

lek. med. PAWEŁ GAĆ

Koło Naukowe Zdrowia Środowiskowego i Epidemiologii
przy Katedrze i Zakładzie Higieny AM we Wrocławiu

dr hab. n. med. prof. KRYSZYNA PAWLAS

Katedra i Zakład Higieny AM we Wrocławiu
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu

Ryzyko związane z zawodową ekspozycją na preparaty cytostatyczne



Fot. Hongqi Zhang/BigStockPhoto

Zawodowe narażenie na leki cytostatyczne stanowi ważny problem medycyny pracy i ochrony zdrowia pracowników zakładów opieki zdrowotnej. Narażenie takie występuje podczas procesów wytwarzania chemioterapeutyków oraz podczas ich stosowania w codziennej praktyce leczniczej oddziałów onkologicznych oraz hematologicznych. W artykule zostały przedstawione obecnie stosowane metody monitoringu biologicznego ekspozycji, poglądy dotyczące skutków zdrowotnych zawodowego narażenia na cytostatyki oraz podstawy prawne działań profilaktycznych w tej dziedzinie.

Work-related exposure to cytostatics

Road accidents are a serious problem of the Work-related exposure to cytostatics poses a serious problem in terms of occupational medicine and protecting employees of health-care facilities. Exposure occurs during the process of manufacturing chemotherapeutic drugs and in their application in daily medical practice of oncological and hematological departments. This paper presents current methods used in biological monitoring of exposure, opinions on the health effects of work-related exposure to cytostatics and legal grounds for prophylaxis in this area.

Wstęp

Standardem leczenia wielu chorób nowotworowych jest terapia skojarzona. Opiera się ona na zasadzie zastosowania dwóch lub więcej metod leczniczych, co umożliwia uzyskanie maksymalnego stopnia kontroli zarówno miejscowej, jak i ogólnej procesu chorobowego, a w konsekwencji przedłużenie życia pacjenta poprzez wyleczenie bądź zahamowanie rozwoju nowotworu. Na leczenie skojarzone składają się metody operacyjne, radioterapia oraz farmakoterapia (leczenie systemowe).

Wśród metod farmakologicznej terapii systemowej wyróżnia się leczenie hormonalne, immunomodulujące i molekularne leczenie biologiczne oraz chemioterapię. W chemioterapii nowotworów zastosowanie znalazły leki cytostatyczne. Ogólnie mechanizm działania cytostatyków polega na powodowaniu zaburzeń w przebiegu cyklu komórkowego, co w efekcie prowadzi do zahamowania rozwoju i podziałów komórek, a w dalszej perspektywie do ich śmierci [1]. Cykl komórkowy jest szeregiem następujących po sobie w sposób powtarzalny procesów mających miejsce w tkankach, w których komórki wykazują aktywność podziałową. Wyodrębnić w nim można fazę podziału komórki (fazę M – podział mitotyczny bądź mejotyczny) oraz okres międzypodziałowy (interfazę). W przebiegu interfazy wyodrębnia się okresy przygotowujące komórkę do następnego podziału: fazę G₁ – syntezy enzymów i substancji niezbędnych do podwojenia materiału genetycznego komórki; fazę S – syntezy DNA oraz fazę G₂ – w której istotnie zwiększa się ilość białek składowych wrzeczona podziałowego [2]. Znaczenie w terapii znalazły leki cytostatyczne oddziałujące na przebieg cyklu komórkowego w jego różnych fazach.

Podstawowe grupy cytostatyków wraz z przykładami najczęściej stosowanych przedstawicieli oraz ich punktów uchwytu w cyklu komórkowym przedstawiono w tab. 1.

Grupy zawodowe narażone na cytostatyki

O zawodowym narażeniu na cytostatyki można mówić na 2 etapach ich zastosowania: występuje ono podczas procesów wytwarzania

chemioterapeutyków oraz podczas ich stosowania w codziennej praktyce leczniczej oddziałów szpitalnych, przede wszystkim tych, na których leczeni są pacjenci chorujący na choroby nowotworowe, a więc na oddziałach onkologicznych oraz hematologicznych.

