

# UKREPI ZA OMEJEVANJE TVEGANJA PRI DELU S CITOSTATIKI

*Simon Pavšek*

## Povzetek

Citostatike s stališča zdravljenja opredeljujemo kot zdravila. Enako jih obravnava tudi naša zakonodaja. Vendar jih moramo s stališča varnosti in zdravja pri delu obravnavati kot nevarne snovi, ki jim je izpostavljeno osebje pri uporabi, saj je večina citostatikov kancerogenih, teratogenih, mutagenih.

Tveganje pred izpostavljenostjo citostatikom temelji predvsem na mutagenih, teratogenih in kancerogenih stranskih učinkih, poškodbah jeter, srca, ledvic ter kožnih sprememb pri predkliničnem preizkušanju zdravil na živalih in bolnikih, ki so bili zdravljeni s citostatiki v terapevtske namene.

Izpostavljenost citostatikom predstavlja tveganje za osebje. Vendar do sedaj, niti pri nas niti po svetu, še ni točnih podatkov, kje je meja tveganja (koncentracija, čas izpostavljenosti posameznim citostatikom). Znano je, da se lahko tveganje močno zmanjša s tehničnimi in organizacijskimi ukrepi.

Varno in zdravo delo lahko zagotovimo z:

- dosledno uporabo ustrezne opreme,
- dosledno uporabo osebne varovalne opreme,
- doslednim izvajanjem zdravstvenih pregledov,
- primernim teoretičnim in praktičnim usposabljanjem,
- predvsem pa z zavedanjem, da delamo z nevarnimi zdravili.

**Ključne besede:** *citostatik, varno delo, tveganje, ukrepi*

## Kaj je citostatik?

Ko obravnavamo citostatike s stališča zdravljenja, jih opredeljujemo kot zdravila. Enako jih obravnava tudi naša zakonodaja. Vendar pa jih moramo s stališča varnosti in zdravja pri delu obravnavati kot nevarne snovi, ki jim je izpostavljeno osebje pri uporabi, saj je večina kancerogenih, teratogenih, mutagenih.

Tveganje pred izpostavljenostjo citostatikom temelji predvsem na mutagenih, teratogenih in kancerogenih stranskih učinkih, poškodbah jeter, srca, ledvic ter kožnih sprememb pri predkliničnem preizkušanju zdravil na živalih in bolnikih, ki so bili zdravljeni s citostatiki v terapevtske namene.

V mnogih zdravstvenih ustanovah so s številnimi študijami poskušali posredno oceniti izpostavljenost farmacevtov in medicinskih sester nekaterim citostatikom. Študije so obsegale preiskave mutagenosti v urinu ali dokazovanje kromosomskih poškodb pri osebah, ki so pripravljale in aplicirale citostatike. Študije so temeljile na verjetnosti povezave kancerogenosti z mutagenostjo ali kromosomskimi okvarami. Rezultati teh študij so se med seboj zelo razlikovali. Tako je veljavnost teh študij kot indikator poklicnega tveganja vprašljiva.

Zato so nekateri raziskovalci v svojih študijah uporabili bolj neposredne metode za določanje meril, in sicer z ugotavljanjem prisotnosti citostatikov oz. njihovo koncentracijo v telesnih tekočinah osebja. Te študije so prikazale, da je prisotno tveganje za osebe, ki opravljajo delo z neprimernimi postopki

priprave, brez ali z neprimerno opremo oz. zaščitnimi sredstvi, saj se z nižjo stopnjo upoštevanja varnostnih meril povečuje koncentracija citostatikov v urinu oz. drugih telesnih tekočinah.

Dejstvo je torej, da izpostavljenost citostatikom predstavlja tveganja za osebe. Vendar do sedaj niti pri nas niti po svetu še ni točnih podatkov, kje je meja (koncentracija, čas izpostavljenosti posameznim citostatikom). Vemo pa, da lahko izpostavljenost močno zmanjšamo s tehničnimi in organizacijskimi ukrepi.

