

Informace o kontaminaci cytostatik ve zdravotnických zařízeních přispívají k jejímu snižování

Lenka Doležalová^{1,2}, Lucie Bláhová³, Luděk Bláha³

¹ Farmaceutická fakulta MU, Brno

² Masarykův onkologický ústav, Brno

³ RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU, Brno

37. Teisingerův den průmyslové toxikologie
8. června 2022



MUNI | RECETOX

Kontext: EU - karcinogeny v pracovním prostředí

Aktuální požadavky v EU (m.j.)

- Navrhnout úpravy národních zákonů o ochraně pracovníků proti karcinogenům
- Mj. specifický požadavek – zahrnout expozici nebezpečným léčivům (včetně CL)
- Právě probíhají workshopy k tvorbě EU dokumentů pro bezpečné zacházení s HMP (hazardous medicinal products) pro pracovníky

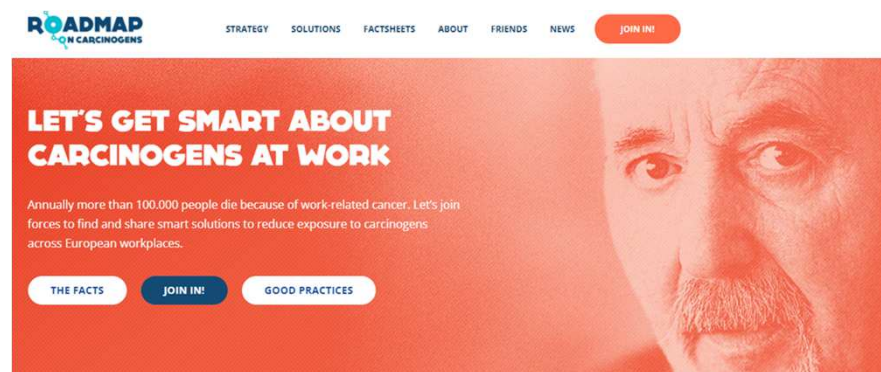
Based on this considerations, EPSU and HOSPEEM call the European Commission to include in its *Carcinogen and Mutagens Directive 2004/37/EC (CMD4)* report or accept Parliamentary amendments for the revision of the CMD in 2020-2021 that include hazardous drugs, including cytotoxic drugs, as a category in Appendix I. **Healthcare workers and patients deserve to be protected by legislation now through measures that are legally binding for all the actors in healthcare, with the best possible systems of work, technology as well as education and training to avoid the risk of toxic and genetic damage and associated diseases resulting from exposure to hazardous drugs.**

On 29 January 2019 Council and European Parliament reached a political agreement on the Commission proposal COM (2018)171 of 5 April 2018 to amend CMD10*. In this context, the co-legislators agreed that **"no later than 30 June 2020, the Commission shall**, taking into account the latest developments in scientific knowledge, and after appropriate consultation with relevant stakeholders, in particular health practitioners and health professionals, **assess the option of amending [the CMD] in order to include hazardous medicinal products, including cytotoxic medicinal products**, or to propose a more appropriate instrument for the purpose of ensuring the occupational safety of workers exposed to such medicinal products. On that basis, the Commission shall present, if appropriate, and after consulting management and labour, a legislative proposal."

* 10 Directive (EU) 2019/983 of the European Parliament and of the Council of 5 June 2019 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1561358726997&uri=CELEX:32019L0983>

<https://roadmaponcarcinogens.eu/>

evropský plán minimalizace dopadů karcinogenů v práci



Pillar 1 Creating awareness

Pillar 2 Providing help

Pillar 3 Mobilising stakeholders

Pillar 4 Targeting innovation

Pracovní prostředí a karcinogenní léčiva

13 milionů pracovníků ve zdravotnictví celosvětově potenciálně exponováno cytostatikům převážně „Ženské profese“

Příklad – Kanada 2006

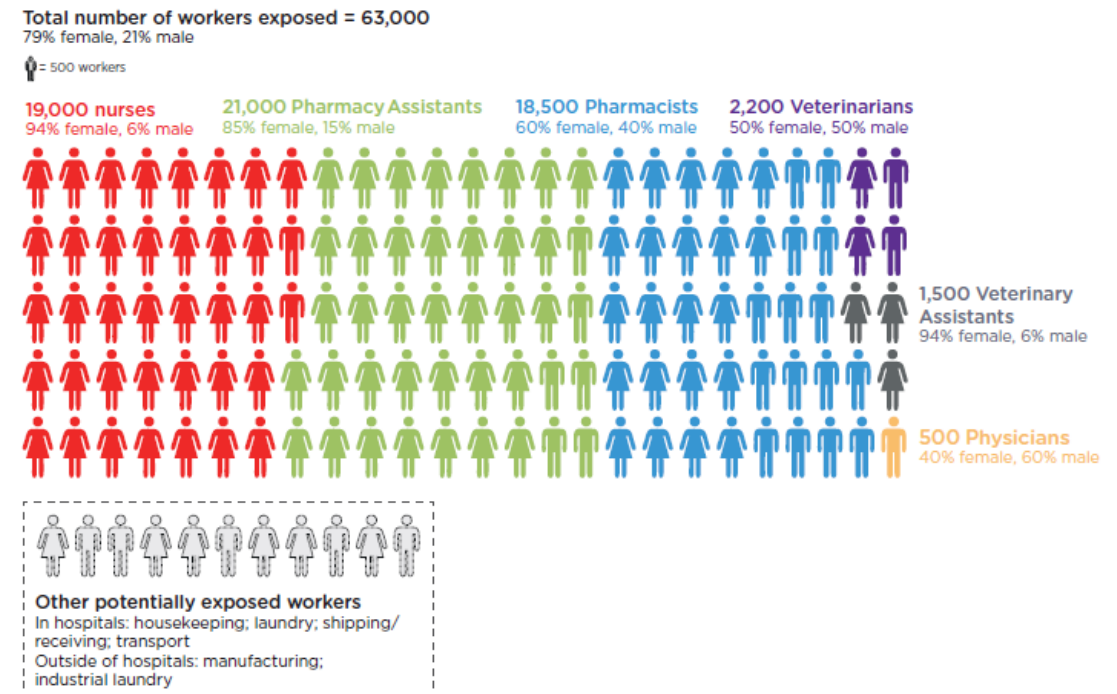
63 000 pracovníků exponováno CL

- Nejvíce exponovaní
 - Asistenti v lékárnách
 - sestry
 - Lékárníci
 - Veterináři a veterinární asistenti
 - Lékaři

ČR - ? exponováno CL? – 10 000 osob

- Nemocniční lékárníci a asistenti – 2 500 (dle Národního registru zdrav. prac. 2021)
 - sestry na onko odděleních?
 - Další pracovníci ve zdravotnictví?

