

Małgorzata Kupczewska-Dobecka
Anna Pałaszewska-Tkacz
Sławomir Czerczak
Katarzyna Konieczko

ASPEKTY HIGIENICZNE I PRAWNE OCENY NARAŻENIA ZAWODOWEGO NA CYTOSTATYKI

HYGIENE AND LEGAL ASPECTS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE ASSESSMENT TO CYTOSTATICS

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego / Department of Chemical Safety

STRESZCZENIE

W publikacji przeanalizowano obowiązki pracodawców w zakresie oceny narażenia zawodowego na cytostatyki w miejscu pracy w świetle obowiązujących regulacji prawnych. Leki cytostatyczne mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pracowników sprawujących opiekę nad chorym onkologicznym (tj. farmaceutów, lekarzy, pielęgniarek i pozostałego personelu pomocniczego) oraz pracowników lecznic weterynaryjnych. Dużą skalę narażenia zawodowego na cytostatyki w Polsce potwierdzają dane gromadzone w Centralnym Rejestrze Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, Ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonym przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi. Problem oceny ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na cytostatyki budzi wiele wątpliwości. Przepisy regulujące w Polsce kwestie ochrony zdrowia pracowników zawodowo narażonych na leki cytostatyczne wywodzą się z różnych obszarów prawa i nie są jednoznaczne ani spójne (szczególnie w kwestii klasyfikacji cytostatyków pod kątem stwarzanych zagrożeń, ich oznakowania i sporządzania dla nich kart charakterystyki). Nie są ustalone prawnie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń substancji czynnych leków przeciwnowotworowych w środowisku pracy oraz brakuje metod ich monitorowania w strefie oddychania pracownika i w materiale biologicznym. Uniemożliwia to przeprowadzanie prawidłowej oceny narażenia zawodowego, której wyniki są podstawą do podejmowania przez pracodawcę odpowiednich działań profilaktycznych. W pracy omówiono skutki nowelizacji prawa europejskiego w obszarze chemikaliów dla pracodawców, którzy odpowiadają za właściwą ochronę zdrowia i życia pracowników zatrudnionych w narażeniu na leki cytostatyczne. Przedstawiono także propozycje zmian w prawie zmierzające do lepszej ochrony pracowników narażonych na oddziaływanie cytostatyków w środowisku pracy. Med. Pr. 2018;69(1)

Słowa kluczowe: narażenie zawodowe, czynnik rakotwórczy, czynnik mutagenny, zdrowie pracowników, skutki zdrowotne, cytostatyki

ABSTRACT

The employers responsibilities for the assessment of occupational exposure to cytostatics in the workplace were analyzed in the light of existing legal regulations. Cytostatics may pose a threat to health and life of workers taking care of patients treated oncologically, i.e., pharmacists, physicians, nurses and other personnel. The significant scale of occupational exposure to cytostatics in Poland is confirmed by the data collected in the Central Register of Data on Exposure to Carcinogenic or Mutagenic Substances, Mixtures, Agents or Technological Processes, maintained by the Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland. The issue of occupational risk assessment of exposure to cytostatics gives raise to numerous concerns. Polish regulations concerning health protection of employees occupationally exposed to cytostatics are not unequivocal, as they are derived from different areas of the law, especially those applying to hazard classification, labeling and preparation of safety data sheets for cytostatics. There are neither binding occupational exposure limits legally set for active compounds of antineoplastic drugs nor methods for monitoring of these substances concentrations in a worker's breathing zone and biological material. This prevents the employer to carry out the correct assessment of occupational exposure, the results of which are the basis for preparing the proper preventive strategy. In this article the consequences of amendments to the European chemical legislation for employers responsible for adequate protection of health and life of employees exposed to cytostatics, were discussed, as well as some legal changes aimed at a better health and life protection of workers exposed to cytostatics in a workplace were proposed. Med Pr 2018;69(1)

Key words: occupational exposure, carcinogen, mutagen, occupational health, health effects, cytostatic

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: małgorzata.dobecka@imp.lodz.pl
Nadesłano: 30 stycznia 2017, zatwierdzono: 16 maja 2017

Finansowanie / Funding: praca wykonana i finansowana w ramach tematu IMP 24.3 pt. „Tworzenie bazy danych Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym” (badanie ciągłe) oraz na podstawie wyników II i III etapu programu wieloletniego pt. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014–2016 w zakresie zadań służb państwowych przez Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej oraz w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego / Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

WSTĘP

Leki cytostatyczne (antineoplastic drugs – AD) to substancje lub mieszaniny używane w chemioterapii nowotworów do wywoływania immunosupresji w transplantologii oraz w leczeniu niektórych chorób dermatologicznych i reumatologicznych o podłożu autoimmunologicznym. Należą do nich:

- leki alkilujące – np. busulfan, chlorambucyl, cyklofosfamid, ifosfamid i temozolomid;
- antybiotyki cytotoksyczne – np. antracyklina, bleomycyna i mitomycyna;
- antymetabolity – np. metotreksat, 5-fluorouracyl, kapecytabina, arabinozyd cytozyny, fludarabina, kladrybina, gemcytabina i pemetreksed;
- alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego – np. winblastyna, winkrystyna i winorelbina;
- analogi platyny – np. cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna;
- metylohydrazyny – np. prokarbazyna.

Procesy związane z wytwarzaniem cytostatyków w postaci gotowej, ich konfekcjonowaniem, pakowaniem, dystrybucją, wysyłką, transportem czy magazynowaniem są źródłem narażenia pracowników na te substancje. Pomiar stężeń cytostatyków w próbkach powietrza wykazały ich obecność w strefie oddychania pracowników produkcyjnych, np. podczas napełniania walek i odważania metotreksatu osiągały one wartości do ok. 0,182 mg/m³ [1], średni poziom narażenia pracowników zatrudnionych przy tabletkowaniu leków na bazie cyklofosfamidu wynosił 0,0075 mg/m³ [2], a stężenie N-hydroksymocznika w strefie oddychania operatora wykonującego homogenizację czy granulację masy tabletkowej oraz kapsułkowanie leku wynosiło 0,34 mg/m³ [3].

Narażenie przy produkcji dotyczy wąskiej grupy pracowników firm farmaceutycznych, podlegających wymogom dobrej praktyki wytwarzania i restrykcyjnej kontroli narażenia. Znacznie większą grupę osób zawodowo narażonych na cytostatyki przy ich przygotowaniu i sporządzaniu, podawaniu pacjentowi czy przechowywaniu stanowią pracownicy ochrony zdrowia, tj. pielęgniarki, lekarze i pracownicy aptek, głównie szpitalnych. Dodatkowo do osób zagrożonych należą osoby wykonujące czynności pomocnicze, tj. utrzymujące czystość pomieszczeń, sprzątające wycieki leków, usuwające odpady, a także personel paramedyczny jak opiekunki i salowe, oraz osoby mające kontakt z wydaliniami pacjenta, pracownicy zmieniający pościel czy pracownicy pralni.

Ponadto wzrost wiedzy weterynaryjnej, nieustanne doskonalenie zawodowe w tym kierunku i powstawanie nowoczesnych lecznic dla zwierząt spowodowały konieczność wyodrębnienia pracowników lecznic weterynaryjnych jako kolejnej grupy osób potencjalnie narażonych zawodowo na leki cytotoksyczne. W weterynarii stosuje się leki przeznaczone dla ludzi, które wymagają odpowiedniego dostosowania dawki do masy ciała poprzez np. rozcieńczenie, odważenie, mieszanie czy przesypanie. Przy braku odpowiednich zabezpieczeń, które są stosowane przez personel medyczny w oddziałach szpitalnych dla ludzi, pracownicy lecznic weterynaryjnych – lekarze, studenci, technicy i osoby sprzątające – wydają się szczególnie zagrożeni skutkami działania substancji leczniczych.

W Polsce od 2000 r. nie powstało nowe prawo, które zapewniłoby bezpieczeństwo pracowników przy przygotowaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej. Jedyną regulacją określającą minimalne wymagania podczas sporządzania i podawania leków cytotoksycznych to znowelizowane 17 lat temu 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 [4].

W 2006 r., po wejściu Polski do Unii Europejskiej (UE), znowelizowano gruntownie prawo w obszarze chemikaliów. Wprowadzono rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego (PE) i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH – Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, Rejestracja, Ewaluacja i Autoryzacja Chemikaliów) [5], które reguluje obrót substancjami i mieszaninami chemicznymi oraz dotyczy większości przedsiębiorstw w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). W 2009 r. przekształcono i zmieniono podejście prawne dotyczące klasyfikacji i oznakowania chemikaliów ze względu na stwarzane zagrożenia. Dostawcy muszą oznakować substancję lub mieszaninę zawartą w opakowaniu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (tzw. rozporządzenie CLP (classification, labelling and packaging)) [6] przed wprowadzeniem jej do obrotu.

Obecnie obowiązujące przepisy prawa dotyczące chemikaliów budzą wątpliwości w kwestii klasyfika-

cji cytostatyków pod względem stwarzanych zagrożeń i sporządzania dla nich kart charakterystyki. Nie są ustalane wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) substancji czynnych leków przeciwnowotworowych w powietrzu środowiska pracy ani w materiale biologicznym, nie ma metod ich monitorowania w strefie oddychania pracownika, w moczu czy krwi oraz nadzoru cytogenetycznego. Uniemożliwia to przeprowadzanie prawidłowej oceny narażenia zawodowego, której wyniki stanowią podstawę do podejmowania przez pracodawcę odpowiednich działań profilaktycznych.

