



PRZYGOTOWANIE I STOSOWANIE LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH

DOBÓR TERAPII

PRZYGOTOWANIE LEKU

TRANSPORT LEKU

DOSTĘP NACZYNIOWY

PODANIE LEKU

TERAPIA LEKAMI CYTOTOKSYCZNYMI

Wspólnie ustalamy zakres bezpieczeństwa

Leki cytotoksyczne wprowadzono do leczenia chorób nowotworowych w latach czterdziestych minionego wieku.

Szacuje się, że dzisiaj lekami cytotoksycznymi leczonych jest prawie 12 milionów pacjentów rocznie.

Leki cytotoksyczne generalnie stanowią szeroką i niejednorodną grupę leków do systemowego antyneoplastycznego leczenia, o różnych strukturach, pochodzeniu, działaniu i skutkach na poziomie komórkowym.

Leki cytotoksyczne kategoryzuje się według ich specyficznego potencjału toksyczności lub według mechanizmu działania.

Z uwagi na mechanizm działania na poziomie komórkowym i skład chemiczny, leki cytotoksyczne dzieli się na następujące grupy: związki alkilujące, antymetabolity, antybiotyki przeciwnowotworowe, inhibitory mitotyczne, inhibitory topoizomerazy oraz grupę pozostałych cytostatyków.

CDC (Center of Disease Control) i NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) zdefiniowały ponad 115 leków cytotoksycznych używanych w codziennej pracy, które sklasyfikowano jako leki zawierające substancje niebezpieczne, względnie mające co najmniej jedną z 6 cech potwierdzonych krótkotrwałymi badaniami "in vitro" w testach na zwierzętach i/lub populacji leczonych chorych.

Są nimi: kancerogenność, teratogenność i embriotoksyczność, toksyczność reprodukcyjna, wpływy toksyczne na poszczególne organy, genotoksyczność, względnie mutagenność i/lub klastogenność (abberacja lub pęknięcie chromosomów).

Pozostałymi grupami leków wykazującymi takie właściwości są również niektóre leki immunosupresyjne, wybrane leki przeciwwirusowe i przeciwretrowirusowe oraz żywe szczepionki.

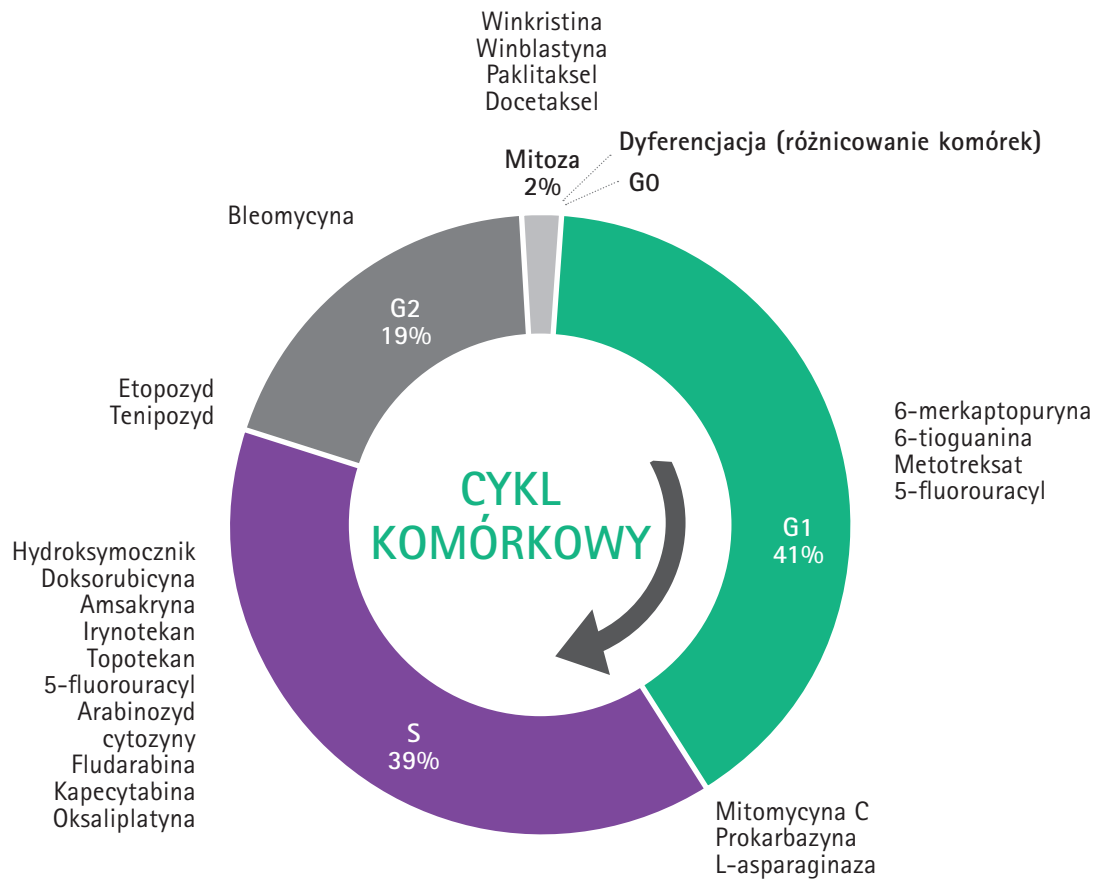
Ze względu na swoją częściową selektywność, cytostatyki przedstawiają ryzyko powstania nieodwracalnych uszkodzeń zdrowych komórek i organizmu, ich zastosowanie przy leczeniu chorób nowotworowych jest jednak nieuniknione z uwagi na udokumentowane efekty terapeutyczne, które przeważają nad ich szkodliwością.

Jednocześnie, istnieje duże ryzyko szkodliwego wpływu na pracowników służby zdrowia, którzy na co dzień są narażeni na leki cytotoksyczne w trakcie przygotowywania i stosowania takich leków i należy brać je pod uwagę oraz podejmować środki ostrożności, którymi ryzyko to można znacznie zredukować.

Definiowanie ryzyka i jego kategoryzowanie w celu rozpoznania i zastosowania środków ostrożności zalecanych przez agencje zajmujące się ryzykiem pracy, powinno być częścią codziennej praktyki.

W kolejnych rozdziałach będziemy mówić o szkodliwym działaniu leków cytotoksycznych, ważności oceny ryzyka i standardowych środkach ostrożności i ochrony osobistej według zaleceń Narodowego Instytutu Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH) oraz promować inicjatywę „European Policy Recommendations” opracowaną w celu ochrony pracowników służby zdrowia w UE.

