

Aspekty profesní expozice cytotoxickým léčivům u zdravotníků pečujících o onkologického pacienta.

Doležalová L., Odráška P., Gorná L., Vejpustková R., Prudilová M., Bláha L.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod – charakteristika cytotoxických léčiv

Péče o onkologické pacienty podstupující chemoterapii patří mezi rizikové práce představující pro ošetrovatelský personál potenciální nebezpečí expozice zdraví škodlivým látkám. Cytotoxická léčiva (CL) aplikovaná pacientům, jejich metabolity či rezidua mohou různými cestami pronikat do pracovního prostředí a mohou představovat nebezpečí pro ošetrovatelský personál. Z pohledu profesní expozice mají CL řadu negativních vlastností jako je kancerogenita, mutagenita a teratogenita [1-3]. Specifi-

kem látek s těmito vlastnostmi je tzv. bezprahové působení (teoreticky neexistuje bezpečná míra expozice a zdravotní riziko je přítomno vždy, pokud není expozice zcela vyloučena [4]). Vzhledem k dlouhodobému charakteru profesní expozice může být celková zátěž organismu vysoká i v případě, že kontaminace pracovního prostředí je na nízké úrovni.

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny IARC (International Agency for Research on Cancer) klasifikuje některá cytostatika jako látky pro člověka prokazatelně karcinogenní (např. cyklofosfamid), jiná jako pravděpodobně karcinogenní (např. cisplatina, doxorubicin). Dle české legislativy (NV 361/2007Sb., §16, odst.1) jsou všechna cytostatika řazena mezi chemické karcinogeny. Při expozici zaměstnanců CL ukládá toto nařízení vlády zaměstnavateli povinnost hodnotit typ, výši a trvání zdravotního rizika (§17). Zaměstnavatel je povinen implementovat minimální opatření k ochraně zdraví zaměstnanců při práci, mimo jiné i zavést vhodné analytické postupy pro měření kontaminace těmito látkami v pracovním ovzduší, poskytovat osobní ochranné pracovní prostředky, zřídit kontrolované pásmo, či zajistit pravidelný monitoring zdravotního stavu zaměstnanců (§18).

Hodnocení zdravotních rizik – projekt CYTO

V České republice se studiem profesní zátěže zdravotnických pracovníků nakládajících s CL zabývá skupina pracovníků Ústavní lékárny Masarykova onkologického ústavu (v rámci výzkumného projektu „CYTO“ (2B06171) řešeného v letech 2006-2010 s podporou Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy). V prvních letech řešení je projekt zaměřen na charakterizaci zkoumaných léčiv a na studium jejich fyzikálně-chemických vlastností, které mohou ovlivňovat chování těchto látek v pracovním prostředí. Druhá fáze projektu spočívá ve výzkumu aktuální míry kontaminace pracovního prostředí na onkologických odděleních. Význam těchto informací spočívá v posouzení účinnosti zavedených bezpečnostních opatření, identifikaci nedostatků současněho systému ochrany zdraví zdravotnického personálu a jejich řešení.

Do současné doby byla v rámci tohoto projektu pozornost věnována otázkám míry uvolňování CL do ovzduší (evaporace) a relativní významnosti jednotlivých expozičních cest na celkovém biologickém příjmu těchto látek exponovanými zaměstnanci. V případě profesní expozice CL rozeznáváme tři způsoby vstupu těchto látek do organismu: dermální příjem, inhalace CL ve formě aerosolu či par a orální příjem v případě nedůsledného dodržování hygienických standardů (porušování zákazu jídla, pití, kouření na pracovišti, přenosem CL z kontaminovaných rukou na konzumované potraviny apod.) či náhodnou ingescí při mimořádných, havarijních událostech.

Na základě výsledků experimentů zaměřených na zjištění potenciálního vypařování (volatility / evaporace) často předepisovaných CL a četnosti dokladů kontaminace různých složek pracovního prostředí nacházených v literatuře lze největší důležitost přisoudit dermálnímu příjmu. V návaznosti na tento poznatek jsme přistoupili k výzkumu pronikání některých často užívaných CL přes pokožku a přes epitel ústní dutiny a materiály běžně užívanými pro výrobu jednorázových ochranných rukavic.

