

Profesionální karcinogenní riziko při poskytování zdravotní péče

MUDr. Michael Vít, Ph.D. a kol. ^{1,2}; Prof. RNDr. Luděk Bláha a kol.^{3,4};

¹Centrum hygieny práce pracovního lékařství SZÚ;

²Centrum epidemiologického výzkumu, LF OU ČR;

³MUNI, RECETOX Brno;

⁴MOÚ Brno

"PODPOŘENO MZ ČR – RVO (STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV – SZÚ, 75010330)"

Nebezpečné účinky cytotoxických léčiv na zdravotnické pracovníky

Studie, sledující expozici cytostatikům (ev. nebezpečným léčivům - hazardous medicinal products (HMPs) pracovníků ve zdravotnictví, poukazují na výskyt akutních a chronických účinků souvisejících s jejich expozicí.

Nebezpečná léčiva představují, vzhledem k jejich nebezpečnosti pro zdraví především nebezpečí pro zdravotnický personál, neboť řada z nich obsahuje jednu nebo více látek, které splňují kritéria pro klasifikaci jako karcinogen kategorie 1A nebo 1B, mutagen kategorie 1A nebo 1B nebo toxický pro reprodukci kategorie 1A nebo 1B podle nařízení (ES) č. 1272/2008 (nařízení CLP).

Důležité je, že účinky expozice mohou být subklinické a nemusí být zřejmé po roky nebo generace soustavné expozice, v mnoha případech není nikdy práce a onemocnění dáno do souvislosti.

Poznámky k expozici

Dalším důležitým faktorem ke zvážení je hledisko, že zatímco pacientům jsou podávány koncentrované dávky omezeného počtu cytotoxických léčiv po vymezené časové období, zdravotničtí pracovníci mohou být vystavováni expozici malých dávek široké škály cytotoxických léčiv po desetiletí, přičemž někteří pracovníci mohou být této expozici vystavováni každý pracovní den, rok za rokem.

Jsou to zejména sestry, farmaceuti a farmaceutičtí technici, u kterých je riziko, že budou vystaveni potenciální expozici, nejvyšší.

Kromě uvedených profesionálů se tento problém týká také dalších pracovníků v oboru poskytování zdravotní péče, pomocníků zdravotnických pracovníků a nezdravotnických pracovníků, kteří jsou zapojeni do čištění, úklidu, přepravy, praní a likvidace odpadu v souvislosti s nebezpečnými léčivy nebo kontaminovaným materiálem. Vědecké údaje potvrdily, že sporadická expozice ovlivňuje více sestry než farmaceuty a farmaceutické techniky.

Nicméně je třeba poznamenat, že farmaceuti zacházejí během fáze přípravy s čistým léčivem, a jsou proto vystaveni expozici mnohem koncentrovanějším léčivům.

Nebezpečné účinky cytotoxických léčiv na zdravotnické pracovníky



Akutní účinky

Akutní účinky mohou trvat týdny až měsíce.

Mnoho cytotoxických léčiv jsou extrémně dráždivé látky a např. po přímém styku s kůží mají škodlivé lokální účinky. Mezi hlášené akutní účinky patří závratě, nevolnost, bolesti hlavy, dermatitida a menstruační problémy.

Počet přítomných symptomů významně souvisí s počtem dávek, se kterými bylo nakládáno a na rozsahu ochrany.

Akutní události jsou hlášeny v menším počtu, než ke kterému dochází ve skutečnosti, což demonstruje potřebu zvýšit povědomí lékařů v souvislosti se správou těchto událostí.

Nebezpečné účinky cytotoxických léčiv na zdravotnické pracovníky

Chronické účinky

Chronické účinky mohou přetrvávat roky. Patří mezi ně poškození jater, ledvin, poškození kostní dřeně, poškození plic a srdce, neplodnost (dočasná i trvalá), účinky na reprodukci a na vývoj plodu u těhotných žen, zhoršení sluchu a výskyt nádorových onemocnění.

Nepříznivé účinky na reprodukci u zdravotnických pracovníků byly hlášeny při dlouhodobé expozici nízkým dávkám při práci s cytotoxickými léčivy. Nejčastějšími účinky na reprodukci je zvýšená míra potratů, vrozené malformace, nízká porodní hmotnost, vrozené abnormality a neplodnost.

V odborné literatuře je dokumentováno také snížené schopnosti učení u dětí sester, které zacházely s cytotoxickými léčivy.

Hodnocení expozice karcinogenům a incidence ZN (EU)

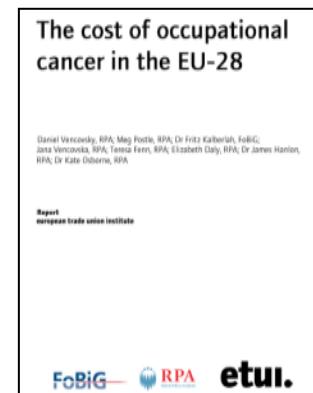


Table 1: Final selection of the 25 carcinogenic agents	
Diesel exhaust	Solar radiation
Silica	Environmental tobacco smoke (ETS)
Asbestos	Epichlorohydrine
Formaldehyde	Tetrachloroethylene
Benzene	Shift work
Mineral oils	Dioxins
Cd and Cd compounds	Inorganic acid mists containing sulphuric acid
Wood dust	Rubber manufacturing industry
Arsenic	Ionising radiation
Vinyl chloride	Cr(VI) compounds
Ethylene oxide	Aromatic amines
PAHs (from coal tars and pitches)	Cytostatic drugs
Occupation as a welder	

Klasifikace nebezpečných léčiv/cytostatik z hlediska vlivu na zdraví

H340: Může způsobit genetické

H350: Může způsobit rakovinu

H350i Může vyvolat rakovinu při vdechování

H360: Může poškodit reprodukční schopnost nebo plod v těle matky dítě

H360F Může poškodit reprodukční schopnost

H360D Může poškodit plod v těle matky

H360FD Může poškodit reprodukční schopnost. Může poškodit plod v těle matky.