CYKL KOMÓRKOWY I PRZYKŁADY DZIAŁANIA NIEKTÓRYCH RODZAJÓW LEKÓW CYTOTOKSYCZNYCH



Rysunek 1: Schematyczne przedstawienie cyklu komórkowego i przykłady działania niektórych leków antyneoplastycznych

Dla zrozumienia mechanizmu toksyczności cytostatyków konieczne jest poznanie cyklu komórkowego. Życie komórki dzieli się na kilka faz. Cytostatyki nie są tak samo skuteczne w poszczególnych fazach cyklu komórkowego.

Na rysunku 1. przedstawiono schematycznie cykl komórkowy i zaznaczono przykłady specyficznego działania niektórych rodzajów leków. W odróżnieniu od leków, które są zależne od określonej fazy cyklu komórkowego (przykładowo te, które zakłócają syntezę DNA mają najsilniejsze działanie w fazie S), niektóre inne leki, przede wszystkim leki alkilujące i antibiotyki cytostyczne, mają niespecyficzne działanie w stosunku do cyklu komórkowego.

- G₀ - interfaza
- G₁ - synteza enzymów potrzebnych do syntezy DNA. Komórka żyje normalnie. Produkcja białek następuje w większości w tej fazie. DNA zwija się i nie może się replikować.
- S - synteza DNA. W fazie S DNA replikuje się.
- G₂ - synteza DNA i składników komórkowych potrzebnych do mitozy
- M - mitoza - podział komórki

LEKI CYTOTOKSYCZNE

Podstawowy podział cytostatyków według anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) klasyfikacji leków

L Lekki do leczenia chorób nowotworowych			
L01 ANTYNEOPLASTONY			
L01A Lekki alkilujące			
L01AA	Analogi iperytu azotowego	Związki alkilujące mają zdolność tworzenia wiązań kowalencyjnych z DNA. Terminalny atom węgla aktywnych części alkilujących tych połączeń wiąże się z bogatym w elektrony regionem różnych molekułów. Cytotoksyczne działanie związków alkilujących przypisuje się głównie ich interakcji z DNA, skutkującej zahamowaniem lub niedokładnym replikowaniem DNA, co w ostateczności powoduje mutację lub śmierć komórkową.	Cyclophosphamide
L01AB	Alkilowane sulfoniany		Cisplatyna
L01AC	Iminy etylenowe		Busulphan
L01AD	Pochodne nitrozomocznika		N-Nitrosourea
L01AG	Epoksydy		Chlorambucyl
L01AX	Inne lekki alkilujące		Karboplatyna
L01B Antymetabolity			
L01BA	Analogi kwasu foliowego	Są antymetabolitami leków cytotoksycznych, które swoje działanie osiągają dzięki strukturalnemu lub fizjologicznemu podobieństwu do produktów pośrednich procesów komórkowych uczestniczących w syntezie kwasów nukleinowych. Są fałszywym substratem dla reakcji biochemicznych. Dochodzi wówczas do zahamowania enzymów biorących udział w syntezie kwasów nukleinowych lub do niedokładnego kodowania po ich włączeniu do kwasów nukleinowych. Oba mechanizmy skutkują zahamowaniem syntezy DNA i śmiercią komórkową.	Methotrexate
L01BB	Analogi puryn		Thioguanine
L01BC	Analogi pirymidyn		5-Fluorouracyl
L01C Alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego			
L01CA	Alkaloidy Vinca i ich analogi	Alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego to grupa leków, które swoje działanie osiągają poprzez wiązanie się z tubuliną – białkiem, które jest podstawowym składnikiem mikrotubul komórkowych tworzących wrzeciono podziałowe. W następstwie wiązania z tubuliną dochodzi do rozpuszczenia mikrotubul i wrzeciona podziałowego oraz śmierci komórki w metafazie.	Paclitaxel
L01CB	Pochodne podofilotoksyny		Vincristine
L01CC	Pochodne kolchicyny		
L01CD	Taksany		
L01CX	Inne alkaloidy roślinne i związki pochodzenia naturalnego		
L01D Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne			
L01DA	Aktynomycyny	Rozwój antybiotyków doprowadził do odkrycia wielu substancji o działaniu hamującym wzrost komórek, które okazały się klinicznie użyteczne w leczeniu raka. Wiele z tych antybiotyków wiąże DNA przez interkalację specyficznych baz i zapobiega syntezie RNA, DNA lub obu; rozplata łańcuch DNA i zakłóca podział komórek. Wszystkie antybiotyki wykorzystywane w leczeniu raka są produktem różnych szczepów mikroorganizmów Streptomyces.	Bleommycin
L01DB	Antracykliny i związki pochodne		Daunorubicyna
L01DC	Inne antybiotyki cytotoksyczne		Doxorubicin Epirubicyna Mitoksantron
L01X Pozostałe lekki cytotoksyczne			
L01XA	Związki platyny	Wiele z cytostatyków nie można zakwalifikować do żadnej z powyższych grup, stąd przedstawia się je odrębnie.	Cisplatyna
L01XB	Metylohydrazyny		Prokarbazyna
L01XC	Przeciwciała monoklonalne		Trastuzumab
L01XD	Lekki stosowane w terapii fotodynamicznej i/lub radioterapii		Kwas aminolewulinowy
L01XE	Inhibitory kinazy proteinowej		Imatynib
L01XX	Inne		Irynotekan
L01XY	Połączenia leków cytotoksycznych		

DEFINICJA I KATEGORIE RYZYKA

Po pierwszych zastosowaniach klinicznych cytostatyków, niemal 40 lat temu, przeprowadzono liczne badania w celu ustalenia i zebrania jak największej liczby dowodów związanych z ich szkodliwym działaniem. W dzisiejszych czasach ryzyko narażenia na cytostatyki jest dobrze rozpoznane i sklasyfikowane. Narażenie może być niebezpieczne również przy bardzo małych stężeniach cytostatyków, względnie ilościach substancji aktywnych.

Ryzyko dla zdrowia pracowników służby zdrowia jest najczęściej definiowane przez następujące czynniki:

- narażenie pracowników służby zdrowia na cytostatyki bez żadnych środków ostrożności i/lub ochrony
- toksyczność i ryzyko dla zdrowia spowodowane są specyficznym sposobem działania cytostatyku.

Działanie cytostatyków na komórki rakowe jest tylko częściowo selektywne, a wpływ na zdrowe (nierakowe) komórki może skutkować pojawieniem się ostrych objawów (np. biegunki, mdłości, wymiotów, łysienia, bólu głowy, suchości w ustach, kaszlu itp.), jak również opóźnionych niekorzystnych skutków po długotrwałym narażeniu (np. uszkodzeniem DNA, uszkodzeniem organów lub układów organicznych).

