



BEZPEČNOST PRÁCE PŘI PŘÍPRAVĚ INJEKČNÍCH CYTOSTATIK

Autoři: PharmDr. Lenka Doležalová, Masarykův onkologický ústav, Brno
PharmDr. Stanislav Synek, PhD., Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Oponent: PharmDr. Anna Králová, Ústřední vojenská nemocnice, Praha (v r. 2016)

Obsah:

1. Úvod
2. Limity
3. Definice
4. Důležité dokumenty
5. Doporučené postupy
 - 5.1. Personál
 - 5.2. Zaškolování nových pracovníků
 - 5.3. Pracovní pomůcky
 - 5.4. Transport
 - 5.5. Označování
 - 5.6. Úklidové postupy
 - 5.7. Likvidace havárie spojená s únikem CL do prostředí
 - 5.7.1. Minimální požadavky na obsah pohotovostní soustavy
 - 5.7.2. Postup likvidace
 - 5.7.3. Postup ošetření osob exponovaných CL (sestra, pacient)
 - 5.8. Dokumentace
 - 5.9. Monitoring pracovního prostředí
6. Použité zkratky
7. Informační zdroje a literatura

1. Úvod

Cytostatika (CL) jsou léčiva, která se společně s dalšími terapeutickými postupy (radioterapie a chirurgické odstranění nádoru) používají k léčbě nádorových onemocnění. Vykazují cytotoxický účinek, působí neselektivně, tzn., potlačují růst a dělení jak nádorových, tak i zdravých buněk. To je i příčinou častého výskytu nežádoucích účinků. Nejvíce postiženy bývají rychle proliferující buňky v těchto místech: kostní dřeň, epitel trávicího ústrojí, buňky vlasových folikulů, zárodečné pohlavní buňky, embryonální tkáň.

Práce s CL samozřejmě přináší také riziko pro zdravotnický personál. Je třeba počítat nejen s jejich přímou toxicitou, ale i mutagenitou, karcinogenitou a teratogenitou [1].

CL patří do rukou proškolených zdravotnických pracovníků, kteří znají jejich toxický charakter i potenciální rizika spojená s jejich manipulací. Rizika při práci s CL lze omezit správnými pracovními postupy a důsledným používáním osobních ochranných pracovních pomůcek (OOPP).

Vzhledem k tomu, že CL patří mezi chemické karcinogeny, je na pracovišti přípravy injekčních cytostatik vyhlášeno kontrolované pásmo (KP). Tento prostor je viditelně označen, tak aby do něj nevstupovali neproškolení zaměstnanci. V KP je zakázáno jíst, pít a kouřit; pro tyto účely zaměstnavatel vyhradí zvláštní prostory. Vstupovat do KP je možné jen s OOPP určenými pro výkon práce. V KP nesmějí pracovat mladiství zaměstnanci, a to ani z důvodu přípravy na povolání, dále těhotné zaměstnankyně, zaměstnankyně, které kojí, a zaměstnankyně-matky do konce devátého měsíce po porodu.

2. Limity

Tento DP je zaměřen na pracoviště nemocniční lékárny. Pracovníci chemoterapeutického stacionáře či lůžkového oddělení s aplikací CL musí uváděné postupy zaškolení, monitoringu a likvidace havárie přizpůsobit svým pracovním podmínkám (viz. DP – Aplikace CL).

3. Definice

Tento DP je zaměřen na zaškolování nových pracovníků na úseku přípravy CL, které probíhá nejen teoreticky, ale i prakticky. Nezbytnou součástí zaškolování a zapracování nového pracovníka je také nácvik a praktické provedení likvidace havárie. DP se dále zabývá monitoringem kontaminace pracovního prostředí cytostatiky, který přináší informace o úrovni kontaminace pracoviště. Jeho provádění zajistí pravidelné sledování koncentrací CL v prostředí, poskytne možnost hodnocení vývoje kontaminace v čase. Dále umožní kontrolu účinnosti bezpečnostních opatření používaných pro omezování úniku CL do prostředí.

