

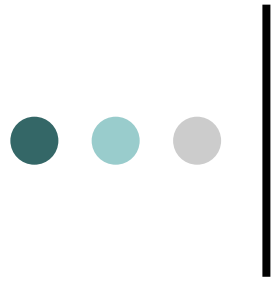


Profesionální expozice cytostatikům

Zdeněk Šmerhovský

Oddělení neinfekční epidemiologie a hygieny práce,
Centrum odborných činností v OPVZ,
Státní zdravotní ústav v Praze

Konzultační den SZÚ – 9.9.2009



**Profesionální expozice cytostatikům
ve zdravotnických zařízeních
a neb
mnoho povyku pro nic?**



Téma 1

- Účinky cytostatik
 - Terapeutické dávky
 - Karcinogenní účinky
 - Reprodukční účinky
 - Vývojové účinky
 - Teratogenní účinky
 - Systémová toxicita
 - Současné profesionální expozice
 - Struktura úmrtnosti zdr. personálu
 - Biomonitoring
 - Účinky na zdraví - studie 1985 – 2005
 - Příklady studií, metaanalýza
 - Účinky na zdraví – studie po roce 2005



Téma 2

- **REGEX jako součást surveillance v hygieně práce.**



Karcinogenní účinky terapeutických dávek

Výchozí fakta:

- 40. léta 20. stol.
 - Účinek yperitu na kostní dřeň u veteránů 1 svět. války.
 - Nitroderiváty yperitu a regerese lymfomů.
- 70. léta 20. stol.
 - Sekundární malignity u pacientů se solidními tumory (leukémie, rakovina močového měchýře, latence několik let)
 - Alkylační agens
- Současnost
 - > 100 antineoplastických léků



Karcinogenní účinky terapeutických dávek

Cytostatika klasifikovaná IARC jako prokázané nebo pravděpodobné lidské karcinogeny

Skupina 1: Prokázané karcinogeny

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

Skupina 2A: Pravděpodobné karcinogeny

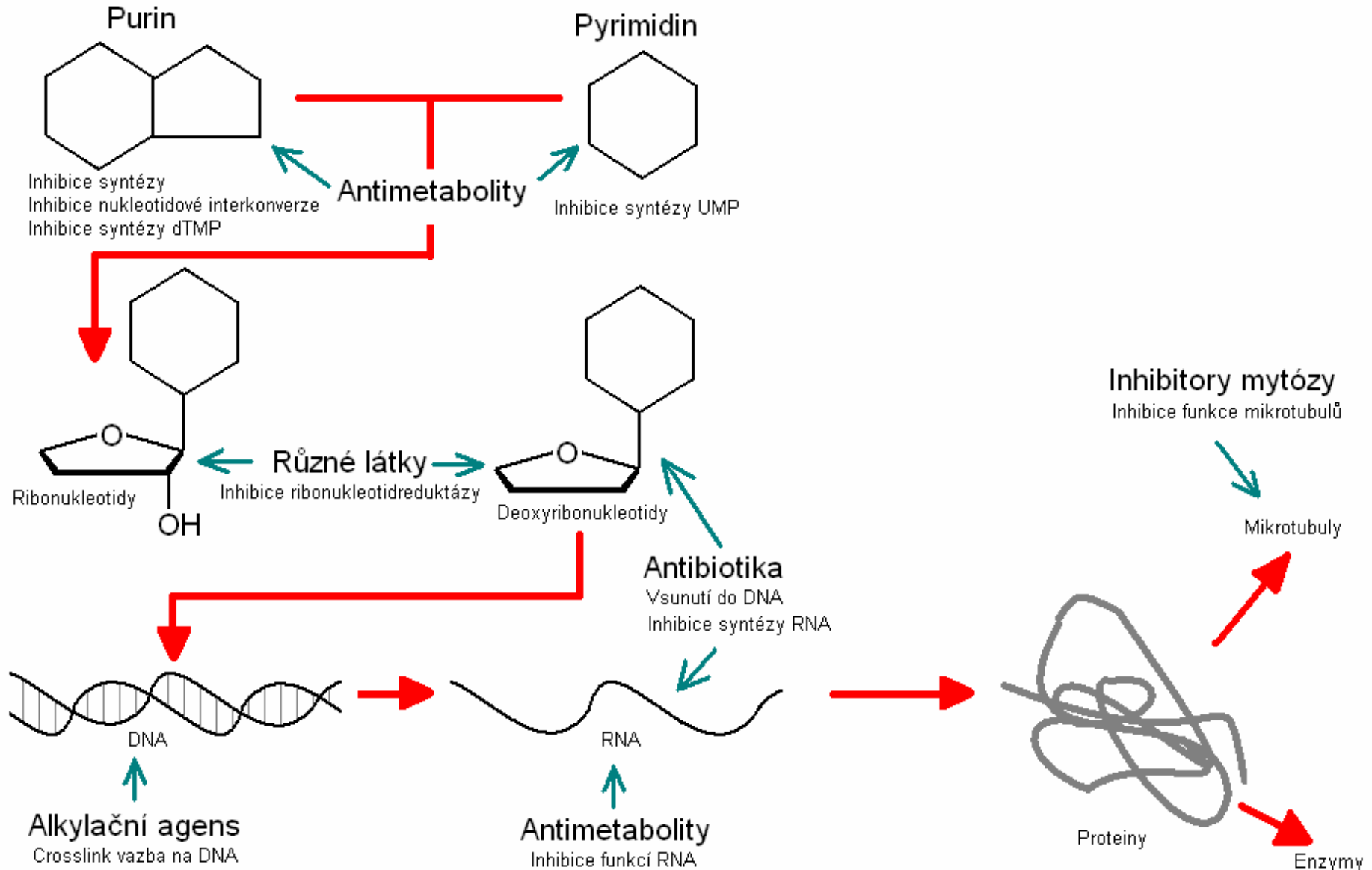
Azacitidine
BCNU
CCNU
Chlorozolocin
Cisplatin
Doxorubicin HCL
N-Ethyl-N-Nitrosourea
Etoposide
Mechlorethamine HCL
N-Methyl-nitrosourea
Procarbazine HCL
Teniposide

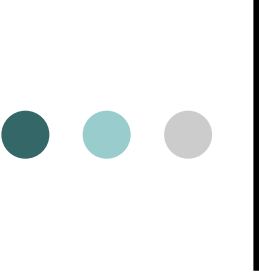
Skupina 1: Prokázané karcinogeny – 13 látek

Skupina 2A: Pravděpodobné karcinogeny – 12 látek

Skupina 2B: Možné karcinogeny - 11 látek,

Mechanismus karc. účinků





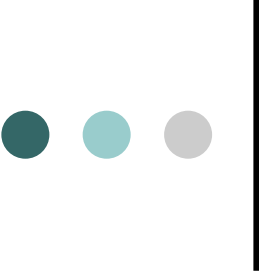
Další nežádoucí účinky terapeutických dávek