Najbardziej niebezpieczne cechy cytostatyków mogą doprowadzić do negatywnych następstw u pracowników służby zdrowia, takich jak:

- ostrej białaczki
- szkodliwego wpływu na szpik kostny
- wady rozwojowej płodu
- samoistnego poronienia
- negatywnego wpływu na układ rozrodczy (u obu płci).

OKREŚLANIE KATEGORII RYZYKA U PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Negatywne działanie narażenia na te leki może uwidocznić się w bardzo krótkim czasie, a wiele z tych leków związanych jest z wysokim ryzykiem rakotwórczości.

Dowiedziano, że wiele z niebezpiecznych leków jest rakotwórcza, teratogenna, mutagenna, genotoksyczna i toksyczna dla układu rozrodczego i organów.

Z tej przyczyny pracownicy służby zdrowia mierzą się z różnym potencjalnym ryzykiem narażenia się w trakcie swoich czynności zawodowych obejmujących przygotowanie, transport, zastosowanie i usuwanie odpadów cytostatycznych.

Szerokie środki ostrożności i szczegółowo opracowane procedury

w czasie stosowania i obchodzenia się z cytostatykami należy stosować we wszystkich sytuacjach, w których wykorzystuje się cytostatyki, przy których znane są co najmniej dwie (2) cechy leków niebezpiecznych dla zdrowia człowieka.

Tabela 1: Ryzyka powiązane z toksycznością leków cytotoksycznych²

Kategorie ryzyka	Definicja
Kancerogenność	Zdolność, tendencja do powodowania zmian nowotworowych (wpływ na metabolizm komórkowy lub uszkodzenie DNA)
Teratogenność	Zdolność powodowania wad rozwojowych zarodka lub płodu
Mutagenność	Zdolność zwiększania spontanicznych mutacji, powodujących zmiany w DNA
Toksyczność reprodukcyjna	Zdolność do wywierania wpływu na męski i żeński system rozrodczy (bezpłodność)
Genotoksyczność	Zdolność do uszkodzania lub mutacji DNA (substancje genotoksyczne niekoniecznie są rakotwórcze)
Toksyczność na organy	Układy organiczne mogą ulec toksycznemu narażeniu (np. hepatotoksyczność lub uszkodzenie wątroby)

² Connor T.H., Lawson C.C., Polovich, M. and McDiarmid M.A. (2012) - Current Intelligence Bulletin XX; reproductive Risks Associated with Hazardous Drug Exposures in Healthcare Workers and Recommendations for Reducing Exposures - DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - <https://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-279/CIBXX-reporRisk-279.pdf> (Accessed: 03.04.2018) Dhilon H. (2012) - Developing Standard Procedures for Safe Handling of Cytotoxic Drugs - <http://www.asia4safehandling.org/pdf/2012/apopc/workshops/ws-dillon.pdf> (Accessed: 03.04.2018)

KLASYFIKACJA RYZYKA

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) klasyfikuje wszystkie czynniki (chemiczne, fizyczne, biologiczne, jak również leki, w przypadku których podejrzewa się, że mają potencjał mutageny i kancerogeny) i dzieli je zgodnie z poziomem dowodów na kancerogenność na grupy 1, 2a, 2b, 3 i 4. (tabela 2.).

Tabela 2: Grupy ryzyka według poziomu kancerogenności leków

Kategoryzacja leków według IARC³

Grupa 1: „rakotwórcze dla człowieka”, np. busulfan, chlorambucyl i cyklofosfamid

Grupa 2a: „prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka”, np. cisplatylna, etoposide, N-ethyl-i Nmethyl-N-nitrosurea

Grupa 2b: „możliwie rakotwórcze dla człowieka”, np. bleomycyna i mitomycyna C

Grupa 3 udokumentowano jako „rakotwórcze, lecz w stopniu ograniczonym do zwierząt”

Grupa 4 stanowią ją substancje rakotwórcze dla zwierząt i człowieka, z nielicznymi dowodami

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zdefiniowała wytyczne dotyczące negatywnego działania różnych niebezpiecznych leków u kobiet w ciąży, gdzie ryzyko zostało skategoryzowane jako A, B, C, D i X (tabela 3.)

Tabela 3: Kategorie ryzyka dla leków cytotoksycznych

Kategoryzacja leków według FDA⁴

Kategoria A: Badania z grupą kontrolną nie wykazały ryzyka dla płodu.

Kategoria B: Badania dotyczące reprodukcji nie wykazały ryzyka dla płodu, brak jest jednak badań z grupą kontrolną u kobiet w ciąży lub w badaniach dotyczących reprodukcji wykazano ryzyko, którego nie potwierdzono w badaniach z grupą kontrolną.

Kategoria C: Badania na zwierzętach wykazały występowanie działań niepożądanych u płodu (embriobójcze, teratogenne lub inne), lecz brak jest badań z grupą kontrolną kobiet w ciąży lub brak jest obu grup badań. Lek należy stosować wyłącznie jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kategoria D: Istnieją informacje o ryzyku dla płodu, ale korzyści z zastosowania u kobiet w ciąży mogą być mimo ryzyka akceptowalne.

Kategoria X: Badania przeprowadzone na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości płodu lub występują informacje dotyczące ryzyka dla płodu z uwagi na doświadczenia lub jedno i drugie. Ryzyko stosowania u kobiet w ciąży przewyższa potencjalną korzyść. Lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub kobiet planujących zajść w ciążę.

³ IARC; <http://monographs.iarc.fr/> (Accessed: 03.04.2018)

⁴ CHEMM, FDA Pregnancy Categories – US Department Health & Human Services – <https://chemm.nlm.nih.gov/pregnancycategories.htm> (Accessed: 03.04.2018) Food and Drug Administration, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; Federal Register / Vol. 73, No. 104 / Thursday, May 29, 2008 / Proposed Rules – <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2008-05-29/pdf/E8-11806.pdf> (Accessed: 03.04.2018)

NARAŻENIE NA RYZYKO

Oczekuje się, że populacja ludzi na świecie będzie rosła w szybkim tempie, jak również zwiększać będzie się częstość występowania złośliwych chorób, a wraz z tym również potrzeba odpowiednich procedur leczniczych.

W następstwie tego wzrośnie również zapotrzebowanie na cytostatyki, co zwiększa ryzyko narażenia na nie pracowników służby zdrowia przy ich pracy.

