

Návrh limitních hodnot pro povrchovou kontaminaci cytotoxickými léčivy v lékárnách a nemocnicích

Lenka Doležalová^{1,2}, Lucie Bláhová², Jan Kuta², Tereza Hojdarová², Luděk Bláha²

¹Masarykův onkologický ústav, Brno

²Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, RECETOX, Brno

Úvod: Cytotoxická léčiva (cytostatika) hojně používaná v léčbě nejen nádorových onemocnění, jsou látky s potenciálně nebezpečnými vlastnostmi pro zdravotnický personál. Dlouhodobá každodenní expozice cytostatikům je spojena s možným projevem jejich genotoxických, karcinogenních a teratogenních účinků. Manipulace s těmito léčivy (při příjmu, skladování, přípravě, balení, přepravě, aplikaci) může vést ke kontaminaci pracoviště a tedy k expozici přítomného zdravotnického personálu. **Cíl:** Cílem naší práce bylo navrhnout dle dosavadních výsledků a zkušeností získaných z dlouhodobého monitoringu limitní prahovou hodnotu pro povrchovou kontaminaci cytotoxickými léčivy.

Metodika: V rámci dlouhodobého monitoringu (2008–2021) povrchové kontaminace cytostatiky v lékárnách a nemocnicích České a Slovenské republiky byla sledována přítomnost osmi léčiv (cyklofosfamid, ifosfamid, methotrexát, irinotekan, paklitaxel, fluorouracil, gemcitabin a platina jako zástupce platinových cytostatik – oxaliplatinu, karboplatiny, cisplatinu). Vzorky byly odebrány pracovníky jednotlivých zdravotnických zařízení a povrchová kontaminace vyhodnocena Výzkumným centrem RECETOX Masarykovy univerzity Brno pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií a hmotnostní spektrometrií s indukčně vázaným plazmatem.

Výsledky: V rámci naší studie byla vyhodnocena povrchová kontaminace cytostatiky ve 40 lékárnách (N = 1 277 vzorků) a 43 nemocnicích (N = 946 vzorků). Na základě získaných výsledků a v souladu se současně známými poznatky navrhuje hraniční prahovou hodnotu 100 pg/cm² jako limitní hodnotu přípustné kontaminace cytostatiky pro většinu prostor v lékárnách a nemocnicích (příjem, skladování, balení, přeprava, aplikace). Odlišně je třeba vnímat na jedné straně kontaminaci v prostorech izolátorů, kde se cytostatika v kontrolovaném prostředí a za využití účinných ochranných prostředků připravují a kde lze tedy jejich zvýšenou přítomnost „očekávat“, a na straně druhé pak prostory v administrativním zázemí a denních místnostech, kde se žádné ochranné pomůcky nepoužívají a kontaminace by tak měla být naopak nulová.

Závěr: Znalost úrovně kontaminace ve zdravotnických zařízeních pracujících s cytotoxickými léčivy pomáhá nastavit pracovní procesy tak, aby bylo pracovní prostředí pro zaměstnance bezpečné. Důležitým nástrojem je pravidelný monitoring. Návrh hodnoty 100 pg/cm² jako expozičního hygienického limitu představuje první krok na cestě k implementaci povinného monitoringu do národní legislativy.

Klíčová slova: cytostatika, cytotoxická léčiva, povrchová kontaminace, monitorování pracovního prostředí.

Proposal of limit values for surface contamination by cytotoxic drugs in pharmacies and hospitals

Introduction: Cytotoxic drugs (cytostatics), widely used in the treatment of not only cancer diseases, are substances with potentially dangerous properties for healthcare personnel. Long-term daily exposure to cytostatics is associated with the possible manifestation of their genotoxic, carcinogenic and teratogenic effects. Handling of these drugs (during receipt, storage, preparation, packaging, transport, administration) can lead to contamination of the workplace and thus to exposure of healthcare personnel present.

Objective: The aim of our work was to propose, based on previous results and experience gained from long-term monitoring, a limit threshold value for surface contamination with cytotoxic drugs.

Methodology: As part of the long-term monitoring (2008–2021) of surface contamination by cytostatics in pharmacies and hospitals in the Czech and Slovak Republics, the presence of eight drugs (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, irinotecan, paclitaxel, fluorouracil, gemcitabine and platinum as a representative of platinum cytostatics – oxaliplatin, carboplatin, cisplatin) was monitored. Samples were taken by employees of individual healthcare facilities and surface contamination was evaluated by the RECETOX Research Center of Masaryk University Brno using liquid chromatography with tandem mass spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry.

Results: our study evaluated the surface contamination of cytostatics in 40 pharmacies (N = 1,277 samples) and 43 hospitals (N = 946 samples). Based on the results obtained and in accordance with currently known knowledge, we propose a threshold value of 100 pg/cm² as the limit value of permissible contamination of cytostatics for most areas in pharmacies and hospitals (reception, storage, packaging, transport, application). On the one hand, contamination in isolator areas, where cytostatics are prepared in a controlled environment and using effective protective equipment and where their increased presence can therefore be "expected", should be perceived differently, and on the other hand, areas in administrative facilities and day rooms, where no protective equipment is used and contamination should therefore be zero.