H360Fd Může poškodit reprodukční schopnost. Podezření na poškození plodu v těle matky.

H360Df Může poškodit plod v těle matky. Podezření na poškození reprodukční schopnosti.



SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2019/983

ze dne 5. června 2019,

kteřou se mění směrnice 2004/37/ES o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí karcinogenům nebo mutagenům při práci



Nebezpečné léky, včetně cytotoxických, jež se používají především k léčbě nádorových onemocnění, mohou mít **genotoxické, karcinogenní či mutagenní vlastnosti.**

Proto je důležité chránit zaměstnance vystavené těmto lékům při práci spočívající: v přípravě, podávání nebo likvidaci nebezpečných léků, včetně cytotoxických; v poskytování služeb týkajících se úklidu, přepravy, praní nebo likvidace odpadu, zahrnujících nebezpečné léky či materiály jimi kontaminované; nebo v osobní péči o pacienty léčené nebezpečnými léky.

U většiny karcinogenů a mutagenů není vědecky možné určit úroveň, pod kterou by expozice nevedla k nepříznivým účinkům.

I když stanovení limitních hodnot na pracovišti pro karcinogeny a mutageny úplně neodstraňuje rizika pro zdraví a bezpečnost zaměstnanců vznikající v důsledku expozice těmto látkám při práci, přesto přispívá k významnému omezení rizik vyplývajících z této expozice.

U jiných tj. epigenetických karcinogenů a mutagenů je vědecky možné určit úroveň, pod kterou by expozice neměla vést k nepříznivým účinkům.

Chemické karcinogeny

Genotoxické chemické karcinogeny

Označují chemické karcinogeny, které mohou vyvolávat nádorové bujení v důsledku indukce změn genetického materiálu somatických buněk. Svými účinky se nejvíce uplatňují při iniciaci buněčné maligní nádorové transformace a **jejich genotoxický efekt je zpravidla ireversibilní**.

K iniciaci změn v somatických buňkách může dojít již po jediné expozici, proto lze tyto genotoxické chemické karcinogeny charakterizovat jako **primárně bezprahové**

Epigenetické chemické karcinogeny

Chemické karcinogeny, jež podmiňují vznik nádorového onemocnění jiným mechanismem než modifikací genetické informace. Epigenetické karcinogeny se především uplatňují ve fázi promoce neoplastického procesu, ale jejich molekulární mechanismus působení není dosud zcela objasněn.

Výsledkem působení epigenetických karcinogenů v promoční fázi je porucha regulace vyjádření genetické informace s následnou zvýšenou buněčnou proliferací. **Charakteristikou jejich působení je vratnost biologického efektu a existence prahových dávek**

Hodnocení expozice karcinogenům a incidence ZN (EU)

V rámci tohoto projektu bylo identifikováno 25 karcinogenních látek, které mají nejvyšší závažnost v profesionální expozici.

Odhaduje se, že každý rok přibližně 190 000 nových případů rakoviny (mezi 125 000 a 275 000 případy) lze připsat minulé „profesionální expozici“ těmto 25 látkám.

Incidence ZN z expozice výše uvedeným 25 látkám činí 8% (6 - 12%) u obou pohlaví, 5% (3 - 7%) u žen a 10% (6 - 15%) u mužů z celkové incidence ZN .

The ETUI's list of hazardous medicinal products (HMPs)

including cytotoxics and based on the EU CLP classification system of Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic (CMR) substances

Ian Lindsley and Tony Musu

Report 2022_05

etui.



Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs

European Policy Recommendations



Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work



Employment, Social Affairs and Inclusion

The ETUI's list of Hazardous Medicinal Products (HMPs)