Narażenie osób pracujących przy wytwarzaniu leków cytostatycznych nie stanowi większego problemu epidemiologicznego z uwagi na fakt, iż dotyczy ono niewielkiej grupy pracowników wysokospecjalistycznych firm przemysłu farmakologicznego, wytwarzających nieduże ilości określonych leków z zastosowaniem ściśle określonych procedur produkcyjnych i kontrolnych [3]. Dostępne wyniki badań przeprowadzonych przez firmę farmaceutyczną ze Skandynawii wytwarzającą cyklofosfamid wskazują na działy ładowania wkładu i tabletkowania jako obszary z największym stężeniem cytostatyku w powietrzu (odpowiednio do 810 i 480 µg/m³) [4].

Z punktu widzenia epidemiologii i bezpieczeństwa pracy większy problem stanowi ekspozycja na cytostatyki osób pracujących na oddziałach szpitalnych wykorzystujących je w codziennej terapii pacjentów. Narażenie w tych warunkach zdaje się dotyczyć każdej grupy zawodowej służby zdrowia, przede wszystkim pielęgniarek, lekarzy, farmaceutów oraz ekip sprząających [3]. O skali narażenia świadczyć mogą badania naukowe prowadzone w ostatnich latach. Wykazano w nich m.in., że w pomieszczeniach, w których przygotowywano cytostatyki, 65% próbek pobranych z podłóg i 75% próbek pobranych ze stołów zawierało znaczące ilości preparatów cytostatycznych [5].

Skutki zawodowego narażenia na cytostatyki

Cytostatyki, choć są dobrodziejstwem dla pacjentów z chorobami nowotworowymi i niektórymi autoimmunologicznymi, to w przypadku personelu pracującego z tymi preparatami – jak okazało się z czasem – stanowią poważne zagrożenie zdrowotne. Wedle obecnego stanu wiedzy zawodowa ekspozycja na cytostatyki może stanowić zagrożenie rozwojem chorób nowotworowych, jak i nienowotworowych.

Tabela 1. Podstawowe grupy leków cytostatycznych [1]

Table 1. Basic groups of cytostatic drugs [1]

Grupa cytostatyków	Podgrupa	Przedstawiciele	Punkt uchwytu w cyklu komórkowym	Grupa wg klasyfikacji IARC*
Leki alkilujące	pochodne iperytu azotowego	chlormetyna cyklofosfamid chlorambucil melfalan	nieswoiste	II B I I I
	pochodne nitrozomocznika	karmustyna lomustyna streptozocyna	nieswoiste	II B
	triazen	dakarbazyna	nieswoiste	II B
	inne	cisplatyna karboplatyna	nieswoiste	II A
Antymetabolity	antagoniści kwasu foliowego	metotreksat	faza S	III
	antagoniści pirymidyn	fluorouracyl	faza S	III
	analogi puryn	merkaptopuryna azatiopryna	faza S	III I
	analogi nukleozydów	cytarabina fludarabina pentostatyna	faza S	
Inhibitory topoizomerazy		kaptotecyna topotekan	faza G ₂	
Antybiotyki cytostatyczne	antracykliny	doksorubicyna mitotrakson idarubicyna	faza S	II A
	inne	bleomycyna mitomycyna daktinomycyna	faza G ₂	II B II B
Alkaloidy		winkrystyna winblastyna	faza M	III III
Taksoidy		paklitaksel docetaksel	faza M	
Lignany		etopozyd	faza M	I
Enzymy		asparaginaza	faza G ₁	
Inne		amsakryna tretinoina hydroksykarbamid	faza S	II B III

*IARC (International Agency for Research on Cancer) – Międzynarodowa Agencja Badań nad Nowotworami
Grupy: I – substancje rakotwórcze dla człowieka

II A – substancje prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka

II B – substancje możliwe rakotwórcze dla człowieka

III – substancje niemożliwe do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka

Tabela 2. Skutki zawodowego narażenia na cytostatyki [3, 6, 8]

Table 2. Effects of work-related exposure to cytostatics in the workplace [3, 6, 8]

Nienowotworowe	uszkodzenia wątroby	podwyższone poziomu AspAT, AlAT wrotne zapalenie wątroby stłuszczenie wątroby zwłóknienie wątroby
	nieprawidłowości funkcji rozrodczych	zwiększona częstość poronień samoistnych zwiększenie częstości wad wrodzonych zwiększona częstość ciąży ektopowych zaburzenia miesiączkowania bezpłodność
	alergie i choroby skóry	kontaktowe zapalenie skóry pokrzywka kontaktowa nasilone wypadanie włosów
	zaburzenia funkcji układu oddechowego	astma atopowa alergiczny nieżyt nosa owrzodzenia błony śluzowej nosa
	choroby układu krwiotwórczego choroby nerek	
Nowotworowe	hematologiczne	ostra białaczka mieloblastyczna (AML) przewlekła białaczka szpikowa (CML) ziarnica złośliwa

Na zwiększone ryzyko wystąpienia określonych jednostek chorobowych nienowotworowych zwracano uwagę zwłaszcza w pierwszych latach badań naukowych nad ryzykiem zdrowotnym narażenia na cytostatyki w pracy. Na podstawie tych obserwacji wprowadzono prawne regulacje dotyczące zasad postępowania w środowisku pracy, w którym występuje kontakt z cytostatykami [3].