Conclusions: Knowledge of the level of contamination in healthcare facilities working with cytotoxic drugs helps to set up work processes so that the working environment is safe for employees. Regular monitoring is an important tool. The proposal of a value of 100 pg/cm² as an exposure hygiene limit represents the first step towards implementing mandatory monitoring into national legislation.

Key words: cytostatics, cytotoxic drugs, surface contamination, monitoring of the working environment.

Úvod

Rostoucí počet onkologických pacientů a nově registrovaná léčiva vedou ke stále většímu používání cytotoxických léků (CL). V roce 2020 bylo diagnostikováno více než 19 milionů nových případů rakoviny (1). Léčebné přínosy těchto látek převažují u pacientů zpravidla nad jejich riziky, ale pro zdravotnické pracovníky představují tato léčiva s karcinogenními, mutagenními a teratogenními vlastnostmi riziko. Dlouhodobé pracovní expozice těmto látkám jsou spojeny s nepříznivými zdravotními následky včetně reprodukční toxicity nebo rakoviny (2, 3). Byly také hlášeny akutní negativní zdravotní účinky, jako jsou kožní vyrážky a vypadávání vlasů (4, 5).

Nejčastější expozice zdravotnického personálu CL je přímým dermálním kontaktem s léčivem nebo nepřímo prostřednictvím povrchů kontaminovaných CL během jejich přípravy, manipulace nebo podávání pacientům (2, 6). Pro minimalizaci pracovní expozice a dosažení maximální bezpečnosti farmaceutických zaměstnanců je příprava CL regulována legislativou. Například v České republice (ČR) se musí příprava CL provádět dle Vyhlášky 84/2008 Sb. (7) v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním vzduchu, který fyzicky chrání připravující farmaceutické pracovníky během práce (Obr. 1). Procesy při následné manipulaci s CL v nemocnicích a stacionářích (úklid kontaminovaných podlah nebo stolů, převlékání kontaminovaného lůžka) bývají kontrolovány méně a mohou vést k vážným pracovním expozicím sester i sanitárního personálu. Nedávno byly také v ČR poprvé zdokumentovány expozice CL v zařízeních domácí péče (8, 9).

Riziky nebezpečných léčivých přípravků se v poslední době zabývají úřady po celém světě. Evropská unie v roce 2022 aktualizovala směrnici 2004/37/ES o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí karcinogenům nebo mutagenům při práci (směrnice

2022/431/ES) a podrobné pokyny pro bezpečné řízení nebezpečných léčivých přípravků při práci zveřejnila v roce 2023 Agentura EU pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci (OSHA) (6). Souběžně s tím Evropský odborový institut (ETUI) a Evropská síť pro biologickou bezpečnost (EBN) vydaly aktualizovaný seznam nebezpečných léčivých přípravků na základě nařízení 2008/1272/ES o klasifikaci, označování a balení. Také v USA vydal Národní institut pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci v roce 2023 podrobný dokument o řízení expozice nebezpečným látkám (10).

Zatímco pro 58 průmyslových karcinogenů, mutagenů a látek toxických pro reprodukci byly v EU stanoveny některé limitní hodnoty (příloha III směrnice EU 2004/37/ES), pro povrchovou kontaminaci CL tyto limity zatím chybí. V praxi se národní předpisy obvykle řídí zásadou „tak nízké, jak je rozumně dosažitelné“ (ALARA), aby byla zajištěna co nejnížší pracovní expozice (11).

Obr. 1. Příprava cytostatik v nemocniční lékárně Masarykova onkologického ústavu



V současnosti se v chemoterapii nádorových onemocnění používá asi 100 chemicky různorodých CL s různými mechanismy účinku (2). Spotřeba jednotlivých CL se liší a některá léčiva jsou vysoce relevantními markery expozice s ohledem na jejich použití a vlastnosti (perzistence v životním prostředí navzdory čistícím postupům) (12). V ČR je připravováno a následně aplikováno nitrožilně asi osm CL ve velkém množství: cyklofosfamid (CP), léčivé látky na bázi platiny (Pt), fluorouracil (FU), paklitaxel (PX), gemcitabin (GEM), irinotekan (IRI), ifosfamid (IF) a methotrexát (MET). Těchto 8 cytostatik tvoří 50 % nebo více všech CL připravovaných v jednotlivých nemocnicích (8, 9) a jsou vhodnými kandidáty na markery pracovní expozice (2, 12–14).

Úrovně expozice v různých lékárnách a nemocnicích se mohou lišit řádově a dosahovat až stovek ng/cm^2 (dokumentováno např. pro CP a FU) nebo desítek ng/cm^2 (léky na bázi Pt) (14–16). Nejčastěji jsou CL nacházeny ve vzorcích stěrů z podlah, stolů nebo různých rukojetí (6, 15).