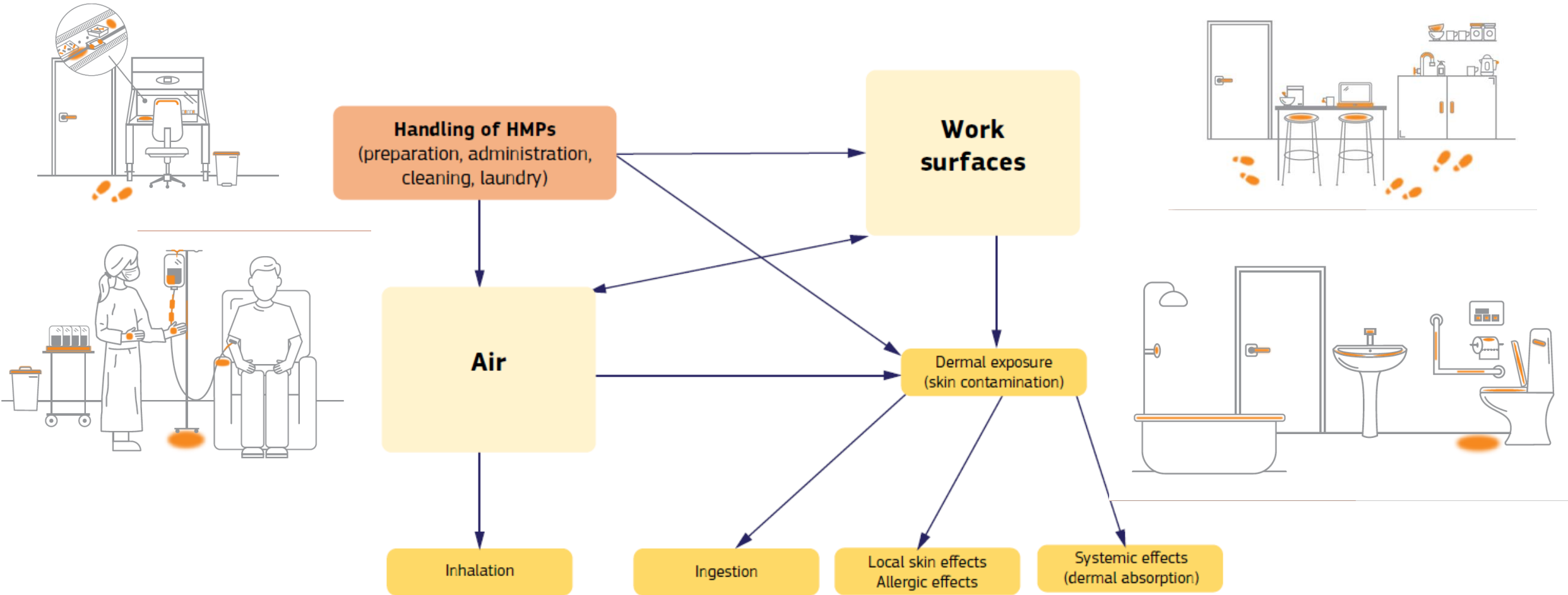
including cytotoxics and based on the EU CLP classification system of Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic (CMR) substances

Pracovní definice HMP použitá v dokumentu European Guidance byla aplikována na seznam NIOSH pro rok 2020 pro výběr 183 HMP identifikovaných podle jejich čísla CAS spadajících do oblasti působnosti CMRD (kategorie 1A nebo 1B CMR) nebo splňujících kritéria pro klasifikaci jako kategorie 2 CMR podle nařízení CLP. 46 z 229 léků v navrhovaném seznamu NIOSH pro rok 2020 bylo zrušeno, protože jsou považovány za nebezpečné z jiných důvodů (např. orgánová toxicita při nízkých dávkách).

U každého z těchto 183 léků bylo ověřeno, zda je podle legislativy EU schváleno k použití u lidí a zda je užíváno alespoň v jednom členském státě EU. *15 ze 183 látek bylo zrušeno, protože nejsou registrovány v národních registrech registrovaných léčivých přípravků EMA ve Francii, Irsku, Itálii, Nizozemsku nebo Španělsku.*

Drug	CLP Carc. Group	CLP Muta Group	CLP Repro Group	CAS Number	EC / List Number	Therapeutic Group	IARC Group	NTP Category	MSHI	NIOSH 2020 Table	Supplemental Information
enzalutamide	-	-	1B*	915087-33-1	805-022-1	antineoplastic agent	-	-	no	2	"4 of 9 consider repro 1B, Only met the NIOSH criteria as a developmental and/or reproductive hazard; Embryo-fetal toxicity in mice at exposures that were lower than in patients receiving the recommended dose"
epirubicin	1B*	1B*	1B*	56390-09-1	260-145-2	antineoplastic agent	-	-	yes	1	37 of 128 consider muta 1B and repro 1; 35 of 128 consider carc 1B
ergonovine/ergometrine/methyle- rgonovine/ methyle- rgometrine	-	-	1B*	57432-61-8	260-734-4	uterotonics	-	-	no	2	"4 of 44 consider repro 1B (otherwise 2), Only met the NIOSH criteria as a developmental and/or reproductive hazard; Developmental toxicity – third trimester"
erlotinib	2	-	1A*	183319-69-9	620-491-0	antineoplastic agent	-	-	no	2	"2 of 9 consider repro 1A, Only met the NIOSH criteria as a developmental and/or reproductive hazard"
estramustine	2	-	1B	4891-15-0	225-512-3	antineoplastic agent	-	-	yes	1	
estrogen/ progesterone combinations	1B	-	1B			hormonal agent	1	Known to be human carcinogen		1	IARC Group 1 carcinogen
estrogens, conjugated	1B	-	1B	12126-59-9	235-199-5	hormonal agent	-	Known to be human carcinogen		1	Black Box warning for endometrial cancer and cardiovascular risks; Long-term use in women and laboratory studies increases frequency of several cancers
estrogens, esterified	1A*	-	1A	50-28-2	200-023-8	hormonal agent	-	Known to be human carcinogen		1	" 57 of 155 consider carc 1A Black Box warning for endometrial cancer and cardiovascular risks"
etoposide	1B	-	-	33419-42-0	251-509-1	antineoplastic agent	1	-	yes	1	
exemestane (aromasid)	-	-	1B	107868-30-4	643-090-2	antineoplastic agent	-	-	no	2	"Only met the NIOSH criteria as a developmental and/or reproductive hazard"
finasteride	-	-	1B	98319-26-7	620-534-3	urologicals	-	-	no	2	"Only met the NIOSH criteria as a developmental and/or reproductive hazard"

