

Sledování kontaminace 5-FU
aneb

JAK SNÍŽIT KONTAMINACI NA PRACOVÍŠTI

PharmDr. Stanislav Synek

Pracoviště přípravy cytostatik FNUSA

Charakteristika pracoviště:

- Detašované pracoviště ústavní lékárny
- Provoz zahájen v květnu 2005
- 2 izolátory
- 11 - 12 zaměstnanců
- Počet příprav – 700/měsíc
- Monitoring kontaminace zahájen – květen 2008



Cytostatika – chemické karcinogeny

- Dle nařízení vlády č.361/2007 (novela 178/2001) *...kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví zaměstnanců při práci* - jsou všechna cytostatika chemickými karcinogeny - §16
- Chemické karcinogeny mají různý mechanismus účinku, mají většinou mutagenní vliv, který může po určité době způsobit maligní transformaci
- PROBLÉM! – je kvantifikace vlivu karcinogenu – velice těžko se stanovuje míra rizika
- Epidemiologické informace – kontakt s určitou látkou zvyšuje četnost výskytu nádorů

Cytostatika = chemické karcinogeny ???

- **CYTOSTATIKA** jsou cytotoxické nebo cytostatické látky – mohou být příčinou mutagenních, teratogenních a karcinogenních účinků
- Dle ATC: L01 – Cytostatika:
alkylační látky, antimetabolity, rostlinné alkaloidy, cytotoxická antibiotika, jiná (platinové deriváty, *monoklonální protilátky*)

Dle IARC (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny) **jsou karcinogenní**: cyklofosamid, melfalan, thitepa, chlorambucil, cisplatina, doxorubicin, etoposid, BCNU, (mitomycin, dacarbazin, bleomycin, mitoxantron)

Nejsou karcinogenní – 5-FU, vinblastin, vincristin, actinomycin

- Při hodnocení zdravotního rizika vycházíme ze zjištění přítomnosti chemické látky a prachu na pracovišti (zaměstnavatel – zabezpečit vhodné analytické postupy pro jejich měření v pracovním ovzduší, ...)
- Expoziční limity – pro cytostatika neexistují (viz. tab. Hygienické limity v ovzduší pracovišť)
Sloučeniny platiny, jako Pt (PEL=0,001 mg.m³)

Kontaminace pracoviště cytostatiky

- **Expozice cytostatikům má negativní vliv na reprodukční funkce (spontánní potrat, vrozené vady, nízká porodní hmotnost, neplodnost)**
- jak ukazují některé studie, cytostatika byla nalezena v moči (Ensslin et al., 1994; Turci et al., 2002; Pethran et al., 2003) a krvi (Nygren and Lundgren, 1997) u farmaceutů a nemocničního personálu
- V roce 1979 finští výzkumníci prezentují práci, která ukazuje, že u sester, které připravují a podávají a chemoterapii se v moči vyskytují mutagenní látky (*Falck et al., 1979*)
- U sester, které se starali o pacienty léčené cisplatinou byly nalezeny zvýšené koncentrace cisplatin v krvi (*Nygren et al., 1990*)

Sledování kontaminace pracoviště

1. Stanovení koncentrace cytostatik ve vzduchu
2. **Stanovení koncentrace cytostatik stěrem**
– pracovní stůl, okolí, podlaha, kliky, přepravní nádoby

Monitoring kontaminace cytostatiky

Stanovení koncentrace cytostatik stěrem

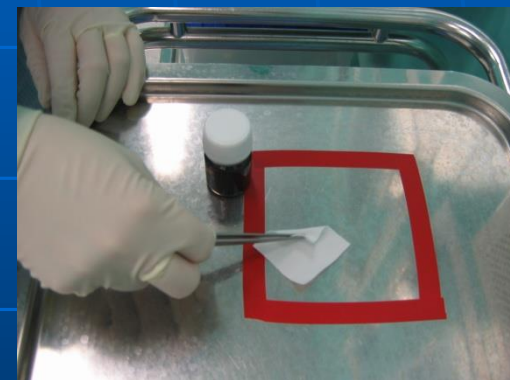
- původně vytipováno 20 míst, kde se budou provádět stěry
- pokud to bylo technicky možné – každé místo stabilně označeno – čtverec 10x10cm