Individuální limity expozice pro CL v pracovním prostředí nejsou běžně stanoveny kvůli „bezprahovým účinkům“ (genotoxické působení mnoha CL) a nedostatečně prozkoumaným souvislostem s nepříznivými účinky na zdraví pracovníků (2, 17). Z praktických důvodů však manažeri rizik hledají hraniční prahové hodnoty (technical guidance value, TGV) nebo jiné hygienické orientační limity. Tyto limity byly některými autory navrženy na základě dat z dlouhodobého sledování, např. jako 75., 90. nebo 95. percentil detekované kontaminace (16, 18–20). Percentil je statistický parametr, který určuje, kde se nalézá měřená hodnota v rámci datové sady/řady, vyjadřuje, jaká procentní část leží v datové sadě pod touto hodnotou nebo na stejné nebo horší hodnotě. Pokud kontaminace vzorku překročí hodnotu 75. percentilu, řadí se vzorek mezi 25 % nejvíce kontaminovaných vzorků. Lze tedy předpokládat, že expozice nejsou na daném pracovišti řádně kontrolovány, a je třeba použít nápravná opatření. Praktickou ukázkou řízení expozice je nizozemská studie (21), která navrhla model „semaforu“ pro CP na základě vztahu mezi hladinami CP v moči zdravotnických pracovníků a odpovídající povrchovou kontaminací. Tato studie naznačila, že povrchové kontaminace cyklofosfamidu $< 0,1 \text{ ng}/\text{cm}^2$ lze považovat za relativně bezpečné („zelené“), zatímco hodnoty CP nad $10 \text{ ng}/\text{cm}^2$ nejsou přijatelné a vyžadují okamžitá nápravná opatření (21). Podobné orientační hodnoty pro „relativně bezpečnou“ povrchovou kontaminaci $0,1 \text{ ng}/\text{cm}^2$ pro CP a pro další CL dále navrhli v navazujících studiích Connor et al. (22), Kiffmeyer a kol. (23), Crul a Simons-Sanders (24) a Korczowska a kol. (17).

Cílem tohoto článku je prezentovat zásadní doporučení pro praxi vyplývající z dlouhodobého monitorování kontaminace CL v ČR a na Slovensku (SR). Práce vychází z rozšířené studie, kterou jsme publikovali pro mezinárodní vědeckou komunitu (25) a shrnuje argumenty a návrhy konkrétních hodnot TGV, které mohou být dobře použitelné v denní praxi v zdravotnických zařízeních.

Metodika

Monitorovací program – schéma v ČR a SR

Monitorovací program v ČR probíhá od roku 2008. Od roku 2018 se ho zúčastňují i některé nemocnice v SR. Monitoring je organizován v kampaních dvakrát ročně Centrem RECETOX Masarykovy univerzity. Za

období 2008–2021 bylo analyzováno více než 2 000 unikátních vzorků, odebraných opakovaně v různých lékárnách a/nebo nemocnicích. V letech 2008–2014 byla měřena pouze kontaminace CP a platinovými cytostatiky. V roce 2015 byl monitoring dále rozšířen o FU a od roku 2019 je monitorováno celkem osm cytostatik (Pt, CP, FU, PX, IF, IRI, GEM, MET) validovanými odběrovými a analytickými postupy, které byly v roce 2023 certifikovány MZd (26, 27).

Nemocnicím a lékárnám je každoročně nabízena účast v dobrovolném monitoringu povrchové kontaminace. Samotný odběr stěrů z povrchů si pracoviště realizují samy podle pokynů a video manuálu (<https://www.cytostatika.cz/index.php?pg=pro-odborniky--monitoring-kontaminace-pracovniho-prostredi--instruktazni-video-manipulace-s-cytostatiky>). Odběr vzorků se doporučuje na konci pracovního dne nebo před další směnou, obvykle před každodenním úklidem. Odebrané vzorky stěrů jsou kurýrem zasílány ke zpracování do laboratoří RECETOX, Masarykova univerzita, Brno. Každé zúčastněné pracoviště pak obdrží výsledky povrchové kontaminace nejen ze svého pracoviště, ale má i možnost porovnat si své hodnoty v rámci celkové statistiky ročního monitoringu všech zúčastněných nemocnic a lékáren.

Metoda vzorkování

Vzorky povrchových stěrů setřené ideálně z plochy $30 \times 30 \text{ cm}$ se odebírají standardizovaným postupem (10, 26, 27, 28). Monitorované místo je setřeno tamponem navlhčeným acétátovým puřem. Analýzy CP, GEM, IF, FU, PX, IRI a MET jsou prováděny pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS) a analýzy celkové platiny jako markeru platinových CL probíhá pomocí hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-MS) (26, 28). Výsledky kontaminace jsou uváděny jako pikogram CL na čtvereční centimetr povrchu (pg/cm^2).

Výsledky

Tato studie zkoumala povrchovou kontaminaci ve 40 lékárnách ($N = 1\,277$ vzorků) a 43 nemocnicích ($N = 946$ vzorků).