Pierwsze doniesienia na temat rakotwórczości cytostatyków w narażeniu zawodowym pojawiły się w literaturze światowej w połowie lat 70. ubiegłego wieku [6]. O wadze problemu świadczy fakt, że w wielu krajach cytostatyki uznano za czynniki rakotwórcze w stosownych regulacjach prawnych dotyczących środowiska pracy. W Polsce rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 11 września 1996 r. kwalifikowało cytostatyki do czynników rakotwórczych dla ludzi (np. azatiopryna, winkrystyna) lub do czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (np. cisplatyna). W obecnie obowiązującym rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. cytostatyków nie wymieniono [7]. W opinii autorów artykułu decyzja ta jest niezrozumiała. Najlepiej udokumentowane w piśmiennictwie skutki zdrowotne zawodowego narażenia na cytostatyki przedstawiono w tab. 2. [3, 6, 8]

Monitoring biologiczny zawodowego narażenia na cytostatyki

Cytostatyki, jak każdy ksenobiotyk, podlega określonym przemianom w ustroju. Preparat obecny w środowisku pracy musi ulec wchłonięciu, następnie jest metabolizowany, by w efekcie zostać wydalonym po wywołaniu odpowiedzi organizmu na poziomie molekularnym i tkankowym. Z tego też powodu pomiar stężenia substancji w środowisku pracy nie dostarcza wiarygodnych danych dotyczących skutków jej oddziaływania na organizm, umożliwia jedynie określenie prawdopodobnej dawki pobranej. Monitoring biologiczny ma w założeniu pozwolić ocenić ilość wchłoniętej do organizmu substancji, niezależnie od czynników warunkujących jej biodostępność.

Wśród metod biomonitoringu wyodrębniono monitoring ekspozycji (narażenia) oraz monitoring skutków narażenia. Biologiczny monitoring ekspozycji koncentruje się na pomiarach stężeń substancji toksycznej i jej metabolitów w tkankach, wydalinach i wydzielinach organizmu. Monitoring skutków działania służy ocenie wczesnych efektów działania ksenobiotyków [9]. Przemiany cytostatyków w organizmie osób na nie zawodowo narażonych wraz z możliwymi metodami monitoringu biologicznego ekspozycji przedstawiono na rys. 1.

Wśród najpowszechniej stosowanych metod monitoringu biologicznego należy wymienić oznaczenia stężeń substancji i jej metabolitów we krwi, tkankach oraz moczu. Badania przeprowadzone przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi ujawniły obecność metotreksatu w moczu 12 proc. pracowników oddziałów stosujących leki przeciwnowotworowe [10]. Należy podkreślić,

że w przeciwieństwie do wielu innych substancji toksycznych, w przypadku cytostatyków nie określono dotychczas dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DBS), a przyjmuje się, że dopuszczalne stężenia powinny być poniżej progów detekcji. Wśród stosowanych metod monitoringu skutków działania znajdują się testy mutagenności oraz test kometkowy.

Testy mutagenności wykorzystują zjawisko oddziaływania substancji chemicznych z bakteryjnym DNA (kwas deoksyrybonukleinowy). Na przykład w teście Ames wykorzystuje się bakteryjny szczep *Salmonella typhimurium*, nieposiadający zdolności wzrostu na podłożu pozbawionym aminokwasu – L-histydyny. W wyniku ekspozycji na dany ksenobiotyk dochodzi do nabycia zdolności wzrostu szczepu na podłożu bez histydyny, a stopień nasilenia wzrostu stanowi odzwierciedlenie wielkości dawki aktywnej [11]. Test kometkowy (*Single Cell Gel Electrophoresis*) stanowi ilościowo-jakościową metodę oceny uszkodzeń jądrowego DNA, powstających w wyniku ekspozycji limfocytów krwi obwodowej na badany ksenobiotyk. W teście tym wykorzystuje się fakt różnej prędkości przemieszczania się w wytworzonym polu elektrycznym DNA nieuszkodzonego oraz DNA z nieprawidłowościami powstałymi w wyniku ekspozycji. Nienaruszony DNA wędruje wolniej, w związku z tym pozostaje w jądrze komórkowym w postaci tzw. głowy, a uszkodzone fragmenty przemieszczają się wyraźnie szybciej, tworząc tzw. ogon komety [12].