Monitoring kontaminace cytostatiky

Metodika provedení stěru:

Pomůcky: tampon Alpha Wipe 40x40mm, aqua pro injectione Braun, čistá a suchá vzorkovnice (RD lékovka 20ml), pinzeta



Pro sledování kontaminace vybrán 5-fluorouracil:

- Každodenní příprava (1. místo z hlediska množství látky)
- Nízká rizikovost manipulace – IARC – kategorie IV - **nekarcinogenní**
- Relativně snadné stanovení – metoda HPLC

5-Fluorouracil (5-FU)



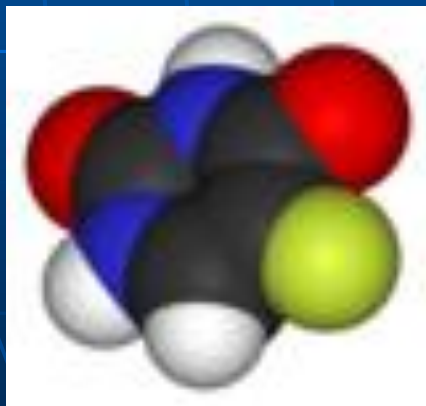
5-fluoro-1*H*-pyrimidine-2,4-dione

Vzorec

$C_4H_3FN_2O_2$

Mol.hmotnost

130.077 g/mol



- bílý krystalický prášek,
- mírně rozpustný ve vodě
- metabolizuje se v játrech
- biolog. poločas – 10-25minut

CAS No. 51-21-8

Stanovení 5-FU- metoda HPLC

System HPLC:

Agilent
Hewlett Packard HP
ChemStations
Series 1200)

Kolona:

ABZ[®]plus 5 μ m
250mm x 4,6mm

Mobilní fáze:

Acetonitril : water
(60:40)



Monitoring kontaminace cytostatiky

STĚRY 1: stěry provedeny 23.5.2008 v 11:30 DEN 1

-sanitace provedena v 6:30, tento den se nepracovalo s 5-FU

- výsledky jsou na 10ml roztoku a na plochu 100cm²

100% výsledků je pozitivních

	vzorek - stěr	nanogramy/10ml	pracoviště
0	SLEPÁK	n	
1	KANCELÁŘ - STŮL	891	práce bez rukavic
2	KANCELÁŘ - skříň dole (uloženy žádanky)	1160	práce bez rukavic
3	KUCHYŇKA - STŮL	976	práce bez rukavic
4	SKLAD - FU - krabice papírová (obal)	614	práce s rukavicemi



