



Research centre
for toxic compounds
in the environment

www.recetox.cz



www.mou.cz

Kontaminace lékáren a nemocničních prostor v ČR cytostatiky a související zdravotní rizika: **dlouhodobé trendy 2008-2015**

Luděk Bláha, Lenka Doležalová, Šárka Kozáková,
Jan Kuta, Lucie Bláhová, Pavel Odráška

RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU, Brno
Masarykův onkologický ústav, Brno



XXIII. konference Nemocniční epidemiologie a hygiena
Brno, 20.4.2016

Proč studovat rizika protinádových léčiv?

- **Stále rostoucí spotřeba**
 - Více pacientů s nádory, časnější diagnostika
 - Více protokolů / kombinací
 - Příklad – MOÚ počty příprav 2010:23000 vs 2015:38000
- **Primární cíl – bezpečnost pacienta**
 - (pre-)klinické testy / nežádoucí účinky
 - QA/QC v přípravě a podávání léčiv, mikrobiologická bezpečnost atd.
- **Bezpečnost pracovníků**
 - lékárníci, sestry, lékaři, sanitářky, uklízečky
 - menší priorita a pozornost



Nebezpečnost – karcinogenita (13 terapií = IARC 1)

IARC – WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER
www.iarc.fr

Group 1 („Carcinogenic to humans“)

Arsenic trioxide
Azothioprin
Chlorambucil
Chlomaphazine
Cyclophosphamide
Myleran
Melphalan
Semustine
Tamoxifen
Thiotepa
Treosulfan
Mustargen-Oncovin-Procarbazine-Pednisone (MOPP)
Etoposide-Cisplatin-Bleomycin (ECB)

Group 2A („Probably carcinogenic“)

Azacitidine
BCNU
CCNU
Chlorozolocin
Cisplatin
Doxorubicin HCL
N-Ethyl-N-Nitrosourea
Etoposide
Mechlorethamine HCL
N-Methyl-nitrosourea
Procarbazine HCL
Teniposide



Zdravotní účinky při vysokých (terapeutických) dávkách

REPRODUKČNÍ toxicita
VÝVOJOVÁ toxicita (embryotoxicita, teratogenita)

US Food & Drug Administration (FDA) kategorizace nebezpečnosti léčiv pro těhotenství

United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories

Pregnancy Category A	Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).
Pregnancy Category B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.
Pregnancy Category C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
Pregnancy Category D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
Pregnancy Category X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.



US FDA
45 léčiv
kategorie „D“

Drug	Pregnancy Category	Drug	Pregnancy Category
Arsenic trioxide	D	Imatinib mesylate	D
Azathioprine	D	Interferon alfa-2b	X
Bleomycin	D	Irinotecan HCL	D
Capecitabine	D	Leflunomide	X
Carboplatin	D	Lomustine	D
Carmustine	D	Mechlorethamine HCL	D
Chlorambucil	D	Melphalan	D
Cisplatin	D	Mercaptopurine	D
Cladribine	D	Methotrexate	X
Cyclophosphamide	D	Mitoxantrone HCL	D
Cytarabine	D	Oxaliplatin	D
Dactinomycin	D	Paclitaxel	D
Daunorubicin HCL	D	Pipobroman	D
Docetaxel	D	Procarbazine	D
Doxorubicin HCL	D	Tamoxilin	D
Epirubicin	D	Temozolomide	D
Etoposide	D	Teniposide	D
Floxuridine	D	Thalidomide	X
Fludarabine	D	Thioguanine	D
Fluorouracil	D	Thiotepa	D
Gemcitabine	D	Topotecan	D
Hydroxyurea	D	Tositumomab	X
Ibritumomab tiuxetan	D	Vinblastine sulfate	D
Idarubicin	D	Vincristine sulfate	D
Ifosfamide	D	Vinorelbine tertrate	D



Rizika pro pracovníky ?

Desítky různých studií ... ne vždy konzistentní výsledky

METAANALYTICKÁ STUDIE - Dranitsaris et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? Systematic [review and metaanalysis of the literature](#). J Oncol Pharm Practice 2005; 11: 69-78