CDC raportuje, że w USA codziennie na działanie ANPD narażonych jest 8 milionów zdrowych pracowników.

Źródło: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/default.html>
Szacuje się, że w Europie na ekspozycję na szkodliwe działanie ANPD narażonych jest rocznie 12,7 milionów zdrowych pracowników, z czego 7,3 milionów to pielęgniarki i technicy.

Źródło: https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12154-Europe-s-Beating-Cancer-Plan/F506214?p_id=6335574

Wśród nich, najczęściej narażeni są technicy farmaceutyczni i farmaceuci oraz pielęgniarki, ale na ryzyko narażenia są również wszyscy inni zdrowi pracownicy mający w miejscu pracy kontakt z cytostatykami, pacjentem lub jego otoczeniem.

Przyczyny narażenia na ryzyko ogólnie mogą być związane ze:

- strukturą organizacyjną, środowiskiem pracy
- świadomością dotyczącą BHP
- wiedzą i edukacją
- dostępnością i zakresem użycia środków ochrony osobistej
- produktami medycznymi do bezpiecznego przygotowania i zastosowania ANPD.

- W celu uniknięcia negatywnego działania kancerogennych i mutagennych substancji na zdrowie człowieka, przede wszystkim należy stwierdzić ich obecność w miejscu pracy i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

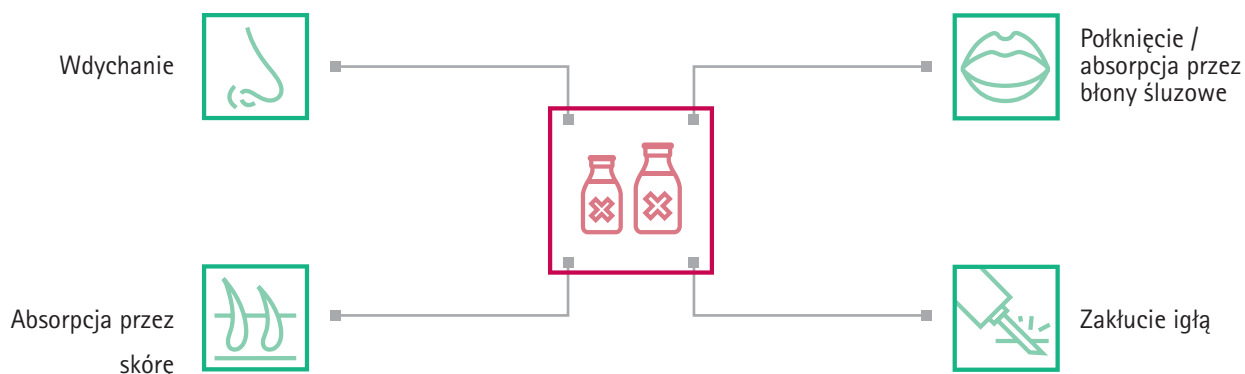
- Do narażenia może dojść w czasie przygotowania i stosowania cytostatyków, dystrybucji, transportu i usuwania odpadów, jak również w przypadkach kontaktu z wydzielinami pacjentów bez odpowiedniego zabezpieczenia oraz kontaktu z kocami, butelkami na mocz, workami cewnikowymi, chustami, pojemnikami do zbierania wymiocin itp.

Zbieranie rozlanych cytostatyków w niebezpieczny sposób również stanowi potencjalne ryzyko źródła narażenia się na ich szkodliwe działanie.

Drogi wnikania szkodliwych czynników (rysunek 2.):

- Wdychanie: ekspozycja na aerozol cytostatyku (najczęściej związana z przygotowywaniem cytostatyku)
- Absorpcja przez skórę: bezpośredni kontakt skóry z cytostatykiem (najczęściej związana z przygotowaniem i/lub stosowaniem leku, zbieraniem płynów ustrojowych pacjenta lub produktów / powierzchniami zanieczyszczonymi niepożądanym wpływem cytostatyków)
- Połknięcie / absorpcja przez błony śluzowe: w przypadku spożycia żywności i napojów w otoczeniu, gdzie lek jest przygotowywany
- Zakłucie: zanieczyszczone igły mogą powodować narażenie na szkodliwe czynniki.

Rysunek 2. Drogi wnikania szkodliwych czynników



ZALECENIA

Standardy ISOPP, jak również Dyrektywa 2004/37/EC zalecają podejmowanie środków w hierarchicznej kolejności prewencji

W ostatnich latach, promowanie BHP wskazuje na pozytywne trendy na poziomie Unii Europejskiej, nadal jednak nie ma zharmonizowanego podejścia do prewencji ryzyka narażenia na leki zawierające substancje niebezpieczne.

Parlament Europejski w listopadzie 2015 roku przedstawił strategię promowania BHP, podkreślając szczególnie działalność merytoryczną, w formie 11 zaleceń, w celu ich legislacji na europejskim i krajowym poziomie.

Dyrektywa UE z 2004 r. (Directive 2004/37/EC - cancerogens or mutagens at work), zwana dalej Dyrektywą mówi o tym, co pracodawca musi zapewnić w odniesieniu do zabezpieczenia pracownika przed ryzykiem narażenia na substancje rakotwórcze i mutagenne. Dyrektywa nie dotyczy pracowników narażonych na źródło promieniowania jonizującego.

Na podstawie Dyrektywy, istniejących przepisów, wytycznych, standardów i zaleceń, Międzynarodowe Towarzystwo Praktyków Farmacji Onkologicznej, (ISOPP- International Society of Oncology pharmacy Practitioners), w 2007 r. opracowało międzynarodowe zalecenia pod tytułem „Standardy ISOPP praktyki bezpiecznego obchodzenia się z cytostatykami”, dotyczące wszystkich możliwych czynności związanych z bezpiecznym obchodzeniem się z nimi.

Podczas gdy Hiszpania i Belgia przyjęły zalecenia ISOPP, Niemcy i Holandia stosują wytyczne krajowe, większość państw członkowskich UE nie spełnia ustalonych standardów zmniejszenia ryzyka narażenia lub w ogóle ich nie ma.

Badania pokazują, że w ostatnich około 20 latach nastąpiła poprawa w rozumieniu bezpiecznego obchodzenia się oraz testowania zanieczyszczenia powierzchni, które nawet po intensywnym czyszczeniu nadal wykazują znaczny stopień zanieczyszczenia.