EXPOZIČNÍ CESTY



Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs

European Policy Recommendations



Nejčastějšími cestami expozice jsou:⁶¹

- Styk s kůží nebo sliznicemi a absorpce;^{62 63}
- Vdechování aerosolů, par, prachu a částic léčiva přítomných ve vzduchu;^{64 65 66}
- Požití (např. s jídlem, pitím nebo kouřením v kontaminovaných prostorech při nedostatečné hygieně);^{67 68 69}
- Ostrými předměty/injekcemi.⁷⁰

Zatímco vdechnutí a požití představuje malou možnost expozice, kontakt s kůží je daleko problematičtější cesta, která se objevuje dokonce i ve špičkových a nejmodernějších zdravotnických centrech.

Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs

European Policy Recommendations



Rozsah expozice a pravděpodobnost, že u pracovníka dojde k nepříznivým účinkům působení cytotoxických léčiv, jsou ovlivněny mnoha různými faktory, včetně následujících:^{71 72 73 74 75}

- Okolnosti manipulace s léčivem (příprava, podání nebo likvidace);
- Množství připravovaného léčiva;

- Výkonnost (výrobní kapacita) laboratoře;
- Frekvence a doba manipulace s léčivem;
- Odbornost a školení personálu (např. účast profesionálních pracovníků s akademickým vzděláním při činnostech míchání léčiv);
- Potenciál pro absorpci;
- Použití ventilovaných kabinetů, osobních ochranných prostředků a/nebo speciálních prostředků při přípravě a/nebo podávání léčiva;
- Péče o pacienta.

Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs

European Policy Recommendations



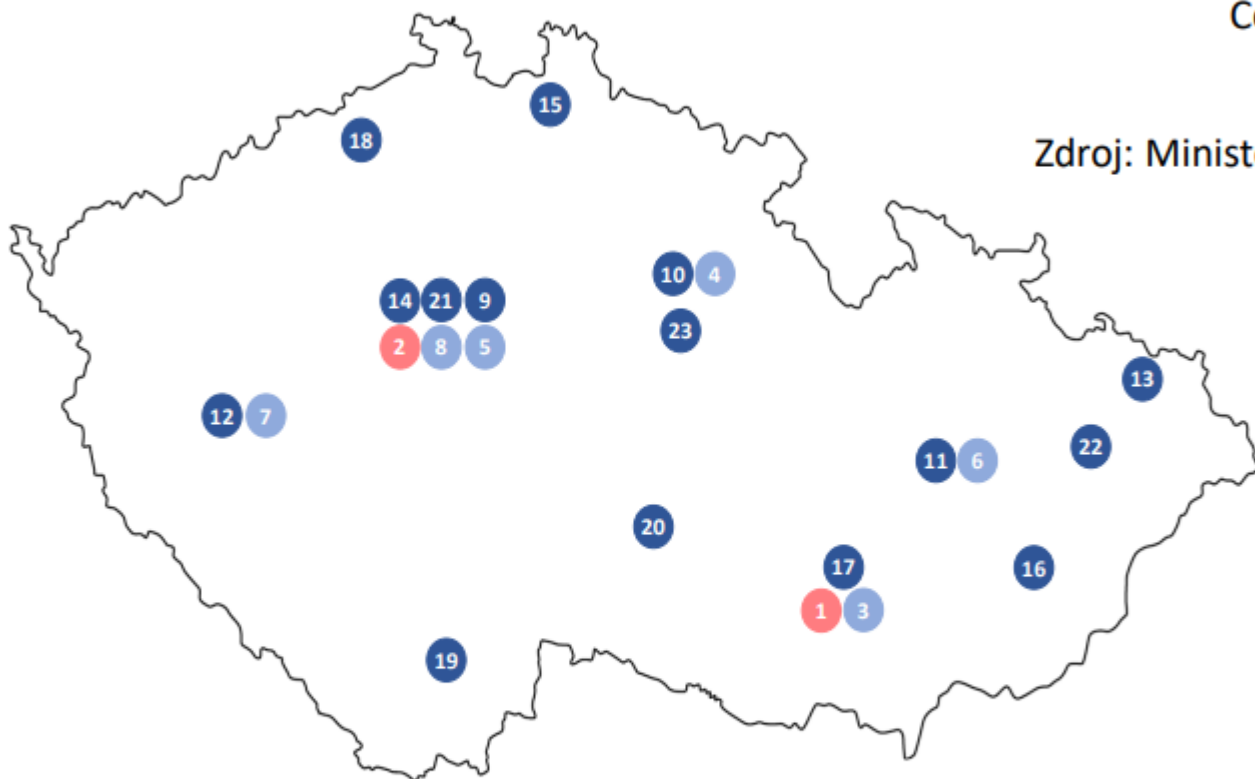
Názvy pracovních pozic, u kterých může docházet k expozici cytotoxickým léčivům:

- 1. Farmaceuti a farmaceutičtí technici;
- 2. Sestry;
- 3. Lékaři a asistenti lékařů;
- 4. Personál operačních sálů;
- 5. Pracovníci poskytující domácí zdravotní péči;
- 6. Veterináři a veterinární technici;
- 7. Pracovníci služeb (úklid, prádelna, pracovníci údržby);
- 8. Pracovníci, kteří odesílají, přepravují nebo přijímají nebezpečná léčiva;⁷⁶
- 9. Další profesionální zdravotničtí pracovníci.⁷⁷

Seznam center vysoce specializované onkologické péče v ČR (komplexní onkologická centra, KOC, hematologická centra, HOC, centra dětské onkologie, DOC)

Centra aktualizována dle
<https://www.linkos.cz>

Zdroj: Ministerstvo zdravotnictví ČR



Rozmístění center a jejich regionální dostupnost jsou rovnoměrné v naprosté většině krajů. Výjimkou a problémem je neexistence centra vysoce specializované péče v Karlovarském kraji. Zajištění vysoce specializované péče v tomto regionu je jedním z cílů NOPL 2030.

- 1 DOC FN Brno
- 2 DOC FN v Motole
- 3 HOC FN Brno
- 4 HOC FN Hradec Králové
- 5 HOC FN Královské Vinohrady
- 6 HOC FN Olomouc
- 7 HOC FN Plzeň
- 8 HOC ÚHKT
- 9 KOC FN Královské Vinohrady
- 10 KOC FN Hradec Králové
- 11 KOC FN Olomouc
- 12 KOC FN Plzeň
- 13 KOC FN sP Ostrava
- 14 KOC FN v Motole, ÚVN, Nem. na Homolce
- 15 KOC KN Liberec
- 16 KOC KN Zlín
- 17 KOC MOÚ v Brně
- 18 KOC MN v Ústí nad Labem
- 19 KOC Nemocnice České Budějovice
- 20 KOC Nemocnice Jihlava
- 21 KOC Nemocnice na Bulovce, VFN, FTN
- 22 KOC Nový Jičín
- 23 KOC Pardubického kraje

REGEX - Registr profesionálních expozic karcinogenům



Víceúčelový nástroj pro potřeby surveillance orientované na sledování rizika profesionálních nádorových onemocnění

Sběr dat o profes. expozicích chem., některým fyz. a biolog. karcinogenům

Zajištění následné zdravotní péče u karcinogenům profesionálně exponovaných osob

Databáze pro epidemiologický výzkum

Cíle

Hodnocení úrovně profesionální expozice karcinogenům v jednotlivých hospodářských odvětvích, závodech, pracovištích a profesích

Koordinaci státního zdravotního dozoru a iniciaci preventivních opatření sledujících redukci/eliminaci expozice

Hodnocení předpokládaných zdravotních dopadů expozic

Hodnocení dlouhodobých trendů profesionálních expozic

Hodnocení účinnosti preventivních opatření

Surveillance v pracovním lékařství

Sledování nemocnosti

Demografické statistiky
(úmrtnost)

Onkologické registry

Registry nemocí z povolání

ÚZIS ČR, NZIS – Národní zdravotnický informační systém:

NRHZS – Národní registr hrazených zdravotních služeb

NRHOSP – Národní registr hospitalizovaných

NOR – Národní onkologický registr

NRNP – Národní registr nemocí z povolání

IS LPZ - List o prohlídce zemřelého

Sledování úrovně a
distribuce známých
rizikových faktorů

KAPR

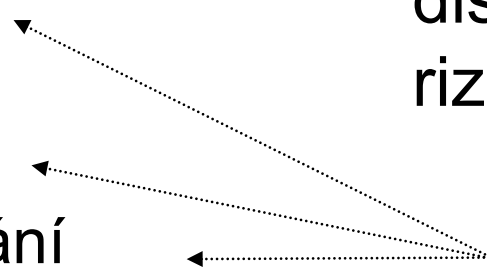
REGEX

Distribuce rizikových
faktorů

V čase

V prostoru

Trendy



Hodnocení zdravotních dopadů profesionální expozice karcinogenům v jednotlivých hospodářských odvětvích



O. Vencálek; Z. Šmerhovský; K. Landa [Prakt. Léč. 2009; 89\(6\): 290-294](#)

Studie zaznamenala vyšší míru výskytu zhoubných novotvarů u zdravotníků, kteří jsou profesionálně exponováni cytostatikům. **Výskyt zhoubných novotvarů je v této profesní skupině asi jedenapůlkrát větší než u pracovníků v jiných hospodářských oborech, exponovaných jiným chemickým karcinogenům.**

Zda je možno tuto skutečnost přičíst nebezpečnosti profesionální expozice cytostatikům by se mělo stát předmětem dalšího intenzivního zkoumání.

Ačkoliv současné výsledky projektu REGEX nemůžeme v žádném případě považovat za konečné, již nyní ukazují na význam expozičních registrů v surveillanci profesionální rakoviny a aplikovatelnost „records linking“ technologie na provádění epidemiologických studií i v českých podmínkách a význam systematického epidemiologického výzkumu pro veřejné zdraví.

