

Disclosure belangen spreker

(Potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijke relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsering of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk...	Geen Geen Geen Geen

BLOOTSTELLING AAN CYTOSTATICA IN DE ZIEKENHUISAPOTHEEK

Dr. Soetkin De Rouck
Arbeidsgeneesheer Provikmo

CGC 12 juni 2014



Inleiding

- Cytostatica zijn medicijnen die gebruikt worden in de behandeling van kanker en bepaalde auto-immuunziekten.
- Cytostatica worden gebruikt sinds de jaren '40.
- Werkingsmechanisme:
 - Verstoren celdeling door inwerken op replicatie van DNA en RNA
 - Effect is niet-specifiek

Inleiding

- Bijwerkingen bij patiënten, maar ook risico's voor gezondheidswerkers die de cytostatica bereiden en toedienen.
- Patiënten: hoge dosis - beperkt aantal cytostatica - beperkte periode
- Gezondheidswerkers: lage dosis - verschillende cytostatica - lange periode

Inleiding

- Studies jaren '70 en '80: Mogelijks schadelijke effecten door beroepsmatige blootstelling bij gezondheidswerkers
- Cytostatica zijn
 - Teratogeen
 - Mutageen
 - Carcinogeen (IARC 1)
- Jaren '80: ontstaan eerste richtlijnen omtrent het veilig omgaan met cytostatica (OSHA, 1986 en ASHP, 1990) →
Introductie biologische veiligheidskast en persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM)

Inleiding

- Studies jaren '90 en de jaren 2000: Reductie blootstelling MAAR nog steeds contaminatie in werkomgeving (veegmonsters) en aanwezigheid van cytostatica of metabolieten in urine van gezondheidswerkers.
- Update van de bestaande richtlijnen (OSHA 1999, NIOSH, 2004 en 2009 en ASHP, 2006) en publicatie van nieuwe richtlijnen door andere instanties zoals ASSTAS, ISOPP en Arbocatalogus.

Inleiding

- Werkingsmechanisme: genotoxische carcinogenen
- Geen veilige drempelwaarde → Blootstelling zo veel mogelijk vermijden
- Laboratorium Sessinck:

Referentiewaarde	Actie
< 0,1 ng/cm ²	1x per jaar herhalen, na 4 jaar herzien
0,1 - 10 ng/cm ²	risico inschatting, mogelijk vervolgmeting binnen 3-6 maanden, zonodig gevolgd door maatregelen
> 10 ng/cm ²	maatregelen nemen en controleren met vervolgmeting



Beheersmaatregelen

ALGEMEEN

- Structurele beheersmaatregelen
- Beleidsmaatregelen en werkprocedures
- Persoonlijke beschermmiddelen

MEER IN DETAIL...

