtí pracovníci	31 mg	66 / milion

- Nárůst pravděpodobnosti incidence nádorového onemocnění u pracovníků exponovaných cyklofosfamidem: 60.10⁻⁶

Významnost rizika

RISK ASSESSMENT MODEL

Comparative analysis of the annual mortality risks of different types of drug use and other activities/exposures in the UK in the 1990s © Russell Newcombe 1999/2000

SDU	LEVEL OF RISK		TYPE OF ACTIVITY/EXPOSURE				
	Numerical	Categorical	Drug use	Leisure activity	Disease/illness	Accident/injury	Other exposures
0	1 in 1	<i>Maximum</i>					Intensive care
1	1 in 10	<i>Extremely high</i>		Russian roulette*			Brain surgery
2	1 in 100	<i>Very high</i>	Tobacco Methadone Injecting	BASE jumping Serious climbing ~ Grand Prix racing	Heart disease Cancer Respiratory disease		Surgical operation Space travel Deep sea fishing
3	1 in 1,000	<i>Quite high</i>	Heroin Morphine Barbiturates Alcohol	Hang gliding Parachuting Motorbike racing Recreat. climbing~	Hypothermia etc. Mental disorders Strokes Prostate c. (men)	Violence Pollution Sudden infant death Shaking of babies	Hospitals- babies White asbestos Offshore oil work Mining
4	1 in 10,000	<i>Medium</i>	Solvents Benzo diazepines Dextropropoxy. Dihydrocodeine	Motor sports Water sports *** Mountain hiking ~ Canoeing	Diabetes Leukaemia Influenza Skin cancer	Suicide; Falls Road travel/use Giving birth Helicopter travel	Construction work Farming/agriculture. Police custody GA-dentist; liposuct.
5	1 in 100,000	<i>Quite low</i>	Ecstasy/MDMA Amphetamine Cocaine; GHB Prescribed drugs Analgesics Contracep. pill	Dance parties Fighting sports Snow sports Soccer & rugby DIY (home) Sport spectator	Asthma HIV/AIDS Meningitis Sudden death syn. Food poisoning Cervical cancer	Air & rail travel Homicide; Stairs (falling) Eating (choking) Electrocution; Guns Drowning; Fire	Factory/machine work C.A. Refusal of int care Manufacturing (cars etc) # Passive smoking X-rays; Machines Work (general)
6	1 in 1 million	<i>Very low</i>	LSD (acid) Hal.mushrooms Antibiotics Vagra (men)	Fairground rides Running/jogging Swimming Riding sports	Legionnaire's Food allergies Malaria; Syphilis Appendicitis	Beds (falling out) Clothing fires; Toys Boilers/heaters ! Pedest. crossings	Clerical/office work Vaccination; Abortion Police cars; Storms War/terrorism
7	1 in 10 million	<i>Extremely low</i>	Herbal cannabis Cannabis resin Alkyl nitrites	Indoor sports Playgrounds Gymnasiums	CJD/BSE; Measles Toxic shock synd. Peanut allergy	Insect stings Dogs; Copulation Starvation; Thirst	Nuclear radiation Police shootings Lightening
8	1 in 100million	<i>Minimum (negligible)</i>	Caffeine; Khat Nitrous oxide Ketamine; DMT	Table games Computer games Masturbation	Bubonic plague Smallpox Leprosy	Snakes; Birds; Cats Sharks;Telephones UFOs/aliens	State executions Meteorites;volcanoes Earthquakes;sp.comb.

Významnost rizika

RISK ASSESSMENT MODEL

Comparative analysis of the annual mortality risks of different types of drug use and other activities/exposures in the UK in the 1990s © Russell Newcombe 1999/2000

SDU	LEVEL OF RISK		TYPE OF ACTIVITY/EXPOSURE				
	Numerical	Categorical	Drug use	Leisure activity	Disease/illness	Accident/injury	Other exposures
0	1 in 1	<i>Maximum</i>					Intensive care
1	1 in 10	<i>Extremely high</i>		Russian roulette*			Brain surgery
2	1 in 100	<i>Very high</i>	Tobacco Methadone Injecting	BASE jumping Serious climbing ~ Grand Prix racing	Heart disease Cancer Respiratory disease		Surgical operation Space travel Deep sea fishing
3	1 in 1,000	<i>Quite high</i>	Heroin Morphine Barbiturates Alcohol	Hang gliding Parachuting Motorbike racing Recreat. climbing~	Hypothermia etc. Mental disorders Strokes Prostate c. (men)	Violence Pollution Sudden infant death Shaking of babies	Hospitals- babies White asbestos Offshore oil work Mining
4	1 in 10,000	<i>Medium</i>	Solvents Benzodiazepines Dextropropoxy. Dihydrocodeine	Motor sports Water sports *** Mountain hiking ~ Canoeing	Diabetes Leukaemia Influenza Skin cancer	Suicide; Falls Road travel/use Giving birth Helicopter travel	Construction work Farming/agriculture. Police custody GA-dentist; liposuct.
5	1 in 100,000	<i>Quite low</i>	Ecstasy/MDMA Amphetamine Cocaine; GHB Prescribed drugs Analgesics Contracep. pill	Dance parties Fighting sports Snow sports Soccer & rugby DIY (home) Sport spectator	Asthma HIV/AIDS Meningitis Sudden death syn. Food poisoning Cervical cancer	Air & rail travel Homicide; Stairs (falling) Eating (choking) Electrocution; Guns Drowning; Fire	Factory/machine work C.A. Refusal of int. care Manufacturing (cars etc) # Passive smoking X-rays; Machines Work (general)
6	1 in 1 million	<i>Very low</i>	LSD (acid) Hal. mushrooms Antibiotics Viagra (men)	Fairground rides Running/jogging Swimming Riding sports	Legionnaire's Food allergies Malaria; Syphilis Appendicitis	Beds (falling out) Clothing fires; Toys Boilers/heaters ! Pedest. crossings	Clerical/office work Vaccination; Abortion Police cars; Storms War/terrorism
7	1 in 10 million	<i>Extremely low</i>	Herbal cannabis Cannabis resin Alkyl nitrites	Indoor sports Playgrounds Gymnasiums	CJD/BSE; Measles Toxic shock synd. Peanut allergy	Insect stings Dogs; Copulation Starvation; Thirst	Nuclear radiation Police shootings Lightening
8	1 in 100million	<i>Minimum (negligible)</i>	Caffeine; Khat Nitrous oxide Ketamine; DMT	Table games Computer games Masturbation	Bubonic plague Smallpox Leprosy	Snakes; Birds; Cats Sharks; Telephones UFOs/aliens	State executions Meteorites; Volcanoes Earthquakes; sp. comb.

Závěry

- Dermální expozice
 - nejvýznamnější cesta příjmu
- Onkologické stacionáře
 - nejvíce kontaminovaná pracoviště
- Zdravotní riziko nízké, nikoliv zanedbatelné
- Monitoring kontaminace pracoviště
 - význam preventivní (informační a stimulační)
 - vhodný doplněk biomonitoringu (CAPL)

Děkujeme za pozornost

Za pracovní kolektiv projektu CYTO,

Pavel Odráška

Výzkum je podporován Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (NPVII, 2B06171).



www.cytostatika.cz