Z celkového počtu $N = 2\,223$ vzorků odebraných v nemocnicích a lékárnách byly nejčastěji vzorkované povrchy stolů, polic ($N = 1\,025$) a podlah ($N = 716$). Mezi další typy odebraných vzorků patřily vnitřní prostory izolátorů, dotykové displeje, kliky, dveře lednic, aplikační křesla na stacionářích, telefony, mýsy a podlahy na toaletách atd. Zúčastněné nemocnice byly kategorizovány podle počtu ročních příprav CL na základě závěrečné zprávy Evropské komise (29), která se zabývá mimo jiné ochranou pracovníků před cytotoxickými léčivými, na malá pracoviště bez vlastní přípravy CL ($N = 5$), dále na nemocnice s nízkým ročním počtem příprav CL (max 5 000; $N = 17$), dále na střední nemocnice s max. 15 000 přípravami ročně ($N = 8$) a velká specializovaná onkologická centra ($N = 18$) připravující 15 000–58 000 aplikací CL ročně.

Tabulka 1 ukazuje výskyt a kontaminaci osmi CL, tj. Pt a CP (za roky 2008–2021), FU (2015–2021) a PX (2016–2021), IF a GEM (2018, 2019–2021). Dvě CL zahrnutá do našeho monitoringu od roku 2018 – IRI a MET byla detekována jen zřídka s obecně nízkými hodnotami kontaminace a byla vyloučena z následných analýz.

Tab. 1. Kontaminace cytostatiky v různých prostorech (lékárny, nemocnice, kanceláře) v ČR. N – počet vzorků, % > LLOQ – procento pozitivních vzorků, 75. a 90. percentil kontaminace v pg/cm²

Pt			N (2008–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.	FU	N (2015–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.
	Lékárna	Izolátor	74	91 %	138	744		88	92 %	5 602	19 458
		Pracovní plocha	486	75 %	6	21		352	50 %	73	329
		Ostatní	262	53 %	2	9		111	19 %	< LLOQ	18
	Nemocnice	WC a stacionáře	310	94 %	145	679		360	45 %	126	596
		Pacientské a sesterské pokoje	335	77 %	13	91		256	46 %	143	820
	Kanceláře	Kanceláře a denní místnosti	133	26 %	0,2	1		164	6 %	< LLOQ	< LLOQ
CP			N (2008–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.	PX	N (201–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.
	Lékárna	Izolátor	99	93 %	992	3 428		73	53 %	35	180
		Pracovní plocha	600	69 %	54	197		287	15 %	< LLOQ	7
		Ostatní	321	36 %	4	61		88	2 %	< LLOQ	< LLOQ
	Nemocnice	WC a stacionáře	400	83 %	199	840		315	53 %	87	518
		Pacientské a sesterské pokoje	274	53 %	12	93		225	17 %	< LLOQ	12
	Kanceláře	Kanceláře a denní místnosti	182	21 %	< LLOQ	7		130	2 %	< LLOQ	< LLOQ
GEM			N (2019–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.	IRI	N (2018–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.
	Lékárna	Izolátor	38	92 %	420	1 825		57	65 %	60	628
		Pracovní plocha	125	81 %	30	164		226	20 %	< LLOQ	8
		Ostatní	37	43 %	2	9		74	5 %	< LLOQ	< LLOQ
	Nemocnice	WC a stacionáře	121	65 %	117	743		275	24 %	< LLOQ	33
		Pacientské a sesterské pokoje	78	35 %	5	19		198	10 %	< LLOQ	< LLOQ
	Kanceláře	Kanceláře a denní místnosti	52	21 %	< LLOQ	3		108	2 %	< LLOQ	< LLOQ
IF			N (2018–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.	MET	N (2018–21)	% > LLOQ	75 th per.	90 th per.
	Lékárna	Izolátor	57	75 %	104	237		57	23 %	< LLOQ	17
		Pracovní plocha	226	53 %	20	84		226	4 %	< LLOQ	< LLOQ
		Ostatní	74	46 %	6	38		74	1 %	< LLOQ	< LLOQ
	Nemocnice	WC a stacionáře	275	13 %	< LLOQ	2		275	4 %	< LLOQ	< LLOQ
		Pacientské a sesterské pokoje	198	37 %	3	47		198	12 %	< LLOQ	3
	Kanceláře	Kanceláře a denní místnosti	108	14 %	< LLOQ	3		108	0 %	< LLOQ	< LLOQ

Pt – platina; marker platinových cytostatik; CP – cyklofosamid; GEM – gemcitabin; IF – ifosfamid; FU – 5-fluorouracil; PX – paklitaxel; IRI – irinotekan; MET – methotrexát

Nejčastěji kontaminovaným místem (a často ve vysokých koncentracích – viz koncentrace 75. a 90. percentil v tabulce 1) jsou vnitřní pracovní prostory izolátorů, kde se s CL otevřeně manipuluje a probíhá zde příprava CL pro pacienty. Vysoké hodnoty kontaminace byly nalezeny například pro FU, CP, GEM. Užitečný parametr pro charakterizaci nalezené kontaminace je procento pozitivních vzorků, tedy počet vzorků, ve kterých byla nalezena kontaminace přesahující mez kvantifikace použité analytické metody – tj. % nad limit LLOQ (lower limit of quantification).