Unia Europejska wspiera tworzenie i przyjęcie wspólnych norm minimalnych w państwach członkowskich, dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z lekami cytotoksycznymi. Komisja Europejska przygotowała w 2016 r. rekomendację (European Policy Recommendations) poświęconą zapobieganiu zawodowej ekspozycji na leki cytotoksyczne i inne leki niebezpieczne, w której zadeklarowano opracowanie podstawowych wytycznych dotyczących regularnego monitorowania narażenia pracowników opieki zdrowotnej na leki cytotoksyczne [7]. Wytyczne bezpiecznego obchodzenia się z lekami cytotoksycznymi w Unii Europejskiej stanowi obecnie Przewodnik Międzynarodowego Towarzystwa Praktyków Farmacji Onkologicznej (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners – ISOPP) [8]. Należy jednak podkreślić, że zawarte w nim zalecenia nie mają mocy prawnej.

Celem pracy była analiza obowiązków pracodawców w świetle aktów prawnych obowiązujących w obszarze chemikaliów, a szczególnie regulacji związanych z oceną ryzyka wynikającego z narażenia na cytostatyki w miejscu pracy oraz zwiększenie świadomości zarówno personelu medycznego, jak i służby bezpieczeństwa i higieny pracy (bhp) w placówkach medycznych, w zakresie wypełniania obowiązków wynikających nie tylko z przepisów dotyczących produktów leczniczych i wyrobów medycznych, ale także regulujących stosowanie chemikaliów.

METODY PRZEGLĄDU

Przeglądu piśmiennictwa dokonano z wykorzystaniem faktograficznych i bibliograficznych baz naukowych czasopism recenzowanych (EBSCO, MEDLINE, Web of Science). Z uwagi na szeroki zakres omawianego zagadnienia główny nacisk położono na najnowsze doniesienia. W opracowaniu uwzględniono prace na temat narażenia zawodowego na cytostatyki, ze szcze-

gólnym zwróceniem uwagi na dane dotyczące skutków zdrowotnych i karty charakterystyk substancji niebezpiecznych czołowych producentów cytostatyków oraz dokumentacje dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla metotreksatu, cyklofosfamidu, cisplatyny i hydroksymocznika.

Uwzględniono także informacje z bazy danych, w której gromadzone są informacje o narażeniu na cytostatyki – Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, Ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP)). Przeanalizowano instrumenty prawne w zakresie oceny narażenia zawodowego na cytostatyki w Unii Europejskiej i Polsce, wykorzystując serwisy internetowe EUR-Lex oraz Internetowy System Aktów Prawnych ISAP.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Toksyczność leków cytostatycznych

Główną drogą wchłaniania cytostatyków jest skóra. Kontakt leku ze skórą ma miejsce podczas sporządzania roztworów do wstrzyknięć, otwierania ampułek, pobierania strzykawką i jej odpowietrzania, zranienia igłą czy połamaną ampułką, kontaktu z zanieczyszczoną powierzchnią (opakowania, narzędzia, stoły robocze, podłogi, niektóre przedmioty częstego użytku jak uchwyty lodówek czy telefony), kontaktu z pościelą i ubraniem oraz materiałem biologicznym pacjenta, usuwania rozlanego/rozsypanego materiału czy wycieków, a także sprzątanía wydalín pacjenta.

Bezpośrednim dowodem na wchłanianie cytostatyku przez skórę jest obecność czynnika chemicznego lub jego metabolitów w próbkach materiału biologicznego (powietrze wydychane, płyny ustrojowe, tkanki). W wielu prowadzonych od 1996 r. projektach badawczych, opisanych w ponad 60 pracach, wykazano obecność cytostatyków, takich jak cyklofosfamid, metotreksat, ifosfamid, epirubicyna, cisplatylna lub karboplatyna, w moczu pracowników opieki medycznej, farmaceutów i personelu pielęgniarzkiego [9–16].

W pierwszym w Polsce badaniu dotyczącym skażenia środowiska pracy lekami cytostatycznymi w 4 polskich szpitalach (w Poznaniu, Gdańsku, Krakowie i Łodzi) oceniono powierzchnie w miejscu przygotowania i podawania leku [15]. Na oddziałach onkologicznych we wszystkich szpitalach zidentyfikowano przynajmniej 1 z 8 badanych cytostatyków (cyklofosfamid, docetaksel, etopozyd, 5-fluorouracyl, gemcytabina, ifos-

famid, metotreksat, paklitaksel). Największe stężenie analizowanych związków stwierdzono w wymazach pobranych z podłogi pod stojakiem infuzyjnym. W 2 szpitalach wartości te sięgały 75 ng/cm^2 i 59 ng/cm^2 – kilkaset razy przekraczały przyjętą przez badaczy normę niemiecką ($0,1 \text{ ng/cm}^2$). Na pozostałych skażonych powierzchniach maksymalne stężenia oznaczono w przypadku 5-fluorouracylu ($6,1 \text{ ng/cm}^2$ na oparciu fotela pacjenta) i ifosfamidu ($2,5 \text{ ng/cm}^2$ na słuchawce telefonu). W moczu personelu przygotowującego i podającego leki cytotoksyczne maksymalna zawartość cyklofosfamidu wynosiła 500 ng/24 godz. u lekarza, 492 ng/24 godz. u pielęgniarki i 358 ng/24 godz. u farmaceuty [15].

Nie można również wykluczyć możliwości wchłaniania leków przeciwnowotworowych przez personel medyczny drogą inhalacyjną [16–20]. Możliwe jest dostanie się substancji do organizmu wskutek bezpośredniego wdychania aerozolu leku, który powstaje w wyniku wytworzonego nadciśnienia podczas przygotowywania i podawania leków, lub wdychania jego pyłu podczas przygotowywania naważek czy rozkruszania tabletek, a także na skutek wtórnego zanieczyszczenia powierzchni roboczych, odzieży i pojemników.

Możliwe jest także narażenie na pary cytostatyku podczas przenoszenia z pojemnika do pojemnika. Najlepiej udokumentowane dane z monitoringu powietrza środowiska pracy na oddziałach szpitalnych, w aptekach szpitalnych i pokojach przygotowawczych znalaziono dla cyklofosfamidu. Maksymalne stężenie zmierzone pod wyciągiem wynosiło $0,01\text{--}0,013 \text{ mg/m}^3$ [18,21,22], w pomieszczeniach, w których podawano lek pacjentom – $0,5 \times 10^{-6}\text{--}0,2 \times 10^{-5} \text{ mg/m}^3$ [12], a w pralni czyszczącej odzież, ręczniki i pościel chorych – $0,39 \times 10^{-6}\text{--}12,7 \times 10^{-6} \text{ mg/m}^3$ [23]. W pokoju przygotowawczym na oddziale szpitalnym w Holandii oznaczono metotreksat w stężeniu $0,0003 \text{ mg/m}^3$ [24].

Doniesienia literaturowe obejmują opis skutków narażenia głównie personelu aptek szpitalnych podczas sporządzania leku, mieszania czy przygotowania wlewów dożylnych. Udokumentowano mały, ale znaczący wzrost takich objawów ostrych jak biegunka i przewlekły ból gardła u techników farmacji oraz farmaceutów ($N = 738$) względem grupy porównawczej [25]. U personelu medycznego przygotowującego leki opisano bóle i zawroty głowy, wypadanie włosów, nudności i wymioty, wysypki oraz ogólną nadwrażliwość [26–28].

Wyniki badania pielęgniarek zatrudnionych przez kilka lat przy pracy z cytostatykami sugerują, że substancje te mogą uszkodzić wątrobę, prowadząc do jej

nieodwracalnego zwłóknienia [29]. Personel medyczny oddziałów chemioterapii w Łodzi skarżył się na wzmożone wypadanie włosów [10], natomiast personel pielęgniarski lubelskich szpitali, pracujący w narażeniu na cytostatyki, zgłaszał występowanie takich objawów, jak nadmierne łzawienie, suchość spojówek, zaczerwienienie i swędzenie oczu (47%), podrażnienie skóry (44%), podrażnienie błon śluzowych (39%), nasilone wypadanie brwi i rzęs (30%), odczuwanie zaburzeń rytmu serca (16%) oraz nudności i wymioty (8%) [30].

U salowych, które miały kontakt z moczem podczas opróżniania basenów używanych przez pacjentów onkologicznych leczonych winkrystyną i adriamycyną, wystąpiła reakcja alergiczna, objawiająca się świądem, wysypką rozsianą, grudkową, rozlaną na ramionach, szyi, tułowiu, rękach i twarzy [31]. Zaburzenia układu immunologicznego manifestujące się znamienne wyższymi niż w populacji ogólnej stężeniami immunoglobulin typu IgG (immunoglobulin G – immunoglobulina klasy G), IgA (immunoglobulin A – immunoglobulina klasy A) i IgM (immunoglobulin M – immunoglobulina klasy M) stwierdzono u 53 osób zatrudnionych w instytucie badawczym przy pracy naukowej polegającej na opracowywaniu nowych receptur cytostatyków [32].

Dodatknie wyniki badań cytogenetycznych w testach aberracji chromosomowych (limfocyty krwi obwodowej), wymiany chromatyd siostrzanych, mikrojądrowym, kometowym i mutacji genowych obserwowano u personelu medycznego, głównie pielęgniarskiego, narażonego na różne leki przeciwnowotworowe (cisplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, daktynomycyna, cytozyna, metotreksat) [10,16,33–38]. Badania kliniczno-kontrolne pielęgniarek onkologicznych wykazały istnienie zależności między częstością poronień a narażeniem na leki przeciwnowotworowe, statystycznie istotnej w pierwszym trymestrze ciąży [39–41].