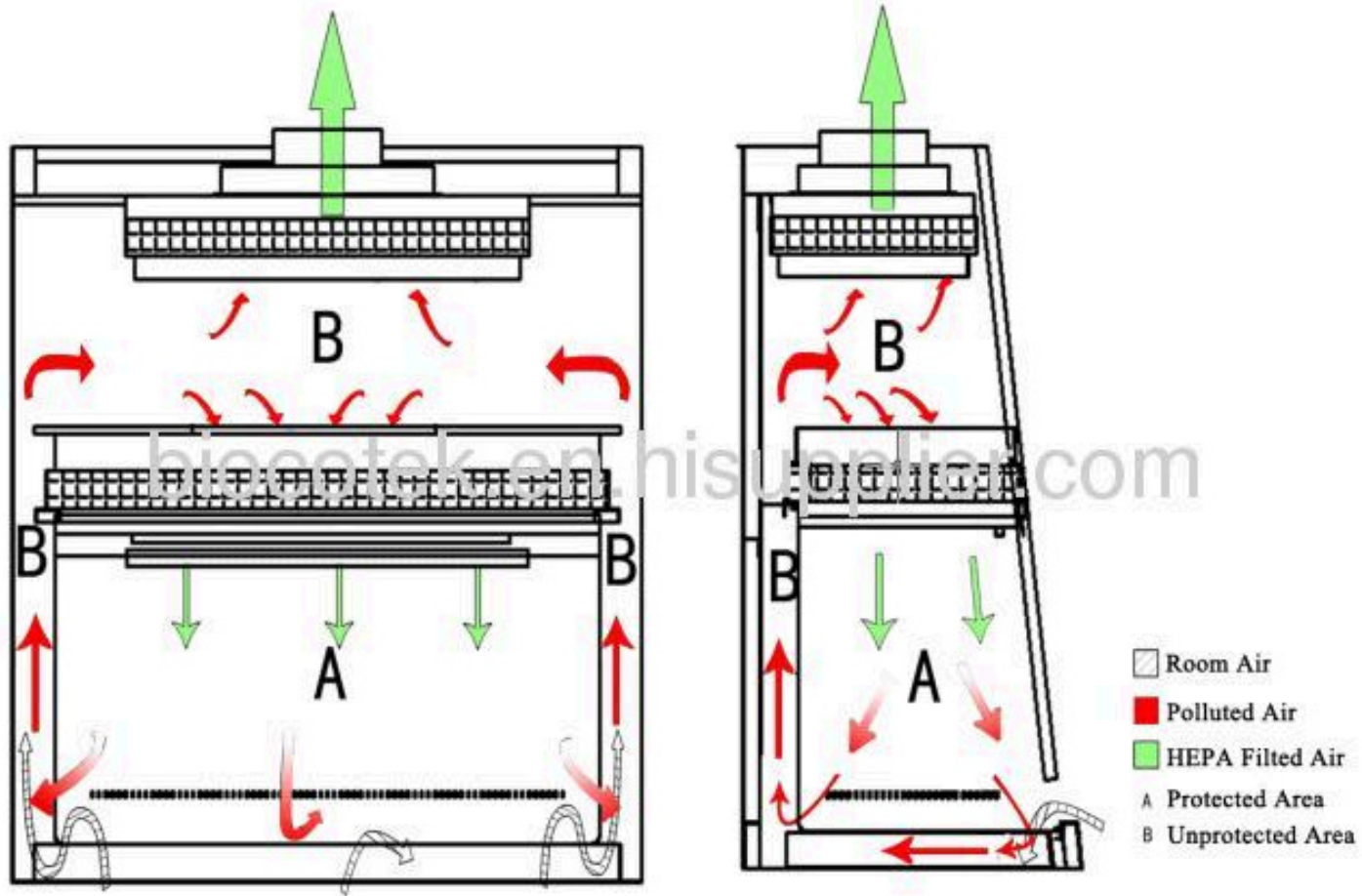
- Bereidingssystemen
- Schoonmaakprocedures



ALGEMEEN

Structurele beheersmaatregelen

- Bereidingsruimte
 - Gesloten ruimte
 - Gecontroleerd – toegang beperkt tot geautoriseerd personeel
 - Luchtdruk negatief tov omgevende ruimten
- Geventileerde veiligheidskast
 - Vooral biologische veiligheidskast type II of isolator
 - HEPA filter
 - Steriele omgeving voor bereidingen + preventie aërogene contaminatie werkomgeving



Structurele beheersmaatregelen

- Bereidingsstelsiem voor overbrengen van cytostatica van primaire verpakking (cytostaticumflacon) naar toedieningsmateriaal (infuuszak, infuuspomp, spuit...)
 - REDEN:
LAF-kast zal ontstaan contaminatie niet voorkomen
 - DOEL:
Beperken risico op lekkage en aërosolvorming

Beleidsmaatregelen

- Werknemers moeten beperkingen van structurele maatregelen kennen en hierop anticiperen door het **correct toepassen van werkinstructies en procedures.**
 - Informeren werknemers over mogelijke risico's
 - Inventaris verschillende cytostatica en MSDS fiches
 - Werkinstructies en procedures over 'veilig omgaan met cytostatica'
 - Regelmatig training en opleiding werknemers
 - Validatie competentie werknemers

Persoonlijke beschermmiddelen

- Dubbel paar handschoenen (gelabeld als 'chemotherapie handschoenen')
- Niet-absorberende wegwerpschort met gesloten voorkant en lange mouwen
- Wegwerpbaar schoenovertrekken
- Haarnet en chirurgisch mondmasker (vooral in kader van steriliteit)



MEER IN DETAIL...