Pro odvození technické prahové/hraniční hodnoty TGV 100 pg/cm² jsme použili data z období 2018–2021, která nejvíce zrcadlí současnou situaci v ČR a SR. Vzhledem k různé úrovni ochrany personálu v lékárnách a nemocnicích byly oblasti rozděleny do tří skupin. Za prvé, (i) prostory pro přípravu CL, tj. izolovaná místnost v lékárně, kde se připravují CL pro pacienty a personál je dobře chráněn (použití celotělových kombinéz, brýlí, obličejových masek a protektivních rukavic). Jak je popsáno výše, údaje o vnitřní kontaminaci izolátorů byly vyloučeny. Za druhé, (ii) další manipulační prostory CL, jako jsou příjmové a skladovací prostory, expediční místnosti v lékárnách, stejně jako ambulantní stacionáře nebo pokoje pro pacienty v nemocnicích (včetně pacientských toalet). V rámci

této druhé kategorie je obvykle vyžadována a používána určitá úroveň ochrany personálu, typicky ochranné nitrilové rukavice. Třetí kategorií byly (iii) kanceláře, denní místnosti, kuchyňky apod., kde pracovníci nepoužívají žádné ochranné prostředky.

Tabulka 2 ukazuje srovnání prahové hodnoty 100 pg/cm² s kontaminací v ČR a SR a to (i) v přípravných CL a (ii) v dalších prostorách určených pro manipulaci s CL. V tabulce 2 jsou data navíc kategorizována na stoly a pracovní plochy (tj. místa, kterých se běžně dotýkají ruce, tedy znamenají vyšší riziko pro pracovníky) a podlahy (nižší riziko přímého kontaktu pro většinu pracovníků s výjimkou sanitárního personálu). Nejčastější překročení této hodnoty bylo pozorováno u FU následované CP a PX. Konkrétně v (i) přípravných CL (horní část tabulky 2) byly nejvíce kontaminovány stoly pro balení CL a přepravní vozíky (FU, PX a CP následované GEM a IF). Naopak v (ii) ostatních manipulačních prostorech s CL byla prahová hodnota překračována převážně na podlahách, konkrétně pod infuzními stojany a kolem toalet pacientů (Pt, CP, GEM následované FU a PX).

V rámci analýzy získaných výsledků byly porovnány také hodnoty percentilů (75., 90. a 95.) mezi přípravnými CL a ostatními prostory,

Tab. 2. Překročení prahové hodnoty 100 pg/cm² (0,1 ng/cm²) původně navržené pro CP Sessinkem (21) ve vzorcích z lékáren a nemocnic v (i) přípravných CL a (ii) v dalších prostorách, kde se s CL manipuluje (příjem, sklady, aplikační prostory)

Přípravný CL						
	Všechny povrchy		Stoly		Podlahy	
	N	% > 100 pg/cm ²	N	% > 100 pg/cm ²	N	% > 100 pg/cm ²
Pt	184	2 %	128	1 %	27	4 %
CP	238	15 %	168	17 %	35	9 %
GEM	125	12 %	86	14 %	17	0 %
IF	226	9 %	160	11 %	32	3 %
FU	238	25 %	168	25 %	35	9 %
PX	238	18 %	168	18 %	35	3 %

Jiné manipulační prostory s CL						
	Všechny povrchy		Stoly		Podlahy	
	N	% > 100 pg/cm ²	N	% > 100 pg/cm ²	N	% > 100 pg/cm ²
Pt	446	20 %	214	4 %	157	42 %
CP	553	20 %	257	8 %	201	36 %
GEM	236	18 %	102	8 %	89	30 %
IF	547	5 %	254	4 %	199	7 %
FU	553	25 %	257	22 %	201	27 %
PX	553	15 %	257	4 %	201	27 %

N – počet vzorků; % > 100 pg/cm² – procento pozitivních vzorků, které překročily navrhovanou prahovou hodnotu

kde se s CL manipuluje. Podrobné statistiky těchto dat v tabulce 3 ukazují, že v (i) přípravných CL byl 75. percentil ve většině případů pod navrhovanou hodnotou 100 pg/cm². U druhé kategorie – (ii) ostatní manipulační prostory CL – byla vyšší kontaminace ve vzorcích z podlah a hodnoty 75. percentilů překračovaly 100 pg/cm². Stoly a „jiná“ místa (jako např. kliky dveří) měly nižší hodnoty než

75. percentil, a to v rozmezí od < LLOQ do 95 pg/cm² pro všech šest sledovaných CL.