Monitoring kontaminace cytostatiky

STĚRY 2: stěry provedeny 26.5.2008 v 13:30 před sanitací **DEN 4**

-sanitace provedena v 6:30, tento den se pracovalo s 5-FU

- výsledky jsou na 10ml roztoku a na plochu 100cm²

29% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH

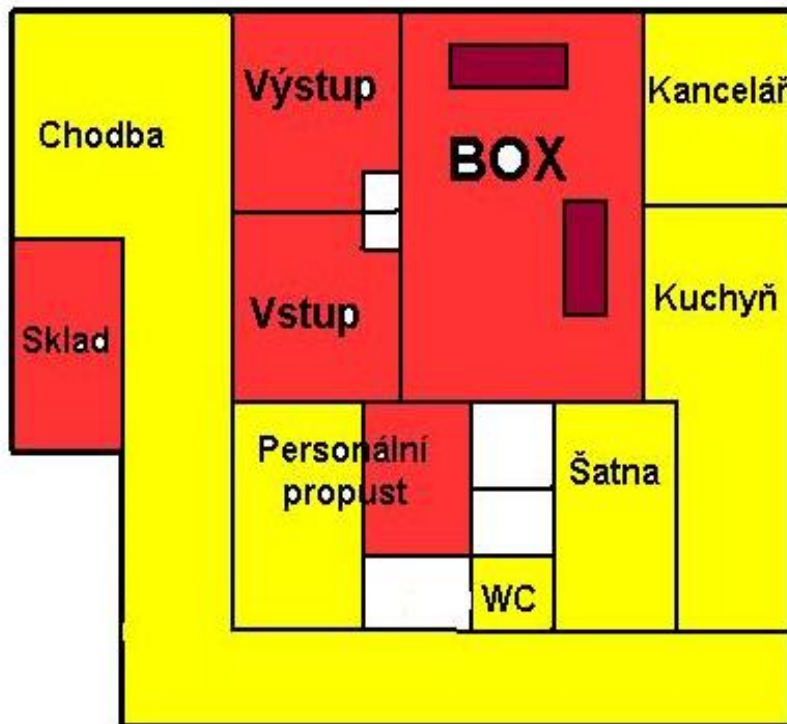
ŽLUTÁ ZÓNA: 36%

ČERVENÁ ZÓNA: 29%

	vzorek - stěr	nanogramy/10ml	pracoviště
0	SLEPÁK	n	
1	KANCELÁŘ - STŮL	n	bez rukavic
2	KANCELÁŘ - KLÁVESNICE	1245	bez rukavic
3	KANCELÁŘ - TELEFON	1514	bez rukavic
4	KANCELÁŘ - MYŠ	n	bez rukavic
5	KUCHYŇKA - STŮL	n	bez rukavic
6	KUCHYŇKA - KONVICE	998	bez rukavic
7	PARAPET - kuchynka	1015	bez rukavic
8	ŠATNA VENKOVNÍ - LAVICE	n	bez rukavic
9	KLIKA - ZÁCHOD	n	bez rukavic
10	BOTNÍK	n	bez rukavic
11	ČISTÁ ŠATNA - STŮL UMYVADLO	n	bez rukavic
13	BOX - VOŽÍK	925	s rukavicemi
14	BOX - KONTEJNER	n	s rukavicemi
15	BOX - PODLAHA	n	s rukavicemi
16	VSTUP - STŮL 1	2560	s rukavicemi
17	VSTUP - STŮL 2	n	s rukavicemi
18	VÝSTUP - STŮL 1	n	s rukavicemi
19	VÝSTUP - STŮL 2	n	s rukavicemi
21	POZADÍ - LÉKÁRNA		



Pracoviště přípravy cytostatik



Práce v rukavicích



Práce bez rukavic

Zdroje kontaminace

■ **Vlastní cytostatika**

Kontaminované obaly cytostatik z výroby:

- primární obal – lahvička
- sekundární obal – papírová krabička

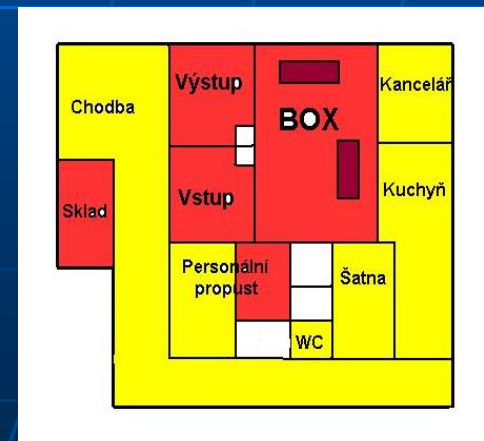
Kontaminace měřena na lahvičkách s obsahem 5-FU, etoposid, cyklofosfamid, ifosfamid, doxorubicin a docetaxel. Kontaminace lahviček se pohybovala v rozmezí 0,5ng -2,4µg na lahvičku (*Favier et al., 2003*)