4. Důležité dokumenty

Závazné právní normy:

- Nařízení vlády č. 361/2007, kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci, který mimo jiné stanovuje zaměstnavateli povinnost zavést vhodné analytické postupy pro měření chemických karcinogenů v pracovním prostředí (§10)
- Zákon č. 309/2006 Sb., o zajištění dalších podmínek bezpečnosti a ochrany zdraví při práci, v jehož rámci je zaměstnavateli ustanovena povinnost pravidelně (a dále bez zbytečného odkladu vždy, pokud dojde ke změně podmínek práce) měřeními zjišťovat a kontrolovat hodnoty rizikových faktorů (§7)
- Zákon č. 262/2006 Sb., (Zákoník práce), kterým se mimo jiné ustanovuje zaměstnavateli povinnost vytvářet bezpečné a zdraví neohrožující pracovní prostředí, soustavně vyhledávat nebezpečné činitele a vyhodnocovat rizika z nich plynoucí (§102)
- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
- Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky
- Vyhláška č. 306/2012 Sb., kterou se upravují podmínky předcházení, vzniku a šíření infekčních onemocnění a hygienické požadavky na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče
- Vyhláška č. 288/2003 Sb., kterou se stanoví práce a pracoviště, které jsou zakázány těhotným ženám, kojícím ženám, matkám do konce devátého měsíce po porodu a mladistvým, a podmínky, za nichž mohou mladiství výjimečně tyto práce konat z důvodu přípravy na povolání
- LEK-17: Příprava sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (online). Citováno: leden 2017. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/lekarny/lek-17?highlightWords=lek-17>

Ostatní normy, které pro pracoviště přípravy cytostatik nejsou závazné, ale mohou být užitečným zdrojem informací:

- ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics
- NIOSH Alert 2004: Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings
- ESOP: Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service (QuapoS 4)

5. Doporučené postupy

5.1. Personál

Všichni pracovníci, kteří se podílejí na přípravě a podání CL by měli projít školením v používání OOPP a bezpečných pracovních postupů (viz kapitola: Zaškolování nových pracovníků). Všichni pracovníci, kteří jakýmkoliv způsobem manipulují s CL, by měli být informováni o rizicích pracovní expozice nebezpečným látkám.

Pokud je pracovník nemocen infekcí horních cest dýchacích nebo kožní infekcí či užívá dlouhodobě imunosupresiva, musí být vyřazen z přípravy injekčních CL. Všichni pracovníci podílející se na přípravě CL musí absolvovat pravidelné lékařské prohlídky v předepsaném intervalu. Pro očekávaný rozsah práce musí být k dispozici dostatečný počet pracovníků. Doporučuje se, aby práce v izolátoru netrvala bez přestávky více než dvě hodiny.

5.2. Zaškolování nových pracovníků

Každý nový zdravotnický pracovník musí být před nástupem na pracoviště řádně proškolen a zapracován do provozu. Měl by získat nejen teoretické znalosti o připravovaných léčivech, ale i praktické dovednosti a správné návyky při manipulaci s nimi. Proto by měl být každému „nováčkovi“ na úseku přípravy CL přidělen **školitel** (lékárník s 2letou praxí na tomto úseku), který povede jeho teoretické a praktické zaškolování (teoretická a praktická rovina školení probíhají souběžně).

Po zaškolení absolvuje každý pracovník **1 x ročně opakované školení**.

Všichni zaměstnanci oddělení přípravy CL jsou povinni nosit předepsané OOPP a obuv. Sběr, předávání, evidence a kontrola pracovních oděvů a obuvi je zajišťována k tomu pověřenými pracovníky. K ukládání OOPP slouží vyhrazené prostory.