Figure 1. CAREX Canada prevalence of exposure estimate for antineoplastic agents for 2006.



Expozice karcinogenním léčivům

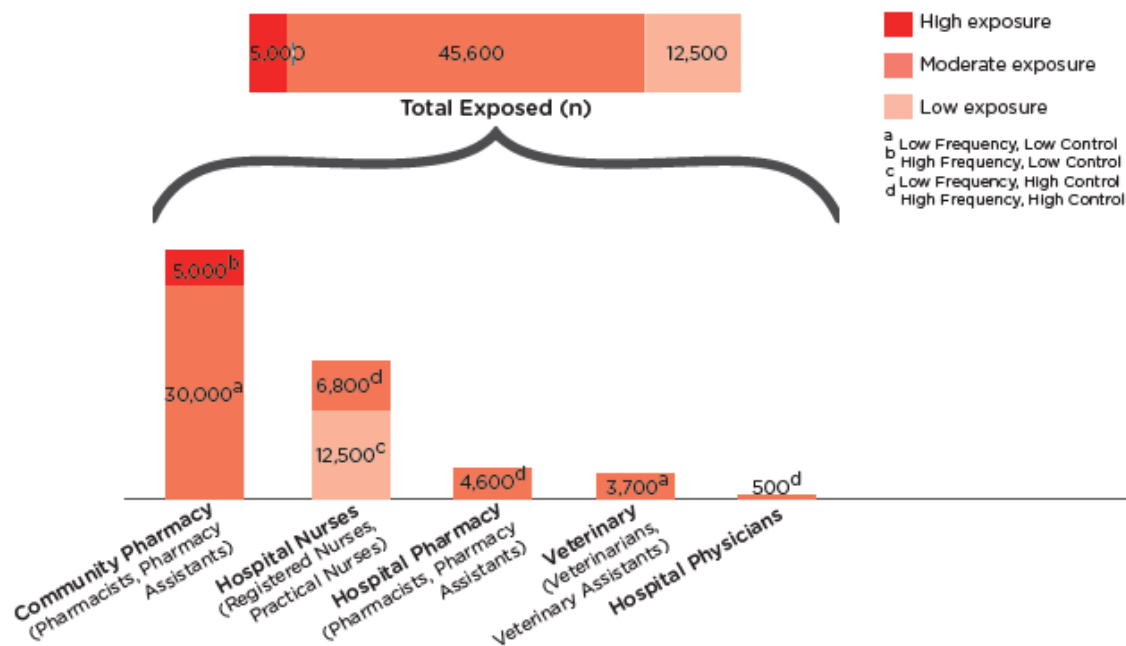
Míra expozice:

- **sestry** - střední nebo nízká expozice
- **farmaceutičtí pracovníci** - vysoká nebo střední expozice
- **veterináři** – střední expozice

Očekávaný nárůst počtu zdravotníků:

- *stárnutí populace*
- *nárůst onkologických onemocnění*
- *přesun onkologické péče do domácího prostředí*

Figure 2. CAREX Canada level of exposure estimate for antineoplastic agents for 2006.



Expozice karcinogenním léčivům

Zdravotní dopady profesní expozice:

ztráta vlasů, vyrážky, reprodukční problémy, bolesti hlavy, infekce, vznik nádorů



Možnosti snižování expozice:

- Příprava léčiv v uzavřených boxech
- Automatizace příprav – roboti
- **Pravidelný monitoring – kontrola a průběžné sledování expozice**
- Pracovní **postupy snižující expozici**
- Vhodná **dekontaminace**
- Osobní **ochranné prostředky**
- Pravidelné a srozumitelné **školení**

Co monitorovat?

Důležité markery kontaminace

účinek		MOU (kg /2019)	MOU (% z příprav, 2019)	Četnost kontaminace povrchů (ČR N=200; 2020)
alkylating agents	Cyclofosamid CP	1.2	2.6	67%
	Ifosfamid IF	2.2	2.1	31%
antimetabolite	Metotrexat	0.1	0.2	7%
	5-fluorouracil FU	16.8	28.4	44%
	Capecitabin	94.1	-	2%
	Gemcitabin GEM	0.1	2.7	53%
antitumor antibiotics	Doxorubicin	0.1	0.7	2%
	Epirubicin	0.5	4.1	2%
inhibit. topoizomeras/alkaloids	Irinotecan	0.8	11.4	14%
	Paclitaxel PX	0.7	11.0	24%
	Docetaxel	0.2	2.5	11%
Pt based drugs	Suma Pt	11.7	17.4	70%

cca 70%
všech příprav

1. CP

- **karcinogen**, mutagen, teratogen
- **stabilní v prostředí**
- **častý kontaminant**

2. FU

- teratogen
- střední stabilita
- **velké množství příprav**
- **častý kontaminant**

3. Pt, PX, GEM, IF

- Teratogen nebo neznámý účinek
- (středně) stabilní
- větší množství příprav
- **časté kontaminanty**

Jaká další cytostatika sledovat?

CYTO - kampaň 2018-2020 (ČR + SR)	GEM (pg/cm ²)	IF (pg/cm ²)	IRI (pg/cm ²)	DOC (pg/cm ²)	MET (pg/cm ²)	ETOP (pg/cm ²)	IMAT (pg/cm ²)	CAP (pg/cm ²)	DOX (pg/cm ²)	EPI (pg/cm ²)
Analyzované vzorky (počet)	213	706	706	213	706	213	706	688	411	122
Průměr (pg/cm ²)	298	131	13.5	7.0	5.6	2.7	2.0	2.8	<2.0*	<2.0*
Maximum (pg/cm ²)	34773	26390	1645	505	1395	234	412	798	128	11
Pozitivní vzorky > LOD (počet, % z celku)	130 (61 %)	218 (31 %)	103 (15 %)	29 (14 %)	43 (6 %)	12 (6 %)	33 (5 %)	14 (2 %)	7 (2 %)	2 (2 %)

Podlaha pod infuzní stojanem a WC mísa *Izolátor a pracovní plocha v nemocnici*

- Různé profily CL v různých typech nemocnic ČR a SR (pilotní studie 2018 – 2020)
- Kromě tradičně sledovaných CL (CP, Pt, FU) nově sledovány PX, GEM, IF, IRI, DOC a MET
- Rozšířená sada CL v rámci pravidelného monitoringu nemocnic od 2021

Kde a kdy monitorovat?