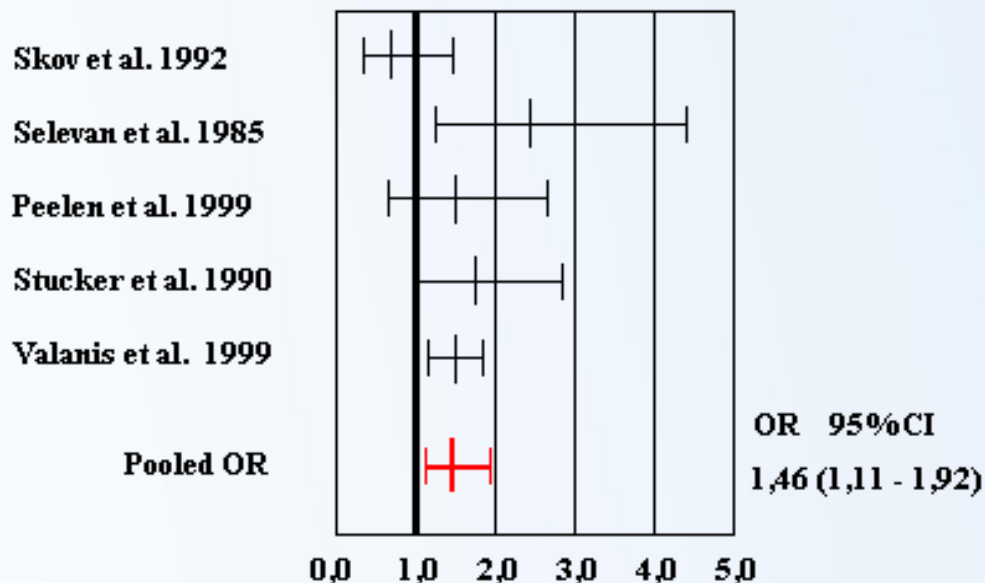
➤ Rizika **NEVÝZNAMNÁ**

- Vývojové malformace
- Mrtví novorozenci
- Akutní účinky
- Přímé riziko karcinogenity

➤ **VYSOCE VÝZNAMNÉ RIZIKO**

Spontánní potraty

RR = 1,46 95% CI = (1,11 – 1,92)



CYTO projekt v ČR

<http://www.cytostatika.cz>



2006-2010 výzkumný grant MŠMT NPVII - 2B06171

Cíle

- ✓ Posoudit kontaminaci pracovního prostředí a rizika cytostatik v ČR (zaměření na lékárny)
- ✓ Zhodnotit existující postupy a navrhnout zlepšení
- ✓ **Navrhnout (rozumné) postupy monitorování**

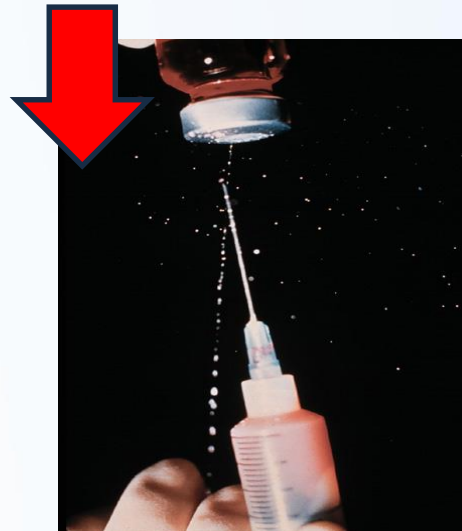
Úspěšný ... i po ukončení

- **monitoring expozice** stále běží (samofinancování)
- založeno na dobrovolnosti (specifická zákonná úprava neexistuje)



Research centre
for toxic compounds
in the environment

Zdroje expozice cytostatikům



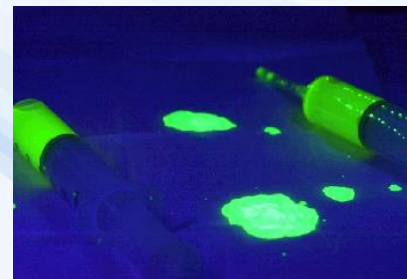
Expoziční cesty a monitoring

- **Vzduch:**

- Aspirace léčiv – plynná fáze, vázány na částice/aerosoly
- Výsledky projektu CYTO: malý význam

- **Povrchy – kontaminace rukou**

- Přímý vstup přes kůži
- Přenos na potraviny (Hands → Mouth)



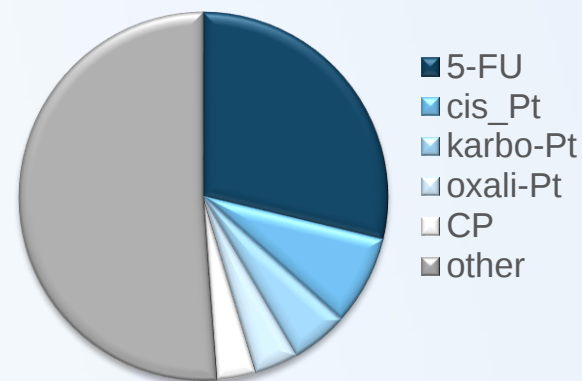
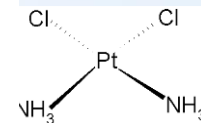
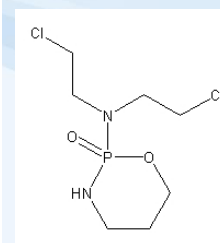
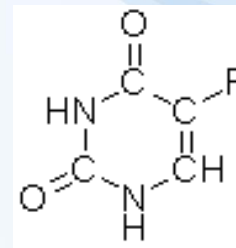
Design monitoringu: POVRCHY

- Lékárny (přípravna, sklady, kanceláře atd.)
- Nemocniční prostory (stacionáře, lůžková odd.)
- „Stoly“ (= stoly + židle + police)
- „Podlahy“
- „Další“ (telefony, klávesnice, madla u lednice...)