VÝSLEDKY SYSTÉMU MONITOROVÁNÍ ZDRAVOTNÍHO STAVU OBYVATELSTVA ČR VE VZTAHU K ŽIVOTNÍMU PROSTŘEDÍ

Státní zdravotní ústav Praha, 2022



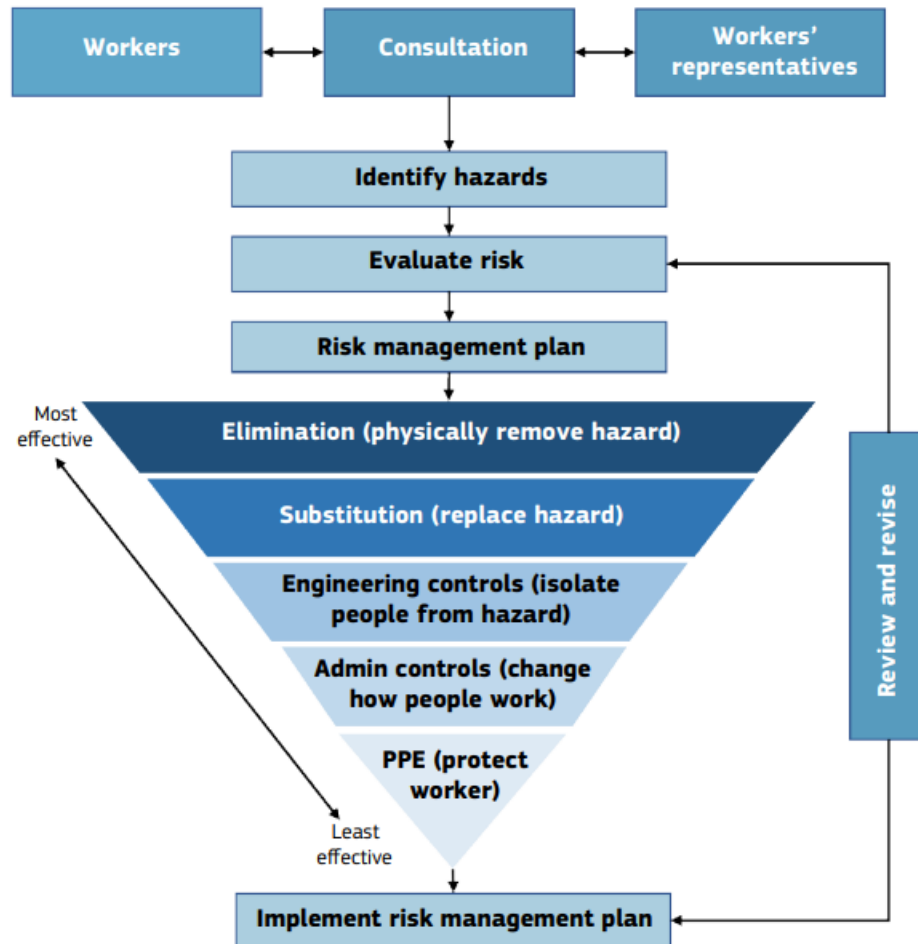
Počet registrovaných osob podle krajů v roce 2021	
Počty osob dle Regex	
Kraj	Počet osob
Praha	635
Středočeský kraj	952
Jihočeský kraj	169
Plzeňský kraj	279
Karlovarský kraj	171
Ústecký kraj	259
Liberecký kraj	249
Královéhradecký kraj	729
Pardubický kraj	650
Vysočina	1242
Jihomoravský kraj	219
Olomoucký kraj	613
Zlínský kraj	906
Moravskoslezský kraj	2144
Celkem	9217

**Cytostatika 2 550 tj.- 27,7%
všech exponovaných**

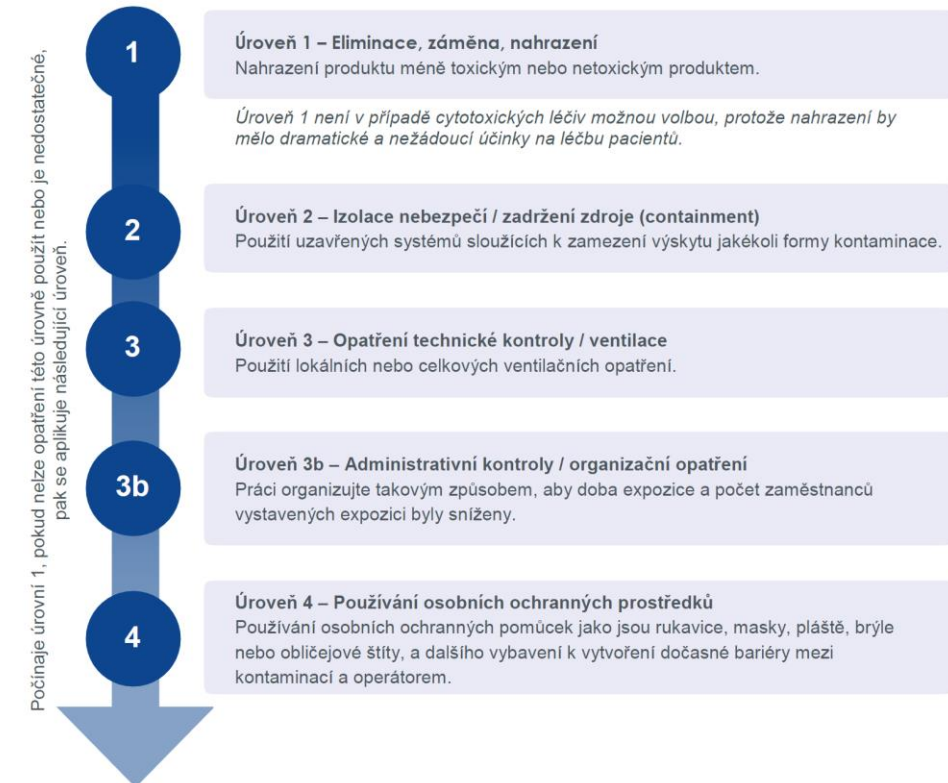
Formaldehyd cca 200 ?? (otázka „
pravdivosti exponovaných – centrální
sterilizace, oddělení patolog. pod.)