Maximální kontaminace cyklofosfamidu - nemocnice ČR



Max* ng/cm ²	52	1	45	167	882	142	0.2	?
	Izolátor v lékárně	Stůl ve skladu v lékárně	Stacionář podlaha	Infuzní stojan	Víko kont. odpadu	WC podlaha	Denní místnost	

Současný stav

- Bezpečný limit kontaminace v pracovním prostředí není stanoven (Legislativa)
- Doporučené limity kontaminace vychází z monitoringu
- Která cytostatika sledovat?
- Jak často monitorovat?
- Co monitorovat?



Cyklofosfamid

(priorita, marker)**

0.1 – 1 ng/cm² **nízké riziko**

1 – 10 ng/cm² **střední riziko**

10 a více ng/cm² **vysoké riziko** – nápravná opatření a jeho kontrola monitoringem, ochranné pomůcky...

* Maxima v databázi RECETOX 2008-2021

** Sessink et al. 2011

Strategie monitoringu

MUNI | RECETOX

Masarykova univerzita – Přírodovědecká fakulta
Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí RECETOX

CERTIFIKOVANÁ METODIKA

Vzorkování vnitřních prostor zdravotnických zařízení a domácností onkologických pacientů za účelem sledování hladin kontaminace cytotoxickými léčivými a omezování souvisejících rizik

květen 2022

Luděk Bláha, Lucie Bláhová, Jan Kuta, Lenka Doležalová, Tereza Hojdarová

Uvedená metodika je výstupem projektu NV18-09-00188 v rámci Programu na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu a vývoje na léta 2015-2022 vyhlášeném Ministerstvem zdravotnictví ČR.

Osvědčení o uplatnění certifikované metodiky:

Vydal:

Brno, 2022

MUNI | RECETOX

Masarykova univerzita – Přírodovědecká fakulta
Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí RECETOX

CERTIFIKOVANÁ METODIKA

Multi-detekční analytická metoda pro stanovení markerů cytostatických léčiv v pracovním prostředí nemocnic

květen 2022

Luděk Bláha, Lucie Bláhová, Tereza Hojdarová

Metodika je výstupem projektu „Monitoring expozice cytotoxickým léčivům u pracovníků ve zdravotnictví a rodinných příslušníků onkologických pacientů, analýza rizik, zpracování doporučených postupů“ (NV18-09-00188)

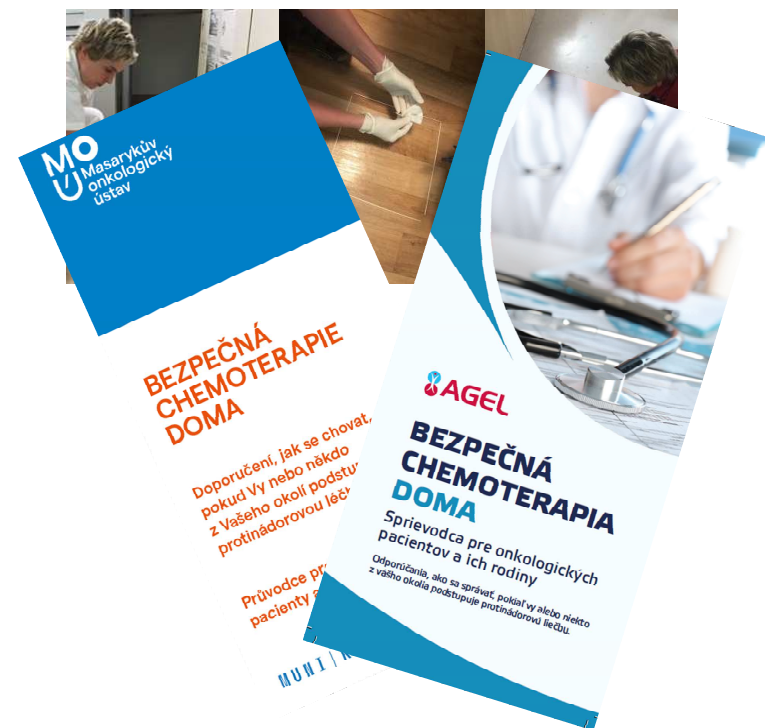
Osvědčení o uplatnění certifikované metodiky:

Vydal:

Brno, 2022



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



MO
U Masarykův
onkologický
ústav

MUNI | RECETOX

Příklad - monitoring 2019 - 2021

2019

CYTO – kampaň 2019 – Česká republika	Platina	Cyklofosamid	Fluorouracil	Paclitaxel
Lékárna – Příprava (Izolátor, Materiálová propust, Příprava)				
Analyzované vzorky (počet)	60	64	64	64
Median (pg/cm ²)	4,1	31	46	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	768	1 476	7 612	47
Maximum (pg/cm ²)	42 222	52 138	324 450	2 682
Lékárna – Vstup a výstup CL (Sklad, Balení, Expedice)				
Analyzované vzorky (počet)	17	19	19	19
Median (pg/cm ²)	1,2	2,0	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	5,5	9,9	362	<2,7*
Maximum (pg/cm ²)	77	85	6 820	<2,7*
Nemocnice – (Stacionář, Lůžková část, Pracovní prostory – Sesterny)				
Analyzované vzorky (počet)	95	120	120	120
Median (pg/cm ²)	4,3	7,7	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	1 232	589	1 390	65
Maximum (pg/cm ²)	60 556	44 567	71 804	2 488
Nemocnice – (WC)				
Analyzované vzorky (počet)	15	20	20	20
Median (pg/cm ²)	33	5,1	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	396	107	175	211
Maximum (pg/cm ²)	3 417	762	3 314	1 689
Administrativní část – (Kancelář, Kuchyň, Denní místnost)				
Analyzované vzorky (počet)	26	29	29	29
Median (pg/cm ²)	<0,17*	<1,1*	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	<0,17*	4,3	<6,9*	<2,7*
Maximum (pg/cm ²)	1,0	106	<6,9*	<2,7*