Diskuze

V naší studii byla kontaminace CL nejčastěji detekována v pracovních prostorech izolátorů, kde se CL připravují. Podobně vysoké hodnoty v boxech pro přípravu CL (až 9,27 ng/cm² FU) uvádí italská studie (12). Srovnatelně v kanadské studii byla maximální kontaminace pozorována na podlaze před izolátorem (CP až 120 ng/cm²) (30). Izolátory pro přípravu CL je proto třeba považovat za důležitý „zdroj“, ze kterého se kontaminace může rozšířit do dalších částí lékárny a nemocnice. Zejména v situacích, kdy úklidový personál není dobře proškolen, může během práce rozšířit kontaminaci na další místa (12). Za standardních podmínek však izolátory pravděpodobně představují nižší pracovní riziko, protože se jedná o uzavřené podtlakové systémy, čímž se minimalizuje potenciální dopad na personál lékáren. Farmaceutičtí pracovníci zajišťující přípravu CL jsou obecně také dobře edukováni o rizicích své práce a standardně dodržují používání osobních ochranných prostředků. Kontaminace uvnitř izolátorů tak představuje samostatný specifický problém, a proto hodnoty naměřené v těchto místech nebyly použity při definování našeho limitu. Podobný závěr byl učiněn také v prostorách kanceláří a denních místnostech, kde by kontaminace vůbec být neměla a žádné ochranné pomůcky se zde nepoužívají. Výsledky našeho monitorování v těchto místech potvrdily, že se jedná o obecně velmi málo kontaminované prostory – pouze cca 20 % vzorků zde bylo pozitivních na několik CL, jako je Pt, CP a GEM (viz tabulka 1).

Celková frekvence pozitivního výskytu kontaminace CL (% nad limit LLOQ) v lékárnách (bez hodnot nalezených v izolátorech

Tab. 3. Statistika povrchové kontaminace (pg/cm²) šesti cytotoxickými léky z monitorování 2018–2021. Výsledky jsou uvedeny pro dvě oblasti s různou úrovní ochrany, tj. (i) oblasti pro přípravu CL a (ii) další oblasti pro manipulaci s CL a jejich aplikaci. Tabulka dále obsahuje data pro stoly, podlahy a další specifická místa (jmenovitě kliky dveří, telefony, displeje, přenosná zařízení pro záznam aplikace CL apod.). N – počet vzorků, 75., 90. a 95. percentil kontaminace v pg/cm², < LLOQ – hodnota nižší než dolní mez kvantifikace

		Přípravný CL				Ostatní oblasti pro manipulaci s CL			
		N	75 th per.	90 th per.	95 th per.	N	75 th per.	90 th per.	95 th per.
Pt	Stoly	1 288	7	21	26	214	5	26	83
	Podlahy	27	3	8	17	157	199	747	4 078
	Ostatní	29	8	27	649	75	57	277	830
CP	Stoly	168	62	172	262	257	15	69	211
	Podlahy	35	47	113	170	201	322	976	2 639
	Ostatní	35	58	173	402	95	35	162	1 535
GEM	Stoly	86	34	186	241	102	6	60	133
	Podlahy	17	3	5	7	89	146	690	1 530
	Ostatní	22	53	88	161	45	28	105	542
IF	Stoly	160	19	105	209	254	< LLOQ	7	28
	Podlahy	32	22	49	80	199	2	31	146
	Ostatní	34	14	34	84	94	< LLOQ	67	561
FU	Stoly	168	96	350	815	257	63	445	1 072
	Podlahy	35	20	50	142	201	137	783	1 661
	Ostatní	35	211	477	1 606	95	95	1 870	6 183
PX	Stoly	168	< LLOQ	7	16	257	< LLOQ	9	42
	Podlahy	35	< LLOQ	< LLOQ	18	201	117	592	1 196
	Ostatní	35	< LLOQ	7	12	95	25	478	1 256

N – počet vzorků; % > 100 pg/cm² – procento pozitivních vzorků, které překročily navrhovanou prahovou hodnotu; 75., 90. a 95. percentil kontaminace v pg/cm²; < LLOQ – hodnota nižší než dolní mez kvantifikace

Obr. 2. Návrh limitů pro povrchovou kontaminaci**Vysoce kontaminované prostory izolátorů pro přípravu CL**

Vysoká ochrana farmaceutického personálu
Sanitace a úklid pracovníky lékárny – zabránění rozšíření kontaminace do dalších prostor

Příprava, transport a podávání chemoterapie pacientům

Pravidelný monitoring:
stoly a podlahy

> 100 pg/cm²

**Zjištění příčin kontaminace
a nápravná opatření**

Prostory kanceláří, denních místností, jídelen

> LLOQ

**Bezpečné
a zdravé
pracovní
prostředí**



a kancelářích) a nemocnicích byla srovnatelná pro většinu CL a vykazovala vysokou míru detekce zejména u Pt cytostatik, CP, GEM a FU (s celkově více než 50 % pozitivních vzorků). Vysoká pozitivita vzorků v naší studii je srovnatelná se studií z Itálie, která prokázala 44 % pozitivitu v lékárnách a 59 % v prostorách nemocnice u CP, FU, GEM a Pt (12). Studie z kanadských a francouzských nemocnic navíc potvrzují význam karcinogenního CP jako hlavního indikátoru povrchové kontaminace v pracovních prostorách zdravotnických zařízení (30, 31).