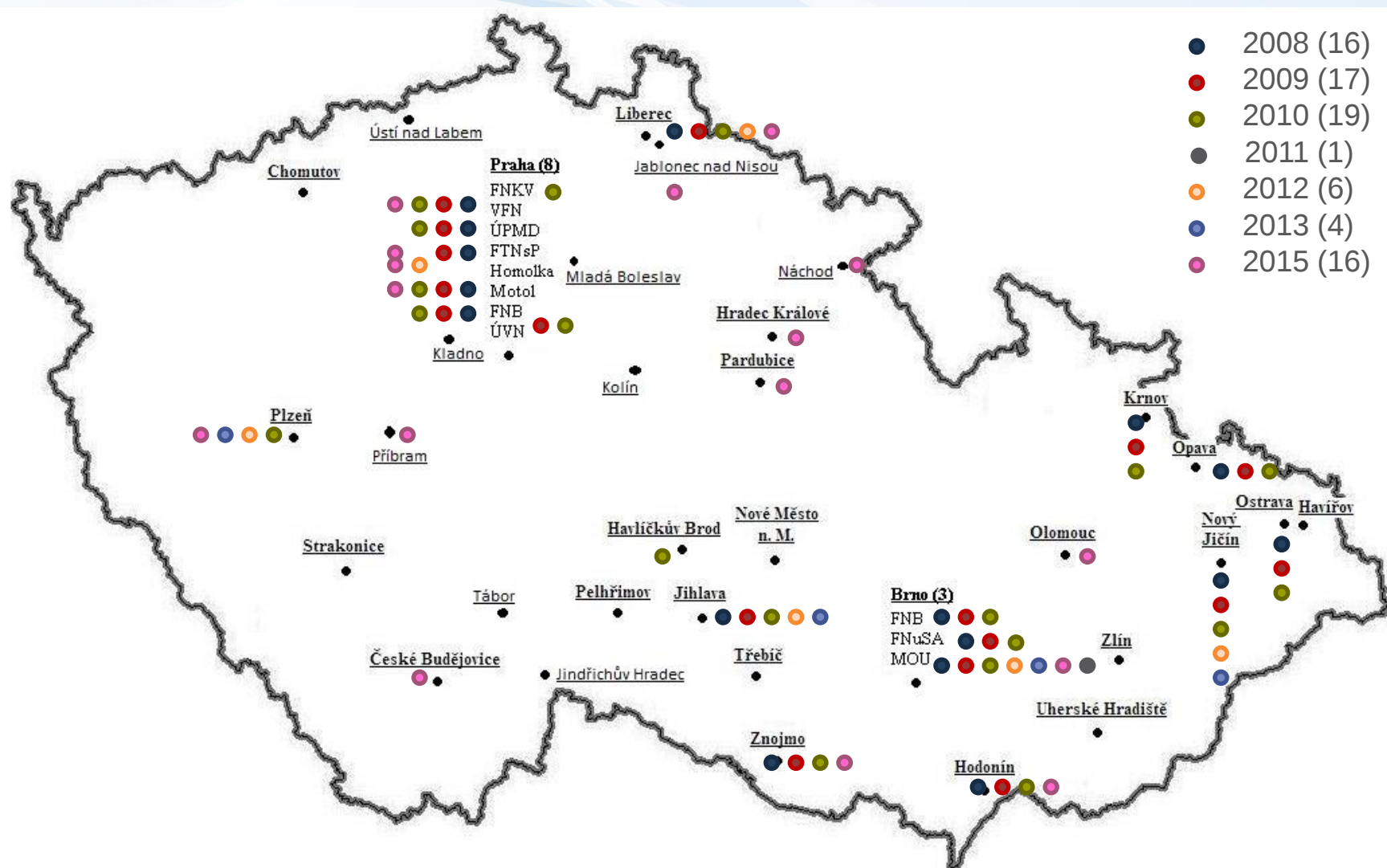


Metody

- **Standardizované protokoly**
 - Video / Zaškolování pracovníků v nemocnicích
 - www.cytostatika.cz
- **Vzorkování** – povrchové stěry
- **Extrakce a analýzy**
 - LC-MS/MS
 - Cyklofosfamid (CP)
 - 5-Fluorouracil (FU) **nově od 2015**
 - ICP-MS
 - Pt (platinová cytostatika)
- **Standardní protokoly, databáze**



Zapojené nemocnice v ČR



Výsledky – kontaminace povrchů

		Cyklofosfamid pg/cm ²			Platina pg/cm ²			5-Fluorouracil pg/cm ²		
		N/Npos.	Median	Min/Max	N/Npos.	Median	Min/Max	N/Npos.	Median	Min/Max
N=840		644 / 321	<1	<1 / 33853	663 / 413	1.1	<0.2 / 7343	96 / 53	13.4	<7 / 234905
Lékárny	Přípravna									
	Stůl									
	Podlaha									
	Kličky, telefony, klávesnice									
	Sklad léčiv									
	Stůl									
	Podlaha									
	Kličky, telefony, klávesnice									
	Denní stacionář									
	Stůl									
Nemocniční prostory	Podlaha									
	WC									
	Sesterny									
	Stůl									
	Kancelářské prostory									
	Kličky, telefony, klávesnice									