W przypadku prawidłowego i odpowiedniego zabezpieczenia pracowników przed cytostatykami wyniki biomonitoringu skutków narażenia nie powinny różnić się od wyników badań przeprowadzonych w populacji nienarażonej [9].

Profilaktyka narażenia zawodowego na cytostatyki

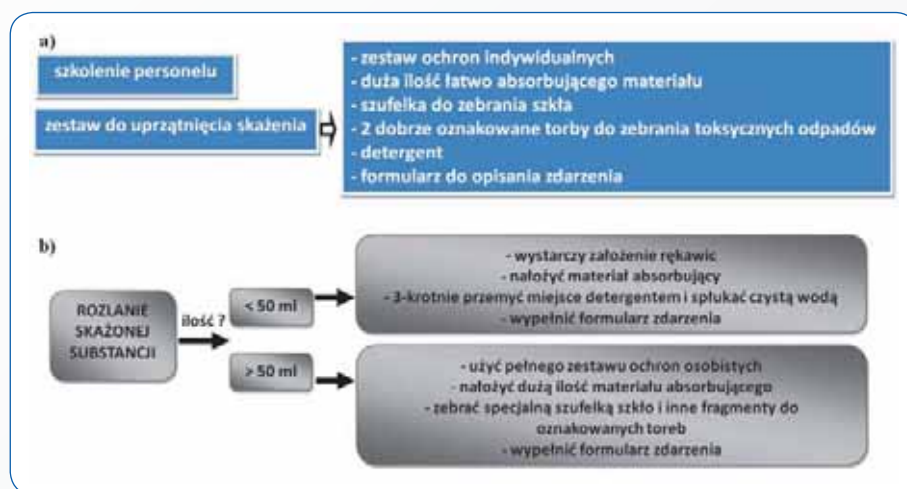
Opisane skutki ekspozycji na cytostatyki w środowisku pracy skłoniły ustawodawców do wprowadzenia regulacji prawnych dotyczących profilaktyki narażenia zawodowego. W Polsce zasady postępowania przy stosowaniu cytostatyków reguluje rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 31 sierpnia 2000 r. zmieniające rozporządzenie z dnia 19 czerwca 1996 r., którego § 5 wprowadza konieczność stosowania środków ochrony indywidualnej w postaci rękawiczek, fartuchów, okularów, czepków i masek, a § 7 uzupełnia ten wymóg o sprzęt ochronny jednorazowego użytku [13].

Ponadto ustalono szczegółowe zasady postępowania przy stosowaniu i podawaniu leków cytostatycznych (§ 11). Określono dokładny zestaw środków ochrony indywidualnej rekomendowanych do stosowania podczas wykonywania poszczególnych czynności w kontakcie z cytostatykami (takich jak przygotowywanie w specjalnie wydzielonych pomieszczeniach, sprzątanie tych pomieszczeń, podawanie leku pacjentowi, sprzątanie rozlanego materiału, opróżnianie pojemników ze skażonymi odpadami, pranie



Rys. 1. Monitoring biologiczny zawodowego narażenia na cytostatyki

Fig. 1. Biological monitoring of individuals exposed to cytostatics in the workplace at various stages of their metabolism in the body



Rys. 2. Schemat działania w razie rozlania się cytostatyków

Fig. 2. Rules and procedures in the cases involving spills of cytostatics or biological material collected from patients treated with cytostatics

odzieży szpitalnej). Na podstawie obowiązujących rozporządzeń wprowadzono ponadto określone schematy działania w konkretnych sytuacjach, mogących mieć miejsce na oddziałach stosujących w terapii leki cytostatyczne.

Na rys. 2. przedstawiono zalecane postępowanie i schemat działania w przypadku rozlania się cytostatyków lub materiału biologicznego pacjentów przyjmujących cytostatyki; na rys. 3. – schemat działania w przypadku skażenia preparatem cytostatycznym pracownika oddziału.