2020

CYTO – kampaň 2020 – Česká republika a Slovensko	Platina	Cyklofosamid	Fluorouracil	Paclitaxel
Lékárna – Příprava (Izolátor, Materiálová propust, Příprava)				
Analyzované vzorky (počet)	48	57	57	57
Median (pg/cm ²)	6,4	22	52	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	43	196	977	12
Maximum (pg/cm ²)	423	3 795	13 912	220
Lékárna – Vstup a výstup CL (Sklad, Balení, Expedice)				
Analyzované vzorky (počet)	16	19	19	19
Median (pg/cm ²)	1,4	2,6	18	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	2,9	46	62	2,6
Maximum (pg/cm ²)	9,0	425	385	41
Nemocnice – (Stacionář, Lůžková část, Pracovní prostory – Sesterny)				
Analyzované vzorky (počet)	80	82	82	82
Median (pg/cm ²)	3,0	8,4	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	514	145	268	90
Maximum (pg/cm ²)	36 389	3 283	7 035	2 577
Nemocnice – (WC)				
Analyzované vzorky (počet)	15	17	17	17
Median (pg/cm ²)	123	16	<6,9*	12
Průměr (pg/cm ²)	2 215	672	924	596
Maximum (pg/cm ²)	29 167	8 673	15 701	3 234
Administrativní část – (Kancelář, Kuchyň, Denní místnost)				
Analyzované vzorky (počet)	19	28	28	28
Median (pg/cm ²)	<0,17*	<1,1*	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	<0,17*	<1,1*	<6,9*	<2,7*
Maximum (pg/cm ²)	0,6	13	41	67

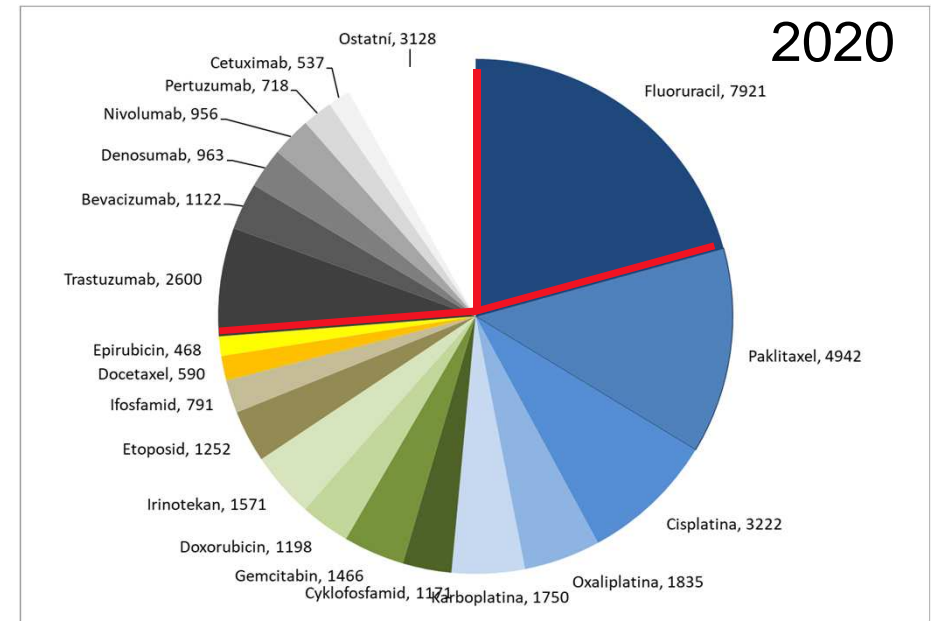
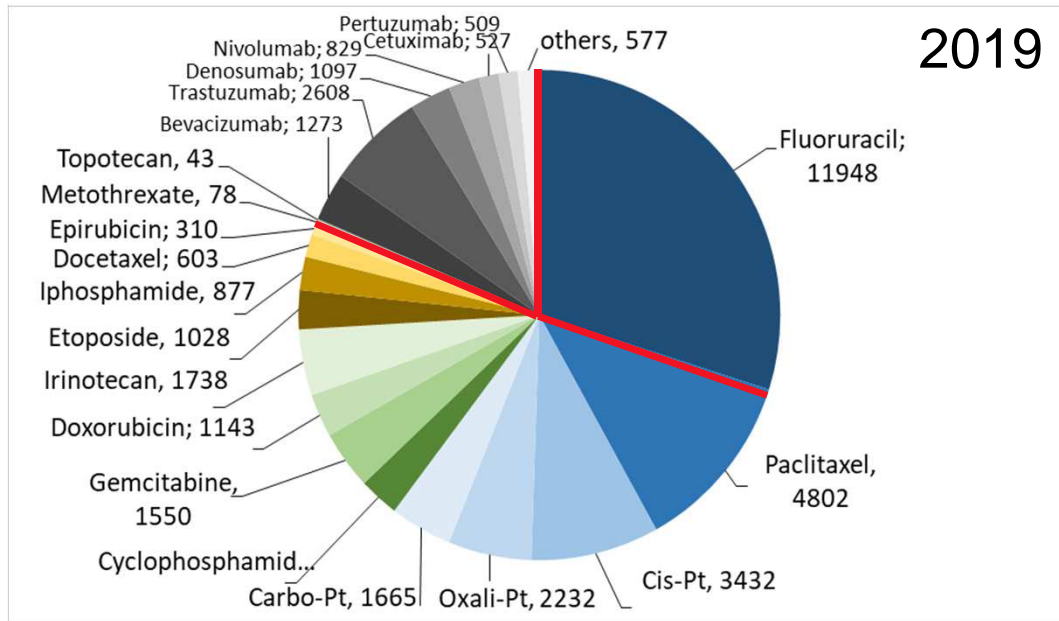
2021