Ethylenoxid cca 40 ?? (otázka „
pravdivosti exponovaných – centrální
sterilizace,)

Úrovně ochrany dle doporučení EU



Standardy ISOPP doporučují, aby opatření byla přijímána v hierarchickém pořadí prevence (obdobně jako *Směrnice 2004/37/ES o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí karcinogenům nebo mutagenům při práci*¹⁶⁴), a to následovně,



Monitorování expozice

Kontaminace cytotoxickými léčivy na pracovištích i přes řadu opatření (bezpečnostní kabiny a izolátory, pracovní plochy, podlahy, lahvičky, vybavení pracovišť) je stále pozorována s následkem expozice pracovníků.

Proto je nutné zkoumat, jak dochází k úniku léčiv a jejich rozšíření, identifikovat zdroje a cesty expozice.

Důležitá je i kontrola účinnosti ochranných opatření.

Monitorování expozice je jedním ze základních opatření v rámci minimalizace rizika.

Bylo prokázáno, že pravidelné opakování monitoringu má silnější vliv na snížení úrovně kontaminace a expozice pracovníků než nahodile prováděný monitoring.

Česká republika je v této oblasti na špičkové úrovni – následující certifikované metodiky MUNI/RECERTO

Metodiky MUNI/RECETOX

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:

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 léčivy a omezování
souvisejících rizik

květen 2022

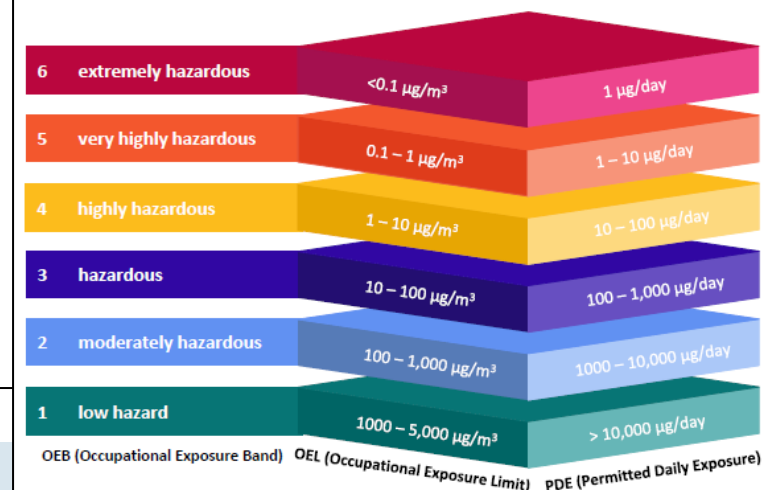
Luděk Bláha, Lucie Bláhová, Jan Kuta, Lenka Doležalová, Tereza Hojdarová

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:

	Platina	Cyklofosamid	5-Fluorouracil
Nemocniční prostory obecně			
<i>Administrativní část</i>	0,2*	1,1*	6,9*
Léčárna			
<i>Příjem a expedice CL</i>	10	10	10
<i>Přípravna CL</i>	10	100	100
Nemocnice			
<i>Lůžková oddělení</i>	10	10	10
<i>Sesterny</i>	10	10	100
<i>Stacionáře</i>	100	100	100
<i>WC prostory</i>	100	100	10

Figure A6-1: Occupational Exposure Bands (OEBs), OELs and PDEs, adapted from Denk, R (2016)¹⁷



Source: Adapted from Denk (2016)

Metody klasické a molekulární cytogenetiky vhodné pro bio dozimetrii osob s profesionální expozicí karcinogenům

Petrovová M., Svoboda M., Klin Onkol 2019; 32(4): 270– 276

Změny v chromozomech vyvolané genotoxickým účinkem celého komplexu látek, které se vyskytují v pracovním prostředí nejen zdravotníků, jsou viditelnými výsledky řady bio dozimetrických metod. Tyto metody umožňují detekovat míru expozice, předvídat stupeň poškození a rozhodnout o event. léčení. V některých případech výsledky CAPL byly hlavním argumentem pro prosazení zlepšení pracovních podmínek a zavedení bezpečnějších maximálních přípustných koncentrací škodlivých látek. Kromě toho byla prokázána korelace mezi zvýšenou hladinou chromozomálních aberací po expozici genotoxickým faktorům a zvýšeným rizikem rakoviny.

CAPL je zatím jedinou metodou prokazující sumární karcinogenní riziko. Je užívána řadu desetiletí, v ČR byla standardizována a začleněna do legislativy k ochraně veřejného zdraví a prevenci onemocnění s profesionální expozicí, existují referenční hodnoty pro profesně exponované skupiny i běžnou populaci.