5.2.1. Teoretická úroveň zaškolování (osvojení do cca 4 týdnů od nástupu)

1. Nebezpečnost CL
 - znalost legislativního minima (NV.361/2007, Z.378/2007, Z.262/2006, Z.309/2006, Vyhl.84/2004, Vyhl.306/2012)
 - vlastnosti a účinky CL
 - povědomí o IARC klasifikaci
2. Zásady bezpečné manipulace s nebezpečnými látkami (ISOPP standardy, výsledky monitorovacích studií), používání OOPP
3. Likvidace havárie (teorie + praktický nácvik)
4. První pomoc při píchnutí kontaminovanou jehlou, při zásahu oka, při dermální expozici
5. Manipulace s cytotoxickým odpadem
6. Hmotnostně-objemové výpočty (umět spočítat kolik mililitrů je předepsaná dávka CL)
7. Ověření znalostí testem

5.2.2. Praxe (zapracování probíhá cca 12 týdnů)

1. Seznámení s jednotlivými úseky pracoviště a činnostmi: příjem léčiv-sklad-vstup-přípravna CL-výstup připravených léčiv
2. Seznámení se s chemoterapeutickými režimy
3. Osvojení systému objednávání požadavku na přípravu chemoterapie
4. Zaškolování pracovníka na jednotlivých úsecích s důrazem na bezpečnost práce a používání OOPP

5.3. Pracovní pomůcky

Pro aseptickou práci se používá speciální sterilní oblek s antistatickou úpravou skládající se z: **ochranné kukly/čepice, kombinézy a obuvi**. Oblečení pro jednotlivé třídy čistoty vychází z pokynu LEK-17. Pracoviště aseptické přípravy je vybaveno vlastním systémem na sběr ochranných oděvů – po použití je oblek v personální propusti vložen do označeného kontejneru. Následuje jeho vyprání a sterilizace. Jednorázové OOPP (rukavice, roušky, pokrývky hlavy,...) jsou po skončení práce vkládány do k tomu určených kontejnerů a následně likvidovány jako nebezpečný odpad 180108. Všude, kde dochází k manipulaci s CL (příjem, uchovávání, přeprava, příprava a kontrola), se používají jednorázové latexové, nitrilové nebo neoprenové nepudrované rukavice, popřípadě rouška. Používané rukavice musí být prokazatelně rezistentní vůči chemoterapii, doporučovány jsou rukavice latexové, nitrilové nebo neoprenové. Rukavice z PVC nejsou vhodné (vyšší propustnost pro cytostatika)[2]. Rukavice by neměly být dekontaminovány alkoholem.

5.4. Transport

Všechna CL by měla být skladována, balena a přepravována takovým způsobem, aby se zamezilo poškození a následné kontaminaci okolního prostředí a personálu. K přepravě individuálně připravených léčivých přípravků obsahující cytostatika mohou být používány pouze neprodyšně uzavíratelné přepravní prostředky, které je chrání před znehodnocením a okolní prostředí před znečištěním. Přepravní prostředek musí být označen upozorněním „Cytotoxická látka“. Personál zodpovědný za přepravu CL by měl být proškolen o správné manipulaci a postupech v případě rozbití obalu a rozlití.

5.5. Označování

Všechny individuálně připravené léčivé přípravky s obsahem CL musí být vždy označeny slovy „Cytotoxická látka“. Nápis by měl být jasný a okamžitě rozpoznatelný.

5.6. Úklidové postupy

Při úklidu a dekontaminaci se používají OOPP (chemoprotektivní rukavice, ochranný oblek/plášť, brýle na obličej). Úklidové prostředky (utěrky, mopy a dezinfekční prostředky) pro aseptickou místnost by měly být z materiálů, které neuvolňují velké množství částic. Vhodné jsou úklidové prostředky na jedno použití, které se likvidují spolu s ostatním cytotoxickým odpadem. Odpad vzniklý na oddělení přípravy CL je považován za kontaminovaný. Měl by být skladován v hermeticky uzavřených plastových pytlích či kontejnerech a označen nápisem: Nebezpečný odpad 180108, adresa lékárny a datum.