■ **Kontaminace materiálu, který prochází izolátorem:**

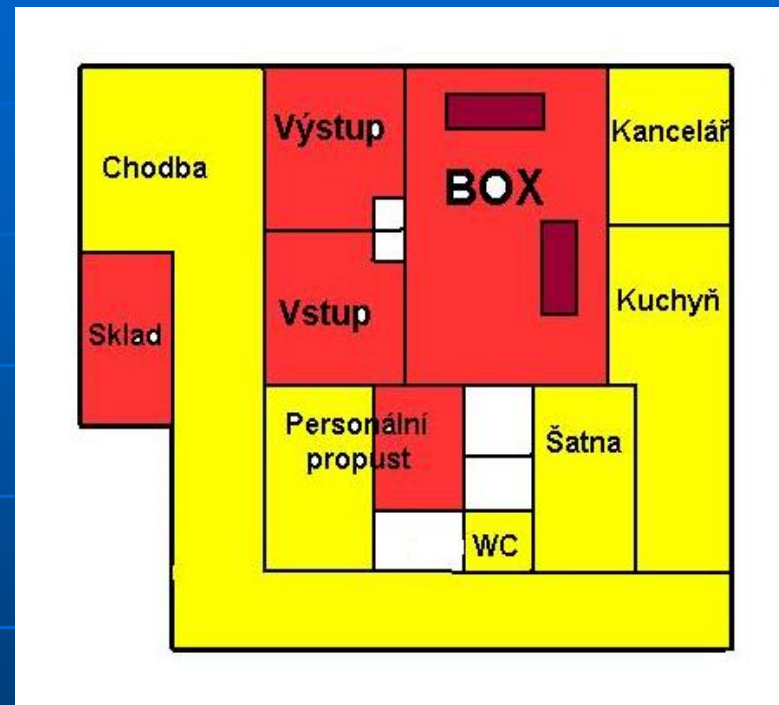
- připravený vak, stříkačka, infusor
- manipulační košík
- napíchlá lahvička s cytostatikem

■ **Kontaminace nábytku a materiálu stykem s kontaminovanými rukavicemi**

- požadavek pro ředění – žádanka?



Režimová opatření



1. Označení všech dveří –VSTUP JEN V...BEZ... RUKAVIC
2. Zavedení systému rukavic na vstupu do „červené zóny“
3. Po skončení práce jsou všechny pracovní plochy ošetřeny SAVEM

Monitoring kontaminace cytostatiky

STĚRY 3: stěry provedeny 8.6.2008 v 12:30

DEN 17

-sanitace provedena v 6:30, tento den se pracovalo s 5-FU

- výsledky jsou na 10ml roztoku a na plochu 100cm²

44% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH

ŽLUTÁ ZÓNA: 44%

ČERVENÁ ZÓNA: 44%

	vzorek - stěr	nanogramy/10ml	pracoviště
0	SLEPÁK		
1	VSTUP - STŮL 1 nahoře		práce s rukavicemi
2	VSTUP - STŮL 2 dole	3879	práce s rukavicemi
3	VÝSTUP - STŮL 1 kontrola	1081	práce s rukavicemi
4	VÝSTUP - STŮL 2 svaření		práce s rukavicemi
5	VSUP - STŮL 2 po savu		práce s rukavicemi
6	VÝSTUP - STŮL 1 po savu	1054	práce s rukavicemi
7	KANCELÁŘ - TELEFON	1788	bez rukavic
8	PARAPET - KUCHYŇ		bez rukavic
9	KLIKA - ZÁCHOD		bez rukavic
10	KUCHYŇKA - KONVICE	1119	bez rukavic
11	ČISTÁ ŠATNA - STŮL UMYVADLO		bez rukavic
12	ČISTÁ ŠATNA - RUKAVICE		bez rukavic
13	BOX - VOZÍK	764	práce s rukavicemi
14	BOX - KONTEJNER		práce s rukavicemi
15	BOX - PODLAHA		práce s rukavicemi
16	KUCHYŇKA - STŮL	1015	bez rukavic
17	KANCELÁŘ - STŮL		bez rukavic
18	KANCELÁŘ - KLÁVESNICE	1084	bez rukavic



Režimová opatření

1. **Výměna klávesnice**
2. **Změna dekontaminačních postupů**

-Po příjmu cytostatik na oddělení – je každé balení zkontrolováno zda je nepoškozené a krabička je mechanicky očištěna lihobenzinem (zákaz sprejování)