Nové screeningové testy in vitro, jako je FISH, comet assay nebo mikročipové techniky, překonávají některá omezení metod konvenční cytogenetiky a molekulární genetiky. Díky své citlivosti umožňují detekovat chromozomové aberace v mitózách i v nedělících se interfázních jádrech. Zachycují stabilní aberace, které souvisejí s následnou karcinogenezí. Využití elektronové mikroskopie a automatických vyhledávacích systémů trvají kratší dobu, jsou efektivnější a tím při rutinním využívání i konkurenceschopné z finančního hlediska. Přispívají tak k efektivnější prevenci a cílené ochranné intervenci při ochraně zdraví karcinogenům exponovaných pracovníků. Je žádoucí častěji využívat jejich výhod nejenom ve výzkumných programech, ale především začleněním do každodenní praxe.

Metody klasické a molekulární cytogenetiky vhodné pro bio dozimetrii osob s profesionální expozicí karcinogenům



Petrovová M., Svoboda M., Klin Onkol 2019; 32(4): 270– 276

Tab. 1. Metody skupinového hodnocení genotoxicity.

Typ biomarkerů	Úroveň detekce	Příklady metod
biomarkery citlivosti	měřitelné indikátory genetických, biochemických a fyziologických faktorů, ovlivňují pravděpodobnost vzniku nemoci po dané expozici	metody genotypizace (detekce genového polymorfizmu v genech podléjících se na biotransformaci xenobiotik)
biomarkery expozice	reverzibilní genotoxická odpověď	Amesův test CAPL stanovení DNA a proteinových adduktů
biomarkery účinku	ireverzibilní genotoxická odpověď	CAPL mikronukleus test FISH

CAPL – cytogenetická analýza periferních lymfocytů, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace

Tab. 2. Cytogenetická analýza periferních lymfocytů – skupinové a individuální hodnocení [10].

Hodnocení	Výsledek (% aberantních buněk)	Význam
Skupinové	0–2	skupina s genotoxicky neefektivní expozicí, na úrovni profesionálně neexponované dospělé populace
	2–4	skupina se zvýšenou expozicí genotoxickým látkám
	4 a více	skupina s vysokou expozicí genotoxickým látkám
Individuální	0–5	fyziologický nález, odpovídá profesionálně neexponované dospělé populaci
	5 a více (při opakovaném nálezu)	vysoká expozice genotoxickým látkám

Detekce chromozomových aberací

Rossner P., Onkologická farmacie, 04/2011, str. 18- 19

Průměrný počet aberantních buněk (ABB – buňky s aberací) **do 2,0 % ABB** pro skupinu vyšetřovaných osob odpovídá průměrným hodnotám zdravých, neexponovaných osob. *Expozice genotoxickým látkám je velmi nízká a organizmem tolerovaná. Kontrola této skupiny se provádí 1x za 2 roky a vždy při změnách pracovních podmínek.*

Při průměrné skupinové hodnotě **2,1–4,0 % ABB se jedná o zvýšenou expozici genotoxickým látkám.** *Kontrola takové skupiny se provádí 1x ročně a při změně pracovních podmínek. Je nutné kontrolovat dodržování předepsaných postupů pro práci s cytostatiky.*

Při nálezů od **4,1 % ABB a výše je skupina vyšetřovaných hodnocena jako vysoce exponovaná** a pro vnímavé jedince představuje zvýšené riziko. *Vyšetření celé skupiny je třeba opakovat za 4 měsíce a dále 1x ročně. Je třeba přehodnotit pracovní podmínky a kontrolovat dodržování předepsaných postupů s cílem maximálně snížit expozici.*

Je třeba sledovat jednotlivce s opakovaným nálezem 5 % ABB a více – doporučit klinické a imunologické vyšetření.

Nález 5 % a více ABB u jednotlivce neznamena probíhající nádorový proces, ale ukazuje na vysokou expozici genotoxickým látkám, která již není organizmem tolerovaná a vyvolaná poškození DNA nejsou opravována.

Evropská doporučení pro sledování zdravotního stavu exponované populace

Health surveillance should typically be implemented for:

- New workers or those returning after prolonged absence (over six months)
- All workers ending their employment term, prior to their termination.
- All workers developing specific HMP related illnesses, and their colleagues
- All workers potentially contaminated in an incident y All workers who are of fertile age and considering pregnancy
- Female workers who are pregnant or breastfeeding

Health surveillance should typically be implemented at least:

- ❖ **Once per year (annually) for all workers considered to be at high risk (50 – 80% PEL)**
- ❖ **Once every two years (biennially) for all workers considered to be at medium risk (10 – 50% PEL)**
- ❖ **Once every three years (triennially) for all workers considered to be at low risk (méně než 10% PEL)**

Jak dál v minimalizaci rizika

Metodický návod

hlavního hygienika ČR k posuzování pracovišť s nebezpečnými léčivy při provádění zdravotního dozoru na pracovištích, na nichž se tyto látky vyskytují

Tento Metodický návod bychom rádi projednali

- s Českou onkologickou společností ČLS JEP
- se Sekcí nemocniční farmacie České farmaceutické společnosti ČLS JEP
- se Společností nemocniční epidemiologie a hygieny



Děkuji za pozornost

MUDr. Michael Vít, PhD

michael.vit@szu.cz