5.7. Likvidace havárie spojená s únikem CL do prostředí

Každé pracoviště, kde se manipuluje s CL, musí být vybaveno **pohotovostní soupravou pro likvidaci havárie s únikem CL do prostředí** a jeho pracovníci musí být pravidelně školeni v praktickém provádění likvidace havárie.

5.7.1. Minimální požadavky na obsah pohotovostní soupravy:

1. Instrukce pro likvidaci havárie (zatavená do plastové fólie)
2. Jednorázové nitrilové či latexové rukavice (min. 2 páry)
3. Respirátor
4. Ochranné brýle
5. Buničitá vata nebo jiné savé utěrky (vhodné jsou jednostranně nasákové materiály)
6. Karta z tvrdého kartonu, lopatka
7. Jednorázový ochranný oblek (kombinéza) z nesmáčivého materiálu, s dlouhými rukávy a s manžetami
8. Návleky na boty
9. Silnostěnné plastové pytle na odpad (min. 2ks)
10. Nádoza s detergentem
11. Výstražná páska či jiné výstražné znamení (např. cedule) pro vyznačení místa havárie
12. Hadr na podlahu

5.7.2. Postup likvidace

1. Zkontrolujte, zda nedošlo ke kontaminaci přítomných osob CL. Při zasažení pracovníků postupujte dle postupu níže.
2. Zamezte rozšiřování kontaminace. Vyčkejte několik vteřin v klidu a umožněte vzniklému aerosolu, aby se usadil.
3. Na místo havárie upozorněte ostatní pracovníky a zajistěte jejich evakuaci z tohoto místa (ideálně z dané místnosti). Za účelem minimalizace rozšiřování kontaminace zamezte pohybu dalších osob v tomto místě.
4. Přineste soupravu pro likvidaci havárie a otevřete ji.
5. Vyznačte místo havárie (za pomoci pásky, výstražných cedulí)
6. Oblečte ochranné pomůcky přítomné v soupravě (oblek, návleky, respirátor, brýle, 2 páry rukavic).
7. V případě úniku lyofilizátu přikryjte kontaminované místo buničitou vatou, či savou utěrkou navlhčenou detergentem. V případě úniku roztoku vysušte kontaminované místo buničitou vatou či savými utěrkami.
8. Střeby odstraňujte pomocí papírové karty, kterou vše nahrnete na lopatku.
9. Místo havárie omyjte připraveným roztokem detergentu (opakujte nejméně třikrát).
10. Veškerý použitý materiál a ochranné pomůcky uložte do pytle na odpad.
11. Použité pytle s odpadem uložte do kontejneru na nebezpečný odpad 180108.
12. Po likvidaci havárie si řádně umyjte ruce, případně každou část těla, která byla během práce exponována CL.

13. Událost dokumentujte záznamem o mimořádné události, případně záznamem o úrazu.
14. Pracoviště vybavte novou pohotovostní soupravou.

5.7.3. Postup ošetření osob exponovaných CL

1. Při dermální expozici omývejte postižené místo vodou a mýdlem po dobu alespoň 5 minut.
2. Oči zasažené CL vymývejte fyziologickým roztokem po dobu 10-15 minut.
3. Při píchnutí kontaminovanou jehlou opusťte čisté prostory, sundejte OOPP. Z poraněného místa se snažte vymačkat či odsát vpíchnutou tekutinu, místo omyjte pod studenou tekoucí vodou
4. Expozici ohlaste ošetřujícímu lékaři a vedoucímu pracoviště.
5. Kontaminovaný pracovní oděv likvidujte jako nebezpečný odpad

5.8. Dokumentace

Na úseku přípravy CL je nutné uchovávat dokumenty o vzdělávání a pravidelném školení personálu, o monitorování zdravotního stavu pracovníků, jejich expozici CL a času stráveného v KP. Zaznamenávat se musí veškeré mimořádné události (rozlití, potřísnění, zranění).