W opisywanych badaniach ryzyko poronienia u narażonego personelu medycznego było 2–3,5-krotnie zwiększone. W tej grupie obserwowano również podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń płodności (iloraz szans (odds ratio – OR) = 1,42–1,5) i porodów przedwczesnych (OR = 5,56). Narażenie powodowało liczne wady rozwojowe u płodu – zniekształcenia kończyn i rozszczep podniebienia, a występowanie trudności w nauce w późniejszych latach życia dziecka (OR = 2,56) [39,40].

U personelu pielęgniarskiego i farmaceutów narażonych na cytostatyki opisywano swoiste zmiany w strukturze chromosomów związane z zespołem mielodys-

plastycznym oraz ostrą białaczką mieloblastyczną [16]. Ponadto u narażonego personelu medycznego opisywano 3,7 razy wyższą zapadalność na chłoniaki niezaradcnicze (technicy farmacji) i 10 razy wyższą zapadalność na białaczkę (pielęgniarki) [16].

W Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu – zatrudniającej ok. 100 osób (20 lekarzy i 80 osób personelu pielęgniarskiego) pracujących w narażeniu na cytostatyki – w ciągu ostatnich 15 lat wystąpiło 9 przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe, które były potencjalnie związane z wykonywaną pracą [42]. Autorzy cytowanego raportu zwracają uwagę, że na opisywanym oddziale grupą zawodową w znacznym stopniu dotkniętą zachorowaniami są lekarze (aż 5 przypadków). Do najczęściej stosowanych w klinice leków cytostatycznych należą metotreksat, cyklofosfamid, ifosfamid, arabinozyd cytozyny i busulfan. W dużych ilościach wykorzystywana jest również cyklosporyna A.

Ochrona pracowników przed szkodliwym działaniem leków cytotoksycznych w miejscu pracy – obowiązki pracodawców

Obowiązki pracodawcy w zakresie ochrony zdrowia pracowników przed szkodliwym działaniem czynników chemicznych są regulowane przez 2 odrębne grupy przepisów. Jedne z nich wynikają z postanowień podstawowego aktu prawnego regulującego prawa i obowiązki pracownika i pracodawcy, czyli Ustawy Kodeks pracy [43]. Drugie natomiast – z obowiązujących we wszystkich krajach członkowskich rozporządzeń Parlamentu Europejskiego i Rady Europy – tj. REACH [5] i CLP (Classification, Labelling and Packaging – Klasyfikacja, Oznakowanie i Pakowanie) [6] – będących w Unii Europejskiej aktami prawnymi, w których zagadnienie chemikaliów porusza się w największym zakresie.

Zgodnie z Kodeksem pracy [43] pracodawca jest zobowiązany do oceny i dokumentowania ryzyka zawodowego związanego z wykonywaną pracą i stosowania niezbędnych środków profilaktycznych zmniejszających ryzyko, informowania pracowników o ryzyku zawodowym, które wiąże się z wykonywaną pracą, oraz o zasadach ochrony przed zagrożeniami, konsultowania z pracownikami lub ich przedstawicielami wszystkich działań związanych z bhp, w szczególności dotyczących oceny ryzyka zawodowego przy wykonywaniu określonych prac.

Przeprowadzając ocenę ryzyka zawodowego w przypadku czynników chemicznych, należy spełnić wyma-

gania wynikające z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych [44]. Ryzyko zawodowe to prawdopodobieństwo wystąpienia potencjalnej szkody zdrowotnej w warunkach stosowania czynnika chemicznego lub narażenia na czynnik chemiczny w miejscu pracy. Przez czynnik chemiczny stwarzający zagrożenie należy rozumieć:

- czynnik chemiczny, który spełnia kryteria klasyfikacji zawarte w którejkolwiek z klas zagrożeń fizycznych lub zagrożeń dla zdrowia człowieka określonych w rozporządzeniu CLP [6] bez względu na to, czy ma klasyfikację zharmonizowaną;
- czynnik chemiczny, który nie spełnia powyższych kryteriów klasyfikacji, a który z uwagi na swoje właściwości fizykochemiczne lub oddziaływanie na człowieka oraz sposób, w jaki jest stosowany lub obecny w miejscu pracy, może stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa lub zdrowia pracowników – przez pojęcie to należy rozumieć każdy czynnik chemiczny i pył, dla którego ustalono wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń [44].

Należy podkreślić, że ocena ryzyka związanego z narażeniem na substancję chemiczną jest wymagana również, kiedy dla tej substancji nie ustalono wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego. Ocenę ryzyka należy przeprowadzić wtedy jedną z dostępnych metod uproszczonych, opierających się na osądach osób przeprowadzających ocenę np. metodą Risc Score czy jedną z wybranych metod matrycowych.

Klasyfikacja i oznakowanie cytostatyków pod kątem stwarzanych zagrożeń

Obecnie pracownikom i konsumentom w Unii Europejskiej informacje o zagrożeniach związanych z chemikaliami przekazywane są w sposób jasny, poprzez klasyfikację oraz oznakowanie tych chemikaliów zgodnie z kryteriami zawartymi w rozporządzeniu CLP [6].

Rozporządzenie CLP ma zastosowanie do wszystkich substancji i mieszanin dostarczanych w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego, z wyjątkiem przypadków, w których bardziej szczegółowe przepisy, ustanawiające zasady oraz tryb dopuszczania ich do obrotu z uwzględnieniem wymagań dotyczących bezpieczeństwa, zostały określone w innych wspólnotowych aktach prawnych. Rozporządzenie CLP nie ma m.in. zastosowania do substancji lub mieszanin w stanie gotowym i przeznaczonych dla użytkownika końcowego produktów leczniczych, zdefiniowanych

w Dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi [45]. Zgodnie z artykułem 1 pkt 2 dyrektywy produktem leczniczym jest:

- jakkolwiek substancja lub połączenie substancji przeznaczone do leczenia bądź zapobiegania chorobom u ludzi,
- jakkolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być podawane ludziom w celu stawiania diagnozy leczniczej lub przywracania, korygowania bądź modyfikacji funkcji fizjologicznych u ludzi.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z art. 3 dyrektywy 2001/83/WE [45] jej przepisy nie obejmują m.in.:

- jakichkolwiek produktów leczniczych przygotowywanych w aptece na podstawie recepty dla indywidualnego pacjenta (powszechnie znanych jako formuła recepturowa),
- jakichkolwiek produktów leczniczych przygotowanych w aptece na podstawie recepty z farmakopei i przeznaczonych do bezpośredniej dostawy do pacjentów obsługiwanych przez daną aptekę (powszechnie znanych jako formuła objęta lekospisem),
- produktów leczniczych przeznaczonych do prób badawczo-rozwojowych,
- produktów pośrednich przeznaczonych do dalszego przetwarzania przez uprawnionego producenta.

W Polsce właściwość organów w zakresie wykonywania zadań administracyjnych i obowiązków wynikających z CLP [6] oraz REACH [5] określa Ustawa z dnia 25 lutego 2011 r. o substancjach chemicznych i ich mieszaninach [46]. Zgodnie z art. 1 ust. 4 pkt 3 ustawy przepisów tych nie stosuje się m.in. do substancji i mieszanin w postaci gotowych produktów przeznaczonych dla końcowego użytkownika, które są produktami leczniczymi w rozumieniu prawa farmaceutycznego, wdrażającego m.in. dyrektywę 2001/83/WE [45].

Niestety ani rozporządzenie CLP [6], ani dyrektywa 2001/83/WE [45], ani ustawa o substancjach chemicznych [46] nie podają definicji „użytkownika końcowego”. Zgodnie z interpretacją Głównego Inspektora Pracy i Biura ds. Substancji Chemicznych, współpracującego z Europejską Agencją ds. Chemikaliów (European Chemicals Agency – ECHA) użytkownikiem końcowym jest w tym przypadku pacjent, a nie kolejny użytkownik przygotowujący mieszaninę. Komentarz ECHA [47] w tej sprawie został uzgodniony z Krajowymi Centrami Informacyjnymi ds. REACH i CLP (tzw. helpdeskami) i zamieszczony na stronie internetowej

agencji zawierającej odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania dotyczące rozporządzenia CLP [6].

Europejska Agencja ds. Chemikaliów wyjaśnia, że substancje i mieszaniny, które są w stanie gotowym oraz przeznaczone dla użytkownika końcowego, a które należą do produktów leczniczych objętych zakresem dyrektywy 2001/83/WE [45], zostały w całości zwolnione z przepisów rozporządzenia CLP [6]. Znaczy to, że nie mają być klasyfikowane, pakowane, oznakowane ani zgłaszane do wykazu klasyfikacji oraz oznakowania. Kiedy jednak producent lub importer dostarcza substancje i mieszaniny, np. aktywnych składników farmaceutycznych, lub substancje pomocnicze, które nie są jeszcze w stanie gotowym, to będzie musiał klasyfikować, pakować oraz etykietować te substancje i mieszaniny zgodnie z CLP [6]. Ponadto jeżeli substancje te są wprowadzane do obrotu, będą musiały być zgłaszane do wykazu klasyfikacji i oznakowania prowadzonego w ECHA. Jednocześnie podkreślono, że stan gotowy produktu leczniczego odnosi się do substancji lub mieszaniny, a nie do ich opakowania, co ma znaczenie w przypadku dużych lub zbiorczych opakowań gotowego produktu leczniczego.

Zdaniem ECHA kwestie zdrowia oraz bezpieczeństwa pracowników mających kontakt z tabletkami leku luzem podczas przenoszenia i przepakowywania, aż do osiągnięcia końcowego użytkownika w odpowiednim opakowaniu, powinny zostać uwzględnione w odpowiednich instrukcjach bezpiecznego postępowania. Zdaniem autorów niniejszej pracy takie stanowisko ECHA powinno zostać zweryfikowane w świetle definicji „leku gotowego” zawartej w dyrektywie, która mówi, że jest to jakikolwiek gotowy produkt leczniczy wprowadzony do obrotu pod specjalną nazwą i w specjalnym opakowaniu. Wydaje się, że dopiero lek w opakowaniu detalicznym, dla użytkownika końcowego, powinien być rozpatrywany jako zgodny z definicją produktu gotowego.