Ker "nevarna zdravila", kar citostatiki nedvomno so, ne spadajo pod Zakon o kemikalijah (Ur. list, št. 110/03 UPB1), se zato posledično tudi ne obravnavajo v njemu spodaj naštetih podrejenih predpisih, ki podrobno obravnavajo oz. postavljajo zahteve za ravnanje z nevarnimi kemikalijam:

- Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti rakotvornim in/ali mutagenim snovem (Ur. list RS, št. 101/05)
- Pravilnik o usposabljanju in preverjanju znanja delavcev, ki ravnajo z nevarnimi kemikalijami. (Ur. list RS, št. 22/01)
- Pravilnik o varovanju zdravja pri delu nosečih delavk, delavk, ki so pred kratkim rodile ter doječih delavk (Ur. list RS, št. 82/03)
- Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih pripravkov (Ur. list RS, št. 35/05).

### **Kaj to pomeni?**

- Ni zahtev po varnostnih listih,
- ni zahtev po navodilih za varno delo,
- ni določenih mejnih vrednosti,
- ni posebnih predpisov o usposabljanju,
- ni zahtev po označevanju s simboli ali opozorili.

Kljub temu, da naša zakonodaja citostatike ter ostala nevarna zdravila ne definira kot nevarno snov, jih moramo kot take obravnavati sami. Torej citostatiki so nevarne snovi. Za varno delo z njimi je treba uporabiti zgoraj naštete predpise, čeprav niso obvezujoči. Uporabimo jih lahko v internih predpisih, navodilih ali standardih.

## **Kaj moramo spoznati pred rokovanjem s citostatiki?**

### **Katera zdravila so "nevarna"?**

Po definiciji Ameriške nacionalne ustanove za varnost in zdravje pri delu ( NIOSH - National Institut for Occupational Safety and Health) med nevarna zdravila spadajo tista, ki imajo eno ali več naslednjih lastnosti:

1. kancerogenost,
2. teratogenost,
3. strupen vpliv na razmnoževanje,
4. strupen vpliv na organe v nizkih koncentracijah,
5. genotoksičnost,
6. nova zdravila, ki imajo podobno strukturo kot zdravila, ki so že uvrščena med nevarna zdravila.

Na seznamu nevarnih zdravil, ki ga ta ustanova redno obnavlja, se povečini pojavijo tudi vsi citostatiki. Katero zdravilo je kancerogeno, je možno preveriti na seznamu kancerogenih snovi Mednarodne organizacije za raziskovanje raka (IARC - International Agency for Research on Cancer).

V spodnji tabeli so naštetna nevarna zdravila:

ZDRAVILO	KLASIFIKACIJA CITOSTATIKA PO IARC	ZDRAVILO	KLASIFIKACIJA CITOSTATIKA PO IARC
Aldesleukin		Interferon alfa-2a	
Alemtuzumab		Interferon alfa-2b	
Alitretinoin		Interferon alfa-n1	
Altretamine		Interferon alfa-n3	
Amsacrine		Irinotecan HCl	
Anastrozole		Leflunomide	
Arsenic trioxide		Letrozole	
Asparaginase		Leuprolide acetate	
Azacitidine		Lomustine	
Azathioprine	1	Mechlorethamine	
Bacillus Calmette-Guerin		Megestrol	
Bexarotene		Melphalan	1
Bicalutamide		Menotropins	
Bleomycin	2B	Mercaptopurine	3
Busulfan		Methotrexate	3
Capecitabine		Methyltestosterone	
Carboplatin		Mifepristone	
Carmustine		Mitomycin	2B
Cetrorelix acetate		Mitotane	
Chlorambucil	1	Mitoxantrone HCl	2B
Chloramphenicol	2A	Mycophenolate mofetil	
Choriogonadotropin alfa		Nafarelin	
Cidofovir		Nilutamide	
Cisplatin	2A	Oxaliplatin	
Cladribine		Oxytocin	
Colchicine		Paclitaxel	
Cyclophosphamide	1	Pegaspargase	
Cytarabine		Pentamidine isethionate	
Cyclosporin		Pentostatin	
Dacarbazine	2B	Perphosphamide	
Dactinomycin	3	Pipobroman	
Daunorubicin HCl	2B	Piritrexim isethionate	
Denileukin		Plicamycin	
Dienestrol		Podofilox	
Diethylstilbestrol		Podophyllum resin	
Dinoprostone		Prednimustine	