Badania profilaktyczne: przeciwwskazania do podjęcia pracy w narażeniu na cytostatyki

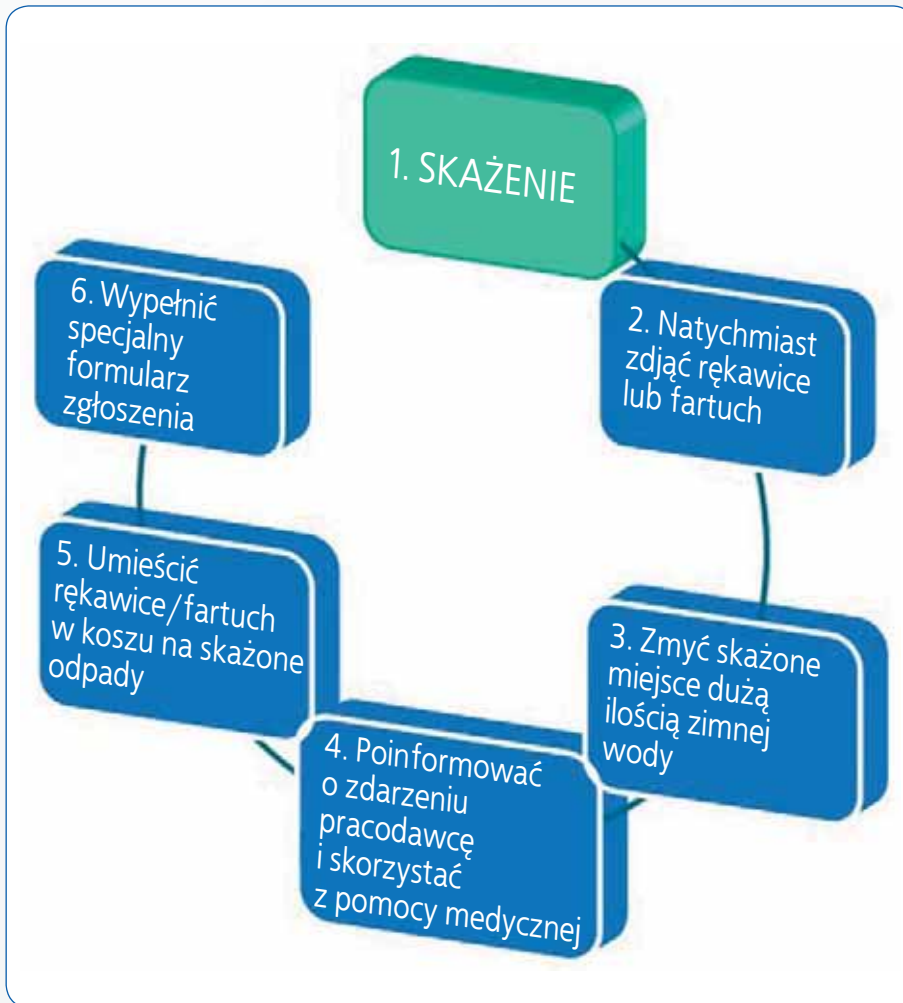
Z uwagi na znaczenie narażenia zawodowego na cytostatyki problem ten uregulowano również w rozporządzeniu ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 30 maja 1996 r. dotyczącym badań profilaktycznych pracowników [14]. W przypadku narażenia na cytostatyki na pracodawcy ciąży obowiązek oceny warunków pracy i czynników

ryzyka na stanowisku pracy. W trakcie badania wstępnego osoby narażonej należy przeprowadzić badanie fizykalne ze szczególnym uwzględnieniem skóry i wątroby, natomiast z panelu badań laboratoryjnych przede wszystkim morfologię krwi z rozmazem, enzymy wątrobowe oraz badanie ogólne moczu.

Badania okresowe w analogicznym zakresie zalecono co 2-4 lata, a badania kontrolne – w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stanu zdrowia pracownika. Ponadto w trakcie badania wstępnego należy wykluczyć istnienie przeciwwskazań do podjęcia pracy przy cytostatykach. Przeciwwskazania dyskwalifikujące kandydata do pracy w narażeniu na leki cytostatyczne przedstawiono w tab. 3.