CYTO – kampaň 2021 – ČR a Slovensko	Platina	Cyklofosamid	Fluorouracil	Paclitaxel
Lékárna – Příprava (Izolátor, Materiálová propust, Příprava)				
Analyzované vzorky	53	97	97	97
Median (pg/cm ²)	5,3	60	35	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	58	483	1 910	18
Maximum (pg/cm ²)	1 047	7 333	60 551	429
Lékárna – Vstup a výstup CL (Sklad, Balení, Expedice)				
Analyzované vzorky	12	17	17	17
Median (pg/cm ²)	0,6	1,5	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	3,8	37	93	19
Maximum (pg/cm ²)	33	334	1 001	315
Nemocnice – (Stacionář, Lůžková část, Pracovní prostory – Sesterny)				
Analyzované vzorky	70	84	84	84
Median (pg/cm ²)	3,8	5,0	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	55	200	12 174	141
Maximum (pg/cm ²)	986	5 897	703 361	5 184
Nemocnice – (WC)				
Analyzované vzorky	14	20	20	20
Median (pg/cm ²)	63	64	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	921	313	278	481
Maximum (pg/cm ²)	7 667	2 639	2 932	7 370
Administrativní část – (Kancelář, Kuchyň, Denní místnost)				
Analyzované vzorky	21	25	25	25
Median (pg/cm ²)	<0,17*	<1,1*	<6,9*	<2,7*
Průměr (pg/cm ²)	0,4	12	<6,9*	<2,7*
Maximum (pg/cm ²)	3,2	202	17	<2,7*

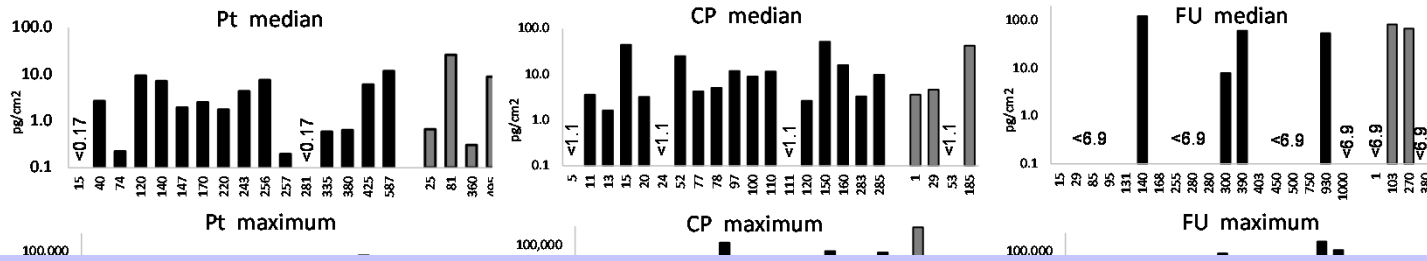
- Vysoké kontaminace v nemocničních prostorách
- Detekovány i velmi vysoké hladiny > 10 ng/cm²
- Pokles v roce 2020? ... a opět částečný nárůst v roce 2021?

Možné příčiny snížení kontaminace 2020?

- Pravidelný monitoring a nápravná opatření (?)
- Vhodnější/účinnější úklid (?)
- Více desinfekce během covid-19 (?)
- Bezpečnější forma podávání a přípravy chemoterapie (?)
- Nižší množství příprav a aplikací v nemocnicích během covid-19 (?)



Příklad – kde kontaminace sledovat?



JAK VYUŽÍT MONITORING KE SNÍŽENÍ KONTAMINACE CYTOSTATIKY?



Data ČR a SR 2018-2020

- Počet příprav jednotlivých cytostatik nemá velký vliv na kontaminaci prostředí
- Nízká kontaminace a její udržení jsou dosažitelné! (všude!)

Environmental Science and Pollution Research (2022) 29:26810–26819
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-17607-y>

RESEARCH ARTICLE

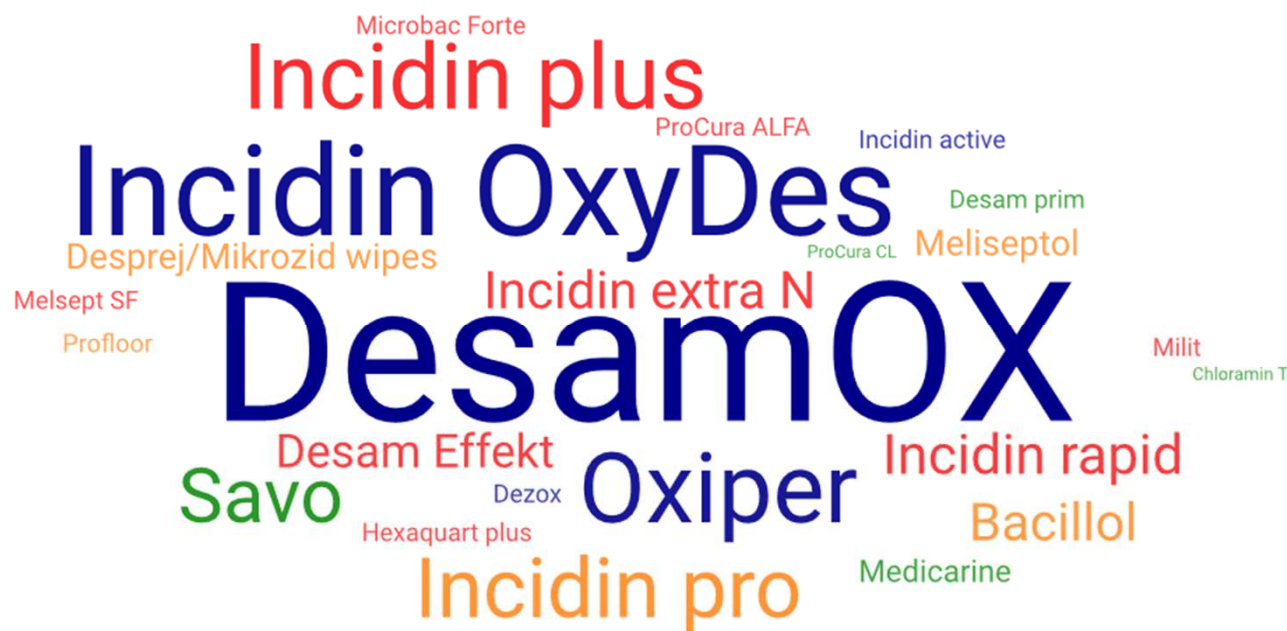


Levels and risks of surface contamination by thirteen antineoplastic drugs in the Czech and Slovak hospitals and pharmacies