Výsledky – kontaminace povrchů

	Cyklofosfamid pg/cm ²			Platina pg/cm ²			5-Fluorouracil pg/cm ²		
	N/Npos.	Median	Min/Max	N/Npos.	Median	Min/Max	N/Npos.	Median	Min/Max
N=840	644 / 321	<1	<1 / 33853	663 / 413	1.1	<0.2 / 7343	96 / 53	13.4	<7 / 234905
Přípravná									
Stůl	135 / 83	7.1	<1 / 33853	144 / 97	1.3	<0.2 / 5333	29 / 20	16.1	<7 / 234905
Podlaha	89 / 57	5.8	<1 / 638	72 / 47	0.9	<0.2 / 84	10 / 5	3.6	<7 / 564
Kliky, telefony, klávesnice	89 / 39	2.2	<1 / 4656	63 / 43	1.5	<0.2 / 450	3 / 1	<7	<7 / 61
Sklad léčiv									
Stůl	105 / 29	<1	<1 / 1466	95 / 40	<0.2	<0.2 / 7343	3 / 0	<7	<7 / <7
Podlaha	79 / 23	<1	<1 / 235	61 / 28	<0.2	<0.2 / 57	3 / 1	<7	<7 / 25
Kliky, telefony, klávesnice	35 / 11	<1	<1 / 1184	38 / 22	0.8	<0.2 / 23	3 / 1	<7	<7 / 15
Denní stacionář									
Stůl									
Podlaha									
WC									
Sesterny									
Stůl									
Kancelářské prostory									
Kliky, telefony, klávesnice									



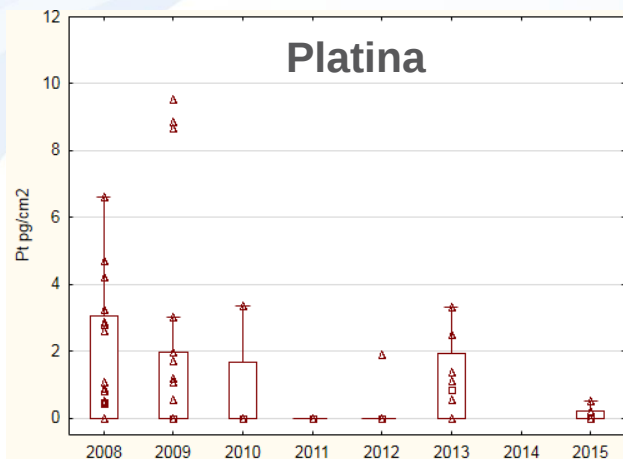
Výsledky – kontaminace povrchů

	Cyklofosfamid pg/cm ²			Platina pg/cm ²			5-Fluorouracil pg/cm ²		
	N/Npos.	Median	Min/Max	N/Npos.	Median	Min/Max	N/Npos.	Median	Min/Max
N=840	644 / 321	<1	<1 / 33853	663 / 413	1.1	<0.2 / 7343	96 / 53	13.4	<7 / 234905
Lékárny									
Přípravná									
Stůl	135 / 83	7.1	<1 / 33853	144 / 97	1.3	<0.2 / 5333	29 / 20	16.1	<7 / 234905
Podlaha	89 / 57	5.8	<1 / 638	72 / 47	0.9	<0.2 / 84	10 / 5	3.6	<7 / 564
Kličky, telefony, klávesnice	89 / 39	2.2	<1 / 4656	63 / 43	1.5	<0.2 / 450	3 / 1	<7	<7 / 61
Sklad léčiv									
Stůl	105 / 29	<1	<1 / 1466	95 / 40	<0.2	<0.2 / 7343	3 / 0	<7	<7 / <7
Podlaha	79 / 23	<1	<1 / 235	61 / 28	<0.2	<0.2 / 57	3 / 1	<7	<7 / 25
Kličky, telefony, klávesnice	35 / 11	<1	<1 / 1184	38 / 22	0.8	<0.2 / 23	3 / 1	<7	<7 / 15
Nemocniční prostory									
Denní stacionář									
Stůl	16 / 12	15.5	<1 / 1324	9 / 9	2.6	1.1 / 96	4 / 3	135.7	<7 / 262
Podlaha	34 / 32	101.9	<1 / 3244	62 / 59	47.0	<0.2 / 5390	9 / 8	189.7	<7 / 775
WC	13 / 12	4.5	<1 / 144	13 / 13	673.7	0.5 / 4220	6 / 3	6.7	<7 / 220
Sesterny									
Stůl	29 / 16	2.2	<1 / 221	55 / 23	<0.2	<0.2 / 227	14 / 11	119.2	<7 / 49510
Kancelářské prostory									
Kličky, telefony, klávesnice	29 / 6	<1	<1 / 142	20 / 4	<0.2	<0.2 / 3.7	11 / 1	<7	<7 / 38