Prostup cytostatik pokožkou a ústním epitelem

Pro testování propustnosti vybraných tkání (kůže, ústní epitel) byly použity komerčně dostupné *in vitro* rekonstituované tkáně od společnosti SkinEthic (Francie). Princip metody je založený na aplikaci testovaných látek na povrch vybrané tkáně a sledování jejich prostupu do receptorového media (RM – např. pufrovaný izotonický roztok), ve kterém je ve zvolených časových intervalech měřeno množství prostoupené látky (v naší studii propustnosti CL jsme využily reverzní vysoko-účinnou kapalinovou chromatografii – systém Acquity UPLC System WATERS). Propustnost byla u vybraných tkání hodnocena pro čtyři různá CL: cyklofosfamid, doxorubicin, fluorouracil a paklitaxel. Design použitých testovacích kitů je na obr.1.



Obrázek č. 1:

Testovací kity
pro stanovení propustnosti
a citlivosti různých tkání
pro chemické látky

Výsledky (tj. čas s prvním pozitivním nálezem CL v RM a celkové množství CL, které prostoupily tkáněmi) jsou sumarizovány v tabulce č.1. Schopnost pronikat přes ústní epitel a kůži byla do určité míry pozorována u všech zkoušených CL. Jako nejvíce invazivní se projeví sloučeniny s nejmenší molekulovou hmotností (cyklofosfamid, fluorouracil). Prostoupená množství těchto dvou látek u obou tkání po 6 hodinách trvání experimentu byla následující: 1-2 % aplikované dávky u pokožky a téměř 100 % u ústního epitelu. U dalších dvou látek (doxorubicin a paklitaxel) byly tyto hodnoty 10x – 100x nižší. Z pohledu doby nutné k překonání bariéry tvořené krycími tkáněmi se však rozdíly mezi jednotlivými CL stírají. U většiny případů byla stopová množství sledovaných CL v RM zjištěna již po prvních 15 minutách po nanesení na modelovou tkáň.

CHEMOTERAPIE NÁDORŮ – VARIA

CL	Dávka [mg/cm ²]	Čas průniku [min]		Permeovaná množství* [ug/cm ²]	
		Orální epitel	Epidermis	Orální epitel	Epidermis
Cyklofosamid	6	<15	120	5700	99
Fluorouracil	15	<15	<15	15000	140
Doxorubicin	0.6	<15	120	160	0.13
Paklitaxel	2	60	<15	1.4	1.3

Tab.1:

Čas prvního průniku a množství CL, která přestoupila přes ústní epitel a kůži

* Celkové množství CL prošlé materiálem za 6 hodin

Propustnost ochranných rukavic pro CL

Předchozí měření přestupu CL přes krycí tkáň člověka potvrzují důležitost ochrany zdravotnických pracovníků vhodnými ochrannými prostředky. Při aseptické přípravě CL pomáhá zajišťovat tuto ochranu izolátor. Aplikace CL pacientům (na rozdíl od přípravy v lékárnách) však neprobíhá v žádném podtlakovém bezpečnostním boxu. Zdravotní sestra aplikující CL je vystavena zvýšenému riziku potenciální kontaminace CL zejména při rozpojování infusních setů, manipulaci s bolusovými injekcemi či likvidaci materiálu použitého k aplikaci [5]. Velmi důležité je tedy důsledné používání správně zvolených pracovních rukavic.

V rámci projektu CYTO jsme provedli hodnocení propustnosti několika běžných typů rukavic pro vybraná často užívaná cytostatika. Hodnocena byla účinnost ochrany pracovníka vinylovými, latexovými a nitrilovými rukavicemi před kontaktem s cisplatinou, cyklofosamidem, doxorubicinem, fluorouracilem a paklitaxelem. Zvolená testovací metoda je založena na stejném principu jako metoda použitá při hodnocení prostupnosti CL přes tkáň. V určených intervalech byl po dobu 6 hodin sledován přestup CL z koncentrovaného roztoku přes vzorek rukavice do RM (fosfátový pufr o pH = 7).

Výsledky jsou prezentovány v tabulce č. 2. Ze zkoušených rukavic byly jako nejúčinnější bariéra pro přestup cytostatik identifikovány rukavice nitrilové, u kterých nebyl v našem experimentu pozorován průnik ani jednou z vybraných látek. U vinylových a latexových rukavic byl zjištěn průnik cyklofosmidu a paklitaxelu. Cisplatina, doxorubicin a fluorouracil nepronikaly ani jedním ze zkoušených materiálů.