Lenka Doležalová^{1,2} · Lucie Bláhová³ · Jan Kuta³ · Tereza Hojdarová³ · Šárka Kozáková⁴ · Luděk Bláha³

Received: 28 June 2021 / Accepted: 14 November 2021 / Published online: 2 December 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021, corrected publication 2022

Dezinfekce a snižování kontaminace



ANKETA (N=43)
PODLAHY

Peroxidy
Chlor
Alkoholy
Aminy, biguanidy,
aldehdy,
glukoprotaminy




International Archives of Occupational and Environmental Health
<https://doi.org/10.1007/s00420-021-01671-5>

ORIGINAL ARTICLE



The efficiency of antineoplastic drug contamination removal by widely used disinfectants—laboratory and hospital studies

Lucie Bláhová¹ · Jan Kuta¹ · Lenka Doležalová² · Šárka Kozáková^{2,3} · Tereza Krovová¹ · Luděk Bláha¹ 

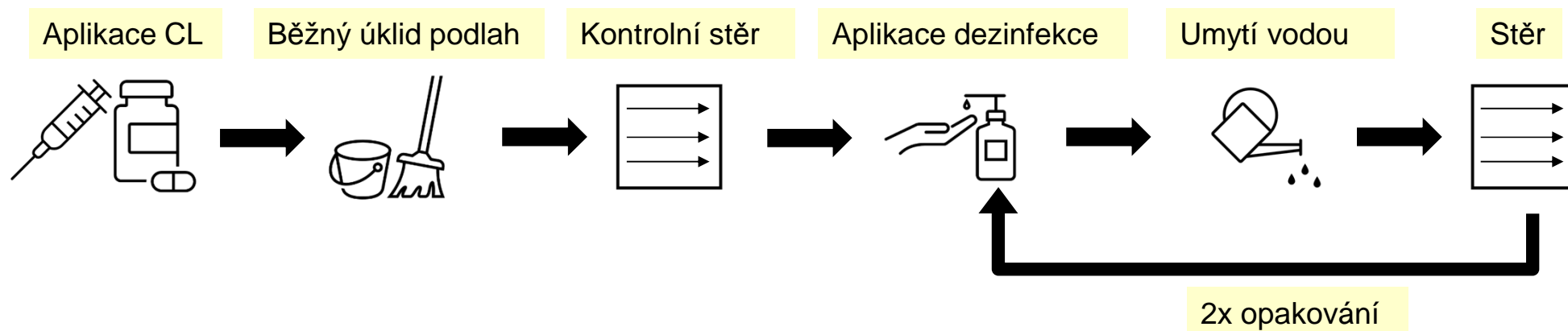
Received: 31 August 2020 / Accepted: 12 February 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature 2021

Dezinfekce a osud cytostatik

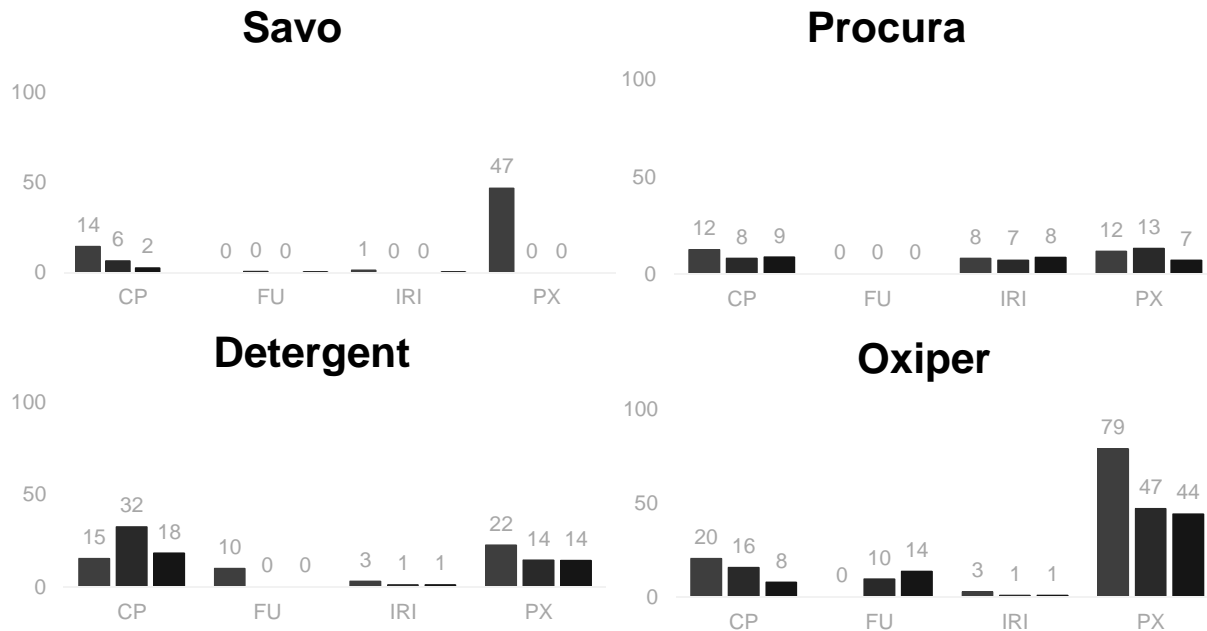
1. Studie MOÚ

Co dokáže opakovaná aplikace...