- Reprodukční toxicita
- Vývojová toxicita
- Teratogenita
- FDA klasifikace nebezpečnosti v těhotenství (pacientky)
 - 45 látek kategorie D
 - 5 látek kategorie X



Cytostatika klasifikovaná FDA pro těhotné ženy jako kategorie D a X

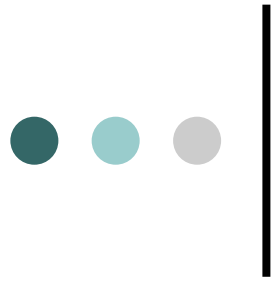
Drug	Pregnancy Category	Drug	Pregnancy Category
Arsenic trioxide	D	Imatinib mesylate	D
Azathioprine	D	Interferon alfa-2b	X
Bleomycin	D	Irinotecan HCL	D
Capecitabine	D	Leflunomide	X
Carboplatin	D	Lomustine	D
Carmustine	D	Mechlorethamine HCL	D
Chlorambucil	D	Melphalan	D
Cisplatin	D	Mercaptopurine	D
Cladribine	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



Další nežádoucí účinky terapeutických dávek

- Hepatotoxicita
- Renální toxicita
- Kardiotoxicita
- Hematopoetická toxicita
- Pulmonární toxicita
- Imunotoxicita
- Ototoxicita
- Dermální toxicita

- *Poškození rychle se dělících tkání*



Subterapeutické dávky
cytostatik
a
zdravotní rizika
?



Profesionální rizika ve zdravotnictví

- Biologická rizika
 - Hepatitis B, HIV, tuberkulóza...
- Chemická rizika
 - Cytostatika, anestetika, formaldehyd...
- Fyzikální rizika
 - Ionizující záření, poranění, manipulace s pacienty, ergonomie...
- Psychosociální rizika
 - Práce na směny, psychický stres, sy vyhoření...



Dopady profesionálních rizik na strukturu úmrtnosti

- Lucy A. Peipins et al.:
 - Mortality Patterns among Female Nurses: A 27-State Study, 1984 through 1990.
 - American Journal of Public Health, September 1997, Vol.87, No.9
- Úmrtní listy celkem **2 044 177** zemřelých žen.
 - 89% bělošky, 10,4% černošky, 0,5% ostatní
- **50 000** (2,4%) zdravotních sester



Dopady profesionálních rizik na strukturu úmrtnosti

- Lucy A. Peipins et al. 1997
 - **PMR** (index proporcionální mortality)
 - Podíl zemřelých sester na danou příčinu dělený podílem zemřelých na stejnou příčinu ve zbývající populaci zemřelých žen násoben
 - **PMR > 125** (alespoň 10 úmrtí)

L. A. Peipins et al:

PMRs a 95% CI pro vybraná infekční onemocnění podle věku a srovnávací skupiny.

Data za období 1984 - 1990

Příčina smrti	Zdravotní sestry vs. všichni pracovníci							
	V aktivním věku				Věk>65 let			
	Počet zemřelých	PMR	95% CI		Počet zemřelých	PMR	95% CI	
Všechna infekční a parazitární onemocnění	223	107	94	122	552	101	93	110
Tuberkulóza	8	146	63	288	14	94	52	158
HIV	41	114	82	155	5	246	80	575
Virové hepatitidy	29	175	117	252	19	97	58	152

Příčina smrti	Zdravotní sestry vs. bílé límečky							
	V aktivním věku				Věk>65 let			
	Počet zemřelých	PMR	95% CI		Počet zemřelých	PMR	95% CI	
Všechna infekční a parazitární onemocnění	223	112	98	128	552	102	94	111
Tuberkulóza	8	288	98	449	14	102	56	171
HIV	41	99	71	135	5	165	54	385
Virové hepatitidy	29	171	115	246	19	106	64	166

Bílé límečky: Manažeři, profesionálové, technici, obchodníci a úředníci.

L. A. Peipins et al:

PMRs a 95% CI pro vybrané zhoubné novotvary podle věku a srovnávací skupiny.

Data za období 1984 - 1990

Příčina smrti	Zdravotní sestry vs. všichni pracovníci							
	V aktivním věku				Věk>65 let			
	Počet zemřelých	PMR	95% CI		Počet zemřelých	PMR	95% CI	
ZN: Celkem	4889	101	99	103	7748	105	103	106
ZN: tlusté střevo	406	113	102	125	1011	104	98	110
ZN: Játra, žlučovody	36	80	56	111	107	105	86	127
ZN: Prs	1393	111	106	116	1247	108	102	114
ZN:Ledviny	88	121	97	149	125	92	77	110
ZN: Pankreas	204	117	102	135	517	113	103	123
ZN: Dutina nosní	9	212	97	402	7	109	44	225
ZN: Mozek, nervový systém	186	126	108	145	145	108	88	118
Akutní lymfoidní leukémie	10	89	43	164	13	120	64	205
Chronické lymfoidní leukémie	17	150	88	241	60	99	75	127
Akutní myeloidní leukémie	52	99	74	130	87	121	97	150
Chronické myeloidní leukémie	24	96	61	142	44	157	114	211

Bílé límečky: Manažeři, profesionálové, technici, obchodníci a úředníci.

L. A. Peipins et al:

PMRs a 95% CI pro vybrané zhoubné novotvary podle věku a srovnávací skupiny.

Data za období 1984 - 1990

Příčina smrti	Zdravotní sestry vs. bílé límečky							
	V aktivním věku				Věk>65 let			
	Počet zemřelých	PMR	95% CI		Počet zemřelých	PMR	95% CI	
ZN celkem	4899	87	85	88	7748	92	90	94
ZN: tlusté střevo	406	92	83	101	1011	91	85	96
ZN: Játra, žlučovody	36	73	51	101	107	103	85	125
ZN: Prs	1393	86	82	90	1247	86	81	91
ZN:Ledviny	88	104	83	128	125	91	75	108
ZN: Pankreas	204	92	79	105	517	102	94	111
ZN: Dutina nosní	9	183	84	37	7	99	40	204
ZN: Mozek, nervový systém	186	102	88	118	145	90	76	106
Akutní lymfoidní leukémie	10	70	34	129	13	112	60	192
Chronické lymfoidní leukémie	17	127	74	204	60	90	69	116
Akutní myeloidní leukémie	52	85	63	111	87	109	88	135
Chronické myeloidní leukémie	24	79	51	118	44	132	96	177

Bílé límečky: Manažeři, profesionálové, technici, obchodníci a úředníci.

L. A. Peipins et al:

PMRs a 95% CI pro vybrané příčiny smrti podle věku a srovnávací skupiny.