Funkčnost a bezpečnost izolátorů se dokládá validačními a servisními zprávami a týdenními záznamy o kontrole celistvosti.

5.9. Monitoring pracovního prostředí

CL se díky svým negativním vlastnostem řadí mezi nebezpečná léčiva, proto je jejich používání vázáno na zvláštní provozní režim s vysokými nároky na zajištění ochrany zdraví zdravotnického personálu při práci. Přes všechna bezpečnostní opatření nelze však úniku CL do pracovního prostředí zcela zabránit.

Povrchová kontaminace CL (pikogramy až nanogramy jednotlivých cytostatik na cm^2) byla nalezena na podlahách, pracovních pultech, policích, dveřích, telefonech a počítačových klávesnicích [3-7], na použitých ochranných rukavicích, ložním prádle pacientů, hygienických zařízeních [8-10] a také na obalech léčivých přípravků odebíraných od výrobců [11-13]. Kontaminace pracovního ovzduší byla pozorována jen v malém počtu případů a v nízkých koncentracích (nejvíce několik nanogramů až mikrogramů na m^3) [14-16].

Srovnatelná úroveň kontaminace byla zjištěna také na území České republiky. V rámci projektu CYTO, který se zabýval profesní expozicí, byla na modelovém případě pracoviště Masarykova onkologického ústavu na odděleních vyznačujících se intenzivním nakládáním s CL (nemocniční lékárna a chemoterapeutický stacionář) pozorována častá povrchová kontaminace [17]. Kontaminace pracovního ovzduší byla pozorována pouze ojediněle. Na základě informací o distribuci znečištění pracovního prostředí a informací o fyzikálních vlastnostech CL se v současné době za nejvýznamnější typ příjmu považuje expozice dermální [8, 15, 18]. V souvislosti s tímto zjištěním se v rámci sledování kontaminace pracovního prostředí jeví nejvíce opodstatněnou analýza povrchové kontaminace.

Hlavními zdroji kontaminace pracoviště a expozice CL jsou především následující činnosti:

1. Otevřená manipulace s CL

- příprava CL – rozpouštění, ředění a zejména pak transport léčiv do konkrétních aplikačních forem
- vytlačování vzduchu z injekčních stříkaček s obsahem CL
- napouštění infuzních setů roztokem s obsahem CL
- odpojování infuzních setů po ukončení aplikace a likvidace
- operace s orálně podávanými CL (tabletami)
- provádění některých speciálních operativních typů aplikace (např. intraperitoneální podání CL)

2. Manipulace s kontaminovaným materiálem

- obaly s nízkou kontaminací (krabičky a vialky HVLP)
- obaly s vysokou kontaminací (CL připravená v prostředí bezpečnostního boxu pomocí tradiční techniky využívající pro přenos CL injekční stříkačku a jehlu)
- manipulace s pacienty, jejich exkrekty či ložním prádlem
- manipulace s odpadem vznikajícím při přípravě a aplikaci CL

Základní rámec monitoringu se opírá o stanovení vybraného CL na určitém počtu přesně definovaných míst s periodicitou 2krát ročně. Mezi standardně sledované povrchy v nemocniční lékárně je vhodné zařadit následující odběrová místa:

1. dvě odběrová místa v prostorách pro manipulaci s nízkou kontaminovaným materiálem (příjem, sklad, vstupní materiálová propust přípravy CL)

- plocha pracovního stolu pro příjem CL od dodavatele
- podlaha před tímto stolem

2. dvě odběrová místa v prostorách pro manipulaci s vysoce kontaminovaným materiálem (příprava CL, výstupní materiálová propust přípravy CL)

- plocha pracovního stolu pro odkládání/balení připravených CL
- podlaha před tímto stolem