Docetaxel		Procarbazine	2A
Doxorubicin	2A	Progesterone	3
Dutasteride		Progestins	
Epirubicin		Raloxifene	
Ergonovine/ methylegonovine		Raltitrexed	
Estradiol	3	Ribavirin	
Estramustine phosphate sodium		Streptozocin	
Estrogen-progestin combinations		Tacrolimus	
Estrogens, conjugated		Tamoxifen	1
Estrogens, esterified		Temozolomide	
Estrone		Teniposide	
Estropipate		Testolactone	
Etoposide	2A	Testosterone	
Exemestane		Thalidomide	
Finasteride		Thioguanine	
Floxuridine		Thiotepa	
Fludarabine		Topotecan	
Fluorouracil	3	Toremifene citrate	3
Fluoxymesterone		Tositumomab	
Flutamide		Tretinoin	
Fulvestrant		Trifluridine	
Ganciclovir		Trimetrexate glucuronate	
Ganirelix acetate		Triptorelin	
Gemcitabine		Uracil mustard	
Gemtuzumab ozogamicin		Valganciclovir	
Gonadotropin, chorionic		Valrubicin	
Goserelin		Vidarabine	
Hydroxyurea	3	Vinblastine sulfate	3
Ibritumomab tiuxetan	Vincristine sulfate	3	
Idarubicin		Vindesine	3
Ifosfamide	3	Vinorelbine tartrate	
Imatinib mesylate		Zidovudine	

IARC - International Agency for Research on Cancer - Mednarodna agencija za raziskovanje raka

Skupina 1: snov (pripravek) je rakotvorna za človeka;

Skupina 2A: snov (pripravek) je verjetno rakotvorna za človeka;

Skupina 2B: snov (pripravek) je morda (verjetnost je manjša kot pri 2A) rakotvorna za človeka;

Skupina 3: snov (pripravek) ni razvrstljiva kot rakotvorna za človeka.

N: Snov ni na seznam IARC

### Kako citostatik prehaja v delovno okolje?

Citostatiki prehajajo v neposredno delovno okolje zaradi:

- uporabe neprimerne opreme in prostorov oziroma opreme, ki ne zagotavlja optimalnih pogojev dela,
- nezgod oziroma poškodb embalaže,
- pršenja pri pripravi, ko se pogosto kontaminira zunanost ampul ali fiol,
- poškodb aplikacijskega sistema.

Pri tem se kontaminira zrak, delovne površine, tla, kljuke vrat ter ostala oprema. Tveganju kontaminacije niso izpostavljeni le farmacevti, zdravniki in medicinske sestre, temveč tudi pomožna osebje - strežnice, delavci v pralnici...

### Kakšne so možne poti vnosa nevarnih zdravil v telo?

Možne poti vnosa citostatikov v telo so:

- **skozi pljuča:** med pripravo in apliciranjem lahko pride do inhalacije nevarnih zdravil v obliki prašnih delcev in aerosola,
- **skozi prebavni trakt:** do zaužitja lahko pride, če so bile roke ali hrana onesnaženi z zdravili,
- **preko kože in sluznic:** do absorpcije lahko pride zaradi onesnaženja ob razlitju ali razsutju ter tudi pri kontaktu z onesnaženo površino,
- **preko injekcijske igle ob vbodu zaradi nezgode.**

### Kakšna je ustrezna komora za pripravo kontaminacije?

Nevarna zdravila se lahko pripravljajo le v biološko varni komori z vertikalnim zračnim pretokom **razreda II tipa B2 ali B3**. Ta vrsta komor zagotavlja maksimalno zaščito materiala pred biološkim onesnaženjem, preprečuje tudi izstop onesnaženega zraka v delovni prostor. Ves sistem filtracije je izveden s HEPA filtri. Priprava izven komor se lahko izvaja le izjemoma.