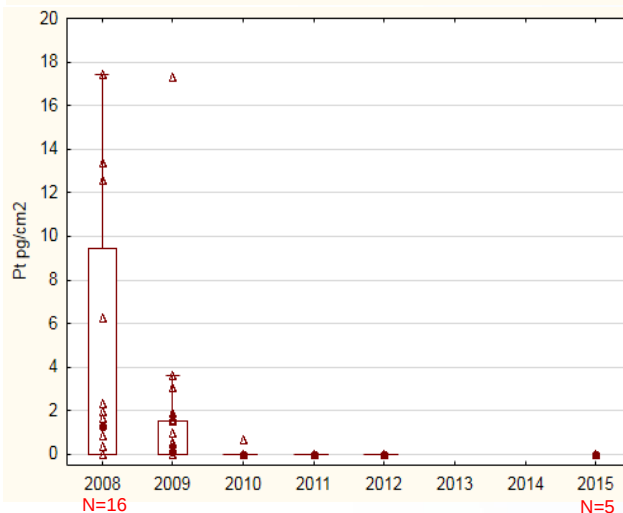


Příklady – trendy v kontaminaci: LÉKÁRNY

Sklad

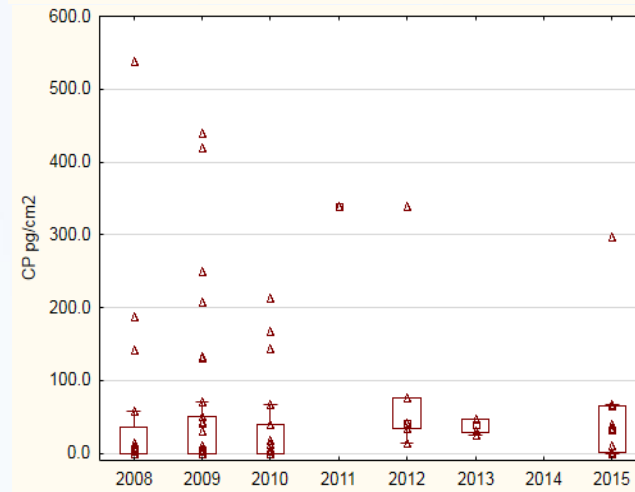
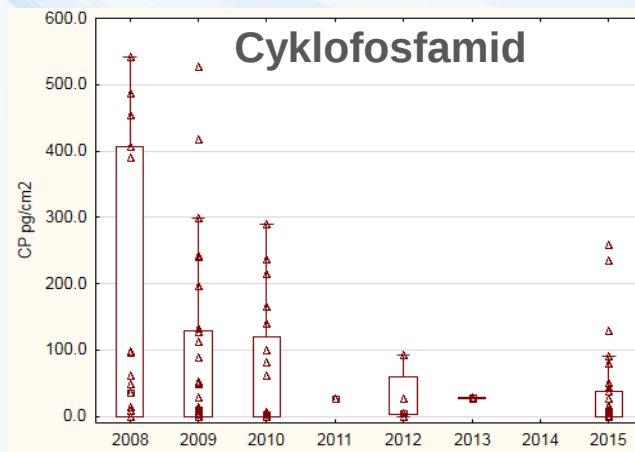