Rysunek 3. Zalecenia dotyczące zapobiegania narażaniu pracowników opieki zdrowia na szkodliwe działanie leków cytotoksycznych ⁷



Zastosowanie biobezpiecznych komór, izolatorów, środków ochrony osobistej, systemów zamkniętych (ang. Closed-system drug transfer devices CSTDs), znacząco przyczynia się do zmniejszenia zanieczyszczenia oraz zalicza się do drugiego poziomu hierarchicznego zaleceń ISOP.

Liczne wytyczne międzynarodowe, standardy i zalecenia głównie NIOSH i ISOPP zalecają zastosowanie CSTDs jako najlepszego i najbardziej wydajnego środka prewencyjnego unikania ryzyka narażenia w czasie przygotowania i stosowania cytostatyków.

Istnieje wiele definicji CSTDs, jednak najbardziej całościową i najbardziej kompletną jest definicja NIOSH, obejmująca również zanieczyszczenie mikrobiologiczne i chemiczne oraz włączająca również aerozole. NIOSH definiuje CSTDs jako urządzenia, które w sposób mechaniczny zapobiegają transferowi zanieczyszczeń do systemu (fiolki leku lub pojemnika wtórnego, przyp. tłum.) czy wydostaniu się (rozlanie) leku zawierającego niebezpieczne substancje lub nawet jego niebezpiecznych oparów z systemu (fiolki leku lub pojemnika wtórnego, przyp. tłum.) Zastosowanie CSTDs zapobiega skażeniu mikrobiologicznemu preparatu, jak również skażeniu chemicznemu okolicznej powierzchni.

W 2013 r. FDA określiła dla CSTDs kod produkcyjny ONB (Closed Antineoplastic And Hazardous Drug Reconstitution And transfer System), czym gwarantuje, że CSTDs odpowiadają w istocie definicji NIOSH.

8 Guillemette A, Langlois H, Voisine M, Merger D, Therrien R, Mercier G, Lebel D, Bussieres JF. 2014. "Impact and appreciation of two methods aiming at reducing hazardous drug environmental contamination: The centralization of the priming of IV tubing in the pharmacy and use of a closed-system transfer device". *Journal of Oncology Pharmacy Practice* January 6. Available at: <http://opp.sagepub.com/content/early/2014/01/05/1078155213517127.abstract>.

5 Clark BA, Sessink PJM. 2013. "Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents". *Journal of Oncology Pharmacy Practice* vol. 19 no. 2 99-104. Available at: <http://opp.sagepub.com/content/19/2/99.abstract>.

6 Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. 2013. "Evaluation of the Efficacy of Additional Measures Introduced for the Protection of Healthcare Personnel Handling Antineoplastic Drugs". *Annals of Occupational Hygiene* 57 (2): 240-250. Available at: <http://annhyg.oxfordjournals.org/content/57/2/240.full.pdf+html>.

7 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2004. "Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>.

8 Harrison BR, Peters BG, Bing MR. 2006. "Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques". *American Journal of Health-System Pharmacy* September 15, vol. 63 no. 18 1736-1744. Available at: <http://www.ajhp.org/content/63/18/1736.abstract>.

9 Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. 2002. "Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area". *American Journal of Health-System Pharmacy*, January 1, 59:68-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813470>.

10 Yoshida J, Thei G, Mochizuki C, Masu S, Koda S, Kumagai S. 2009. "Use of a Closed System Device to Reduce Occupational Contamination and Exposure to Antineoplastic Drugs in the Hospital Work Environment". *Annals of Occupational Hygiene*, Vol. 53, No. 2, 153-160. Available at: <http://annhyg.oxfordjournals.org/content/53/2/153.full.pdf+html>.

11 Nygren O, Gustavsson B, Ström L et al. 2002. "Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system". *Journal of Environmental Monitoring*, 4: 739-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/12400924>.

12 Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, et al. 2012. "The PhaSeal system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation". *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18:37-45. doi: 10.1177/1078155211401454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422148>.

13 Nyman HA, Jorgenson JA, Slawson MH. 2007. "Workplace contamination with antineoplastic agents in a new cancer hospital using a closed-system drug transfer device". *Hosp Pharm*. 2007;42:219-25. doi: 10.1310/hpj4203-219. Available at: https://www.researchgate.net/publication/240107205_Workplace_Contamination_with_Antineoplastic_Agents_in_a_New_Cancer_Hospital_Using_a_Closed-Sys-tem_Drug_Transfer_Device.

14 Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. 2011. "Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device". *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:39-48. doi: 10.1177/1078155210361431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156932>.

W licznych badaniach udowodniono, że CSTDs znacznie zmniejszają zanieczyszczenie środowiska oraz obecność metabolitów cytostatyku w moczu zdrowych pracowników w porównaniu do standardowego przygotowania igłą lub kolcami (8-28).

Przygotowywanie w izolatorach farmaceutycznych, które stosuje się w wielu krajach, znacznie zwiększyło bezpieczeństwo pracowników w porównaniu do komór biobezpiecznych, jednak wewnątrz izolatorów powierzchnie robocze są znacząco skażone i trudno je wyczyścić, przez co istnieje możliwość przeniesienia zanieczyszczenia również na zewnątrz izolatorium (29), dlatego zaleca się stosowanie CSTDs również wewnątrz izolatorium (30).

Przez zastosowanie CSTD chroniony jest personel medyczny, ale także pacjenci, w rozumieniu zapewnienia sterylności preparatu w czasie przygotowania, transportu i zastosowania.

Korzyść z zastosowania CTDS została wielokrotnie udowodniona. Jako bariera uniemożliwiają zanieczyszczenie środowiska, ale także zanieczyszczenie preparatu. Buteleczka jednego leku może zostać użyta dla większej liczby pacjentów, co w rezultacie prowadzi do zmniejszenia ilości odpadów cytostatycznych, a także do uzyskania znacznych oszczędności. Cost - benefit zastosowania systemów zamkniętych uzasadnia wyższą cenę przygotowania i aplikacji przy wykorzystaniu z tych urządzeń w odniesieniu do standardowego sposobu przygotowania i aplikacji (31).

15 Siderov J, Kirsas S, McLaughlan R. 2010. "Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device". *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16:19-25. doi: 10.1177/1078155209352543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/19965949>.

16 Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. 2011. "Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan". *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:29-38. doi: 10.1177/1078155210380485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699333>.

17 Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. 2013. "Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital". *SpringerPlus*. 2013; 2:273. Available at: <http://www.springerplus.com/content/2/1/273>.

18 Harrison BR, Peters BG, Bing MR. 2006. "Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques". *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63(18):1736-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960258>.

19 Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. 2013. "Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device". *Hospital Pharmacy*. 2013;48(3):204-212. doi:10.1310/hpj4803-204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839517/>.