Data za období 1984 - 1990

Příčina smrti	Zdravotní sestry vs. všichni pracovníci							
	V aktivním věku				Věk>65 let			
	Počet zemřelých	PMR	95% CI		Počet zemřelých	PMR	95% CI	
Diabetes mellitus	356	105	95	117	840	86	80	92
Onemocnění srdce	2396	92	87	96	14846	97	96	98
Ischemická choroba srdeční	1467	91	89	96	9823	96	95	98
Chronická onemocnění jater/cirhóza	296	92	82	104	252	100	88	113
Náhodné otravy	63	140	108	179	15	96	53	158
Náhodné pády	49	145	107	191	249	100	88	113
Sebevraždy/samopoškozování	398	126	114	139	68	123	95	156
Vraždy	167	97	83	113	15	61	34	101
Smrt v souvislosti s alkoholem	164	80	68	94	32	110	84	142
Otravy léky	257	171	151	194	59	107	73	151

Bílé límečky: Manažeři, profesionálové, technici, obchodníci a úředníci.

L. A. Peipins et al:

PMRs a 95% CI pro vybrané příčiny smrti podle věku a srovnávací skupiny.

Data za období 1984 - 1990

Příčina smrti	Zdravotní sestry vs. bílé límečky							
	V aktivním věku				Věk>65 let			
	Počet zemřelých	PMR	95% CI		Počet zemřelých	PMR	95% CI	
Diabetes mellitus	356	105	95	117	840	110	103	118
Onemocnění srdce	2396	92	87	96	14846	104	102	105
Ischemická choroba srdeční	1467	91	89	96	9823	104	102	106
Chronická onemocnění jater/cirhóza	296	92	82	104	252	101	89	114
Náhodné otravy	63	140	108	179	15	116	65	191
Náhodné pády	49	145	107	191	249	92	81	104
Sebevraždy/samopoškození	398	126	114	139	68	109	85	136
Zabití	167	97	83	113	15	52	29	86
Smrt v souvislosti s alkoholem	164	80	68	94	32	94	72	121
Otravy léky	257	171	151	194	59	105	72	148

Bílé límečky: Manažeři, profesionálové, technici, obchodníci a úředníci.



Dopady profesionálních rizik na strukturu úmrtnosti

L. A. Peipins et al. 1997

- Leukémie
 - Chemoterapie
 - Anestetické plyny
 - Etylénoxid
- Tumory mozku
 - Formaldehyd
 - Radioterapie
 - Amalgamy
- ZN dutiny nosní
 - Formaldehyd (potkan)
 - ???
- ZN prsu
 - Vyšší socioekon. status
 - Pozdější těhotenství



Alternativní vysvětlení

L. A. Peipins et al. 1997

- Confounding kouřením, alkoholem.
- Přesnější diagnostika u zdr. sester s přístupem k lepší zdr. péči.
- Metodologické problémy PMR
 - Snížení úmrtnosti na jednu příčinu se nutně projeví tím, že zbývající příčiny mají větší podíl na celkové úmrtnosti.



Profesionální expozice

- K. Falck et al.:
 - Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs.
 - Lancet, 1979;1:1250-1251
 - Zdr. sestry připravující a aplikující cytostatika.
 - Mutagenita moči
 - Vztah dávka-odpověď
 - Zvyšující se množství mutagenů v průběhu týdne, pokles po víkendu.
 - *Zdravotní význam neznámý*



Profesionální expozice

- R.W. Anderson et al.
 - Risk of handling injectable antineoplastic agents.
 - Am J Hosp Pharm 1982;39:1881-1887
 - Farmaceutický personál připravující v ochranných boxech injekčně aplikovaná cytostatika.
 - Přítomnost mutagenních látek v moči.
 - *Zdravotní význam neznámý*



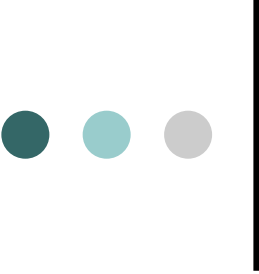
Profesionální expozice

- Stovky biomonitorovacích studií
 - Biomarkery expozice
 - Mutagenita moči
 - Časné účinky
 - Chromozómové aberace
 - Výměny sesterských chromatid
 - Mikronukleový test
 - *Existence signifikantní asociace mezi incidencí ZN a četností aberací.*




Akutní účinky profesionální expozice

- Barbara G. Valanis et al.:
 - Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel.
 - Am J Hosp Pharm 1993;50:455-462
 - Ztráta vlasů
 - Bolesti hlavy
 - Iritace/hypersenzitivita
 - Reprodukční a teratogenní účinky
 - Infertilita, spontánní potraty, vrozené vady



Reprodukční účinky profesionální expozice

- M.J. Saurel-Cubizolles et al.
 - Ectopic Pregnancy and Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs.
 - The Lancet, Vol.341:May 8, 1993. 11691171.
 - 734 těhotenství / 15 (2%) ektopických
 - Personál na operačních sálech a zdr. sestry z různých oddělení
 - Anestetické plyny, formol, ionizující záření, cytostatika v 1. trimestru těhotenství
 - Cytostatika – OR = 10,0, 95% CI = (2,1 – 56,2), P = 0,02

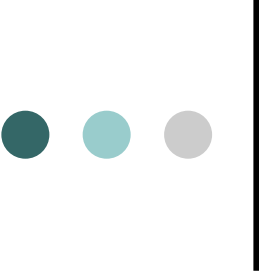


Reprodukční účinky profesionální expozice

M.J. Saurel-Cubizolles et al.

Adj. OR pro výskyt ektopického těhotenství (579 porodů)

Exp. cytostatikům	11,4	2,7 – 47,6
Počet těhotenství:		
1 nebo 2	1,0	-
3	4,0	0,6 – 25,4
≥ 4	13,6	2,3 – 80,9
Spontánní potrat v anamn.	0,9	0,1 – 7,3
Kouření	1,0	0,2 – 5,1
Práce na operačním sále	0,4	0,04 – 3,6



Reprodukční účinky profesionální expozice

- Barbara Valanis et al.
 - Occupational Exposure to Antineoplastic Agents: Self-Reported Miscarriages and Stillbirth Among Nurses and Pharmacists.
 - J of Occup & Environ Med 41(8):638,1999
 - 7 094 těhotenství / 2 976 žen
 - Spontánní potraty:
OR=1,5, 95% CI = (1,2 – 1,8)
 - Spontánní + mrtvě narozené děti
OR=1,4, 95% CI = (1,2 – 1,7)



Profesionální expozice a výskyt zhoubných novotvarů

- T.Skov et al.: Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *British Journal of Industrial Medicine*. 1992; 49: 855-861.
 - 794 zdr. sester z onkologických oddělení, 5 636 osoboroků,
 - Období 1943 - 1987



Profesionální expozice a výskyt zhoubných novotvarů

T.Skov et al. 1992

Incidence zhoubných novotvar u zdr. sester manipulujících s antineoplastickými léky na onkologických odděleních

Diagnóza	Pozorované případy	Očekávané případy	RR	95% CI	
Všechny ZN (ICD-7: 140 - 205	14	11,69	1,20	0,65	2,01
Lymfatické a hematopoet. tkáně ICD-7: 200-205	3	0,56	5,37	1,11	15,7
NHL ICD-7: 200, 202	0	0,2	-	-	-
Hodgkinova nemoc ICD-7: 201	1	0,12	8,35	0,21	46,5
Multiple myelom ICD-7: 203	0	0,05	-	-	-
Leukemie ICD-7: 204	2	0,19	10,65	1,29	38,5
Mycosis fungoides ICD-7: 205	0	0,01	-	-	-