Dane literaturowe wskazują, że opakowania, w których leki cytostatyczne są dostarczane, zawierają pozostałości leku także na powierzchni zewnętrznej. Monitoring całkowitej ilości cyklofosfamidu na podstawowym opakowaniu fiolek leku wykazał, że zawartość cytostatyku wynosiła 6,5–28 ng w przypadku opakowań 200 mg i 10–216 ng – w przypadku opakowań 1000 mg [48]. Wskutek manipulowania lekami cytostatycznymi wykazano ich obecność na różnych powierzchniach przygotowawczych, tacach do odliczania tabletek, pokryciach wyciągów wentylacyjnych, lodówkach i szafach bezpieczeństwa w ponad 100 różnych

badaniach przeprowadzonych po 1994 r. [16]. Międzynarodowe Towarzystwo Praktyków Farmacji Onkologicznej (ISOPP) [8] zaleca, żeby gotowe leki cytotoksyczne były łatwo rozpoznawalne przez wszystkich pracowników zaangażowanych w ich obsługę. Zewnętrzne opakowanie zbiorcze pojemników powinno być opatrzone wyraźną nalepką z ostrzeżeniem „Uwaga! Leki cytotoksyczne”.

Podsumowując, zgodnie z CLP [6] klasyfikuje się i oznakowuje wszystkie cytostatyki, które nie są objęte przepisami dyrektywy 2001/83/WE [45], czyli nie są produktami leczniczymi w postaci gotowej i przeznaczonej dla użytkownika końcowego. Klasyfikacji i oznakowaniu podlegają substancje czynne w postaci surowców farmaceutycznych oraz mieszaniny sporządzone w postaci roztworów cytostatyków – poprzez np. rozcieńczanie czy rozpuszczanie, jeżeli spełniają kryteria klasyfikacji zawarte w rozporządzeniu CLP [6]. W większości przypadków producenci lub importerzy muszą sami zdecydować o klasyfikacji substancji lub mieszaniny. Nazywa się to autoklasyfikacją. Zgodnie z przepisami rozporządzenia CLP [6] klasyfikacja mieszanin opiera się na:

- danych dotyczących mieszaniny lub substancji w niej zawartych, uzyskanych za pomocą badań właściwości fizycznych, toksykologicznych i ekotoksykologicznych;
- danych epidemiologicznych, istniejących danych praktycznych (np. dane ze środowiska pracy, informacje z baz ośrodków toksykologicznych);
- danych uzyskanych na podstawie ważnych jakościowych lub ilościowych modeli zależności struktura–aktywność, wynikach uzyskanych na podstawie odpowiednich metod *in vitro*, danych uzyskanych poprzez zastosowanie grupowania substancji i podejścia przekrojowego;
- danych uzyskanych z piśmiennictwa naukowego.

W przypadku braku ww. danych klasyfikację mieszanin należy przeprowadzić w oparciu o zasady pomostowe lub metody obliczeniowe. Jeśli substancja lub mieszanina zostanie zaklasyfikowana jako stwarzająca zagrożenie, dostawcy muszą oznakować substancję lub mieszaninę zawartą w opakowaniu zgodnie z CLP [6] przed wprowadzeniem jej do obrotu.

Karta charakterystyki dla cytostatyku?

W Polsce i Unii Europejskiej istnieje prawny wymóg dostarczenia karty charakterystyki dla substancji chemicznych oraz ich mieszanin stwarzających zagrożenie, co wynika z tytułu IV, art. 31 rozporządzenia REACH [5].

Karty charakterystyki są głównym narzędziem, które ma gwarantować, że producenci oraz importerzy będą przekazywali wystarczające informacje w łańcuchu dostaw, umożliwiające bezpieczne użytkowanie ich substancji i mieszanin. Karty charakterystyki zawierają informacje na temat właściwości substancji lub mieszaniny, związanych z nimi zagrożeń oraz instrukcje postępowania, utylizacji i transportu, a także informacje dotyczące pierwszej pomocy, procedur przeciwpożarowych oraz środków kontroli narażenia.

Kartę charakterystyki sporządza się zgodnie ze wzorem określonym w załączniku II do REACH [5]. Tytuł IV obejmuje wymagania odnoszące się do kart charakterystyki – w tym obowiązek przekazywania informacji uczestnikom stanowiącym dalsze ogniwa łańcucha dostaw dla substancji w ich postaci własnej lub jako składników mieszanin, dla których nie jest wymagana karta charakterystyki, obowiązek przekazywania informacji o substancjach i mieszaninach uczestnikom stanowiącym wcześniejsze ogniwa łańcucha dostaw – oraz określa zasady dostępu pracowników do informacji i wymagania przechowywania informacji. Konieczne jest przeszkolenie pracowników i zapewnienie im dostępu do kart charakterystyki, jednak akt prawny nie precyzuje, w jaki sposób ma się to odbywać. Najlepszą możliwą praktyką jest po prostu umieszczenie kart charakterystyk w segregatorze lub, w przypadku kart dostępnych w wersji elektronicznej, w katalogu wirtualnym i zebranie podpisów jako dowodu zapoznania się z nimi.

Przepisy tytułu IV rozporządzenia REACH [5] nie dotyczą przeznaczonych dla użytkownika końcowego stosowanych u ludzi produktów leczniczych zdefiniowanych w dyrektywie 2001/83/WE [45]. Oznacza to, że dla gotowych produktów leczniczych nie ma wymogu dostarczania kart charakterystyki, mimo że zgodnie z wiedzą toksykologiczną mogą one stwarzać zagrożenie dla zdrowia lub życia. Obchodzenie się z nimi musi więc odbywać się w ściśle kontrolowanych warunkach, które pozwolą na bezpieczne podanie leku pacjentowi przy niewielkim ryzyku dla pracowników ochrony zdrowia.

Karta charakterystyki powinna być więc sporządzona dla wszystkich cytostatyków, które zostały zaklasyfikowane i oznakowane zgodnie z rozporządzeniem CLP [6], głównie dla substancji czynnych w postaci własnej oraz dla mieszanin w postaci roztworów cytostatyków sporządzanych poprzez rozcieńczanie i rozpuszczanie na indywidualne zapotrzebowanie.

Należy zaznaczyć, że karty charakterystyk dla tej samej substancji, ale dostarczanej przez różnych pro-

ducentów, mogą się różnić. Takie przypadki są problemem dla pracodawcy, ponieważ przy zmianie dostawcy może okazać się niezbędne zastosowanie innych środków kontroli ryzyka i środków ochrony indywidualnej.

W Stanach Zjednoczonych istnieje prawny obowiązek dostarczania kart charakterystyki dla leków niebezpiecznych w stanie gotowym w celu ochrony nie tylko personelu farmaceutycznego, ale i pomocniczego [49]. Amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (National Institute of Occupational Safety and Health – NIOSH) publikuje listy produktów leczniczych uznanych za niebezpieczne, dla których istnieje obowiązek dostarczenia kart charakterystyki [49]. Definicja leków niebezpiecznych opracowana przez Amerykańskie Stowarzyszenie Farmaceutów (American Society of Health-System Pharmacists – ASHP) i uściślona przez NIOSH obejmuje leki, które zawierają substancje wykazujące przynajmniej jedną z następujących 6 cech u ludzi lub zwierząt [49]:

- działa rakotwórczo,
- działa teratogennie lub powoduje toksyczność rozwojową,
- działa szkodliwie na rozrodczość,
- działa toksycznie na narządy w małych dawkach (np. kilka miligramów lub mniej),
- działa genotoksycznie,
- jest lekiem nowym, którego profil toksyczności jest podobny do istniejącego leku, uznanego za lek niebezpieczny według powyższych kryteriów.

Monitorowanie stężeń cytostatyków w powietrzu środowiska pracy

Częstotliwość pomiarów stężenia substancji chemicznej w powietrzu środowiska pracy zależy od wielkości tego pomiaru w stosunku do ustalonej wartości normatywnej i od tego, czy substancja wykazuje działanie rakotwórcze lub mutagenne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy [50]). W przypadku występowania szkodliwego dla zdrowia czynnika chemicznego lub pyłu, z wyjątkiem czynnika o działaniu rakotwórczym lub mutagennym, badania i pomiary wykonuje się:

- co najmniej raz na 2 lata – jeżeli podczas ostatniego badania i pomiaru stwierdzono stężenie czynnika szkodliwego dla zdrowia powyżej 0,1 do 0,5 wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS),
- co najmniej raz w roku – jeżeli podczas ostatniego badania i pomiaru stwierdzono stężenie czynni-

ka szkodliwego dla zdrowia powyżej 0,5 wartości NDS.

W przypadku występowania czynnika o działaniu rakotwórczym lub mutagennym badania i pomiary wykonuje się:

- co najmniej raz na 6 miesięcy – jeżeli podczas ostatniego badania i pomiaru stwierdzono stężenie czynnika o działaniu rakotwórczym lub mutagennym powyżej 0,1 do 0,5 wartości NDS,
- co najmniej raz na 3 miesiące – jeżeli podczas ostatniego badania i pomiaru stwierdzono stężenie czynnika o działaniu rakotwórczym lub mutagennym powyżej 0,5 wartości NDS.