20 Sessink PJM, Rolf ME, Ryden NS. 1999. "Evaluation of the PhaSeal® Hazardous Drug Containment System". *Hosp Pharm* 1999; 34: 1311-1317. Available at: http://www.exposurecontrol.nl/publications/publ_3.pdf.

21 Vandenbroucke J, Robays H. 2001. "How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience". *J Oncol Pharm Pract*. 2001; 6: 146-152. Available at: <http://opp.sagepub.com/content/6/4/146.short?rss=1&source=mfc>.

22 Nishigaki R, Konno E, Sugiyasu M et al. 2010. "The usefulness of a closed-system device for the mixing of injections to prevent occupational exposure to anticancer drugs". *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists*. 2010; 46(1): 113-117. Available at: http://www.biomed.co.jp/upload/infocenter/info_images/060220121655299%2010.%20Nishigaki%20et%20al.%20The%20Usefulness%20of%20a%20Closed-system%20Device%20for%20the%20Mixing%20of%20Injections%20to%20Prevent%20Occupational%20Exposure%20to%20Anticancer%20Drugs.pdf.

23 Pfeifer C, Fuller P, Koraleski M, Massoomi F. 2013. "pH liquid integrity test of FDA-approved ONB closed-system transfer devices". *ICU Medical Inc*. 2013; M1-1456 Rev.01. Available at: http://www.icumed.com/media/437894/m1-1456_chemolocklitmusstudysummary_rev01-web.pdf.

28 Power LA. 2013. "Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs". *Pharm Pract News*. 2013;1-16. Available at: http://www.pharmacypracticenews.com/download/cstd_ppn0613_wm.pdf.

29 25 Vyas N, Turner A, Clark JM, Sewell GJ. 2014. "Evaluation of a closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator". *J Oncol Pharm Pract* July 29, 2014. Available at: <http://opp.sagepub.com/content/early/2014/07/29/1078155214544993>.

30 26 Ibid.

31 Groß BN, Steiger KF, Hug MJ, Kuhlendahl S. "Down to the last drop - Comparison of drug retention volume of four transfer devices and resulting cost savings".

Tabela 4. NIOSH łączy różne rodzaje niebezpiecznych formuł leków i odpowiedni potencjał ich niebezpieczeństwa z zalecanymi środkami ochronnymi; autorzy zwracają jednak uwagę, że zalecenia te nie obejmują wszystkich możliwych sytuacji

Tabela 4.: Środki ochrony osobistej w poszczególnych fazach obchodzenia się z lekami zawierającymi substancje niebezpieczne

Formuła / postać	Aktywność	Rękawiczki podwójne do chemioterapii	Fartuch ochronny	Ochrona oczu / twarzy	Ochrona dróg oddechowych	Praca w komorach biobezpiecznych lub izolatorach
Wszystkie rodzaje leków zawierających substancje niebezpieczne	Przyjęcie, rozpakowanie i składowanie w pomieszczeniu do przechowywania	nie (mogą być używane rękawiczki pojedyncze, z wyjątkiem przypadków rozsypania lub rozlania zawartości)	tak, w przypadku rozsypania lub rozlania zawartości)	nie	tak, w przypadku rozsypania lub rozlania zawartości	nie
Nienaruszona tabletką lub kapsułką	Zastosowanie z opakowania z pojedynczą dawką	nie (mogą być używane rękawiczki pojedyncze)	nie	nie	nie	nie dotyczy
Napełniona strzykawka lub iniektor	Zastosowanie	nie (mogą być używane rękawiczki pojedyncze)	nie	nie	nie	nie dotyczy
Tabletki lub kapsułki	Przecinanie, rozdrabnianie lub obchodzenie się z tabletkami lub kapsułkami; obchodzenie się z tabletkami niepowlekanymi	tak	tak	nie	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak
	Zastosowanie	nie (mogą być używane rękawiczki pojedyncze)	nie	tak, w przypadku wymiotów lub wyplucia	nie	nie dotyczy
Lek płynny do podania doustnie lub sonda do karmienia	Przygotowanie	tak	tak	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak
	Zastosowanie	tak	tak	tak, w przypadku wymiotów lub wyplucia	nie	nie dotyczy
Lek do podania miejscowego	Przygotowanie	tak	tak	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, C-PEC (Uwaga: karmustyna i mustargen są lotne)
	Zastosowanie	tak	tak	tak, jeśli chodzi o ciecz, która mogłaby przysnąć	tak, jeśli istnieje możliwość wdychania	N/A
Zastrzyk podskórny / domięśniowy	Przygotowanie (wyciągnięcie z fiolki)	tak	tak	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, C-PEC
	Zastosowanie z przygotowanej strzykawki	tak	tak	tak, jeśli chodzi o ciecz, która mogłaby przysnąć	nie	nie dotyczy
Poprzez wyciągnięcie i/lub zmieszanie roztworu dożylnego lub domięśniowego z fiolki lub ampułki	Przygotowanie	tak	tak	nie	nie	tak, C-PEC zaleca się użycie CSTD
	Zastosowanie przygotowanego roztworu	tak	tak	tak, jeśli chodzi o ciecz, która mogłaby przysnąć	nie	N/A; potrzebnie zgodnie z USP 800, jeśli forma dozowania na to pozwala
Roztwór do irygacji	Przygotowanie	tak	tak	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, C-PEC; zaleca się użycie CSTD
	Przygotowanie (pęcherz, HIPEC, perfuzja kończynowa itd.)	tak	tak	tak	tak	nie dotyczy
Proszek / roztwór do inhalacji / terapia aerozolowa	Przygotowanie	tak	tak	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, oprócz zastosowania w warunkach kontrolowanych	tak, C-PEC
		tak	tak	tak	tak	nie dotyczy
	Zastosowanie	tak	tak	tak, jeśli chodzi o ciecz, która mogłaby przysnąć	tak, jeśli istnieje możliwość wdychania	nie dotyczy
Leki i metabolity w płynach ustrojowych	Usuwanie i czyszczenie	tak	tak	tak, jeśli chodzi o ciecz, która mogłaby przysnąć	tak, jeśli istnieje możliwość wdychania	nie dotyczy
Skażone odpady	Usuwanie i czyszczenie	tak	tak	tak, jeśli chodzi o ciecz, która mogłaby przysnąć	tak, jeśli istnieje możliwość wdychania	nie dotyczy
Rozlana zawartość	Czyszczenie	tak	tak	tak	tak	nie dotyczy

ZAŁĄCZNIK 1.