Stoly

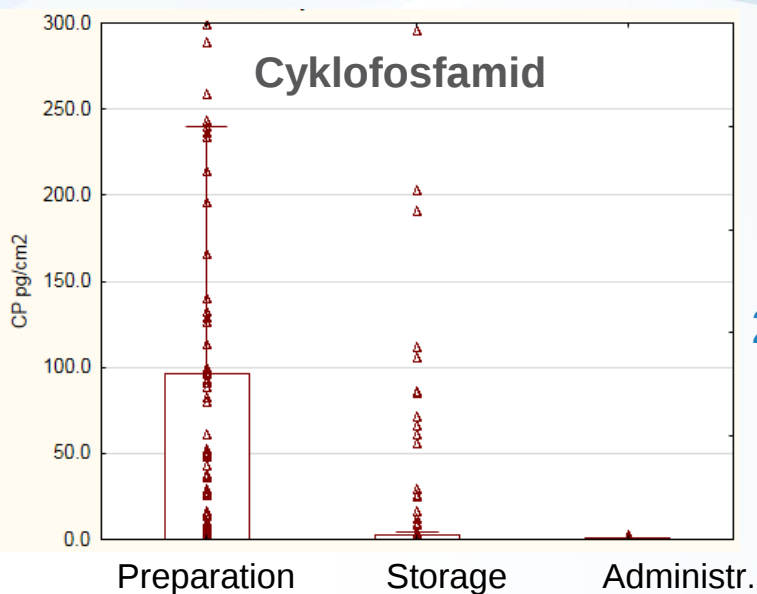


Podlahy

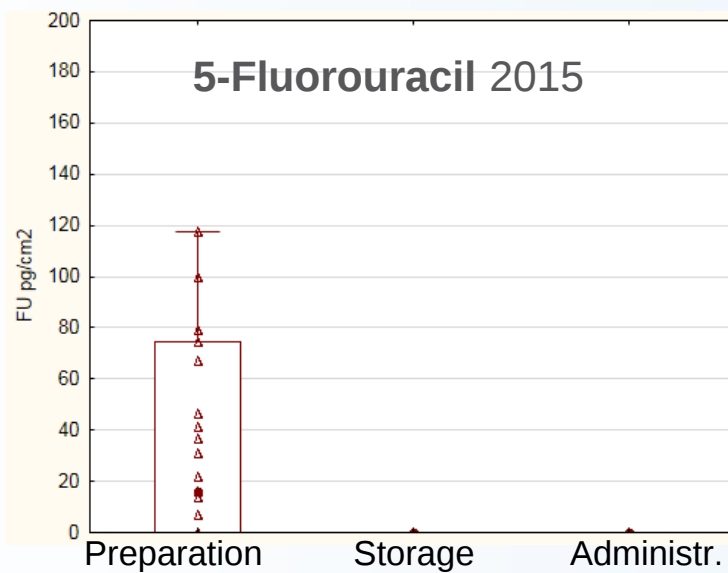
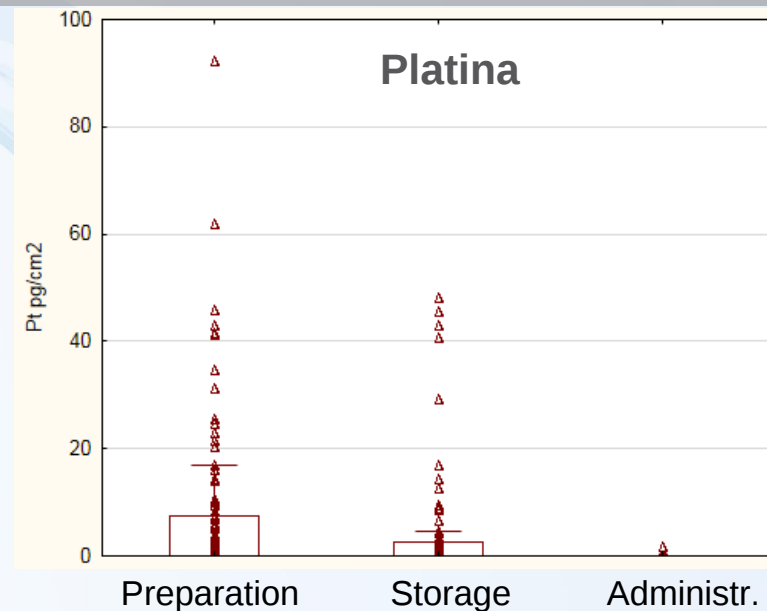
Čistá přípravná



Příklady – trendy v kontaminaci: LÉKÁRNY

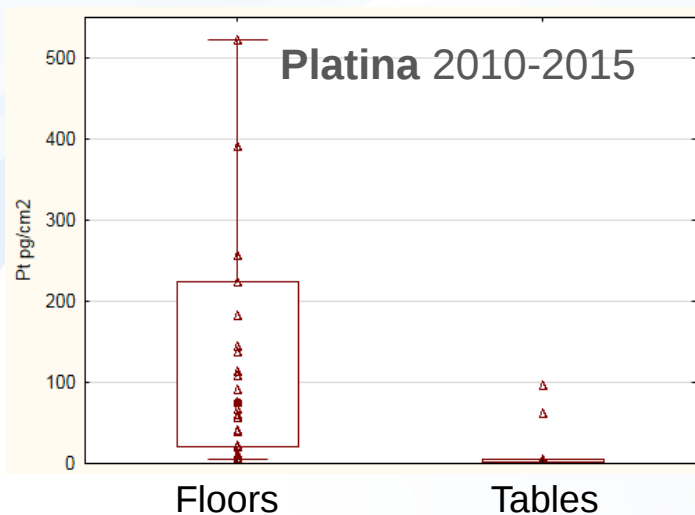


Lékárny
Stoly
2008 – 2015

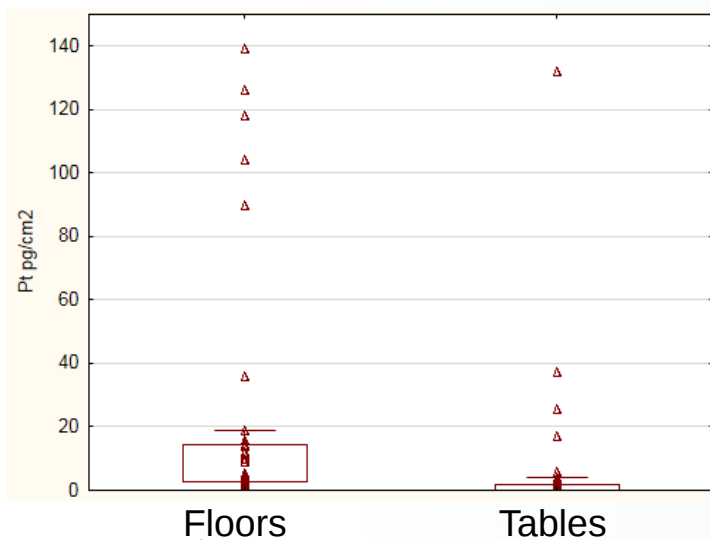
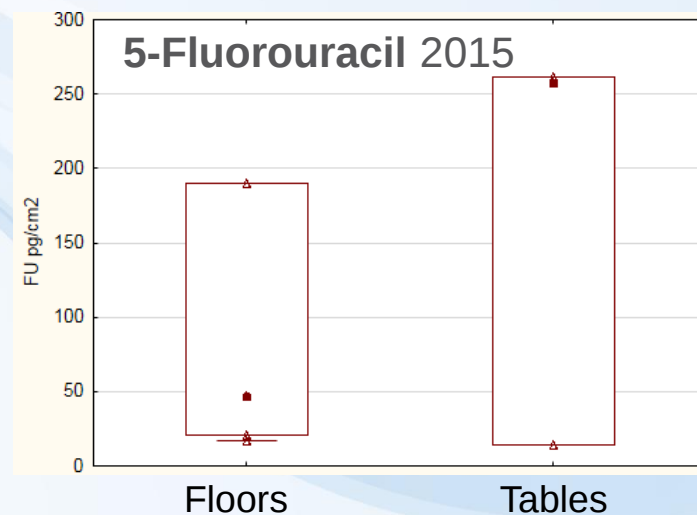