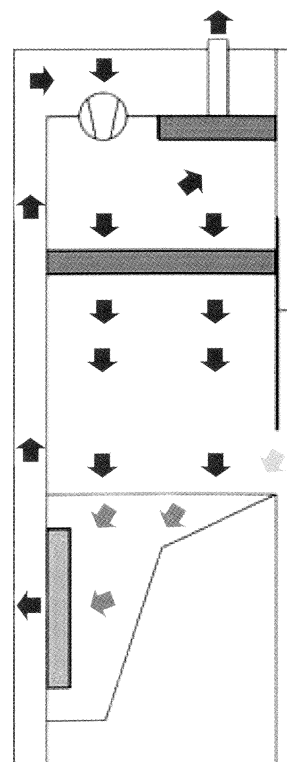
Rok za validacijo komor, v katerih se redno pripravljajo nevarna zdravila, je 6 mesecev. Rok za validacijo komor, v katerih se občasno pripravljajo nevarna zdravila, je 12 mesecev. Ob validaciji se izvajajo redni servisi ter menjave vseh filtrov.

## Princip delovanja

Komora ima pod delovno površino vgrajene absolutne V filtre, ki so enake kvalitete kot absolutni delovni in izhodni filter.

Kontaminiran zrak gre najprej skozi V filter in potem skozi delovni ali izhodni filter. Ker kontaminiran zrak prehaja skozi dva absolutna filtra pred ponovno vrnitvijo v okolje ali v delovni prostor, je ta tip komore najvarnejši za delo s strupenimi snovmi.

Zrak prihaja v zračni tok komore skozi prednje pomično steklo in tako tvori zračno zaveso, ki preprečuje izhod kontaminiranega zraka v okolje. Ventilator potiska delovni in zunanji zrak skozi absolutne V filtre. 30 % tega zraka nato potiska v okolico skozi absolutni izhodni filter, 70 % pa ga prehaja skozi absolutni delovni filter v delovni prostor, kjer se vertikalno giblje proti perforirani delovni površini.



## Katero osebno varovalno opremo moramo uporabljati?

	Priprava	Aplikacija	Čiščenje/nezgodno razlitje
Zaščitna halja (obleka)	DA	NE	DA
Zaščitni plašč za enkratno uporabo in zaščitna kapa	DA	NE	DA
Zaščitni narokavniki	DA (oziroma oprijete manšete rokava)	NE	DA
Zaščitne rokavice (menjamo jih vsake pol ure/ob onesnaženju) segati morajo do polovice nadlahti	Testirane in certificirane rokavice III kategorije	Netalkane rokavice	Testirane in certificirane rokavice III kategorije
Respirator	Najmanj oznaka P2	NE	DA oznaka P3
Zaščitna očala in obrazni ščit	NE	NE	DA
Zaščitna obutev - poliuretan	NE	NE	DA
Zaščitno prekrivalo za obutev	NE	NE	DA

P2 - filter omogoča zaščito pred lahkim prahom, razpršilom na vodni osnovi in druge razpršilne snovi pri koncentraciji delcev, ki presega mejno vrednost izpostavljenosti za 10-krat).

P3 - filter omogoča zaščito pred lahkim prahom, razpršilom na vodni osnovi in druge razpršilne snovi pri koncentraciji delcev, ki presega mejno vrednost izpostavljenosti za 50-krat

### Kako ukrepati v primeru onesnaženja po telesu?

Splošna pravila za ukrepanje: Glede na to, da se nekatera nevarna zdravila, predvsem citostatiki, izredno hitro absorbirajo skozi kožo, je pomembno hitro ukrepanje. Če je koža onesnažena, je treba prizadeta področja hitro sprati z velikimi količinami tekoče mrzle vode. Mokra oz. onesnažena oblačila je treba takoj odstraniti. Če je curek zašel v oči, jih je treba takoj temeljito izpirati z vodo ali izotonično raztopino najmanj 10 minut, nato je treba prizadetega takoj odpeljati k okulistu. Če je onesnaženo večje področje telesa, je treba osebo napotiti na pregled k zdravniku medicine dela.

