

SLEDOVÁNÍ PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE GENOTOXICKÝM LÁTKÁM U ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ V RIZIKU CYTOSTATIK

THE MONITORING OF GENOTOXIC RISK OF HEALTH CARE WORKERS TO THE CYTOSTATIC SUBSTANCES

MAREČKOVÁ J., KOLÁŘOVÁ M., VÍT M.

MĚSTSKÁ HYGIENICKÁ STANICE BRNO, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MU BRNO,
MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ - HLAVNÍ HYGIENIK ČR

Application of cytostatics as a method of therapy for various forms of cancer is widely accepted and practiced. Many of these chemotherapeutic agents are known to be mutagenic and carcinogenic and occupational exposure these agents may therefore imply a genotoxic risk. In this study the genotoxic risk of subjects occupationally exposed to cytostatic has been evaluated with this conclusions:

1. The work with cytostatics must be evaluated as a risk work
2. The results are objective reason for hygienist to call for a technical – organization attitudes to reduce the exposition.
3. The practician should take bigger care for the patients – health care workers, should make regular clinical and laboratory examination with focusing on oncological anamnesis. During the entering examinations they should keep on contraindications for this kind of work.
4. The heads of the departments should look after a regular education programmes about safety during the work with cytostatics and their stochastic effects. They should control if the workers adhere to these rules.
5. Finally the health care workers are recommended to keep on health life style, eat vitamins as antioxydants and try to reduce the work during the time of the pregnancy.

Úvod:

Cytostatika jsou klasifikována jako chemické karcinogeny, tedy látky s mutagenním, karcinogenním a teratogenním působením na lidský organismus. Jsou považovány za látky s bezprahovým účinkem.

Při posuzování míry expozice cytostatikům u zdravotnických pracovníků musíme brát v úvahu i expozici dalším genotoxickým faktorům. Jsou to nejen cytostatika, ale i jiná farmaka, ionizující záření, nosokomiální infekce, které chronicky alterují imunitní systém, což má zásadní význam v procesu mutagenézy a karcinogenézy. Významně se uplatňují i prvky životního stylu, jako nezdravé stravovací návyky, konzumace kávy, alkoholu a kouření. Při multifaktoriální expozici může docházet nejen k sumaci, ale i k potenciaci účinků.

Projevem expozice cytostatikům jsou indukce chromozomálních aberací v somatických buňkách. Zlomky a přestavby chromozomů představují riziko aktivace onkogenů a deaktivace tumorsupresorových genů. Indukované poškození chromozomů somatických buněk prokazatelně zvyšuje v lidské populaci riziko vzniku nádorových a degenerativních onemocnění, negativně ovlivňuje funkci buněčných reparačních mechanismů a zasahuje do procesu apoptózy.

Chromozomální aberace v pohlavních buňkách významně negativně ovlivňují kvalitu lidského genofondu. Zvyšují reprodukční ztráty a uplatňují se při vzniku některých typů vývojových vad u potomků exponovaných jedinců i ve vzdálených generacích.

Materiál a metodika:

Protože těmto účinkům lze předcházet, je žádoucí vědět, kdy začíná negativní působení těchto faktorů ovlivňovat organismus. Jedním z testů, kterým lze tento začátek podchytit, je test, který je prováděn laboratorně genetické toxikologie MHS. Laboratoř je zaměřena na sledování především profesionální zátěže - expozice cytostatikům a jiným chemickým karcinogenům u pracovníků z rizikových pracovišť. K průkazu expozice se používá rutinně zavedená metoda - cytogenetická analýza lidských periferních lymfocytů, která slouží jako biomarker expozice i účinku. Výsledky jsou hodnoceny jako

skupinový biologický expoziční test.

Cytogenetické vyšetření je součástí preventivních periodických prohlídek pracovníků na rizikových pracovištích s rizikem chemických karcinogenů.

Test se provádí z venózní krve, kterou odebírá vždy pracovník laboratoře. Nedílnou součástí odběru totiž musí být vyplnění speciální průvodky, ve které kromě pracovní anamnézy sledujeme zátěž pracovníků s ohledem na nemoci, užívané léky, hormonální antikoncepci, očkování, rtg. vyšetření, pití kávy, abusus alkoholu, kouření a rodinnou zátěž.