Bereidingsystemen
Schoonmaakprocedures

Bereidingsystemen

- Klassiek open bereidingsstelsiem
 - Naald en luer-lock spuit
 - Drukdecompensatietechniek
- Semi-gesloten bereidingsstelsiem
 - ‘Spike’ – naaldvrij stelsiem – dubbel lumen
 - Bij overdruk wel lucht in de omgeving via filter



Semi-gesloten bereidingsysteem
bv. Chemospike van Codan ®

Bereidingsystemen

- Gesloten bereidingsstelsiem
 - Closed-system drug transfer device of CSTD
 - Bij overdruk geen lucht vanuit flacon in de omgeving
 - Definitie NIOSH: “stelsiem dat tijdens bereiding mechanisch verhindert dat omgevingslucht in het stelsiem kan terecht komen en dat gevaarlijke geneesmiddelen of dampconcentraties uit het stelsiem kunnen ontsnappen”
 - Definitie ISOPP: “lekvrij en luchtdicht stelsiem”



Gesloten bereidingsysteem
bv. Phaseal®

Bereidingsystemen

- In huidige richtlijnen:
 - Advies gebruik gesloten bereidingsstelsel
 - O.a. NIOSH, ISOPP, OSHA, ASHP, ONS...
- In literatuur:
 - Veel wetenschappelijke studies
 - Cave voornamelijk met gesloten stelsel merk Phaseal®
 - Zeer weinig tot niet met semi-gesloten systemen
 - Telkens vergelijking gesloten stelsel met klassiek open stelsel

Lekvrijheid en luchtdichtheid

- Simulatiestudies in gecontroleerde setting
 - Jorgenson et al (2008): gesloten systeem Phaseal® lekvrij (fluoresceïn test) en luchtdicht (titaniumchloride) ↔ semi-gesloten systeem zoals Codan® en Tevadaptor® niet lekvrij en luchtdicht
 - Spivey and Connor (2003): fluoresceïn test: geen lekkage met gesloten systeem ↔ wel met open systeem
 - Nygren et al (2002) en Favier et al (2011): meer realistische setting: wel lekkage met gesloten systeem maar significant minder frequent en lagere concentraties (4 grootteorden lager) dan open systeem

Impact op omgevingscontaminatie

- Verscheidene klinische studies:
 - 8 studies met gesloten bereidingsstelsel
 - 1 studie met semi-gesloten bereidingsstelsel
- Periode 1999 – 2013
- Meestal vergelijking gesloten stelsel met open stelsel
- Omgevingsmonitoring met veegmonsters
- Soms biomonitoring met urinestalen
- Vóór en na implementatie van gesloten stelsel

Impact op omgevingscontaminatie

Gesloten bereidingsysteem

- Significante reductie contaminatie: zowel aantal positieve stalen als concentratie contaminatie
- Twee grote studies van Sessinck (2010, 2013):
 - 22 ziekenhuizen – periode 2000-2005: reductie mediane concentratie cyclofosfamide 95%, ifosfamide 90% en 5-FU 65%
 - 30 ziekenhuizen – periode 2004-2010: reductie mediane concentratie cyclofosfamide 86%
- Cave geen reductie tot niet-detecteerbare waarden

Impact op omgevingscontaminatie

Semi-gesloten bereidingsysteem

- Slechts één studie met vergelijking semi-gesloten bereidingsysteem Codan® met open systeem
- Forges et al (2010): geen reductie door gebruik semi-gesloten bereidingsysteem, zelfs trend van hogere contaminatie