## Zdravstveno varstvo

Preventivni zdravstveni pregledi medicine dela se morajo opravljati pred nastopom na delo ter nato obdobje. Roki za obdobje preglede so:

- najmanj na 1 leto za osebe, ki pripravljajo citostatike več kot polovico delovnega časa,
- za preostale na 2-3 leti.

Osebj, ki pripravlja citostatike, je namenjeno tudi posebno varstvo, saj delajo s snovmi:

- ki lahko povzročijo okvare na plodu,
- ki lahko povzročijo raka,
- ki lahko povzročijo dedne genetske okvare.

Vsako osebo, ki pripravlja citostatike, mora delodajalec takoj premestiti na drugo delovno mesto v primeru, da je noseča, doji (oz. je pravkar rodila), kakor tudi v primeru, ko pisno obvesti delodajalca, da načrtuje rojstvo.

Pravilnik o varovanju zdravja pri delu nosečih delavk, delavk, ki so pred kratkim rodile, ter doječih delavk podaja naslednje definicije:

- noseča delavka je vsaka noseča delavka, ki o svojem stanju z zdravniškim potrdilom obvesti delodajalca. Nosečnost se šteje od časa seznanitve delodajalca z nosečnostjo do poroda;

- delavka, ki je pred kratkim rodila, je tista delavka, ki je rodila pred manj kot 12 meseci in ki o svojem stanju z zdravniškim potrdilom obvesti delodajalca,
- doječa delavka je tista delavka, ki doji otroka in ki o svojem stanju z zdravniškim potrdilom obvesti delodajalca.

## Zaključek

Varno in zdravo delo si lahko zagotovimo:

- z dosledno uporabo ustrezne opreme,
- z dosledno uporabo osebne varovalne opreme,
- z doslednim izvajanjem zdravstvenih pregledov,
- s primernim teoretičnim in praktičnim usposabljanjem,
- predvsem pa se moramo zavedati, da imamo opravka z nevarnimi zdravili.

## Literatura

1. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J Hosp Pharm. 1990; 47: 1033-1049.
2. Brošura - Merkblatt M 620 "Sichere Handhabung von Zytostatica". April 2000
3. IARC Monographs on the Evolution of Carcinogenic Risks to Humans. Complete list of Agents, mixtures and Exposures Evaluated and their classification. July 2004
4. NIOSH - Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. July 2004
5. OSHA work - practice guidelines for personal deling with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Am J Hosp Pharm. 1986; 43: 1193-1204.
6. Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih snovi (Ur. list RS, št. 35/05).
7. Pravilnik o usposabljanju in preverjanju znanja delavcev, ki ravnajo z nevarnimi kemikalijami. (Ur. list RS, št. 22/01).
8. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti rakotvornim in/ali mutagenim snovem (Ur. list RS, št. 101/05).
9. Pravilnik o varovanju zdravja pri delu nosečih delavk, delavk, ki so pred kratkim rodile, ter doječih delavk (Uradni list RS, št. 82/03).
10. QuapoS 2000 - Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service. Januar 1999.
11. SIST EN 420:2003 - Varovalne rokavice - splošne zahteve in preskusne metode
12. Standard zdravstvene nege Onkološkega inštituta Ljubljana - varno rokovanje s citostatiki; Služba za zdravstveno nego.
13. Zakon o varnosti in zdravju pri delu (Uradni list RS, št. 56/99).
14. Zakon o kemikalijah - prečiščeno besedilo (Uradni list RS, št. 110/03)