Hodnoty TGV, které lze nalézt v literatuře jako doporučené hraniční hodnoty kontaminace CL, byly odvozeny různými autory a různými přístupy, opakovaně však byla preferována hodnota 100 pg/cm² (0,1 ng/cm²) (17, 21, 23, 24, 32). Při srovnání této hodnoty se 75. percentily uvedenými v tabulce 3, je zřejmé, že je třeba zlepšit/snížit kontaminaci nalezenou na podlahách v „ostatních“ oblastech, kde se s CL manipuluje. Podobně vysoké kontaminace podlah se 75. percentily překračujícími práh 100 pg/cm² byly publikovány také jinými autory, jako je Hedmer et al. (19) pro kontaminaci CP a IF ve Švédsku nebo Labrèche et al. (33) pro FU v Kanadě. Obdobné závěry publikovali také Dugheri et al. (34), kteří pozorovali vyšší kontaminaci podlah (ve srovnání s pracovními plochami) a jako hraniční hodnotu kontaminace povrchů navrhli 100 pg/cm².

Přestože je kontaminace podlah CL obecně vyšší ve srovnání s jinými povrchy, je málo pravděpodobný její přímý „přenos“ prostřednictvím kontaktu s kůží u aplikujícího personálu (19). Tato cesta expozice je však důležitá pro úklidový personál (20), který by měl být řádně proškolen, jak zůstat chráněn a kontaminaci CL „nerozšiřovat“ na další místa (30).

Praktická doporučení pro praxi

Provedená analýza dat z dlouhodobého sledování kontaminace CL v ČR a SR nemocnicích přinesla následující závěry a doporučení, která jsou též znázorněna na obrázku 2.

- Studie potvrdila vysokou významnost „tradičních“ expozičních markerů, jako jsou CP a FU (29) ve zdravotnických zařízeních v ČR a SR. Zejména CP je často detekován ve vysokých koncentracích, je perzistentní na površích (26, 35) a vzhledem k jeho karcinogenitě by měla jeho kontaminace být monitorována.
- Pracovní prostory izolátorů jsou považovány za vysoce kontaminovaná místa. Proto je velmi důležité definovat a zavést pečlivé čisticí/úklidové postupy, které zabrání potenciálnímu šíření kontaminace CL z těchto prostor.
- Pro místa v lékárnách a nemocnicích, kde se CL připravují, skladují, přepravují a aplikují pacientům, je nutné zavést pravidelné monitorování.
- Hodnota 100 pg/cm² by mohla „fungovat“ jako obecný TGV. Pro většinu CL a většinu expozičních situací se tato hodnota blíží 75. percentilu (vzorky s kontaminací >100 pg/cm² patří mezi 25 % nejvíce kontaminovaných). TGV 100 pg/cm² je tedy pro místa s výjimkou prostor izolátorů „varovnou“ nebo „spouštěcí“ hodnotou pro realizaci nápravných opatření.
- Hodnota 100 pg/cm² by mohla být spolu s povinným monitorin- gem zavedena do národní legislativy. Aktuálně „se nabízí“ řešení v rámci implementace směrnice 2022/431/ES o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí karcinogenům nebo mutagenům při práci, která u těchto toxických látek požaduje stanovení závazných limitních hodnot expozice.

- Prostory nemocnic a lékáren, které by měly být prakticky bez kontaminace CL, tj. kanceláře, kuchyňky, denní místnosti atd., jsou skutečně nejméně kontaminovány. Zaměstnanci však nebývají v těchto oblastech vůbec chráněni a je třeba provádět pravidelné kontroly, protože jakákoli pozitivní kontaminace CL (tj. kontaminace > LLOQ) by měla vyžadovat okamžité prošetření a zavedení nápravných a preventivních opatření.
- Z nápravných opatření jednoduše aplikovatelných v praxi lze doporučit tzv. zónování, tj. rozdělení pracoviště na místa potenciálně „kontaminovaná“, kde se používají osobní ochranné pracovní pomůcky (nejčastěji rukavice) a na místa bez kontaminace, kde se ochranné pomůcky nepoužívají. Díky „zónování“ lze velmi jednoduše zabránit přenosu kontaminace.
- Pro sestry aplikující cytostatika lze pro snížení rizika jejich expozice kromě „zónování“ doporučit používání speciálních koncovek, či víceramenných infusních setů, dále pak se vyvarovat přepichování infusních setů z vaku do vaku a „požadovat“ nasazování a předpou-

štění infusních setů již při jejich přípravě v izolátoru (infuzní linka setu neobsahuje při zahájení aplikace CL).

- Velmi důležitá je také edukace pracovníků zajišťujících úklid aplikačních prostor. Obecně mají tito (externí) pracovníci malé povědomí o nebezpečnosti CL a o to více by měli mít přesné pokyny k provádění úklidu, aby chránili sebe i své okolí.