Po laboratorním zpracování krve jsou preparáty mikroskopicky hodnoceny. Hodnotí se minimálně 200 mitóz u jednotlivců a skupin pod 20 osob, u skupin větších pak stačí zhodnotit pouze 100 mitóz.

Po zjištění individuální hodnoty % AB.B. u všech sledovaných jedinců skupiny se vypočte průměrná % AB.B. celé skupiny a výsledky jsou interpretovány následovně:

- I 0 - 2 % AB.B. je hodnota shodná s frekvencí aberací u běžné, profesionálně neexponované populace. Svědčí o tom, že expozice skupiny genotoxickým látkám je nízká a je lidským organismem tolerovaná. V tomto případě se doporučuje kontrola 1x za jeden až dva roky a vždy při změně pracovních podmínek.
- I 2 - 4 % AB.B. svědčí o zvýšené expozici genotoxickým látkám. Zde je nutná kontrola 1x ročně a vždy při změně pracovních podmínek. Současně je tu snaha o snížení expozice skupiny a detekci jednotlivců s opakovaně vysokými hodnotami 5 a více % AB.B.
- I 4 a více % AB.B. svědčí o vysoké expozici genotoxickým látkám. Vyšetření je nutné opakovat za 2 - 4 měsíce, a následná kontrola je jedenkrát ročně. Dále je nutné monitorovat jedince s hodnotami 5 a více % AB.B. a při opakovaném nálezů těchto hodnot je vyřadit z rizika. Dále je nutné provést technická a organizační opatření u celé skupiny tak, aby došlo k výraznému snížení expozice.

Tabulka č. 1 uvádí sledované soubory a jejich základní charakteristiku. Jedná se o riziková pracoviště s onkologickým

statutem. Tabulka charakterizuje soubory podle průměrného věku, průměrné doby profesionální expozice a kouření. Z tabulky vidíme, že nejvyšší průměrný věk pracovníků i nejdelší průměrná expozice je na interním pracovišti s onkologickými pacienty I.

Výsledky:

Tabulka č. 2. Výsledky našich vyšetření v čase jsou na tabulce č. 2. Odběry na uvedených pracovištích jsme prováděli ve dvouletých intervalech.

Po zjištění zvýšených hodnot průměrného % AB.B. na specializovaném onkologickém pracovišti I (SOP I) v roce 1994 byla provedena rozsáhlá opatření technického charakteru, vitaminizace a proškolení personálu. Po dvou letech tyto hodnoty poklesly do fyziologické normy. Za další dva roky se však průměrné % AB.B. zvýšilo do původních hodnot. Pravděpodobnou příčinou je velká fluktuace, zvýšená nemocnost u jednotlivců a nedodržování zásad bezpečné práce s cytostatiky. Na chirurgickém pracovišti s onkologickými pacienty I má průměrné % AB.B. z původně vysokých hodnot postupně klesající tendenci. Došlo zde jednak k přeražení personálu, který měl

kontraindikace na rizikové práce, jednak bylo pracoviště vybaveno vyhovujícím laminárním boxem na ředění cytostatik.

U pracovníků kliniky interního charakteru s onkologickými pacienty I byly opakovaně vysoké hodnoty průměrného % AB.B. Na oddělení nebyl vhodný box na ředění cytostatik. Pracovníci jsou věkově starší s řadou nesprávných pracovních návyků z pohledu bezpečnosti práce s cytostatiky, a chronickými chorobami. V období před odběrem v roce 1999 onemocnělo 21 pracovníků virózou.

Chirurgicky zaměřené pracoviště s onkologickými pacienty II bylo vyhlášeno jako rizikové v roce 1996. Po prvních výsledcích byla provedena následující opatření: Ředění cytostatik a chemoterapie byly převedeny na jiné oddělení, na tomto pracovišti zůstala jen následná péče o pacienty. Specializované onkologické oddělení II (SOP II) vzniklo ze SOP I a zabývá se léčbou solidních nádorů.