Profesionální expozice a výskyt zhoubných novotvarů

- T.Skov et al.: Risk for physicians handling antineoplastic drugs. Lancet 1990;336: 1446
 - Lékaři pracující s cytostatiky > 6 měs.
 - Leukémie: RR = 2,85, 95% CI = (0,51 – 16,02)




Profesionální expozice a výskyt zhoubných novotvarů

- H.K. Gunnarsdottir et al.:
Occupational risk factors for breast cancer among nurses. Int J Occup Environ Health 1997; 3: 254-258.
 - Problém s jednoznačnou definicí u 7 případů rakoviny prsu
 - Není citována



Metaanalýza účinků profesionálních expozic

- G. Dranitsaris et al.
 - Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? Systematic review and meta-analysis of the literature.
 - J Oncol Pharm Practice 2005; 11: 69-78.
 - 14 studií z období 1966-2004
 - Studium asociací mezi profesionální expozicí, reprodukčními, vývojovými a teratogenními účinky na ženy
 - Asociací s výskytem ZN



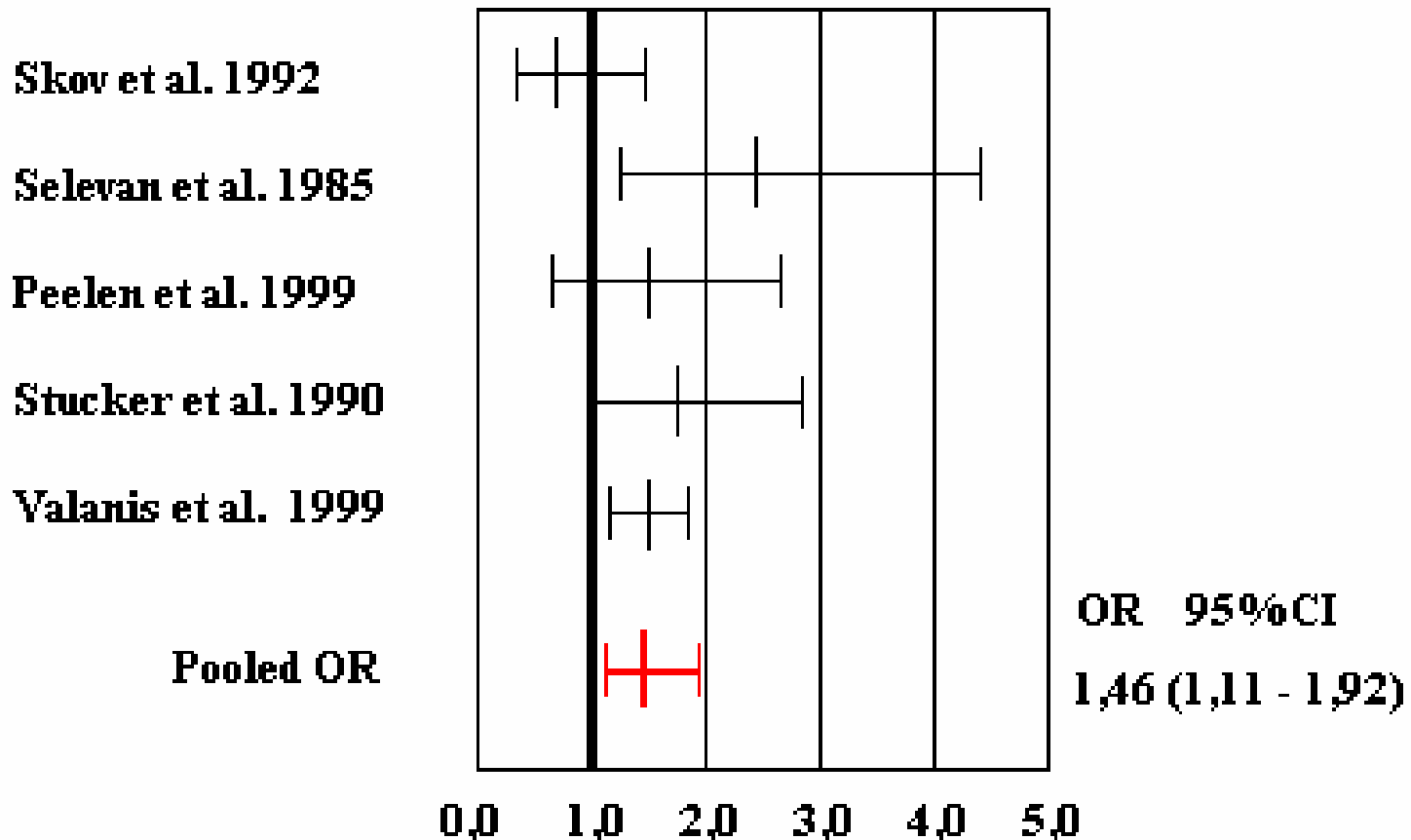
Metaanalýza účinků profesionálních expozic


- G. Dranitsaris et al. 2005
 - Poolovat se daří jen 7 prací
 - Riziko ZN???
 - Riziko akutních účinků???
 - Vrozené vady RR = 1,64, 95% CI = (0,91-2,94)
 - Mrtvorozenost RR = 1,16, 95% CI = (0,73 – 1,82)
 - **Spontánní potraty RR = 1,46**
95% CI = (1,11 – 1,92)

Metaanalýza účinků profesionálních expozic

Dranitratis et al. 2005

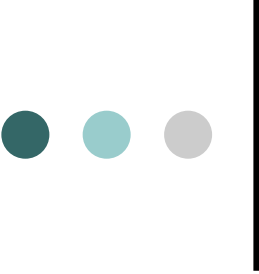
Metaanalýza pro spontánní potraty





Metaanalýza účinků profesionálních expozic

- G. Dranitsaris et al. 2005
 - Karcinogenita ?
 - 2 studie, výsledky neinterpretuje.
 - **Exces spontánních potratů**
 - 7 studií, 5 studií splnilo výběrová kritéria
 - Vrozené vady – nesignifikantní efekt
 - 6 studií, 4 vhodné pro statistické poolování
 - Mrtvě narozené děti – nesignifikantní efekt
 - 3 studie
 - Mimoděložní těhotenství – nesignifikantní efekt
 - 3 studie
 - Akutní účinky ?
 - 2 studie stejných autorů před r.1985



Profesionální expozice a zdravotní účinky

- Závěry:

- Dostatečná demonstrace **plausibility** (biologické důvěryhodnosti)
 - Profesionální expozice jsou i po r. 1985 dostatečně vysoké, aby vyvolaly klinicky významné nežádoucí účinky.