CL	Dávka [mg/cm ²]	Čas průniku [min]			Permeované množství* [ug/cm ²]		
		Vinyl [0.12mm]	Latex [0.16-0.3mm]	Nitril [0.14mm]	Vinyl [0.12mm]	Latex [0.16-0.3mm]	Nitril [0.14mm]
Cyklofosamid	9	60	60-360	n.d.	32	1-19	< LOD
Paklitaxel	3	240	n.d.	n.d.	0.6	< LOD	< LOD
Cisplatina	0.5	n.d.	n.d.	n.d.	< LOD	< LOD	< LOD
Doxorubicin	1	n.d.	n.d.	n.d.	< LOD	< LOD	< LOD
Fluorouracil	22	n.d.	n.d.	n.d.	< LOD	< LOD	< LOD

Tab. 2:

Čas prvního průniku a množství CL, která přestoupila přes vinyl, latex a nitril

*Celkové množství CL prošlé materiálem za 6 hodin

** Limity detekce pro jednotlivá CL (ng/cm²): 560 (cyklofosamid), 90 (paklitaxel), 90 (cisplatina), 130 (doxorubicin), 80 (fluorouracil)

***n.d. = nedetekováno (čas průniku je vyšší než 6 hodin)

Profesní expozice cytotoxickým léčivům

Základem ochrany zdraví ošetrovatelského personálu při práci s CL jsou bezpochyby znalosti vlastností těchto látek, základní informace o jejich chování a osudu v pracovním prostředí a v neposlední řadě přiměřený respekt zdravotníků k jejich potenciálním nebezpečným vlastnostem.

Dermální příjem se uskutečňuje zejména kontaktem s kontaminovaným materiálem nebo při manipulaci s léčivými přípravky bez využití adekvátních ochranných prostředků (např. obaly léčiv, náhodně potřísněné povrchy apod.). Na základě výsledků testů propustnosti rukavic pro vybraná CL lze doporučit používání nitrilových rukavic, které v provedených testech neumožnily průnik ani jedné ze zkoušených CL. Naopak nejméně vhodné jsou pro manipulaci s CL velmi rozšířené a oblíbené vinylové rukavice.

Při edukaci a zaškolování pracovníků je třeba důrazně upozornit na nezbytnost používání a časté výměny těchto ochranných prostředků nejen při přímé manipulaci s CL, ale i při úklidových a sanitačních činnostech vykonávaných v prostorách s potenciální kontaminací CL (příprava CL, aplikační místnost, lůžková oddělení, hygienická zařízení pro onkologické pacienty atd.).

Kromě kontroly dermální expozice je ovšem namístě vést v patrnosti také ostatní možné situace umožňující expozici CL. V rámci inhalačního příjmu se nejčastěji diskutuje vdechování primárního aerosolu, který vzniká při přípravě CL. Díky aseptické přípravě CL dle legislativně ukotvených podmínek (podtlakový bezpečnostní box s vertikálním laminárním prouděním vzduchu třídy čistoty A, umístěný v prostředí třídy čistoty C) a za použití standardních operačních postupů bylo v tomto směru docí-

CHEMOTERAPIE NÁDORŮ – VARIA

leno výrazného zlepšení. Dosud však nelze vyloučit uvolňování CL z kontaminovaných povrchů resuspenzí (zvířením) tuhých částic obsahujících CL v důsledku běžně vykonávaných činností (vznik sekundárních aerosolů). Riziko tohoto typu kontaminace hrozí např. při nedbalé a neopatrné manipulaci s kontaminovanými lůžkovinami onkologických pacientů [6], jejichž exkrekty mohou obsahovat nezanedbatelná množství původního léčiva.

Výsledky získané v rámci projektu CYTO řešeného MOU ukazují také na obecně vysokou prostupnost epitelů pro CL. Zvláště důležité je tedy přísné dodržování hygieny rukou před jídlem a pitím a před kontaktem s nádobím používaným k těmto účelům. Pozornost by měla být věnována také mimovolnímu kontaktu nemytých rukou s očima apod.

Literatura

1. IARC, Some Antineoplastic and Immunosup. Agents, vol. 26, IARC, Lyon, Fr., 1981.
2. IARC, Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Pharmaceutical Drugs, vol. 50, IARC, Lyon, Fr., 1990.
3. IARC, Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and Other Pharm. Agents, vol. 76, Lyon, Fr. 1999.
4. Floridia, L., Pietropaolo, A. M., Tavazzani, M., Rubino, F. M., Colombi, A., 1999. Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high-performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. *J. Chrom. B*, 724(2), 325-334.
5. Odráška, P., Doležalová, L., Bittner, M., 2007. Nakládání s cytotoxickými léčivy (informační materiál), Masarykův onkologický ústav, Brno.
6. Fransman, W., Huizer, D., Tuerk, J., Kromhout, H., 2007. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int. Arch. Occup. Env. Health*, 80(5), 396-403.