Podsumowanie

Zawodowe narażenie na leki cytostatyczne stanowi ważny problem medycyny pracy i ochrony zdrowia pracowników zakładów opieki zdrowotnej. Obowiązujące w Polsce regulacje prawne



Rys. 3. Schemat działania w razie skażenia preparatem cytostatycznym
 Fig. 3. Operational scheme for cytostatic contamination on an employee

Tabela 3. Przeciwwskazania do podjęcia pracy w narażeniu na cytostatyki
 Table 3. Contraindications for work involving exposure to cytostatics

Kobiety	w ciąży
	w okresie karmienia
	w wieku rozrodczym planujące ciążę
Osoby obciążone chorobami	hematologicznymi
	nefrologicznymi
	hepatologicznymi
	przewlekłymi dermatologicznymi
Młodzież	w wieku 15-18 lat
Osoby pracujące w narażeniu na promieniowanie jonizujące	obecnie
	odsunięte od pracy z powodu powikłań hematologicznych

uzupełnione o szczegółowe wytyczne instytucji zajmujących się ochroną zdrowia pracowników są niezbędne. Obserwowane korzyści z ich przestrzegania nie powinny jednak powodować zmniejszenia uwagi pracowników i pracodawców zakładów stosujących cytostatyki.

Należy dążyć nieustannie do doskonalenia obowiązującego porządku prawnego w aspekcie bezpieczeństwa i higieny pracy, tak by uwzględniał on postęp dokonujący się w poziomie wiedzy na temat szkodliwości preparatów cytostatycznych w środowisku pracy. Trzeba

wprowadzać przemyślane programy edukacyjne, udokumentowano bowiem, że ciągłe działania informacyjne na temat istniejącego ryzyka są niezbędne, by móc je skutecznie zmniejszyć. Należy ponadto pamiętać o konsekwentnym i zgodnym z przeznaczeniem stosowaniu środków ochrony indywidualnej oraz przestrzeganiu schematów działania w konkretnych sytuacjach, mogących mieć miejsce na oddziałach stosujących w terapii cytostatyki. Postuluje się również poświęcenie większej niż dotychczas uwagi problemom ekspozycji na preparaty cytostatyczne w miejscu pracy w programach szkolenia personelu medycznego, powierzając wprowadzenie odpowiedniej tematyki wykwalifikowanej kadrze, która w umiejętny i interesujący sposób przekazuje wiedzę i jednocześnie będzie umiała zachęcić do jej wcielania w życie.

PIŚMIENNICTWO

[1] W. Kostowski, Z. Herman *Farmakologia*. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2010

[2] J. Kawiak, M. Zabel *Seminaria z cytofizjologii*. Urban & Partner, Wrocław 2009

[3] J. Walusiak-Skorupa, E. Wągrowaska-Koski, C. Pałczyński *Cytostatyki. Narazenie zawodowe. Skutki zdrowotne. Profilaktyka. Orzecznictwo*. Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź 2009

[4] L. Pyy, M. Sorsa, E. Hakala *Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals*. "Am. Ind. Hyg. Assoc. J.", 6 1988: 314-317

[5] T. H. Connor, R. W. Anderson, P. J. Sessink, L. Broadfield, L. A. Power *Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States*. "Am. J. Health Syst. Pharm.", 14 1999: 1427-1432

[6] M. Sorsa, K. Hemminki, H. Vainio *Occupational exposure to anticancer drug-potential and real hazards*. "Mutat. Res.", 2 1985: 135-149

[7] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU nr 280, poz. 2771

[8] T. Skov, B. Maarup, J. Olsen, M. Rørth, H. Winthereik, E. Lyng *Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs*. "Br. J. Ind. Med.", 12/1992: 855-861

[9] M. Jakubowski *Monitoring biologiczny narażenia na czynniki toksyczne*. "Medycyna Pracy" 1/2004, s. 13-18

[10] J. Walusiak, E. Wągrowaska-Koski. *Zasady postępowania przy stosowaniu leków cytostatycznych*. "Praca i Zdrowie", 3/2008: 38-40.

[11] M. Cerná, A. Pastorková *Bacterial urinary mutagenicity test for monitoring of exposure to genotoxic compounds: a review*. "Cent. Eur. J. Public Health", 3 2002: 124-129

[12] A. Steinmetz-Beck, E. Szahidewicz-Krupska, B. Beck, R. Poręba, R. Andrzejak *Genotoksyczny efekt przewlekłej ekspozycji na ołów w teście kometkowym*. "Medycyna Pracy", 4/2005: 295-302

[13] Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej. DzU nr 80, poz. 376 ze zm. z 2000 r., DzU nr 79, poz. 897

[14] Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy. DzU nr 69, poz. 332