Studie publikované
po r. 2005



Účinky dermální expozice

○ **Wouter Fransman et al.**

- Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals: A Pilot Study.
 - Annals of Occupational Hygiene, 48(3);237-244, April 2004
- Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Hospitals during Preparation, Nursing and Cleaning Activities.
 - Int Arch Occup Environ Health (2005) 78: 403-412
- **Nurses with Dermal Exposure to Antineoplastic Drugs: Reproductive Outcomes.**
 - Epidemiology, Vol. 18, No 1, January 2007, 112- 119



Účinky dermální expozice

- Wouter Fransman et al. (2007)
 - Spolupráce 83 (ze 121) nemocnic.
 - 4 393 (z 5 546) žen zaměstnaných alespoň 2 měs. v období 1990 – 1997 na onkologických odd. a referenčních odd.
 - 2 426 žen alespoň 1x těhotné
 - 1 519 těhotných splnilo výběrová kritéria
 - např. vyloučení sester exp. anestetickým plynům

Účinky dermální expozice

Wouter Fransman et al. (2007)

Množství cyklofosfamidu (CP) na rukavicích a v oplachu z rukou - hodnocení expozice pro jednotlivé úkony prováděné zdr. sestrami

Pracovní operace	Studie 2001 - 2003						Expozice odhadovaná pro pracovní operace (µg/ pracovní úkol)	
	Množství CP na rukavicích (µg/pracovní úkol)			Množství CP na rukou (µg/pracovní úkol)			Bez rukavic	S rukavicemi
	Počet měření	Geom. průměr	Rozpětí	Počet měření	Geom. průměr	Rozpětí		
Příprava	26	0,07	0,01 - 5,42	26	0,01	0,01 - 0,04	31,9	4,87
Aplikace	0			0			0,05	0,01
Manipulace s močí	26	0,02	0,01 - 0,13	26	0,02	0,01 - 0,14	0,19	0,10
Mytí pacientů	10	0,19	0,04 - 0,75	10	0,03	0,01 - 0,10	0,21	0,03
Převlékání postelí	8	0,02	0,01 - 0,05	8	0,02	0,01 - 0,17	0,05	0,02
Úklid záchodů	19	0,06	0,01 - 0,80	19	0,01		0,07	0,01

Účinky dermální expozice

Wouter Fransman et al. (2007)

Asociace mezi nativními ukazateli expozice a ukazateli reprodukčních účinků

Expozice	Expozice cytostatikům (µg/týden)							
	Neexponované (N = 663)		Expozice pozadí (0,002) (N=324)			Nízká expozice (? 20) (N = 178)		
	Průměr nebo %	Odhad RR	Průměr nebo %	Odhad RR	95% CI	Průměr nebo %	Odhad RR	95% CI
Doba potřebná k otěhotnění (měs.)	5,5	1,0*	6,5	0,9*	0,8 - 1,1	6,6	0,9*	0,7 - 1,0
Spontánní potraty	5,5	1,0	6,5	1,0	0,6 - 2,0	6,8	1,2	0,6 - 2,7
Porod mrtvého plodu	0,4	1,0	0,4	0,9	0,1 - 10,0	1,4	3,3	0,5 - 24,5
Předčasný porod (<37 týden)	6,3	1,0	3,6	0,6	0,3 - 1,2	6,8	1,1	0,5 - 2,4
Nízká porodní hmotnost (< 2 500 g)	4,0	1,0	3,3	0,9	0,4 - 2,0	7,0	2,0	0,9 - 4,5
Pohlaví novorozenců (% chlapců)	50,6	1,0	53,1	1,1	0,8 - 1,4	55,1	1,2	0,8 - 1,7
Vrozené vady	3,0	1,0	5,4	1,9	0,9 - 4,2	3,9	1,5	0,5 - 4,3

*Hazard ratio pro otěhotnění

Účinky dermální expozice

Wouter Fransman et al. (2007)

Asociace mezi nativními ukazateli expozice a ukazateli reprodukčních účinků

Expozice	Expozice cytostatikům (µg/týden)								
	Neexponované (N = 663)		Střední expozice (21 - 0,74) (N = 177)			Vysoká expozice (> 0,74) (N = 177)			
	Průměr nebo %	Odhad RR	Průměr nebo %	Odhad RR	95% CI	Průměr nebo %	Odhad RR	95% CI	
Doba potřebná k otěhotnění (měs.)	5,5	1,0*	5,5	1,0*	0,8 - 1,2	7,2	0,8*	0,6 - 0,9	
Spontánní potraty	5,5	1,0	5,6	0,8	0,3 - 2,0	6,9	1,2	0,6 - 2,7	
Porod mrtvého plodu	0,4	1,0	1,4	4,3	0,6 - 32,1	0,7	1,8	0,2 - 21,0	
Předčasný porod (<37 týden)	6,3	1,0	6,9	0,9	0,4 - 2,1	8,8	1,4	0,7 - 2,9	
Nízká porodní hmotnost (< 2 500 g)	4,0	1,0	4,0	1,1	0,4 - 2,9	8,1	2,1	0,9 - 4,7	
Pohlaví novorozenců (% chlapců)	50,6	1,0	48,4	0,9	0,6 - 1,3	53,6	1,1	0,7 - 1,1	
Vrozené vady	3,0	1,0	3,1	1,2	0,4 - 3,6	2,7	0,9	0,3 - 3,3	

*Hazard ratio pro otěhotnění



Účinky dermální expozice

Wouter Fransman et al. (2007)

Asociace mezi logaritmicky transformovanými ukazateli expozice a ukazateli reprodukčních účinků

Expozice	Odhad rizika pro Ln(jednotka exp.)	95% CI
Doba potřebná k otěhotnění (měs.)	0,98	0,96 - 1,0
Spontánní potraty	1,01	0,93 - 1,10
Porod mrtvého plodu	1,20	0,98 - 1,47
Předčasný porod (<37 týden)	1,08	1,0 - 1,17
Nízká porodní hmotnost (< 2 500 g)	1,11	1,01 - 1,21
Pohlaví novorozenců (% chlapců)	1,00	0,96 - 1,05
Vrozené vady	0,97	0,86 - 1,09



Účinky dermální expozice

Wouter Fransman et al. (2007)

- Kvantitativní vztah mezi profesionální (dermální) expozicí a reprodukčním zdravím
 - Fekundita (doba potřebná k početí)
 - Předčasný porod
 - Nízká porodní hmotnost
- Profesionální (dermální) expozice sester
 - Medián = 0,65 cyklofosfamidu $\mu\text{g}/\text{týden}$
 - **3 000 000 x menší** než terapeutické dávky!!!



Dermální expozice

- Rezidua cytostatik na vnější straně lékovek
- Kontaminace povrchů ochranných boxů
- Kontaminace povrchů pracovních ploch
- Podlahy
- Povrchy v prostorách kde probíhá léčba pacientů
- Krev, moč, stolice a pot pacientů
- Manipulace s použitým prádlem
- Manipulace s kontaminovanými odpady



Inhalační expozice

- První studie – málo pozitivních vzorků či žádné pozitivní vzorky ovzduší
 - Metodologické problémy
- H.J. Mason et al.: Exposure to antineoplastic drugs in two UK pharmacy unit. Ann Occup Hyg 2005; 49:603-610
 - Významné koncentrace několika cytostatik v osobních i stacionárních odběrech.
 - Stopy platiny v moči.