Efektywny monitoring stężeń poszczególnych cytostatyków w środowisku pracy wymaga zastosowania selektywnych metod oznaczania tych substancji na stanowiskach pracy, uwzględniających narażenie pracowników zarówno na pyły powstające podczas manipulacji lekami w postaci tabletek, jak i aerozole leków w postaci ciekłej. Nie można również wykluczyć narażenia na pary w przypadku niektórych leków, np. cyklofosfamid (prężność par: $5,93 \times 10^{-5}$ hPa (w 25°C)) czy cisplatyny (prężność par: $1,8 \times 10^{-5}$ hPa (w 20°C)) [18]. W ramach prac Międzyresortowej Komisji ds. NDS i najwyższych dopuszczalnych natężeń (NDN) opracowano oraz opublikowano w ostatnich latach metody oznaczania w powietrzu środowiska pracy kilku z najbardziej rozpowszechnionych cytostatyków: metotreksatu, cisplatyny, cyklofosfamid i hydroksymocznika.

Szewczyńska i wsp. [51] opracowali selektywną metodę oznaczania cisplatyny w powietrzu na stanowiskach pracy przy zastosowaniu wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją spektrofotometryczną (UV-VIS – ultraviolet – visible spectroscopy, ultrafiolet – promieniowanie widzialne). Do pobierania próbek powietrza zastosowano filtr z włókna szklanego umieszczony w próbniku do pobierania frakcji wdychalnej aerozolu, następnie cisplatynę ekstrahowano wodą destylowaną i przeprowadzano w pochodną z dietylotio-karbaminianem sodu (NaDDTC). Ustalono warunki wyodrębniania cisplatyny z powietrza i analizy chromatograficznej uzyskanej pochodnej pozwalają na oznaczenie cisplatyny w obecności innych substancji występujących w powietrzu na różnych etapach produkcji oraz stosowania leku. Zakres mierzonych stężeń w opracowanej metodzie wynosił 0,00018–0,0625 mg/m³, kiedy pobierano 960 l powietrza, oraz 0,00025–0,0833 mg/m³, kiedy pobierano 720 l powietrza.

Brzeźnicki i wsp. [52] opracowali metodę oznaczania metotreksatu w powietrzu z wykorzystaniem

techniki wysokosprawnej chromatografii i cieczowej sprzężonej z tandemowym spektrometrem mas. Zastosowanie w analizie monitoringu przejścia jonu molekularnego metotreksatu (m/z 455 Da) w jon potonny (m/z 308,2 Da) pozwala na jego selektywne oznaczenie w obecności innych związków. Opisana metoda umożliwia oznaczanie stężeń metotreksatu w powietrzu w środowisku pracy w zakresie 0,0007–0,0028 mg/m³.

Brzeźnicki i Bonczarowska [53] opracowali metodę oznaczania cyklofosfamidu polegającą na zatrzymaniu obecnego w powietrzu związku na filtrze z włókna szklanego, ekstrakcji filtra za pomocą mieszaniny metanol:woda z dodatkiem (0,1%) kwasu mrówkowego i chromatograficznej analizie otrzymanego roztworu. Zaproponowany sposób ekstrakcji cyklofosfamidu z filtrów umożliwia wysoki odzysk analitu. Zastosowanie w oznaczeniach tandemowego spektrometru mas pozwala na selektywne i swoiste oznaczenie cyklofosfamidu w obecności innych leków cytostatycznych. Metoda umożliwia oznaczenie cyklofosfamidu na poziomie 0,0004 mg/m³.

W przypadku N-hydroksymocznika Szewczyńska i wsp. [54] opracowali metodę oznaczania substancji w powietrzu środowiska pracy polegającą na zatrzymaniu aerozolu N-hydroksymocznika na filtrze z włókna szklanego, wmywaniu analitu wodą destylowaną i ostatecznej analizie z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją spektrofotometryczną. Najmniejsze stężenie N-hydroksymocznika, jakie można oznaczyć w warunkach pobierania próbek powietrza w proponowanej procedurze, wynosi 0,001 mg/m³.

Najwyższe dopuszczalne stężenia w powietrzu środowiska pracy dla cytostatyków

Opracowanie właściwych procedur pomiarowych dla cytostatyków nie jest jednak wystarczające do pełnej oceny środowiska pracy pod względem zagrożeń dla zdrowia pracownika. Nie ma możliwości efektywnego monitorowania narażenia zawodowego na cytostatyki, ponieważ ani w polskim prawodawstwie, ani w dyrektywach UE nie ustalono obowiązujących prawnie wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na te substancje. W kartach charakterystyki substancji czynnych cytostatyków główni producenci i importerzy rekomendują dopuszczalne wartości ich stężeń w powietrzu na stanowiskach pracy, ale wartości te nie mają mocy prawnej, a ponadto nie są dostępne kryteria ani podstawy ich ustalenia.

Z tego powodu w Polsce w latach 2015–2016 Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN podjął prace nad ustaleniem wartości NDS dla substancji czynnych leków przeciwnowotworowych. Opracowano monograficzne dokumentacje NDS dla 4 substancji: metotreksatu, cyklofosfamidu, cisplatyny i N-hydroksymocznika. Obecnie trwają prace legislacyjne zmierzające do wprowadzenia zaproponowanych wartości odniesienia do prawnie obowiązującego wykazu wartości NDS. W tabeli 1. przedstawiono ustalone wartości NDS dla 4 cytostatyków.

Narażenie zawodowe na cytostatyki w Polsce i Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, Ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym

Obecnie w Polsce za chemiczne kancerogeny i mutageny zawodowe są uznane substancje chemiczne lub ich mieszaniny, które spełniają kryteria klasyfikacji odpowiednio do klas zagrożenia „rakotwórczość” lub „działanie mutagenne na komórki rozrodcze” zgodnie z rozporządzeniem PE i Rady CLP [6], zaliczone do kategorii 1 w ramach ww. klas. Obowiązujący wykaz substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy określono Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy [55]. Jest ono spójne z rozporządzeniem PE i Rady CLP. Rozporządzenie nakłada na pracodawców wiele obowiązków, m.in. obowiązek prowadzenia rejestrów prac w kontakcie z czynnikami o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy oraz pracowników narażonych na te czynniki.

Zgodnie z ww. rozporządzeniami [6,55] substancja rakotwórcza to substancja powodująca powstanie raka lub zwiększająca częstotliwość jego występowania. Do kategorii 1 zalicza się substancje, co do których wiadomo lub istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka. Substancję klasyfikuje się jako rakotwórczą kategorii 1 na podstawie danych epidemiologicznych lub wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach. Substancja może być następnie rozróżniana jako:

- kategoria 1A – jeżeli ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym dowody przemawiające za daną klasyfikacją opierają się przede wszystkim na danych dotyczących ludzi;

Tabela 1. Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń substancji czynnych leków przeciwnowotworowych, zaproponowanych przez Zespół Ekspertów ds. Czynniki Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN w Polsce w latach 2015–2016

Table 1. Values of maximum admissible concentrations of active compounds of anticancer drugs, proposed by the Group of Experts on Chemical Agents of Interdepartmental Commission for Maximum Admissible Concentrations and Intensities for Agents Harmful to Health in the Working Environment in Poland, 2015–2016

Substancja Substance (CAS)	NDS MAC-TWA	NDSCh MAC-STEL	Notacja Notation
Cyklofosfamid / Cyclophosphamide (58-18-0)	0,010	–	skóra / skin**, Carc. 1A, Ft DSB: 1 µg/24 godz. w próbce moczu / BEI: 1 µg/24 h in urine sample
Cisplatyna / Cisplatin (15663-27-1)	0,002	–	skóra / skin**, Carc. 1B, Ft
N-Hydroksymocznik – frakcja wdychalna / / N-Hydroxyurea – inhalable fraction* (127-07-1)	0,100	–	skóra / skin**, Ft
Metotreksat – frakcja wdychalna / Methotrexate – inhalable fraction* (59-05-2)	0,001	–	skóra / skin**, Ft

NDS – najwyższe dopuszczalne stężenie – wartość średnia ważona czasem zmiany roboczej / MAC-TWA – maximum admissible concentration – time weighted average value, NDN – najwyższe dopuszczalne natężenie / MAI – maximum admissible intensity, NDSCh – najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe / MAC-STEL – maximum admissible concentration – short term exposure value.

CAS – numer w międzynarodowym rejestrze związków chemicznych / number in international register of chemicals.

* Frakcja wdychalna – frakcja aerozolu wnika przez nos i usta, która po zdeponowaniu w drogach oddechowych stwarza zagrożenie dla zdrowia / Inhalable fraction – fraction of the aerosol, penetrating through the nose and mouth, which when deposited in the respiratory tract presents a risk to health.

** Wchłanianie substancji przez skórę może być podobnie istotne jak przy narażeniu drogą oddechową / The skin absorption of the substance may be similarly important as by inhalation.

Ft – substancja działająca toksycznie na płód / fetotoxic substance, DSB – dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym / BEI – biological exposure index.

Carc. 1A – substancja rakotwórcza kategorii 1A: substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym dowody przemawiające za daną klasyfikacją opierają się przede wszystkim na danych dotyczących ludzi / carcinogen category 1A: a substance known to have carcinogenic potential for humans, classification is largely based on human evidence.

Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii 1B: substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach / carcinogen category 1B: a substance presumed to have carcinogenic potential for humans, classification is largely based on animal evidence.