-Materiálová propust – vlastní cytostatikum se vkládá i s krabičkou do manipulačního košíku – v boxu sanitárka vytáhne lahvičku a mechanicky očistí lihobenzínem před vstupem do izolátoru

3. **Proškolení zaměstnanců**



Monitoring kontaminace cytostatiky

STĚRY 4: stěry provedeny 14.7.2008 v 7:30 a v 12:30

DEN 53

-sanitace provedena v 6:30, tento den se pracovalo s 5-FU

- výsledky jsou na 10ml roztoku a na plochu 100cm²

35% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH

ŽLUTÁ ZÓNA: 0%

ČERVENÁ ZÓNA: 43%

	vzorek - stěr	nanogramy/10ml	pracoviště
0	SLEPÁK		
1	stul - vystup v 8:30 před zahajením práce		rukavice
2	stul - vystup v 10:30 - uz probehla priprava FU		rukavice
3	VÝSTUP - vak s pripravenym FU - setren na povrchu		rukavice
4	VÝSTUP - pripravena strikacka s FU - setren povrch		rukavice
5	VÝSTUP - prázdny košík - dno	2154	rukavice
6	VÝSTUP - vak s DDP - setren na povrchu		rukavice
7	Botnik - taska - víko		bez rukavic
8	VÝSTUP - prázdny košík - dno	1049	rukavice
9	BOX - nádoba na odpad - víko	498	rukavice
10	BOX - vozík manipulační - zde probíhá vstupní očištění	519	rukavice
11	BOX - podlaha		rukavice
12	VSTUP do BOXU - víko nádoby		rukavice
13	KLIKA - záchod		bez rukavic
14	VSTUP do přípravy - stul dole - odpoledne po práci	528	rukavice
15	VSTUP do přípravy - stul nahore - odpoledne po práci	611	rukavice
16	VYSTUP - stul balení - odpoledne po práci	645	rukavice
17	FU - papírová krabicka		rukavice
18	FU - lahvička		rukavice
19	klavesnice pocitace- kancelar		bez rukavic
20	kuchyňka - stůl		bez rukavic