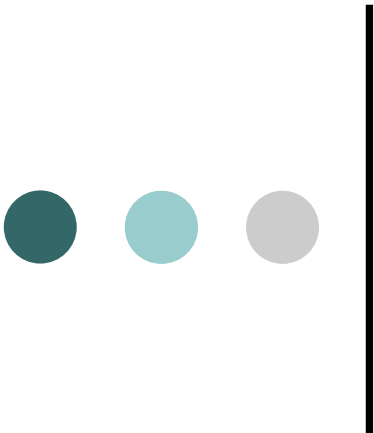
Inhalační expozice

- Odpařování z kontaminovaných povrchů
- Rozlamování tablet
- Odpařování přímo z některých léků
 - Carmustine, ifosfamid, thiotepacyclophosphamide



Orální expozice

- Konzumace a skladování nápojů a potravin v pracovních prostorách a jejich kontaminace vzdušným aerosolem.
- Kontaminace rukou, cigaret, kosmetiky, žvýkaček
- Přímý kontakt kůže se rozlitými léky a úkapy.



Výsledky sledování
profesionálních
expozice
karcinogenům
v ČR:

REGEX



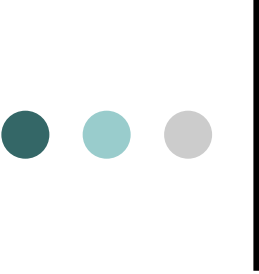
REGEX

- Vencálek O., Šmerhovský Z., Landa K.
 - Hodnocení zdravotních dopadů profesionální expozice karcinogenům v jednotlivých hospodářských odvětvích.
 - Praktický lékař č. 6, 2009



REGEX – studovaná pop.

- 7 942 profesionálně exponovaných jedinců, 1998-2007
 - 3 586 - zdravotnický personál
 - 1 933 chemický průmysl
 - 555 dřevozpracující průmysl
 - 504 hutnictví
 - 1 364 o statní odvětví



REGEX – výskyt ZN

- 215 ZN a *ca in situ*
 - *Ca in situ* děložního hrdla (25 případů)
 - ZN děložního hrdla (14 případů),
 - Bazaliom (25 případů),
 - ZN prsu (22 případů),
 - ZN plíce (21 případů)
 - ZN tlustého střeva (10 případů).

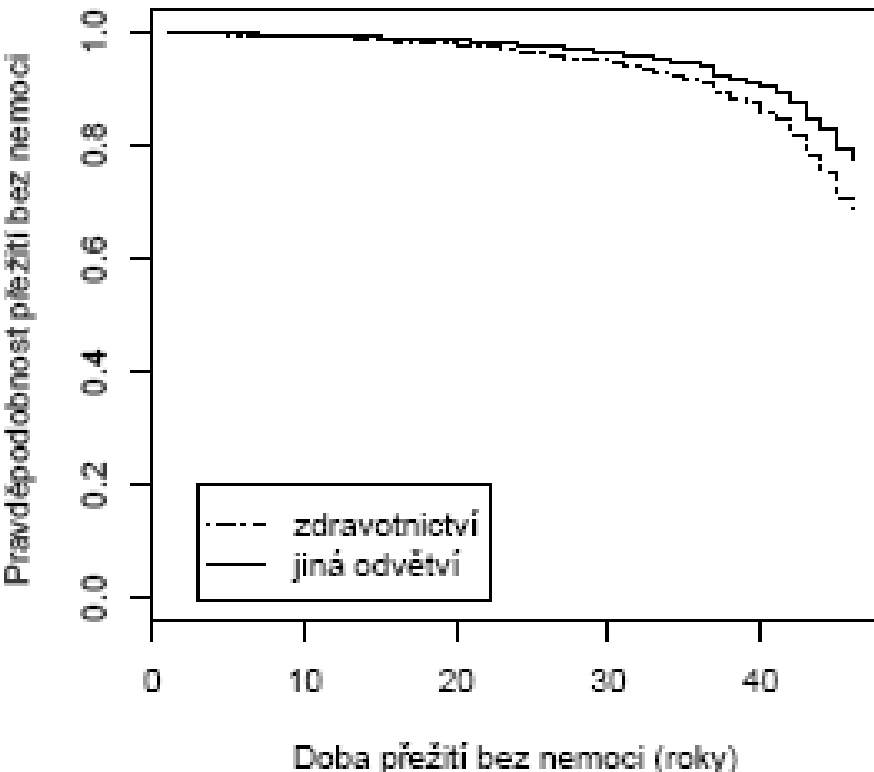


REGEX – kontrol. faktory

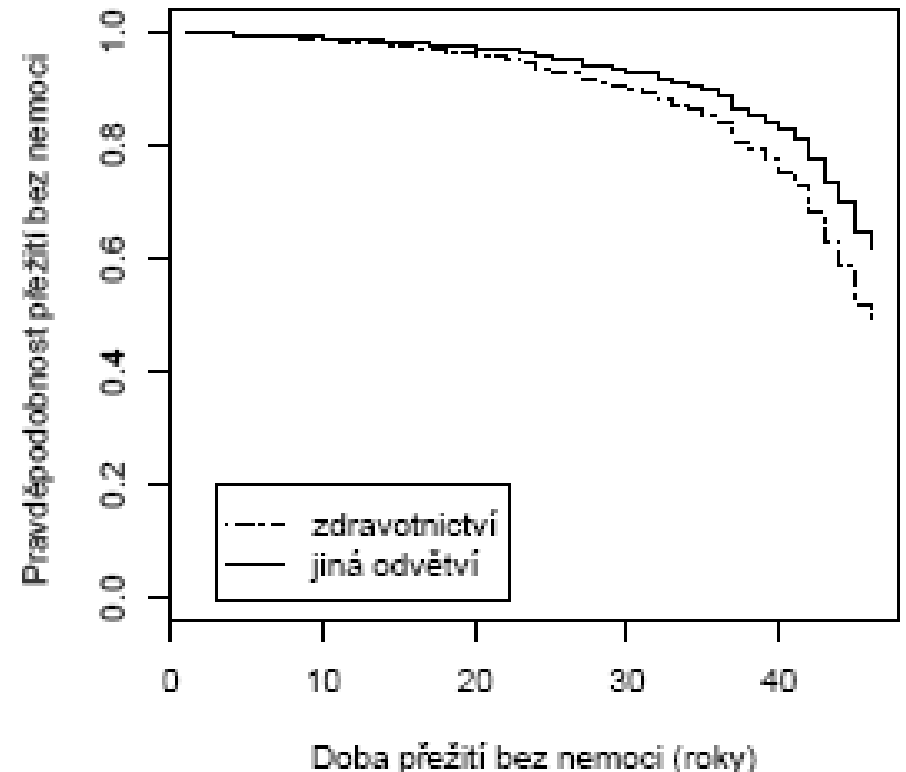
- Věk
- Pohlaví
- Kouření
 - 3 456 nekuřáků
 - 521 exkuřáků
 - 2 460 kuřáků
- Počet současných profesionálních expozic
 - 1 7 050
 - 2 766
 - >2 126