- kategoria 1B – zakładając, że wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

Do klasy zagrożenia „działanie mutagenne na komórki rozrodcze” zalicza się substancje mogące spowodować mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi, które mogą zostać przekazane potomstwu. Do kategorii 1 zalicza się substancje, co do których wiadomo, że wywołują dziedziczne mutacje lub które uważa się za wywołujące dziedziczne mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi. W oparciu o wyniki badań substancje zaliczone do kategorii 1 są następnie rozróżniane jako kategoria 1A lub 1B. Mieszaniny klasyfikuje się jako rakotwórcze lub mutagenne w zależności od zawartości substancji rakotwórczych lub mutagennych opisanych powyżej kategorii.

Należy podkreślić, że od 2012 r. [55] za substancje rakotwórcze lub mutagenne w środowisku pracy uznaje się wszystkie substancje chemiczne i ich mieszaniny spełniające kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii 1A lub 1B bez względu na to, czy mają klasyfikację zharmonizowaną. Ostateczną odpowiedzialność za klasyfikację substancji ponosi jej producent

lub importer. Dlatego też obowiązujący obecnie w Polsce wykaz substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy [55] ma charakter otwarty.

Wiele leków cytostatycznych (cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, cyklosporyna, azatiopryna, melfalan i inne) zdaniem ich producentów spełnia kryteria klasyfikacji CLP jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii 1A lub 1B i należy je rozpatrywać również jako kancerogeny lub mutageny zawodowe. Należy pamiętać, że substancja chemiczna, która nie ma klasyfikacji zharmonizowanej, może zostać inaczej klasyfikowana przez różnych producentów. Należy więc opierać się na klasyfikacji dostarczonej wraz z substancją przez bezpośredniego dostawcę, a wszelkie wątpliwości wyjaśniać w ramach wymiany informacji w łańcuchu dostaw właściwym dla tej substancji. Skuteczna komunikacja między użytkownikami a dostawcami na wszystkich etapach procesu REACH pomaga w zapewnianiu odpowiednich informacji w ramach łańcucha dostaw.

Warto zauważyć, że obok europejskiej klasyfikacji rakotwórczości wg kryteriów CLP ocena nowotworów

wywołanych czynnikami zawodowymi opiera się także na uznanych danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (International Agency on Risk Cancer – IARC). Agencja (IARC) zaklasyfikowała 31 substancji czynnych leków przeciwnowotworowych pod względem działania rakotwórczego, z czego 9 z nich do grupy 1 czynników rakotwórczych dla ludzi, 8 – do grupy 2A czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, a 8 – do grupy 2B czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi. Klasyfikacja IARC nie ma mocy prawnej.

Dużym wyzwaniem dla pracodawców i służby bhp jest to, że żadna spośród 25 substancji czynnych cytostatyków z 1. lub 2. grupy rakotwórczości według IARC [56] nie ma obecnie klasyfikacji zharmonizowanej pod kątem działania rakotwórczego lub mutagennego zgodnie z kryteriami rozporządzenia CLP [6].

Producenci i importerzy tych substancji są zobowiązani prawnie do przekazania informacji dotyczących ich klasyfikacji oraz oznakowania do wykazu klasyfikacji i oznakowania prowadzonego przez Europejską Agencję ds. Chemikaliów (ECHA). Obowiązek ten dotyczy wszystkich substancji stwarzających zagrożenie, zarówno występujących w postaci własnej, jak i będących składnikami mieszanin – niezależnie od ilości, które są wprowadzane na rynek UE.

Utworzona na podstawie przekazanych informacji baza danych (C&L Inventory) jest dostępna na platformie internetowej ECHA [57] i zawiera informacje na temat klasyfikacji oraz oznakowania zgłoszonych i zarejestrowanych substancji otrzymane od producentów i importerów. Obejmuje ona również wykaz zharmonizowanych klasyfikacji. Baza jest regularnie wzbogacana o nowe i aktualizowane zgłoszenia.

Należy jednak jednoznacznie odróżnić obowiązującą prawnie klasyfikację zharmonizowaną od pozostałych informacji znajdujących się w wykazie C&L pochodzących ze zgłoszeń klasyfikacji i oznakowania przez poszczególnych producentów lub importerów. Należy pamiętać, że informacje te nie mają mocy prawnej, nie zostały zweryfikowane przez ECHA ani inny organ, a konkretnej substancji może być przypisanych wiele różnych klasyfikacji stosowanych przez osoby zgłaszające. Agencja nie gwarantuje poprawności informacji zawartych w bazach danych, a rozporządzenie REACH [5] nie zezwala jej na dokonywanie zmian w danych przesłanych przez właściciela lub właścicieli danej informacji.

Informacje z bazy C&L mogą być jednak pomocne na etapie wstępnego rozpoznania zagrożeń stwarzanych

przez substancję, jednak w konkretnym przypadku zawsze należy się opierać na informacjach dostarczonych przez dostawcę w określonym łańcuchu dostaw. Spośród 9 substancji zaklasyfikowanych przez IARC do grupy 1 wszystkie z wyjątkiem chlornafazyny zostały zgłoszone jako substancje spełniające kryteria klasyfikacji pod kątem działania rakotwórczego lub mutagennego do kategorii 1A lub 1B według CLP. Najwięcej zgłoszeń zanotowano w przypadku cyklosporyny (132 zgłoszenia), azatiopryny (70 zgłoszeń) i melfalanu (65 zgłoszeń).

W Instytucie Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP) prowadzony jest Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, Ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, w którym od 1999 r. gromadzone są informacje o narażeniu na kancerogeny i mutageny zawodowe z terenu całego kraju [58]. Do momentu wejścia Polski do UE w 2004 r. w rejestrze gromadzono dane dotyczące liczby osób narażonych, kierując się klasyfikacją kancerogenów zawodowych według IARC. Do tego czasu zgłoszono narażenie na 7 substancji cytostatycznych z grupy 1 według IARC – azatioprynę, busulfan, chlorambucil, cyklofosfamid, cyklosporynę, chlornafazynę, melfalan i cisplatynę.

W 2004 r. – wraz z dostosowaniem prawa chemicznego do przepisów unijnych – usunięto powyższe substancje z urzędowej listy czynników rakotwórczych. W tym czasie obowiązkowi prowadzenia rejestrów podlegały jedynie substancje, w których przypadku ustalono w UE klasyfikację urzędową i które były ujęte w wykazie substancji o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy [55]. Obecnie IMP dysponuje informacjami dotyczącymi cytostatyków, zgłoszonymi do rejestru za lata 2013–2015.

Należy pamiętać, że dane te są fragmentaryczne, co wynika z powstałej w latach 2004–2012 luki prawnej i konieczności dostosowania się pracodawców do obecnego stanu prawnego w tym obszarze. Zarówno pracodawcy, jak i inspekcja sanitarna zwracają uwagę na znaczne trudności z identyfikacją cytostatyków, które powinny podlegać obowiązkowi prowadzenia rejestrów w zakładach pracy. Z jednej strony nie ma ustalonej klasyfikacji zharmonizowanej tych substancji. Z drugiej – często spotykane są problemy z uzyskaniem informacji o klasyfikacji od dostawców, którzy nie dostarczają kart charakterystyki, uznając swoje produkty za leki w postaci gotowej przeznaczone dla użytkownika końcowego i w związku z tym niepodlegające przepisom rozporządzenia REACH [5] i CLP [6].

Tabela 2. Wybrane substancje czynne cytostatyków zgłoszone do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, Ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Polsce w latach 2013–2015
Table 2. Selected active compounds of cytostatics reported to the Central Register of Data on Exposure to Carcinogenic or Mutagenic Substances, Mixtures, Agents or Technological Processes in Poland, 2013–2015

Zgłoszona substancja Reported substance (CAS)	Zakłady pracy Enterprises [n]			Narażeni pracownicy Exposed workers [n]		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Cyklofosfamid (50-18-0) lub jego monohydrat (6055-19-2) / / Cyclophosphamide (50-18-0) or its monohydrate (6055-19-2)	3	8	19	192	297	516
Cisplatyna / Cisplatin (5663-27-1)	3	7	14	140	248	388
Etopozyd / Etoposide (33419-42-0)	2	5	12	134	160	414
Doksorubicyna (23214-92-8) lub jej chlorowodorek (25316-40-9) / / Doxorubicin (23214-92-8) or its hydrochloride (25316-40-9)	2	6	15	126	203	355

CAS – numer w międzynarodowym rejestrze związków chemicznych / number in international register of chemicals.

Jak już wspomniano, klasyfikacje zgłaszane przez poszczególnych producentów i importerów do wykazu klasyfikacji i oznakowania (C&L Inventory) dostępnego na stronie internetowej ECHA [57] nie są przez agencję weryfikowane i mogą zawierać błędy, w związku z czym nie powinny być przyjmowane bezkrytycznie. Ponadto często w odniesieniu do tej samej substancji chemicznej podawanych jest kilka skrajnie różnych klasyfikacji. Należy więc jeszcze raz podkreślić, że powinno się ustalać klasyfikację substancji w danym łańcuchu dostaw.

Należy też zwrócić uwagę, że część cytostatyków nie spełnia kryteriów klasyfikacji ustalonych dla rakotwórczości, ale zgodnie z informacjami dostawców istnieją wystarczające dane do klasyfikacji ich jako mutagennych. Przykładem takiego cytostatyku jest metotreksat, który nie wykazuje działania rakotwórczego, ale przez wielu dostawców jest zaklasyfikowany jako substancja działająca mutagennie na komórki rozrodcze kategorii 1B, a nawet 1A. W związku z tym podlega obowiązkowi prowadzenia właściwych rejestrów w zakładzie pracy.

W 2013 r. dane dotyczące występowania w zakładach pracy łącznie 6 cytostatyków przesłano do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, Ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym jedynie z 2 województw. Dane przekazały zaledwie 2 placówki ochrony zdrowia i 2 instytuty naukowo-badawcze. W 2015 r. zgłoszenia objęły już 23 substancje aktywne leków cytostatycznych zaklasyfikowanych jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii 1A lub 1B. Dane nadesłano z 9 województw, łącznie z 24 zakładów pracy, z czego większość (75%) stanowiły placówki ochrony zdrowia.