Research centre
for toxic compounds
in the environment

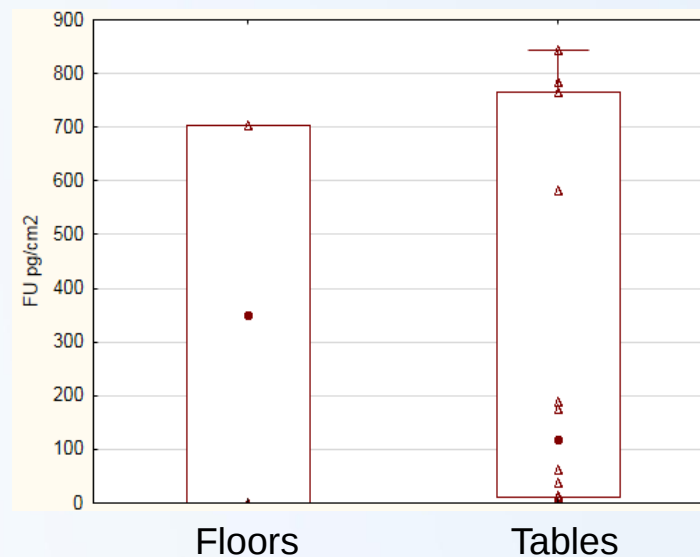
Příklady – trendy v kontaminaci: NEMOCNICE



Stacionáře
a lůžková odd.



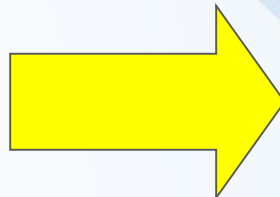
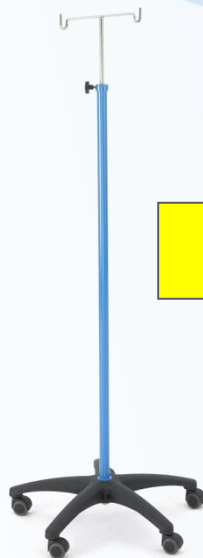
Sesterny,
sanitární
prostory