REGEX – analýza přežití (1)

Pravděpodobnost přežití bez nemoci
pro muže nekuřáky ve zdravotnictví a mimo něj

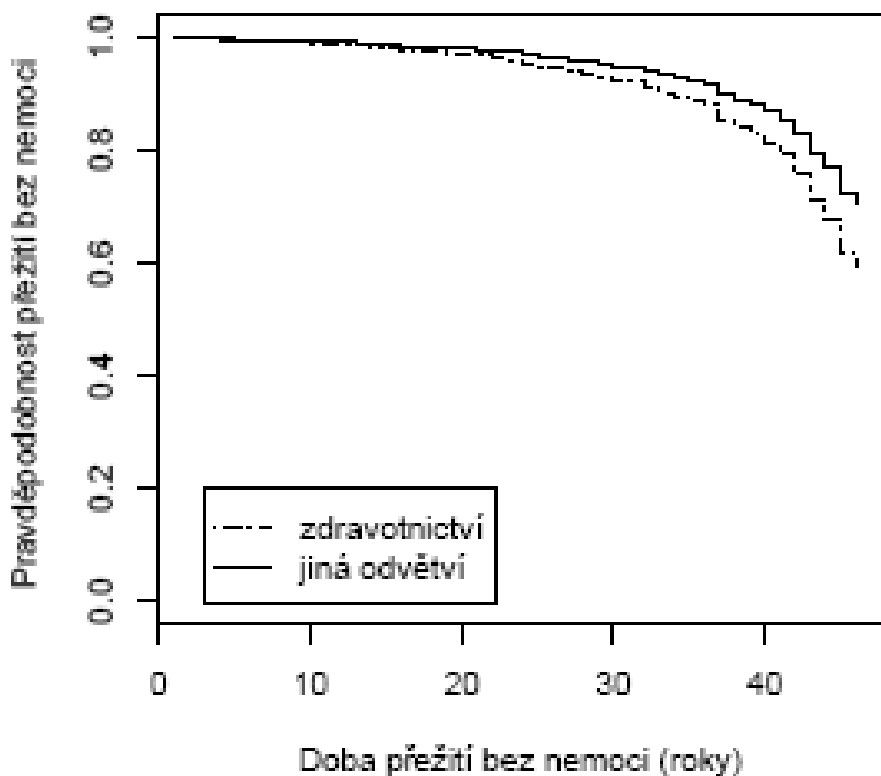


Pravděpodobnost přežití bez nemoci
pro ženy nekuřáčky ve zdravotnictví a mimo něj

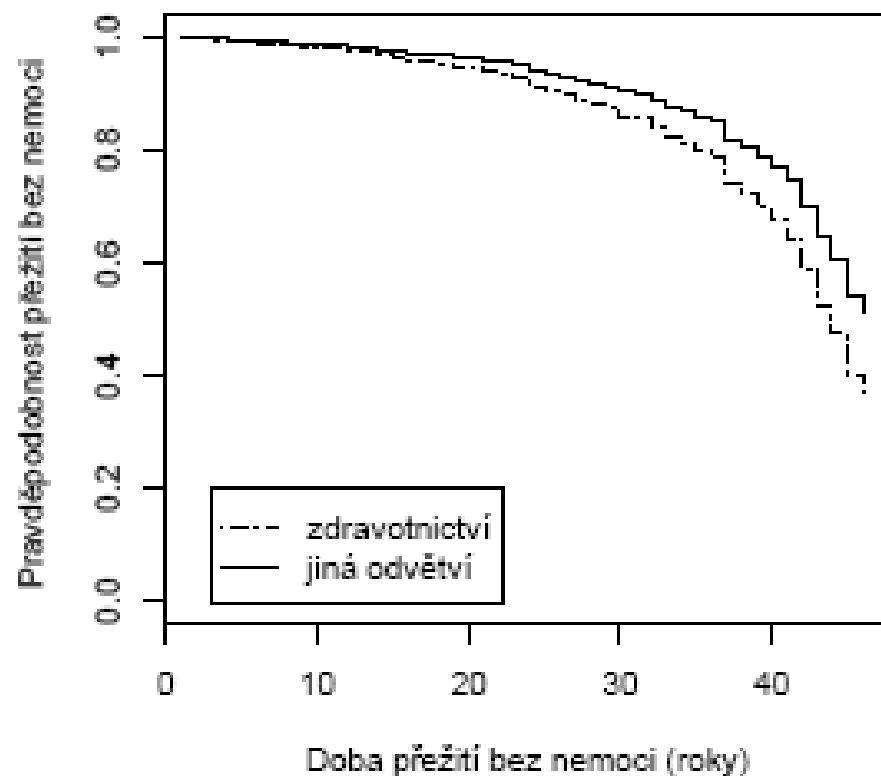


REGEX – analýza přežití (2)

Pravděpodobnost přežití bez nemoci pro muže kuřáky ve zdravotnictví a mimo něj



Pravděpodobnost přežití bez nemoci pro ženy kuřáčky ve zdravotnictví a mimo něj

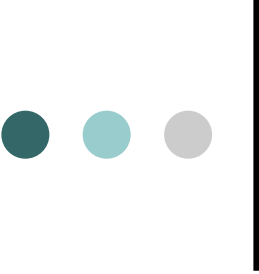




REGEX – Coxova regrese

Nezávislé prediktory	HR*	95% interval spolehlivosti		Sig.
		Dolní okraj	Horní okraj	
Věk	1,08	1,07	1,10	< 0,0001
Pohlaví	1,90	1,35	2,66	0,0002
Kouření	1,39	1,04	1,86	0,025
Expozice více než 2 agens	2,35	1,15	4,83	0,019
Zdravotnictví	1,49	1,05	2,10	0,024

*Hazard ratio



REGEX - závěry

- Karcinogenita cytostatik
- Účinnost sledování profesionální expozice a využití record linkage technologie
- Nutnost budovat systémy surveillance ve veřejném zdravotnictví!!!



Shrnutí

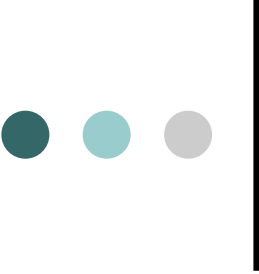
- Současné profesionální expozice cytostatikům:
 - Prokazatelné reprodukční a vývojové účinky.
 - Kumulace dat o karcinogenních účincích.