Podobnie jak w latach 1999–2004 obecnie zdecydowaną większość osób narażonych (> 90%) na cyto-

statyki stanowią kobiety, co wynika ze struktury zatrudnienia w ochronie zdrowia. Znacznie zmniejszył się natomiast odsetek kobiet w wieku rozrodczym w stosunku do kobiet ogółem narażonych na cytostatyki – z ponad 70% w latach 1999–2004 do ok. 43% w ostatnich latach. W tabeli 2. przedstawiono 4 najczęściej zgłaszane w latach 2013–2015 do ww. rejestru substancje czynne leków przeciwnowotworowych niemające klasyfikacji zharmonizowanej pod kątem działania rakotwórczego lub mutagennego, ale spełniające kryteria klasyfikacji do kategorii 1. Widoczny jest stopniowy wzrost liczby zarówno zakładów pracy zgłaszających daną substancję, jak i osób narażonych [58].

Z danych Inspekcji Sanitarnej wynika, że w 2010 r. pion higieny pracy obejmował ewidencją 1776 placówek opieki zdrowotnej (tj. 34,7% [59]). Ogółem w skontrolowanych zakładach było zatrudnionych 290 937 pracowników. W zewidencjonowanych placówkach w narażeniu na leki cytostatyczne pracowało 3220 pracowników, w tym 2956 kobiet [59].

OMÓWIENIE

Leki cytostatyczne wywołują wiele działań niepożądanych u pacjentów onkologicznych. Z danych literaturowych wynika, że mogą również stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pracowników sprawujących opiekę nad chorym – tj. farmaceutów, lekarzy, pielęgniarek oraz pozostałego personelu pomocniczego, który jest na nie narażony w warunkach zawodowych. Żeby sprostać coraz większym wyzwaniom związanym z narażeniem pracowników ochrony zdrowia na substancje cytotoksyczne podczas czynności takich jak przygotowanie czy podawanie leków cytotoksycznych, ze względu na ich kon-

sekwencje dla zdrowia lub życia pracowników ochrony zdrowia należy zwrócić większą uwagę na ocenę ryzyka związanego z narażeniem zawodowym na te substancje.

Problem oceny ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na cytostatyki budzi wiele wątpliwości. Przepisy regulujące w Polsce kwestie ochrony zdrowia pracowników zawodowo narażonych na leki cytostaticzne wywodzą się z różnych obszarów prawa i nie są jednoznaczne. Zdaniem autorów niniejszej publikacji użytkownikami końcowymi cytostatyków są pacjenci – to dla nich z prawnego punktu widzenia są one produktem gotowym.

Wszystkie cytostatyki, które nie są objęte przepisami dyrektywy 2001/83/WE [45] – nie są w postaci gotowej ani przeznaczonej dla użytkownika końcowego, klasyfikuje się oraz oznakowuje pod względem stwarzanych zagrożeń dla zdrowia i środowiska. Klasyfikacji i oznakowaniu podlegają substancje czynne w postaci surowców farmaceutycznych oraz mieszaniny, sporządzone w postaci roztworów cytostatyków poprzez np. rozcieńczanie czy rozpuszczanie, jeżeli spełniają kryteria klasyfikacji zawarte w rozporządzeniu CLP [6].

Producenci i importerzy muszą sami zdecydować o klasyfikacji substancji czynnych cytostatyków, ponieważ nie mają one ustalonej obowiązującej prawnie klasyfikacji zharmonizowanej. W przypadku cytostatyków spełniających określone w rozporządzeniu CLP [6] kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze czy mutagenne kategorii 1A lub 1B pracodawcę obowiązuje prowadzenie rejestrów prac w kontakcie z tymi substancjami lub mieszaninami oraz rejestrów narażonych pracowników i przekazywanie informacji z rejestrów właściwym służbom kontrolnym.

Karta charakterystyki powinna być sporządzana dla wszystkich cytostatyków, które zostały zaklasyfikowane i oznakowane zgodnie z rozporządzeniem CLP [6]. Dla gotowych produktów leczniczych nie ma wymogu dostarczania kart charakterystyki, chociaż zgodnie z wiedzą toksykologiczną mogą one stwarzać zagrożenie dla zdrowia lub życia.

W Polsce w latach 2013–2015 systematycznie wzrastała liczba przesyłanych do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym, a także informacji o występowaniu cytostatyków w zakładach pracy i danych o liczbie narażonych na nie pracowników. Wskazane powyżej problemy prawne sprawiły jednak, że w skali całego kraju zebrane w centralnym rejestrze informacje są wciąż niepełne.

W latach 2015–2016 Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN zaproponował w oparciu o kryteria zdrowotne wartości NDS dla 4 substancji – metotreksatu, cyklofosfamidu, cisplatyny i N-hydroksymocznika. Obecnie trwa proces legislacyjny, mający na celu wprowadzenie prawnie obowiązujących normatywów higienicznych w powietrzu na stanowiskach pracy dla tych 4 substancji czynnych leków cytostaticznych do wykazu NDS. Jednocześnie w ramach prac Komisji Międzyresortowej ds. NDS i NDN opracowano i opublikowano w ostatnich latach metody oznaczania w powietrzu środowiska pracy tych cytostatyków.

Nadal nie ma propozycji rozwiązań prawnych, umożliwiających prowadzenie monitoringu biologicznego i cytogenetycznego. W ramach programu wieloletniego pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” powstały „Wytyczne dla pracowników narażonych na kontakt z cytostatykami” obejmujące przede wszystkim zasady stosowania odzieży i rękawic podczas prac w narażeniu na kontakt z cytostatykami [60].

Należy przypomnieć, że podstawa prawna regulująca zasady bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu oraz przechowywaniu leków cytostaticznych w zakładach opieki zdrowotnej nie była nowelizowana od prawie 20 lat. Od 2014 r. na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia dostępny jest wstępny projekt aktualizacji ww. rozporządzenia, dotyczący podmiotów leczniczych, przygotowany przez krajowego konsultanta w dziedzinie pielęgniarstwa onkologicznego [61]. Projekt obejmuje zmiany organizacji zadań, uprawnień i odpowiedzialności na pielęgniarskich stanowiskach pracy, niestety polityka prowadzona przez resort zdrowia dotychczas nie wyszła naprzeciw – zdawałoby się – oczywistym postulatom.

WNIOSKI

Cytostatyki podlegają nie tylko aktom prawnym dotyczącym produktów leczniczych i wyrobów medycznych, ale także – jako substancje i mieszaniny chemiczne – przepisom regulującym stosowanie chemikaliów. Obowiązki pracodawców wynikające z tych regulacji pozostają w ścisłej korelacji z klasyfikacją substancji chemicznej.

Kluczowym dokumentem zawierającym i przekazującym informację w łańcuchu dostaw o klasyfikacji chemikaliów jest karta charakterystyki. W przypadku gotowych produktów leczniczych nie ma jednak wymogu dostarczania kart charakterystyki, mimo że zgodnie

z wiedzą toksykologiczną produkty te mogą stwarzać zagrożenie dla zdrowia lub życia pracowników stosujących je w działalności zawodowej. Zdaniem autorów niniejszej publikacji konieczne jest prawne nałożenie na dostawcę gotowego produktu leczniczego obowiązku przekazywania informacji o klasach i kategoriach zagrożenia zgodnie z systemem CLP, przynajmniej w przypadku substancji i mieszanin spełniających kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze lub mutagenne.

Niezbędne jest również opracowanie propozycji rozwiązań prawnych, umożliwiających prowadzenie monitoringu biologicznego i cytogenetycznego równoległe z monitoringiem stężeń cytostatyków w powietrzu środowiska pracy.

PIŚMIENNICTWO

1. Sessink P.J.M., Friemel N.S.S., Anzion R.B.M., Bos R.P.: Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1994;65:401–403, <https://doi.org/10.1007/BF00383251>
2. Sorsa M., Pyy L., Salomaa S., Nylund L., Yager J.W.: Biological and environmental monitoring of occupational exposure in industry and hospitals. *Mutat. Res.* 1988;204:465–479, [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(88\)90042-0](https://doi.org/10.1016/0165-1218(88)90042-0)
3. Pośniak M., Bartoszko D.D.: Analiza i ocena zagrożeń chemicznych w procesie produkcji leków [Internet]: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2009 [cytowany 19 stycznia 2017]. Adres: https://www.ciopp.pl/CIOPPortalWAR/file/71289/farmacja_leki.pdf
4. 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 z 1996 r. nr 80, poz. 376 z późn. zm. DzU z 2000 r. nr 79 poz. 897*
5. Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. *DzU UE z 2006 r. L 396*
6. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *DzU UE L 353 z 2008 r. z późn. zm.*
7. European Commission: European policy recommendations: Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs [Internet]: Brussels, Commission 2016 [cytowany 19 stycznia 2017]. Adres: http://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf
8. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee: ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2007;13, Supl.:1–81, <https://doi.org/10.1177/1078155207082350>
9. Sabatini L., Barbieri A., Lodi V., Violante F.S.: Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings. *Med. Lav.* 2012;103(5):394–401
10. Walusiak-Skorupa J., Wagrowska-Koski E., Pałczyński C.: Ocena skutków zdrowotnych zawodowej ekspozycji na cytostatyki u personelu medycznego w świetle obowiązującej profilaktyki. Badanie przekrojowe. *Med. Pr.* 2003; 53(3):229–236
11. Sessink P.J.M., Kroese E.D., van Kranen H.J.: Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1995;67:317–323, <https://doi.org/10.1007/BF00385647>
12. Kromhout H., Hoek F., Uitterhoeve R., Huijbers R., Overmars R.F., Anzion R. i wsp.: Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the three workplace surveys. *Ann. Occup. Hyg.* 2000;44:551–560, [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(00\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(00)00050-8)
13. Friese C.R., McArdle C., Zhao T., Sun D., Spasojevic I., Polovich M. i wsp.: Antineoplastic drug exposure in an ambulatory setting: A pilot study. *Cancer Nurs.* 2015;38(2): 111–117, <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000143>
14. Connor T.H., Power L.A., Massoomi F., Polovich M.: Are gloves and gowns safe for handling chemotherapy? *Pharm. Purchasing Prod.* 2015;12(1):2–4
15. Jankowiak-Gracz H.: Jakość i bezpieczeństwo w praktyce farmacji szpitalnej [Internet]: XI Forum Szpitali Klinicznych, Poznań 2012 [cytowany 30 sierpnia 2017]. Adres: <http://docplayer.pl/17272015-Jakosc-i-bezpieczenstwo-w-praktyce-farmacji-szpitalnej.html>
16. Polovich M.: Minimizing occupational exposure to antineoplastic agents. *J. Infus. Nurs.* 2016;39(5):307–313, <https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000183>
17. Hirst M., Mills D.G., Tse S., Levin L., White D.F.: Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1984;323(8370): 186–188, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92111-1)