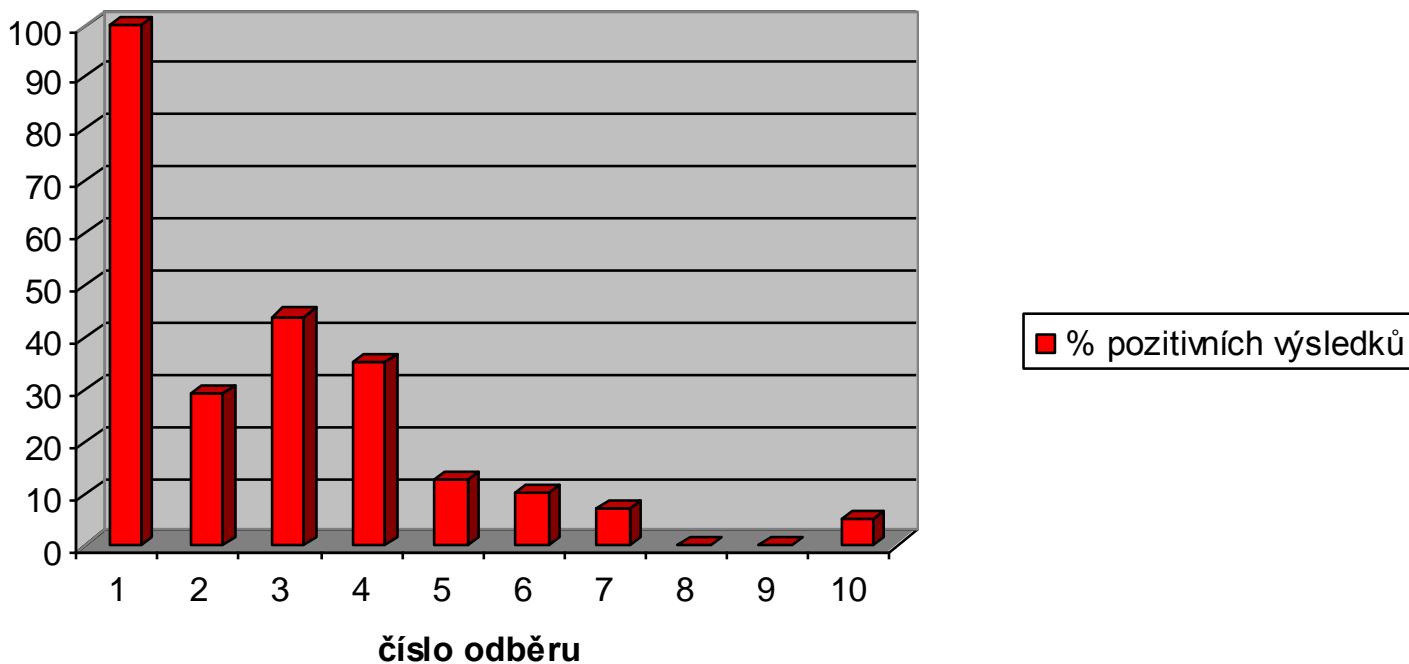
Monitoring kontaminace cytostatiky

STĚRY 5: 10.10.2008 DEN 141 – 16 STĚRŮ – 2 POZITIVNÍ	= 12,5% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH	ŽLUTÁ ZÓNA: 18%	ČERVENÁ ZÓNA: 0%
STĚRY 6: 13.10.2008 – 10 STĚRŮ – 1 POZITIVNÍ	= 10% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH	ŽLUTÁ ZÓNA: 17%	ČERVENÁ ZÓNA: 0%
STĚRY 7: 23.10.2008 – 14 STĚRŮ – 1 POZITIVNÍ	= 7% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH	ŽLUTÁ ZÓNA: 0%	ČERVENÁ ZÓNA: 12,5%
STĚRY 8: 25.11.2008 – 8 STĚRŮ – 0 POZITIVNÍ	= 0% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH	ŽLUTÁ ZÓNA: 0%	ČERVENÁ ZÓNA: 0%
STĚRY 9: 9.12.2008 – 10 STĚRŮ – 0 POZITIVNÍ	= 0% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH	ŽLUTÁ ZÓNA: 0%	ČERVENÁ ZÓNA: 0%
STĚRY 10: SRPEN.2009 – 20 STĚRŮ – 1 POZITIVNÍ	= 5% VÝSLEDKŮ POZITIVNÍCH	ŽLUTÁ ZÓNA: 0%	ČERVENÁ ZÓNA: 10%

V období 13/10/2008-9/12/2008 byly prováděny stěry na stacionáři onkologie – zde bylo 47 % stěrů pozitivních