Richard R. Monson

Occupational Epidemiology

- Je logické, že epidemiologové hodnotí účinky na zdraví u pracujících v průmyslu. Avšak jak má toto hodnocení probíhat? Provádění studií případů a kontrol mezi pacienty nemocnic je logické, protože jde o místo kde se nemocní shromažďují. Stejně tak logické je provádění epidemiologických studií v průmyslové populaci, neboť zde se shromažďují lidé z expozic. Jak ale ukazuje studie „britských lékařů“, k vyhodnocení dlouhodobých účinků některých expozic je třeba 35 let nebo i více.
- **Z těchto důvodů se epidemiologové v pracovním prostředí tak intenzivně zajímají o záznamy. Jestliže lze zpětně vyhledat záznamy o průmyslové populaci za 30 nebo 50 let, může být snadno definována kohorta, založená v minulosti. Sledování kohorty pak nevyžaduje 35 let. Dnešní epidemiologové tedy musejí myslet na budoucnost. Současné záznamy se musí uchovat pro epidemiology zítřka. Tímto způsobem může být jakýkoliv nepříznivý účinek práce v průmyslu snadno detekován a poté předcházen.**



Nebezpečné prac. operace s rizikovými léky (NIOSH)

(1)

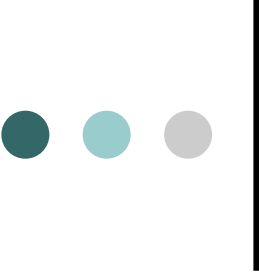
Manipulace s kontaminovanými ampulemi, lékovkami.
Příprava aplikačních forem z práškových nebo
lyofilizovaných léků či koncentrovaných roztoků léků
Vytlačování vzduchu ze stříkaček s lékem.
Příprava individuálně dávkovaných kapslí.

Farmaceutický personál

Aplikace léků im, iv, sc.

Ošetřující personál

Vznik aerosolu při iv aplikaci léku nebo aplikaci infuze.
Příprava, naplnění injekce u lůžka.
Manipulace s tělesnými tekutinami, exkrety
kontaminovaným prádlem, povlečením a dalšími
materiály.
Manipulace s jakýmkoliv odpadem, který je výsledkem
přípravy, manipulace a aplikace léků.



Nebezpečné prac. operace s rizikovými léky (NIOSH)

(2)

Příprava individuálních dávek nepotahovaných léků a tablet z větších balení. Farmaceutický personál

Výroba nepotažených tablet.

Ošetřující personál

Drcení tablet pro přípravu aplikačních roztoků.

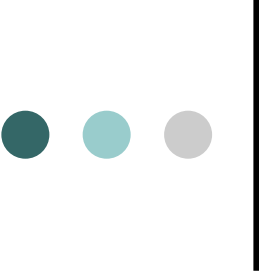
Kontakt s reziduem léků na povrchu ampulí, lékovech a dalších materiálech používaných k balení léků, kontak s pracovními povrchy, podlahami, konečnými produkty po použití léků (sáčky, stříkačky, jehly...)

Manipulace nepoužitými cytostatiky a s odpadem kontaminovaným/obsahujícím cytostatika.

Ošetřující personál

Dekontaminace a čištění kontaminovaných ploch.

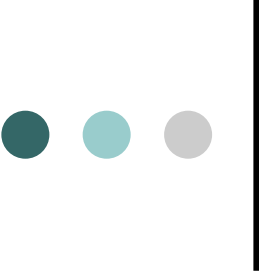
Úklidový personál



Nebezpečné prac. operace s rizikovými léky (NIOSH)

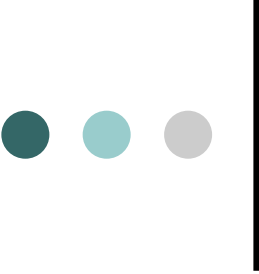
(3)

Provádění speciálních výkonů, např. intraperitoneální aplikace cytostatik na operačních sálech.	Lékaři a personál na operačních sálech.
Transport kontejnerů s chemickým, infekční a ostatním rizikovým odpadem.	Ošetřující personál Úklidový personál Zaměstnanci v odpadovém hospodářství.
Odkládání a likvidace osobních ochranných pomůcek po práci s rizikovými léky.	Farmaceutický personál Ošetřující personál Úklidový personál
Opravy a manipulace s digestořemi, kde se připravují cytostika.	Údržbáři event další personál.



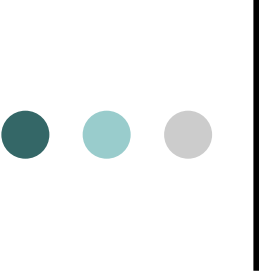
Doporučená bezpečná manipulace s léky (NIOSH) (1)

Příjem a skladování léků	<p>Používání OOP vhodných pro danou práci Správné označování léků.</p> <p>Transport a skladování ve vhodných kontejnerech.</p>
Příprava a aplikace léků	<p>Hodnocení způsobu přípravy léků a pravidel pro jejich aplikaci.</p> <p>Používání vhodných OOP, dvojích rukavicí.</p> <p>Omezení přístupu na pracoviště, kde se připravují léky.</p> <p>Vhodná technická opatření při přípravě léků.</p> <p>Mytí rukou mýdlem před navlečením rukavic a po jejich sejmutí.</p> <p>Sestavování iv. setu v ochranných digestořích s odtahem.</p> <p>Používání bezjehlových systémů a uzavřených systémů při přípravě a aplikaci léků.</p> <p>Nerazpojovat hadičky infuzních setů.</p> <p>Odstraňování použitého materiálu do vhodných kotejnerů.</p>



Doporučená bezpečná manipulace s léky (NIOSH) (2)

Digestoře s odtahem	<p>Provádět veškerou přípravu léků v hazardboxech. Nepoužívat náhradní technická opatření místo digestoří. Tam kde je nutné dodržet aseptické podmínky, volte digestoř pro aseptickou práci, která je současně vhodná pro práci s rizikovými léky. Nepoužívat digestoře s horizontálním laminárním proděním. Údržbu provádět přesně podle instrukcí výrobce.</p>
<p>Rutinní čištění, dekontaminace, úklid a odstraňování odpadu</p>	<p>Používání vhodných OOP Zavedení pravidelného rutinního čištění a úklidu prostor, ploch, a vybavení používaného pro přípravu a aplikaci cytostatik. Manipulace s prádlem pacientů a odpadem od pacientů jako s kontaminovaným nebezpečnými léky. Oddělený sběr odpadu podle příslušných předpisů.</p>



Doporučená bezpečná manipulace s léky (NIOSH) (3)

Kontrola úkapů, rozlitých léků	<p>Dodržujte písemně vypracované postupy pro likvidaci jednotlivých léků.</p> <p>Soupravy na odstraňování léků umístit tam, kde k rozlití může dojít.</p> <p>Minimalizovat inhalační expozici.</p> <p>Použitý materiál odložit do kontejneru na rizikový odpad.</p>
Lékařská surveillance	<p>Účastnit se programů lékařského dohledu, pokud neexistuje, navštěvovat svého lékaře.</p> <p>Lékařský dohled by měl zahrnovat:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Dotazník týkající se všeobecného zdra. Stavů a reprodukčního zdraví2) Úplný krevní obraz a kompletní analýza moči3) Lékařské vyšetření při nástupu do práce a v ročních intervalech.4) Dispenzarizace pracovníků, kteří měli nějaké problémy.