Závěr

Předložená studie ukazuje na nutnost implementace výsledků do každodenní praxe. Cestou k bezpečnému pracovnímu prostředí je primárně znalost úrovně kontaminace, kterou lze získat pravidelným monitoringem. Informace o kontaminaci „motivují“ pracovníky k zavádění nápravných opatření vedoucích k jejímu snížení. Jako limit pro bezpečnou úroveň kontaminace lze v praxi začít používat hodnotu 100 pg/cm² se zohledněním prostorů izolátorů na jedné straně a denních místností a administrativních prostor na straně druhé.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
2. Alexander M, Connor TH, Bauters T, et al. ISOPP standards for the safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28:S1-S126.
3. Cherrie JW, Hutchings S, Gorman Ng M, et al. Prioritising action on occupational carcinogens in Europe: a socioeconomic and health impact assessment. *Br J Cancer.* 2017;117:274-81.
4. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, et al. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs.* 1993;16:288-95.
5. Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A, et al. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav.* 2003;94:432-9.
6. European Commission. Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work [Internet]. 2023. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ee1e6d15-4095-11ee-952f-01aa75ed71a1/language-en7>.
7. Vyhl. 84/2008 o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky. 2008. Available from: <https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=84&r=2008>.
8. Bláhová L, Kuta J, Doležalová L, et al. Levels and risks of antineoplastic drugs in households of oncology patients, hospices and retirement homes. *Environ Sci Eur.* 2021;33:1-14.
9. Doležalová L, Bláhová L, Kuta J, et al. Levels and risks of surface contamination by thirteen antineoplastic drugs in the Czech and Slovak hospitals and pharmacies. *Environ Sci Pollut Res.* 2022; 29:26810-9.
10. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings. 2023;2023-130.
11. Mathias PI, MacKenzie BA, Toennis CA, et al. Survey of guidelines and current practices for safe handling of antineoplastic and other hazardous drugs used in 24 countries. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25:148-62.
12. Sottani C, Grignani E, Cornacchia M, et al. Occupational exposure assessment to antineoplastic drugs in nine Italian hospital centers over a 5-year survey program. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:8601-18.
13. Jeronimo M, Colombo M, Astrakianakis G, et al. A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:7083-92.
14. Kopp B, Schieler R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86:47-55.
15. Astrakianakis G, Jeronimo M, Griffiths A, et al. The application of novel field measurement and field evaluation protocols for assessing health care workers' exposure risk to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2020;17:373-82.
16. Schieler R, Böhlant A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg.* 2009;53:703-11.
17. Korczowska E, Crul M, Tuerk J, et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in 15 hospitals from 11 European countries – results of the MASHA project. *Eur J Oncol Pharm.* 2020;3:e24.
18. Sottani C, Grignani E, Oddone E, et al. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs in Italian hospitals: Performance-based hygienic guidance values (HGVs) Project. *Ann Work Expo Heal.* 2017;61:1-9.
19. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *J Environ Monit.* 2012;14:1968-75.
20. Labrière F, Ouellet C, Roberge B, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs: what about hospital sanitation personnel? *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;94:1877-88.
21. Sessink PJ. Environmental contamination with cytostatic drugs: past, present and future. *Saf Considerations Oncol Pharm Special Ed.* 2011;12:3-5.
22. Connor TH, Zock MD, Snow AH. Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: Methodology and recommendations. *J Occup Environ Hyg.* 2016;13:658-67.
23. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies-the MEWIP project. *Ann Occup Hyg.* 2013;57:444-55.
24. Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24:483-9.
25. Bláhová L, Bláha L, Doležalová L, et al. Proposals of guidance values for surface contamination by antineoplastic drugs based on long term monitoring in Czech and Slovak hospitals and pharmacies. *Frontiers in Public Health.* 2023; Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1235496>.
26. Odraska P, Doležalová L, Kuta J, et al. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Environ Occup Health.* 2014;69:148-58.
27. Bláha L, Bláhová L, Kuta J, et al. Vzorkování vnitřních prostor zdravotnických zařízení a domácností onkologických pacientů za účelem sledování hladin kontaminace cytotoxickými léčivy a omezování souvisejících rizik. Certifikovaná metodika MZ. 2023.
28. Bláhová L, Kuta J, Doležalová L, et al. The efficiency of antineoplastic drug contamination removal by widely used disinfectants—laboratory and hospital studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;24:5.
29. European Commission Directorate-General for Employment Social Affairs Inclusion Sand. Jespersen M, Lassen C, Madsen P. Study Supporting the Assessment of Different Options Concerning the Protection of Workers from Exposure to Hazardous Medicinal Products, including Cytotoxic Medicinal Products – Final Report, Publications Office. 2021. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2767/17127>.
30. Chabut C, Tanguy C, Gagné S, et al. Surface contamination with nine antineoplastic drugs in 109 Canadian centers; 10 years of a monitoring program. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;28:343-352.
31. Acramel A, Foquet J, Blondeel-Gomes S, et al. Application of an environmental monitoring to assess the practices and control the risk of occupational exposure to cyclophosphamide in two sites of a French comprehensive cancer center. *Ann Work Exp Health.* 2021;2:wxac035.
32. Connor TH, Zock MD, Snow AH. Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: Methodology and recommendations. *J Occup Environ Hyg.* 2016;13:658-67.
33. Labrière F, Ouellet C, Roberge B, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs: what about hospital sanitation personnel? *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;94:1877-88.
34. Dugheri S, Mucci N, Bucaletti E, et al. Monitoring of surface contamination for thirty antineoplastic drugs: a new proposal for surface exposure levels (SELs). *Med. Pr.* 2022;73:383-96.]
35. Simon N, Odou P, Decaudin B, et al. Efficiency of degradation or desorption methods in antineoplastic drug decontamination: a critical review. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25:929-46.