Stanovované cytostatikum by mělo splňovat několik kritérií. Kromě častého používání na daném pracovišti a nebezpečnosti dané látky (prokázaný lidský karcinogen) je třeba zohlednit i analytickou metodu stanovení. V současné době se lze v České republice s žádostí o monitoring pracovního prostředí obrátit na dvě pracoviště: Ústavní lékárnou Masarykova onkologického ústavu v Brně (<https://www.mou.cz>) a Ústav chemických léčiv Farmaceutické fakulty

Veterinární a farmaceutické univerzity Brno (Doc. PharmDr. Ing. Radka Opatřilová, Ph.D. MBA, opatrilovar@vfu.cz)

6. Použité zkratky

DP - doporučený postup

CL - cytotoxické léčivo, cytostatikum

KP - kontrolované pásmo

OOPP - osobní ochranné pracovní prostředky

IARC – mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny

Datum předpokládáné aktualizace: 10/2018

7. Informační zdroje a literatura

- 1) Sorsa M., Hemminki K., Vainio H.: Occupational exposure to anticancer drug-potential and real hazards. *Mutat Res.* 1985 Sep; 154(2): 135-49.
- 2) Laidlaw J.L., Connor T.H., Theiss J.C., Anderson R.W., Matney T.S.: Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm.*, 1984 Dec; 41(12): 2618-23.
- 3) Sessink, P.J.M., et al., Occupational Exposure to Antineoplastic Agents at Several Departments in a Hospital - Environmental Contamination and Excretion of Cyclophosphamide and Ifosfamide in Urine of Exposed Workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1992. 64(2): p. 105-112.
- 4) Micoli, G., et al., Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solidphase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B*, 2001. 750(1): p. 25-32.
- 5) Hedmer, M., B.A.G. Jonsson, and O. Nygren, Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *Journal of Environmental Monitoring*, 2004. 6(12): p. 979-984.
- 6) Mason, H.J., et al., Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Annals of Occupational Hygiene*, 2005. 49(7): p. 603-610.
- 7) Odrážka, P., et al., Monitoring povrchové kontaminace cytotoxickými léčivými v nemocničních lékárnách České republiky. *Česká a slovenská farmacie*, 2009. 58(5-6): p. 225-229.
- 8) Sessink, P.J.M., et al., Environmental Contamination and Assessment of Exposure to Antineoplastic Agents by Determination of Cyclophosphamide in Urine of Exposed Pharmacy Technicians - Is Skin Absorption an Important Exposure Route. *Archives of Environmental Health*, 1994. 49(3): p. 165-169.
- 9) Fransman, W., R. Vermeulen, and H. Kromhout, Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: A pilot study. *Annals of Occupational Hygiene*, 2004. 48(3): p. 237-244.
- 10) Fransman, W., R. Vermeulen, and H. Kromhout, Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2005. 78(5): p. 403-412.
- 11) Nygren, O., et al., Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Annals of Occupational Hygiene*, 2002. 46(6): p. 555-557.
- 12) Mason, H.J., et al., Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Annals of Occupational Hygiene*, 2003. 47(8): p. 681-685.
- 13) Connor, T.H., et al., Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2005. 62(5): p. 475-484.
- 14) Minoia, C., et al., Application of high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1998. 12(20): p. 1485-1493.
- 15) Kromhout, H., et al., Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. *Ann Occup Hyg*, 2000. 44(7): p. 551-560.
- 16) Kiffmeyer, T., et al., Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *The Pharmaceutical Journal*, 2002. 268: p. 331-337.
- 17) Doležalová, L., et al., Studium kontaminace pracovišť a profesionální expozice zdravotnických pracovníků zajišťujících přípravu a aplikaci protinádorových léčiv. *Pracovní lékařství*, 2009. 61(3): p. 117-122.
- 18) Fransman, W., et al., Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2007. 80(5): p. 396-403.