- 5ml dezinfekce po dobu 15 min
- Stanovení vybraných CL dle LC-MS (kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí)

Rezidua CL po 3 aplikacích dezinfekce



Rozmezí „zbytkové“ kontaminace (%)

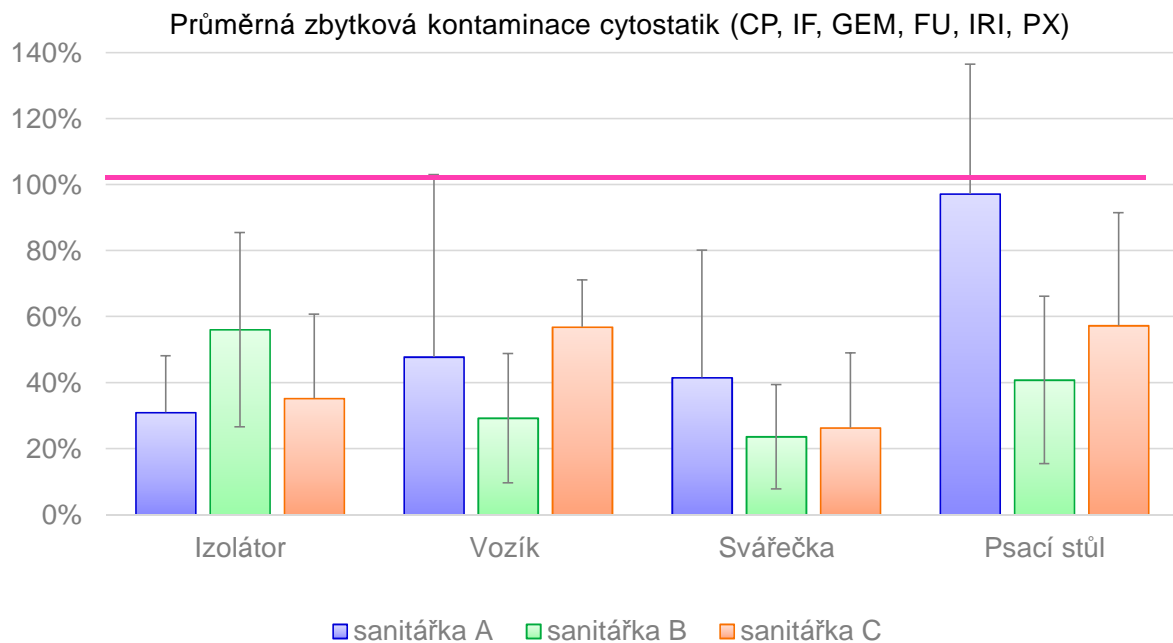
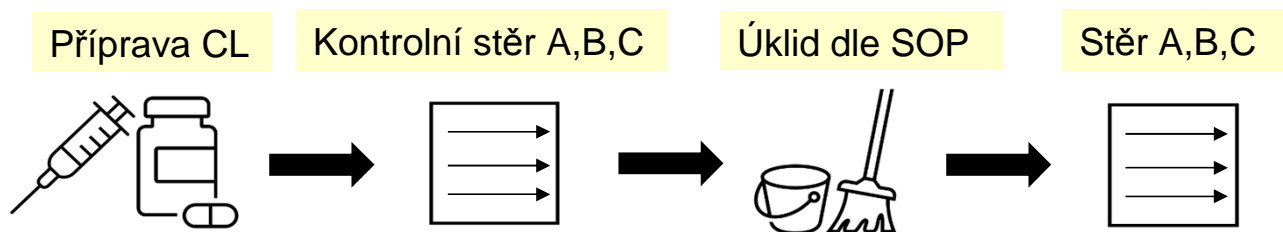
- CP 2-18 %
- FU 0-14 %
- IRI 0-8 %
- PX 0-44 %

- Zásadní problém je odstranění CP
- Žádný dezinfekční prostředek není 100%ní
- Savo, Procura, detergent a Oxiper „účinné“ po třech aplikacích u karcinogenního CP
- Další testované dezinfekce selektivní jen pro některá testovaná CL

Desinfekce a osud cytostatik

2. Studie MOÚ

Uklízíme
všichni
stejně...



- **Kontaminace před úklidem**
původní kontaminace (100%)
- **Zbytková kontaminace po úklidu**
% z původního množství

Dezinfekce a osud cytostatik . . .



3. Studie MOÚ

Pracovní plochy



Obličej, brýle



Dokumentace



Rizikové
momenty
kontaminace
pro sestry
aplikující CL

Tužka, telefon, razítko



PDA – přenosný PC pro aplikaci CL



Dekontaminační studie PDA - 2019

Část pracoviště	Objekt (místo stěru)	Vzorek	Koncentrace – pg/cm ²		
			Cyklofosfamid	Fluorouracil	Paclitaxel
KOA (2019)	Stůl v sesterně	M1	<1,1*	126	<2,7*
KOA (2019)	Podlaha pod infuzním stojanem, lůžková část	M2	23	45	<2,7*
KOA (2019)	PDA počítač v sesterně	M3	<3,9**	57 588	<9,5**



- Spolupráce se staniční a vrchní sestrou
- Cíl - snížit na KOA hodnotu pro FU 57 588 pg/cm² (> **10** ng/cm²; 2019) na **1** ng/cm²



Dekontaminační studie PDA – 2019/2020

- ❑ Dekontaminace pomocí ubrousků Incidin Oxywipe S (H_2O_2)
- ❑ Edukace všech sester na KOA
- PDA je „kontaminované“ - práce v rukavicích
- Neroznášet kontaminaci přes rukavice po pracovišti
- Po ukončení aplikace vždy PDA otřít ubrouskem

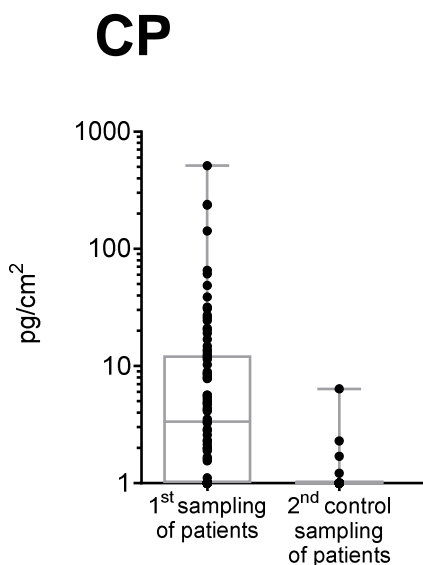


Část pracoviště	Objekt (místo stěru)	Vzorek	Koncentrace – pg/cm ²		
			Cyklofosfamid	Fluorouracil	Paclitaxel
KOA (2020)	Stůl v sesterně	M1	<1.1*	71	<2.7*
KOA (2020)	Podlaha pod infuzním stojanem, lůžková část	M2	3.7	43	4.5
KOA (2020)	PDA počítač v sesterně	M3	48	1 569	<9.5**

- Pokles z původních **57 588 pg/cm²** na **1 569 pg/cm²** lze považovat za úspěch (97% původní kontaminace odstraněno)