18. Kiffmeyer T.K., Kube C., Opiolka S., Schmidt K.G., Schöppe G., Sessink P.J.M.: Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. *Pharm. J.* 2002;268:331–337
19. Connor T.H., Shults M., Fraser M.P.: Determination of the vaporisation of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37°C using a dessicator technique. *Mut. Res.* 2000;470:85–92, [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00105-4](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00105-4)
20. Connor T.H., Sessink P., Harrison B.R., Pretty J.R., Peters B.G., Alfaro R.M. i wsp.: Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005;62:475–484
21. Sessink P.J., Cerná M., Rössner P., Pastorková A., Bavarová H., Franková K. i wsp.: Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat. Res.* 1994;309:193–199, [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90092-2](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90092-2)
22. DeWerk Neal A., Wadden R.A., Chiou W.L.: Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1983;40:597–601
23. Meijster T., Fransman W., Veldhof R., Kromhout H.: Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Ann. Occup. Hyg.* 2006;50(7):657–664
24. Sessink P.J., Anzion R.B., van den Broek P.H.H., Bos R.B.: Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm. Weekbl. Sci.* 1992;14(1):16–22, <https://doi.org/10.1007/bf01989220>
25. Valanis B.G., Vollmer W.M., Labuhn K.T., Glass A.G.: Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1993;50(3):455–462
26. McDiarmid M., Egan T.: Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J. Occup. Med.* 1988;30(12):984–987, <https://doi.org/10.1097/00043764-198812000-00020>
27. Krstev S., Perunicic B., Vidakovic A.: Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med. Lav.* 2003;94(5):432–439
28. Pucci E., Matozzo F., Luppi P., Micoli G., Sottani C., Minoia C. i wsp.: Headache as a “sentinel” symptom in personnel involved in the preparation and administration of antineoplastic drugs. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2005;27(4):412–416
29. Sotaniemi E.A., Sutinen S., Arranto A.J., Sutinen S., Sotaniemi K.A., Lehtola J. i wsp.: Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med. Scand.* 1983;214:181–189, <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1983.tb08593.x>
30. Cieślicka A., Gębka M., Rząca M., Kocka K., Pietraszek A., Bartoszek A. i wsp.: Następstwa zdrowotne pracy w narażeniu na leki cytostaticzne w grupie zawodowej pielęgniarek i pielęgniarzy. *J. Educ. Health Sport.* 2016;6(9):566–574, <https://doi.org/10.5281/zenodo.154995>
31. Kusnetz E., Condon M.: Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. *Am. J. Ind. Med.* 2003;44:107–109, <https://doi.org/10.1002/ajim.10230>
32. Balcarová O., Zavázal V., Seberová E., Kuklová D., Halík J.: The risk of work with cytostatics and immunomodulation compounds. *Pracov. Léč.* 1993;45:195–201
33. Burgaz S., Karahalil B., Canh Z., Ancel G., Anzion R.B.M., Bos R.P. i wsp.: Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum. Exp. Toxicol.* 2002;21:129–135, <https://doi.org/10.1191/0960327102ht230oa>
34. Cavallo D., Ursini C.L., Perniconi B., Francesco A.D., Giglio M., Rubino F.M. i wsp.: Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat. Res.* 2005;587:45–51, <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.07.008>
35. Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H.: Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2005;78:403–412, <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0595-1>
36. Rekhadevi P.V., Sailaja N., Chandrasekhar M., Mahboob M., Rahman M.F., Grover P.: Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 2007;22(6):395–401, <https://doi.org/10.1093/mutage/gem032>
37. Santovito A., Cervella P., Delpero M.: Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes from nurses occupationally exposed to chemicals. *Hum. Exp. Toxicol.* 2014;33(9):897–903, <https://doi.org/10.1177/0960327113512338>
38. Vyas N., Yiannakis D., Turner A., Sewell G.J.: Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *J. Oncol. Pharm. Practice* 2014;20(4):278–287, <https://doi.org/10.1177/1078155213498630>
39. Lawson C.C., Rocheleau C.M., Whelan E.A., Lividoti Hibert E.N., Grajewski B., Spiegelman D. i wsp.: Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;206(4):327, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.030>
40. Connor T.H., Lawson C.C., Polovich M., McDiarmid M.A.: Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings:

- A review of the evidence. *J. Occup. Environ. Med.* 2014;56(9): 901–910, <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000249>
41. McDiarmid M.A., Rogers B., Oliver M.: Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environ. Mol. Mutagen.* 2014;55(4):369–374
 42. Szmyd K., Haus O.: Zachorowania na nowotwory złośliwe wśród personelu medycznego zawodowo narażonego na kontakt z cytostatykami. *Med. Pr.* 2011;62(1):17–21
 43. Ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. – Kodeks pracy. DzU z 2016 r., poz. 1666
 44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych. DzU z 2016 r. nr 0, poz. 1488
 45. Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. DzU L 311 z 2001 r., poz. 67
 46. Ustawa z dnia 25 lutego 2011 r. o substancjach chemicznych i ich mieszaninach. DzU z 2015 r. nr 0, poz. 1203
 47. European Chemical Agency [Internet]: Agency, Helsinki 2017 [cytowany 19 stycznia 2017]. Q and A. Adres: <https://echa.europa.eu/support/qas-support/browse/-/qa/70Qx/view/topic/clp>
 48. Hedmer M.: Monitoring of occupational exposure to anti-neoplastic drugs. Division of Occupational and Environmental Medicine, Psychiatric Epidemiology Department of Laboratory Medicine Lund University, Sweden 2006
 49. National Institute for Occupational Safety and Health: List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Institute, Washington 2012
 50. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU z 2011 r. nr 33, poz. 166
 51. Szewczyńska M., Pośniak M., Krzemińska S.: Cisplatyna: zastosowanie wysokosprawnej chromatografii i cieczowej do oznaczania w powietrzu na stanowiskach pracy. *Podst. Metod. Ocen. Środ. Pr.* 2016;1(87):47–64
 52. Brzeźnicki S., Bonczarowska M., Mikołajewska K.: Metotreksat: Oznaczanie w powietrzu na stanowiskach pracy. *Podst. Metod. Ocen. Środ. Pr.* 2015;1(87):93–108
 53. Brzeźnicki S., Bonczarowska M.: Cyklofosfamid. Metoda oznaczania w powietrzu na stanowiskach pracy. *Podst. Metod. Ocen. Środ. Pr.* w druku 2017
 54. Szewczyńska M., Osytek A., Pośniak M., Galwas-Grzeszkiewicz M.: N-hydroksymocznik – metoda oznaczania. *Podst. Metod. Ocen. Środ. Pr.* 2010;1(63):155–162
 55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy. DzU z 2016 r. nr 0, poz. 1117
 56. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs database on carcinogenic risks to humans. Volume 100A: Pharmaceuticals [Internet]: Agency, Lyon 2012 [cytowany 19 stycznia 2017]. Adres: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A.pdf>
 57. European Chemical Agency. [Internet]: Agency, Helsinki 2017 [cytowany 30 sierpnia 2017]. Adres: <https://echa.europa.eu>
 58. Instytut Medycyny Pracy: Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym. Instytut, Łódź 2016. Praca niepublikowana
 59. Państwowa Inspekcja Sanitarna: Działalność Państwowej Inspekcji Sanitarnej w 2010 r. w zakresie higieny pracy [Internet]: Inspekcja, Warszawa 2011 [cytowany 19 stycznia 2017]. Adres: <http://www.sanepid.opole.pl/userfiles/file/Dzia%C5%82alno%C5%9B%C4%87%20PIS%20w%202010%20roku%20dla%20PIP.pdf>
 60. Krzemińska S., Irzmańska E., Chęsy P.: Stosowanie odzieży i rękawic podczas prac w narażeniu na kontakt z cytostatykami: wytyczne dla pracowników narażonych na kontakt z cytostatykami [Internet]: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2016 [cytowany 10 kwietnia 2017]. Adres: <http://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/file/79753/Stosowanie-odziezy-i-rekawic-kontakt-z-cytostatykami-3Z17.pdf>
 61. Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji: Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w podmiotach leczniczych. Ministerstwo, Warszawa 2014 [cytowany 30 sierpnia 2017]. Adres: http://oia.krakow.pl/storage/20140627_projekt_zmiany_rozporzadzenia.pdf