Na dalším interním pracovišti s onkologickými pacienty je vyhlášeno riziko cytostatik pouze u 4 pracovníků. Průměrné % AB.B. v roce 1995 bylo ovlivněno náležením vysokých hodnot AB.B. u pracovnice, kde se následně objevilo onkologické onemocnění. Na základě těchto výsledků jsme v roce 1996

Tab. č. 1: Charakteristika souborů

	Rok odběru	Počet pracovníků	Průměrný věk	Průměrná expozice	Kuřáci	
					ano	ne
Spec. onkolog. odd. (SOU I)	1994	76	28,8	2,90	30	46
	1996	81	30,7	3,37	30	51
	1998	92	30,8	3,65	31	61
Chirurg. odd. s onkolog. pac. I	1994	12	36,3	4,40	7	5
	1996	17	33,2	4,54	9	8
	1998	12	26,3	2,94	10	9
Interní odd. s onkolog. pac. I	1995	55	45,7	10,40	30	25
	1997	39	45,9	13,80	14	25
	1999	47	44,9	11,90	18	29
Chirurg. odd. s onkolog. pac. II	1996	32	33,9	4,40	12	20
	1998	32	33,5	4,55	20	12
SOU II	1998	15	32,7	6,56	5	10
Inter. odd. s onkolog. pac. II	1996	43	38,0	5,70	14	29

Tab. č. 2: Sledované soubory

	Rok odběru	Počet pracovníků	Počet hodnocených buněk	A% AB. B.	Z'	Z''	V'	V''	A Z/B
Spec. onkolog. odd. (SOU I)	1994	76	7 600	3,09	213	26	1	0	0,032
	1996	81	8 300	1,94	128	29	1	7	0,021
	1998	92	9 600	3,08	208	69	7	17	0,035
Chirurg. odd. s onkolog. pac. I	1994	12	1 200	4,90	50	7	3	3	0,057
	1996	17	1 800	3,35	54	6	0	5	0,035
	1998	12	1 200	2,10	17	8	0	3	0,020
Interní odd. s onkolog. pac. I		55	5 500	3,50	166	34	3	3	0,038
	1997	39	3 900	3,20	99	22	6	4	0,036
	1999	47	4 800	3,83	115	50	2	22	0,046
Chirurg. odd. s onkolog. pac. II	1996	32	3 200	2,91	70	16	1	7	0,030
	1998	32	3 200	2,30	51	15	0	9	0,025
SOU II	1998	15	3 000	2,80	41	4	2	4	0,032
Inter. odd. s onkolog. pac. II	1995	4	500	7,62	46	5	0	1	0,132
	1996	43	4 400	4,08	121	21	1	12	0,035

cytogenetické vyšetření rozšířili na celé oddělení. Hodnoty průměrného % AB.B. byly vysoké zřejmě díky manipulaci s celou řadou látek s mutagenními účinky a látkami, poškozujícími reprodukci (dehty, těžké kovy, UV lampy, lasery atd.).

Diskuze:

K subjektivním potížím pracovníků s vyššími hodnotami průměrného % AB.B. patří zvýšená únava, bolesti kloubů, zduřelé sliznice, pocit rýmy pouze v práci, pálení očí a zvýšená krvácivost. Z uvedeného vyplývá, že u zdravotnických pracovníků na jednotlivých odděleních exponovaných cytostatikům se metodou cytogenetického vyšetření prokázala zvýšená až vysoká expozice genotoxickým látkám. Tento průkaz je podnětem pro terénní pracovníky hygieny práce k řešení problematiky na těchto odděleních. Lze předpokládat, že důvody, které vedou ke zvýšeným hodnotám je především nedodržování předpisů pro práci s cytostatiky, např. nepoužívání osobních ochranných prostředků, kouření a jídlo na pracovišti a pod. Tyto režimové nedostatky vznikají v důsledku podcenění rizika práce s cytostatiky samotnými pracovníky a neprováděním či nedůsledností kontroly dodržování pravidel bezpečné práce s uvedenými látkami ze strany vedoucích pracovníků.