Monitoring domácností pacientů

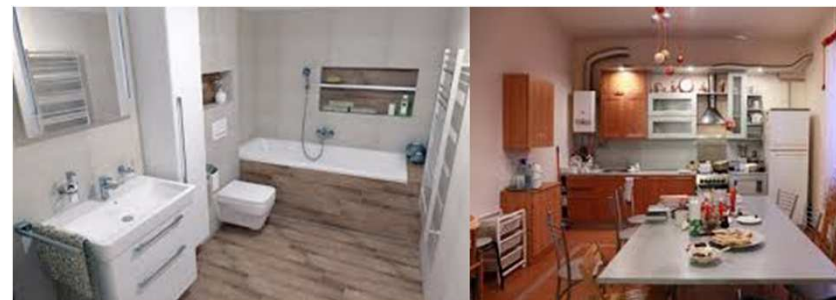
- Studie pacientek s karcinomem prsu (16 domácností)
- Stěry z povrchů během léčby a 6 měsíců po ukončení
- **Podlahy v koupelnách a WC, pracovní desky a stoly v kuchyních a obývacích pokojích**
- Sledovaná cytostatika z terapie = CP, Pt, PX



Nemocnice
pg/cm²

Medián 2020
8 - 16

Maximum
2020: 8 600
(2019: 52 000)



Výstupy

- Krátkodobě zvýšené hladiny CL v domácnostech
- Expozice pouze krátkodobé
- 6 měsíců po skončení léčby kontaminace nízké/nulové

Bláhová et al. *Environ Sci Eur* (2021) 33:104
<https://doi.org/10.1186/s12302-021-00544-5>

Environmental Sciences Europe

RESEARCH

Open Access

Levels and risks of antineoplastic drugs in households of oncology patients, hospices and retirement homes



Lucie Bláhová¹, Jan Kuta¹, Lenka Doležalová², Šárka Kozáková³, Tereza Hojdarová¹ and Luděk Bláha^{1*}

Monitoring v hospicích a domovech pro seniory

Světově unikátní studie - 2 hospice

- Residenti v hospicích nejsou aktivně léčeni CL
- Nalezena **zvýšená kontaminace Pt** (zdroj: Pt akumulovaná v tkáních během života u bývalých pacientů → postupné uvolňování)

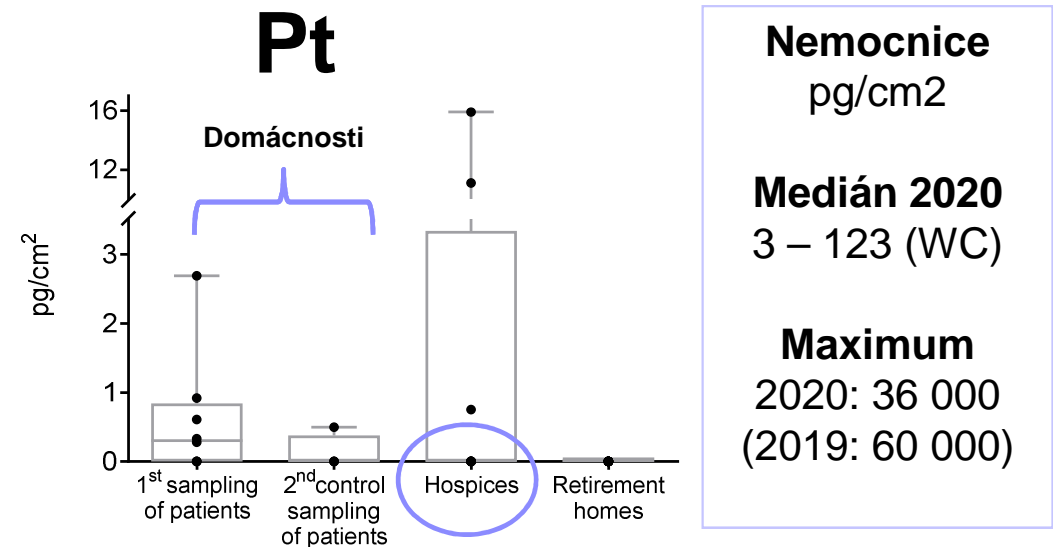


Studie ve 4 domovech pro seniory

- Residenti léčeni cytostatiky jen vzácně (3-4 pacienti za rok)
- Nalezen **IF** (nízké množství) bez možného dostopování zdroje
- **MET** v místě pobytu residenta v aktivní léčbě

Výstupy

Riziko pro pečovatele a další personál je ve srovnání s nemocnicemi a lékárnami nízké



Závěry I: Monitoring ve zdravotnických zařízeních, domovech pacientů, seniorů a hospicích



- **Zdravotní sestry:** skupina nejčastěji exponovaná CL v prac. prostředí (více než 90% zastoupení žen)
- **Pravidelný monitoring - důležitý nástroj sledování kvality** pracovního prostředí
 - průběžná aktualizace – set cytostatik dle potřeb nemocnice
 - informace z monitoringu předávat hygienikům, personálu, aj.
- Nemocniční povrchy - **kontaminace může být vysoká (!)** [>10 ng/cm²: okamžitá náprava]
 - předběžná opatrnost, používání vhodných ochranných prostředků!
- Počet příprav CL (velikost nemocnice) nemá v ČR vliv na kontaminaci prostředí cytostatiky
 - náprava a **udržení nízké kontaminace lze i ve velkých provozech, záleží na lidech (!)**

Závěry II: Monitoring ve zdravotnických zařízeních, domovech pacientů, seniorů a hospicích



- **Meziroční snížení kontaminace 2019-2020** v nemocnicích a lékárnách
→ (? Příčiny ?) Covid-19, nápravná opatření na základě výsledků monitoringu? (uvidíme v následujících letech)
- V domácnostech pacientů je kontaminace **zvýšená první dny po aplikaci**
→ doporučená zvýšená hygiena a předběžná opatrnost
→ po ukončení léčby je kontaminace velmi nízká
- CL jsou i v domovech seniorů a v hospicích
→ kontaminace velmi nízké



Děkujeme Vám za pozornost!

lucie.blahova@recetox.muni.cz

dolezalova@mou.cz

Výzkum je podporován
projektem AZV č. NV18-09-00188



MUNI | RECETOX