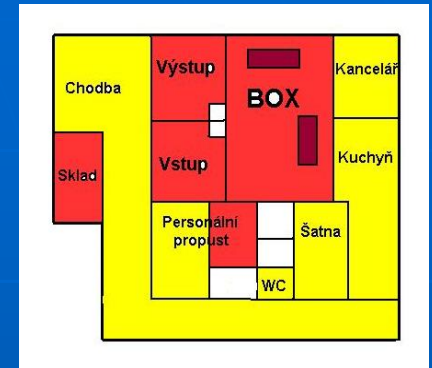
Sledování kontaminace

sledování kontaminace - % pozitivních výsledků



Závěr

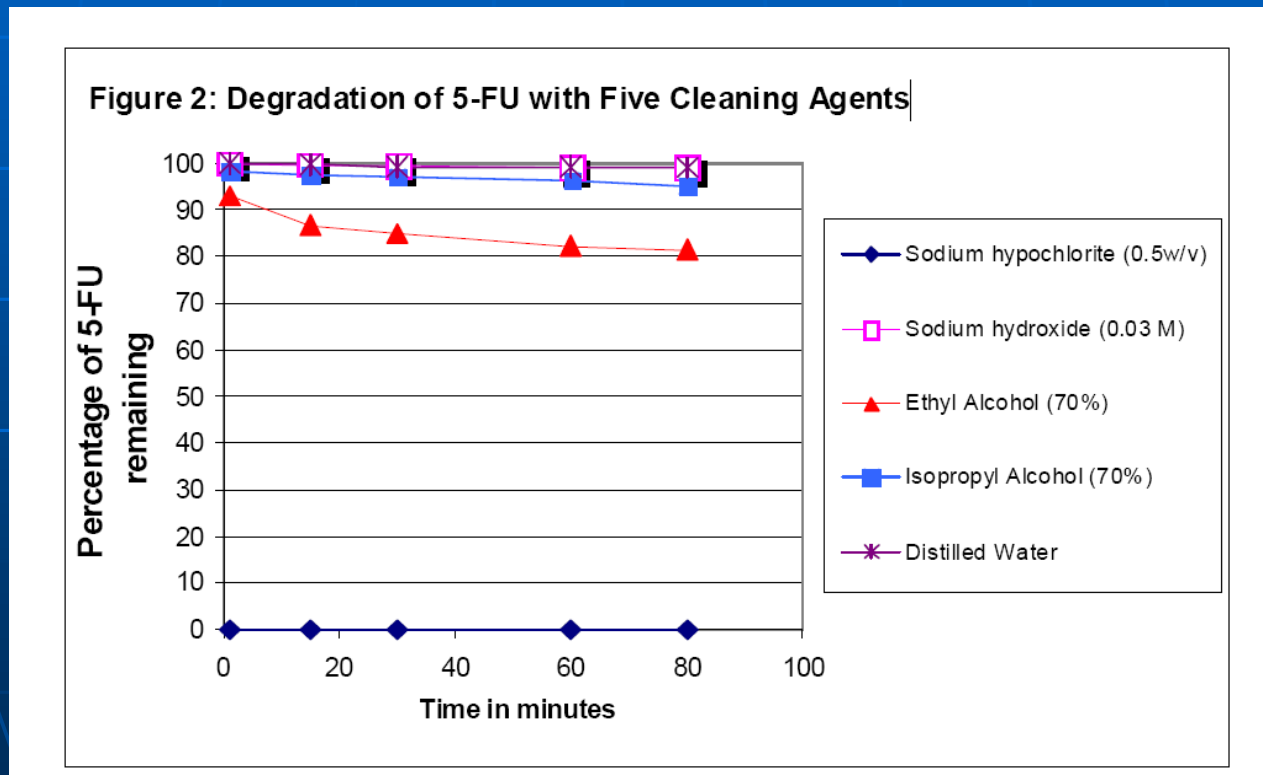
Jak snížit kontaminaci na pracovišti Zkušenosti z FNUSA



- Nakreslit plán pracoviště a provést zónování
- Před vstupem do „červené zóny“ nasadit nové rukavice
- Při východu z „červené zóny“ sundat kontaminované rukavice
- **VYJÍMKY NEJSOU PŘÍPUSTNÉ**
- Červená zóna – cytostatika + vše co s nimi přichází do styku
- Žádné věci – telefon, propisky, kalkulačky, košíky používané v červených zónách NESMĚJÍ být použity jinde
- Z pohledu kontaminace projít všechny činnosti – od příjmu léků po jejich výdej, nakládání s odpady
- Sanitace – po skončení práce – ošetření ploch roztokem Sava
 - na každou „zónu“ použít jiné sanitační pomůcky

Surface Contamination of Cytotoxic Drug 5-Fluorouracil (5-FU) and Decontamination. AIOH2009 Conference, 5 – 9 December 2009,

- Pro sledování kontaminace byl vybrán 5-FU
- Sledování prováděno stěrovou metodou
- Pro dekontaminaci bylo zvoleno 5 látek: 0,5% roztok NaClO, 0,03M roztok NaOH, 70% ethanol, 70% isopropylalkohol, destilovaná voda



NaOCl – účinek už během jedné minuty

Děkuji za pozornost