ZESTAWIENIE WYTYCZNYCH EUROPEJSKICH

https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf

Wytyczna 1: Aby sprostać coraz większym wyzwaniom zawodowym, UE i państwa członkowskie powinny zwrócić większą uwagę na narażenie pracowników służby zdrowia na ryzyko chemiczne podczas czynności takich jak przygotowywanie i podawanie leków cytotoksycznych, z uwagi na konsekwencje dla zdrowia.

Wytyczna 2: UE powinna rozważyć zapobieganie potencjalnemu ryzyku związanemu z pracą z lekami cytotoksycznymi jako część długoterminowej strategii na rzecz zrównoważenia i odporności systemów opieki zdrowotnej.

Wytyczna 3: Polityka na szczeblu europejskim i krajowym powinna uwzględnić poważne zagrożenia dla zdrowia, jakie niosą za sobą leki cytotoksyczne dla nieodpowiednio zabezpieczonych pracowników służby zdrowia. Środki szczególne, biorące pod uwagę szerokie grono specjalistów, jak również różne sposoby narażenia, są konieczne dla zapewnienia prewencji narażenia pracowników służby zdrowia na leki cytotoksyczne.

Wytyczna 4: Standardy zapobiegania chorobom zawodowym, spowodowanym narażeniem na leki cytotoksyczne powinny zostać szczegółowo opracowane w prawodawstwie europejskim. Komisja europejska powinna wydać europejskie zalecenia w celu promowania skutecznej profilaktyki.

Wytyczna 5: UE powinna promować ustanowienie i przyjęcie wspólnych minimalnych standardów we wszystkich państwach członkowskich dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z lekami cytotoksycznymi. Przy harmonizacji tej, jako minimalny standard powinny zostać wzięte pod uwagę „Standardy praktyki Międzynarodowego Stowarzyszenia Farmaceutów Onkologicznych (ISOPP)”, dotyczące bezpiecznego obchodzenia się ze środkami cytotoksycznymi.

Wytyczna 6: Odpowiednie środki ochrony osobistej (ŚOO) powinny być dostępne dla wszystkich pracowników służby zdrowia, mogących mieć kontakt z lekami cy-

totoksycznymi. Zastosowanie środków ochrony osobistej powinno poprzedzać zastosowanie innych środków ostrożności.

Wytyczna 7: Prawodawstwo europejskie powinno ustanowić wspólną definicję zamkniętego urządzenia do podawania leków (CSTD), szczegółowo opisującą specyfikacje techniczne, jakie musi spełniać system do podawania leków, by móc go uznać za system zamknięty, wykorzystując definicje określone przez Krajowy Instytut Zdrowia i Bezpieczeństwa Zawodowego (NIOSH) i ISOPP jako podstawę, a biorąc za przykład system Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) z klasyfikacją ONB. Należy ustanowić zharmonizowane protokoły badań CSTD.

Wytyczna 8: Aby poprawić bezpieczeństwo pracowników służby zdrowia, polityka na szczeblu UE i na poziomie krajowym powinna promować użycie skutecznych CSTD, które mogą chronić pracowników służby zdrowia przed narażeniem na leki cytotoksyczne.

Wytyczna 9: UE i państwa członkowskie powinny promować otrzymywanie przez wszystkich pracowników służby zdrowia, zajmujących się lekami cytotoksycznymi, odpowiednich, wystarczających i regularnych informacji oraz edukacji związanej z ich pracą.

Wytyczna 10: Komisja Europejska powinna zapewnić udzielanie odpowiednich wytycznych dotyczących dekontaminacji, czyszczenia i dezynfekcji, w oparciu o poziom zanieczyszczenia powierzchni i rodzaj leków. Komisja i państwa członkowskie powinny zapewnić skuteczne wdrożenie tych wytycznych.

Wytyczna 11: Komisja powinna opracować podstawowe wytyczne dotyczące regularnego monitorowania narażenia pracowników służby zdrowia na leki cytotoksyczne. Komisja i państwa członkowskie powinny zapewnić skuteczne wdrożenie tych wytycznych.

DYREKTYWA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (UE) 2022/431

z dnia 9 marca 2022 r.

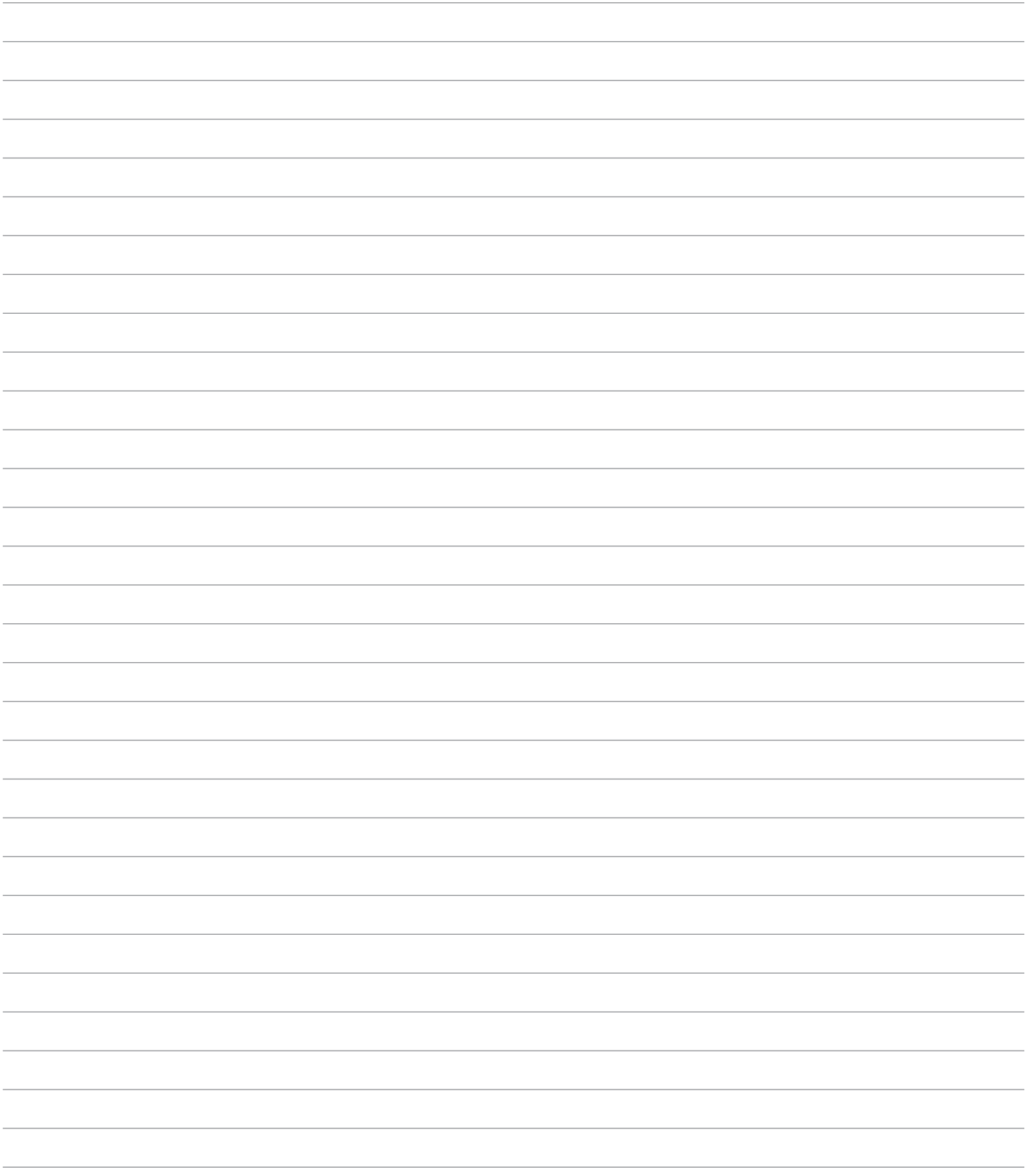
zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy

- Jeżeli z przyczyn technicznych niemożliwe jest zastąpienie czynnika rakotwórczego lub mutagenu substancją, preparatem lub procesem, który podczas użytkowania jest bezpieczny lub jest mniej niebezpieczny dla zdrowia lub bezpieczeństwa pracownika, pracodawca zapewnia, że czynnik rakotwórczy lub mutagen, w miarę istnienia technicznych możliwości, **jest wytwarzany i używany w systemie zamkniętym.**
- Jeżeli z przyczyn technicznych nie jest możliwe zastosowanie systemu zamkniętego, pracodawca zapewnia, aby narażenie pracowników zostało zmniejszone do tak niskiego poziomu, na jaki pozwalają możliwości techniczne.

ZAŁĄCZNIK 2.

HISTORIA WYTYCZNYCH / WYTYCZNE DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO OBCHODZENIA SIĘ Z LEKAMI CYTOTOKSYCZNYMI / ANPD

Tytuł	Autor	Źródło
Reccomendations for Safe Handling of hazardous drugs	Oncology Nursing society (ONS)	1982.-nowa wersja 2017. https://voice.ons.org/news-and-views/safe-handling-of-hazardous-cancer-drugs https://www.ons.org/sites/default/files/2018-06/ONS_Safe_Handling_Toolkit_0.pdf https://www.ons.org/ascoons-chemotherapy-administration-safety-standards
ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs	American Society of Health System Pharmacists (ASHP) Council of Pharmacy practice	1985.-nowa wersja 2018. American Journal of Health-System Pharmacy https://apha.us/ASHPHandlingHazardousDrugs
Controlling Occupational Exposure to Hazardous drugs	US Occupational safety and Administration (OSHA)	1986.-nowa wersja 2016. https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occeex_hazardousdrugs.html
NIOSH ALERT preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous drugs	National institute for Occupational Safety and Hazards(NIOSH)	2004. https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf
Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings	National study commission on Cytotoxic Exposure (NSCCE)	2006. Thomas H. Connor, PhD; Melissa A. McDiarmid, MD, MPH CA Cancer J Clin 2006; vol.56:354-365 https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3322/canjclin.56.6.354
NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings	National institute for Occupational Safety and Hazards	2004.-nowa wersja;2010.,2012.,2014. I 2016. https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf https://www.aiha.org/news/niosh-updates-list-of-hazardous-drugs-in-healthcare-settings-for-2020
Consensus Statement on the Handling of Hazardous Drugs	The Hazardous Drug Consensus Group (HDCG);Commission for Health Care / Pharmacy Compounding Accreditation Board (ACHC/PCAB); International Academy of Compounding Pharmacists (IACP)	March 2017. https://compoundingtoday.com/Compliance/HDCS_Consensus_Statement.pdf
Guidelines for safe handling of hazardous drugs; A systematic review		2018. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197172 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172
Standards for safe handling of hazardous drugs	American society of clinical oncology	Januray 2019. https://www.asco.org/practice-policy/quality-standards/standards/standards-safe-handling-hazardous-drugs https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.18.01616
PSHSA-Whitepaper Safe handling of hazardous drugs in healthcare	Canada; PSHSA(Public services Health and Safety Association), Ontario	https://www.pshsa.ca/resources/safe-handling-of-hazardous-drugs-in-healthcare



Zator
Powietrzny

Skażenia Substancjami
Chemicznymi

Niezgodność
Lekowa

Zanieczyszczenie
Cząsteczkowe

Zakłucia

Zakażenia
kwiopochodne

Zakażenia
Mikrobiologiczne



Aktualności

Lista leków
niebezpiecznych
Aktualnie głównie leki...
→ więcej

Zapobieganie infekcjom
związanym z obecnością
cewników...
→ więcej

Dlaczego warto do nas dołączyć?



Zator Powietrzny

Do Zatoru Powietrznego dochodzi w przypadku przedostania się powietrza...

→ więcej



Skażenia substancjami chemicznymi

Termin skażenie substancjami...

→ więcej



Niezgodność Lekowa

Niezgodność to reakcja niepożądana występująca pomiędzy lekiem i ...

→ więcej



Zanieczyszczenie Cząsteczkowe

Zanieczyszczenie cząsteczkowe oznacza niezamierzoną obecność obcych...

→ więcej



Zakłucia

Zakłucia to rany powstałe wskutek przebicia skóry...

→ więcej



Zakażenia Mikrobiologiczne

Zakażenie mikrobiologiczne opisuje sytuację niezamierzonego...

→ więcej

Czy wiesz że?

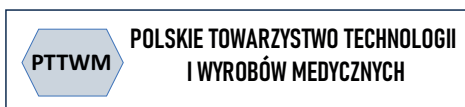
Obwodowe kaniule żyłne
wytworzone z
politetrafluoretylenu (PTFE)
bądź...

→ więcej

Link do strony →



Materiał uzyskał rekomendacje
Polskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Onkologicznych



AESULAP CHIFA sp. z o.o. | ul. Tysiąclecia 14 | 64-300 Nowy Tomyśl,
Tel. (61) 44 20 100 | fax (61) 44 23 936 | www.bbraun.pl

AESULAP CHIFA - firma grupy B. Braun