Je třeba mít na paměti, že k expozici pracovníků cytostatikům dochází vstřebáváním potřísněnou kůží, vdechováním aerosolu při ředění roztoků, odvodušňování aplikačních souprav, stříkaček, nesprávné manipulaci s odpady, prádlem a jinými materiály, kontaminovanými cytostatiky, vířením usazeného prachu apod. Technickým opatřením, významně omezujícím expozici je odsávání vzduchu z manipulačního prostoru - vybavení laminárním boxem. Není pochyb o tom, že práce s cytostatiky představuje riziko, ovlivnitelné osobními i pracovními návyky, a že je možno s nimi pracovat i s minimálním rizikem. Můžeme konstatovat, že expozice ošetřujícího personálu je velmi závislá na zodpovědnosti každého pracoviště i jednotlivce.

V návaznosti na vyhlášku Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 90 /1999, kterou se stanoví

podrobnosti o přípravě a výdeji léčivých přípravků a bližší podmínky provozu lékáren a dalších provozovatelů vydávajících léčivé přípravky došlo ke změně požadavků na přípravu léčivých přípravků skupiny cytostatik.

V tomto legislativně závazném předpisu jsou cytostatika zařazena do skupiny sterilních parenterálních léčivých přípravků. Při jejich individuální přípravě se musí dodržovat přesně stanovené požadavky vycházející ze zvláštní povahy této léčivé látky a zajišťující jejich sterilitu. V případě skupiny cytotoxických látek se příprava musí provádět v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty A a odtahem mimo prostor.

Závěr:

Závěrem lze shrnout:

1. Výsledky jednoznačně ukázaly, že práce s cytostatiky je riziková
2. Výsledky jsou objektivním podkladem pro terénní pracovníky hygieny práce na vyžadování technicko-organizačních opatření na snížení expozice.
3. Pro lékaře závodní preventivní péče pak jsou dokladem o tom, že u pracovníků těchto pracovišť je nutné zvýšit zdravotní dozor, věnovat pozornost i subjektivním steskům a v pravidelných intervalech provádět klinicko-laboratorní vyšetření se zaměřením na onkologickou anamnézu. Při vstupních prohlídkách na tato riziková pracoviště pak je nutné dodržovat kontraindikace pro přijetí.
4. Pro vedoucí pracovníky těchto pracovišť pak důsledně dbát na opakované provádění školení pracovníků o bezpečnosti při práci s cytostatiky s poučením o stochastických účincích těchto látek a důsledně kontrolovat a vyžadovat jejich dodržování.
5. V prevenci negativních dopadů práce s cytostatiky nelze opomíjet význam zdravého životního stylu a vitaminizace antioxydanty. Současně se snažit o omezení práce s cytostatiky v období plánovaného rodičovství.

Literatura:

1. Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica, příloha č. 20/1989 Standardní metodika – revize: srpen 98
2. Metodický návod k posuzování pracovišť s cytostatiky ve zdravotnických zařízeních – č.j. HEM-340.2-31.10.89
3. Metodický návod k provádění hygienického předpisu č. 64/1984 Sb.. O hygienických zásadách pro práci s chemickými karcinogeny –č.j. HEM – 340.2-8.7.1991
4. Augustin J., Šopková B., Zudová Z., Kapičková M., Kolcová V.: Hodnocení vybraných rizikových aspektů na specializovaném onkologickém pracovišti, Prakt. Lék., 70, 1990

5. Holá N., Šrám R., Rožničková I.: Hodnocení genotoxického rizika profesionální expozice cytostatikům. Pracov. Lék., 40,1988, č. 4
6. Holá N., Pyšný P.: Profesionální riziko expozice parenterálním cytostatikům u zdravotnických pracovníků, Prakt. Lék. 70,1990
7. Lehocká H., Bulawová H., Kubina J.: CALPL: biomarker expozice a účinku pro hodnocení profesionálního genotoxického rizika při aplikaci cytostatik ve zdravotnických zařízeních okresu Karvinná, Pracov. Lék., 52,2000, No 1.
8. RŠssner P., Jirková H.: Riziko práce při aplikaci cytostatik, Pracovní lékařství, 3,1996