Příklad – řízení rizik



www.mou.cz



Držáky na zdi



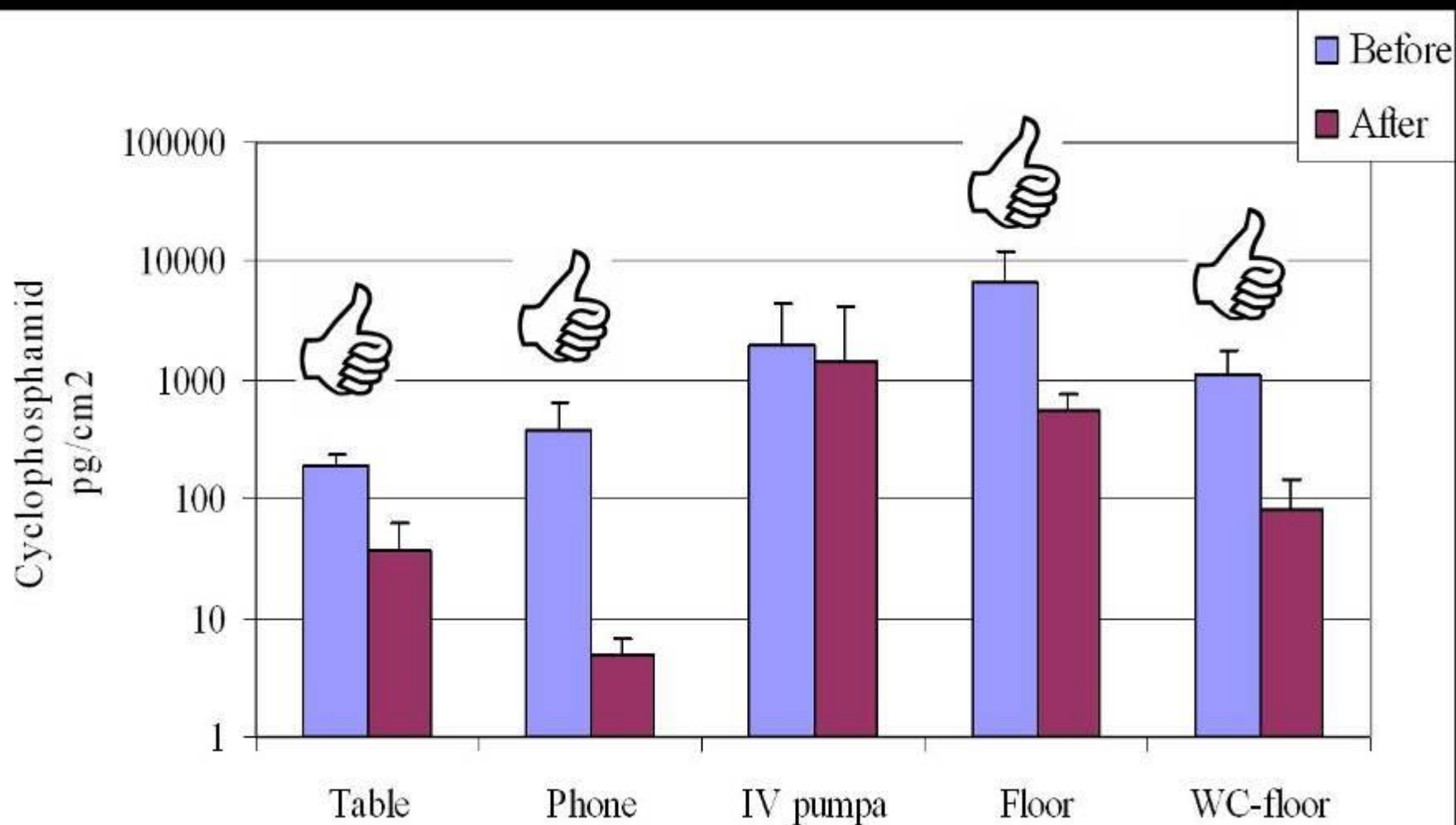
Více kanálové sety



Toalety se samočisticím sedátkem

Příklad – cyklofosfamid

(before / after – před / po zavedení nových postupů)



Doporučené limity (Treshold Guidance Values)

Bouwman-Boer et al. „Occupational Safety and Health“ in *Practical Pharmaceutics* 2015

TGV (percentile)	5-fluorouracil pg/cm ²	Platinum pg/cm ²	Cyclophosphamide pg/cm ²	References
75th	30	4		Schierl et al. 2009
90th	100		100	Kiffmeyer et al. 2013
90th			100	Sessink 2011

Dr. Paul Sessink (Exposure Control
B.V., NL) www.exposurecontrol.nl

**Health based (cancer) surface
contamination limits for
cyclophosphamide in hospitals**



POVRCHY

	Strive risk level			Prohibitory risk level
Urine CP (µg/24 hr)	< 0.02	0.02 – 0.2	0.2 – 2	> 2
Contamination CP (ng/cm ²)	≤ 0.1	0.1 – 1	1.0 – 10	> 10
Action	No	Yes At short notice	Yes Immediately	Yes Stop working
Monitoring	Now and then	Yes	Yes	Yes



Research centre
for toxic compounds
in the environment

Doporučené limity (Treshold Guidance Values)

Bouwman-Boer et al. „Occupational Safety and Health“ in *Practical Pharmaceutics* 2015

TGV (percentile)	5-fluorouracil pg/cm ²	Platinum pg/cm ²	Cyclophosphamide pg/cm ²	References
75th	30	4		Schierl et al. 2009
90th	100		100	Kiffmeyer et al. 2013
90th			100	Sessink 2011
75th	38 (provisional) (27%>TGV; N=96; 2015)	12 (8%>TGV;N=663)	67 (20%>TGV; N=644)	CYTO 2006-2010 MONITORING 2008-2015

Dr. Paul Sessink (Exposure Control
B.V., NL) www.exposurecontrol.nl

**Health based (cancer) surface
contamination limits for
cyclophosphamide in hospitals**



POVRCHY

	Strive risk level			Prohibitory risk level
Urine CP (µg/24 hr)	< 0.02	0.02 – 0.2	0.2 – 2	> 2
Contamination CP (ng/cm ²)	≤ 0.1	0.1 – 1	1.0 – 10	> 10
Action	No	Yes At short notice	Yes Immediately	Yes Stop working
Monitoring	Now and then	Yes	Yes	Yes



Research centre
for toxic compounds
in the environment

Shrnutí

- Úspěšně běžící monitoring expozice cytostatikům v lékárnách a nemocničních prostorách od roku 2008
 - Analýzy nejběžnějších a široce používaných cytostatik: CP, Pt, FU
- Samotná realizace monitoringu vede ke zlepšení situace a snížení expozic na sledovaných pracovištích – pokles 2008-2015
 - Specifická opatření a změny režimu – další zlepšení situace
- Doporučené limity (Technical Guidance Values) byly odvozeny s využitím statistických metod a umožňují řídícím pracovníkům v nemocnicích sledovat kvalitu práce a úroveň kontaminace
- **Hlavní otevřené otázky**
 - Lékárny (s dobrým povědomím o problematice a rizicích) jsou méně kontaminovány než další místa v nemocnicích
 - Sestry na denních stacionářích – více exponovaná skupina
 - Sanitářky, údržba, úklid - často s horším proškolením a menším povědomím o rizicích - jsou nejvíce exponovanou skupinou (např. velmi vysoké koncentrace v prostorách WC).



Děkujeme za pozornost!



www.cytostatika.cz



Research centre
for toxic compounds
in the environment

blaha@recetox.muni.cz