Bereidingsystemen: CONCLUSIE

- Gesloten systeem Phaseal® uitgebreid bestudeerd
- Duidelijk significante reductie van blootstelling cytostatica
- Cave niet tot niet-detecteerbare waarden --> moet gebruikt worden in veiligheidskast, met gebruik nodige voorzorgsmaatregelen zoals PBM's
- Kostprijs hoger MAAR wordt gecompenseerd door reductie verspilling cytostatica doordat geopende flacon tijdelijk bewaard kan worden

Bereidingsystemen: CONCLUSIE

- Semi-gesloten systeem onvoldoende bestudeerd
- Geen aanwijzingen voor reductie contaminatie
- Wordt zeer frequent gebruikt, vooral omwille van gebruiksgemak van naaldvrij systeem en lagere kostprijs
- Momenteel: veel verschillende bereidingsystemen op de markt – noemen zichzelf ‘gesloten bereidingsysteem’ – echter onduidelijk, onvoldoende wetenschappelijke info

Situatie Vlaamse ziekenhuizen

Verdeling type bereidingsstelsel: navraag bij 19 Vlaamse ziekenhuizen aangesloten bij Provikmo

- 10 Phaseal = gesloten
 - 3 Tevadaptor
 - 1 Equashield
 - 1 ICU Spiros
 - 4 Codan = semi-gesloten
- } = ???

Schoonmaakprocedures

- In literatuur geen consistente richtlijnen voor schoonmaakprocedure cytostatica.
- Elk ziekenhuis heeft eigen procedure → veel verschillende procedures.
- Heel vaak ligt nadruk op gebruik van alcohol.
- Termen als schoonmaak, decontaminatie, deactivatie en desinfectie worden verkeerdelijk en door elkaar gebruikt.

Definities

- Microbiologische decontaminatie = desinfectie:
 - Verwijderen van leefbare micro-organismen
 - Doel: maken steriele bereidingen
 - Methode: voornamelijk ontsmetten met alcohol
- Chemische decontaminatie:
 - Verwijderen van het chemisch agens (cytostaticum)
 - Doel: **beschermen van de werknemer**
 - Methode:
 - Deactiveren
 - Neutraliseren
 - Fysisch verwijderen (eliminieren)



Overzicht richtlijnen

OSHA 1999:

- Water en detergent, gevolgd door spoelen met water.
- Verwijzen naar ASHP richtlijnen van 1990.

Overzicht richtlijnen

ASHP 2006:

- Natriumhypochloriet + neutraliseren met thiosulfaat
- Supplementair ontsmetting met alcoholoplossing
- Cleanroom: dagelijks, LAF-kast: 2 à 3 keer per dag (o.a. begin en einde werkdag), werkvlak: na elke bereiding
- Verwijzen naar enkele wetenschappelijke studies jaren '80 en '90 (studie naar degradatie effect cytostatica)



Overzicht richtlijnen

NIOSH 2009:

- ~ ASHP: natriumhypochloriet
- Verwijzen naar richtlijnen ASHP 2006 en USP 2008, niet naar wetenschappelijke studies.

Overzicht richtlijnen

ASSTAS (Canada) 2008:

- Verwijzen naar NIOSH en ASHP maar raden gebruik natriumhypochloriet af voor dagelijks gebruik omwille van bijwerkingen
- Advies: voornamelijk water en detergent, afspoelen met water, nadien desinfectie met alcohol – evt wekelijks natriumhypochloriet
- Cleanroom dagelijks, LAF-kast begin en einde werkdag, werkvlak om het uur

Overzicht richtlijnen

ISOPP 2008:

- Eerst water en detergent, nadien desinfectie met alcohol
- Cleanroom wekelijks, LAF-kast 2 à 3 keer per werkdag

USP 2008:

- Schoonmaak met hoge PH zeep en water

Arbocatalogus – kwaliteitshandboek NKI-AVL:

- Niet-agressieve PH neutrale of licht alkalische schoonmaakmiddelen

Overzicht richtlijnen

CONCLUSIE:

- Aantal vooraanstaande richtlijnen zoals NIOSH en ASHP adviseren gebruik natriumhypochloriet als schoonmaakmiddel op dagelijkse basis.
- Andere richtlijnen zoals OSHA adviseren chemische decontaminatie met 'water en zeep' gevolgd door desinfectie met een alcoholoplossing.
- Algemeen: niet consistent – vage richtlijnen – weinig tot niet gebaseerd op wetenschappelijke studies

Overzicht wetenschappelijke studies

- Studies jaren '90 op vraag van IARC: NaOCl zeer effectief voor degradatie van verschillende cytostatica → conclusie: gebruik NaOCl voor degradatie van vervallen cytostatica, reiniging na morsen,...
- Pas laatste jaren aantal goede studies met doel nagaan efficiëntie schoonmaakprotocol en evaluatie verschillende schoonmaakproducten: 8 studies in literatuurstudie (vooral in experimentele setting – slechts 3 in klinisch realistische setting)

Studie Lamerie et al (2013)

- Alcoholoplossingen (IPA 70%):
 - Mechanisme: eliminatie
 - Effectiviteit: onvoldoende (gem EP 80,7%; range 59 – 99%)
 - Cave risico verspreiden contaminatie
- Natriumhypochloriet (NaOCl):
 - Mechanisme: deactivatie - oxidatieve werking
 - Effectiviteit: zeer goed (gem EP 97,5%; range 94 – 99,8%)
 - MAAR: belangrijke nadelen:
 - Corrosief effect op metalen → risico schade LAF-kast
 - Bijwerkingen voor WN: irritatie ogen, huid en luchtwegen

Studie Lamerie et al (2013)

- Klassiek 'afwasmiddel' – detergenten:
 - Mechanisme: eliminatie door gebruik anionische en niet-ionische oppervlakte-actieve stoffen
 - Effectiviteit: zeer goed (gem EP 91,5 %; range 83 – 97%)
 - Voordelen:
 - Gemakkelijk toepasbaar in praktijk
 - Veilig in gebruik
 - Nadelen:
 - Exacte productsamenstelling niet gekend
 - Belang goede concentratie: best 10% in water – indien 20% risico residuele film

Studie Lamerie et al (2013)

- Natriumlaurylsulfaat
 - Mechanisme: eliminatie door anionische oppervlakte-actieve stof
 - Effectiviteit: zeer goed (gem EP 86,6 %; range 77,8 – 96,7%)
 - Voordeel: commercieel beschikbaar in labo gecertificeerde producten (gekende samenstelling – gestandaardiseerde formule)
 - Nadeel: belang concentratie, als te hoog risico residuele film
 - Opmerking: optimaal resultaat door toevoegen 20% IPA

Studie Hon et al (2013)

- IPA 70%
 - Wel meerwaarde bij gebruik na applicatie schoonmaakproduct
 - Verlaagt verder de resterende contaminatie
 - Opmerking: vermoedelijk deels mechanisch effect



Schoonmaakprocedures: CONCLUSIE

- Nooit 100% decontaminatie
- Niet één product voor degradatie van alle cytostatica
- Alcoholoplossingen dienen voor desinfectie –
supplementair op schoonmaakprocedure

Schoonmaakprocedures: CONCLUSIE

- Belangrijk verschil tussen 'gewoon schoonmaak' en 'schoonmaak na morsen' → interpretatie % effectiviteit en absolute waarden resterende contaminatie:

Indien hoge blootstelling door morsen:

klein verschil % - groot verschil in absolute waarde

Indien lage blootstelling (tussen bereidingen):

klein verschil % - klein verschil in absolute waarde

Absolute cijfers versus percentage

Studie Touzin et al, 2010: simulatie morsen

- Contaminatie met cyclofosfamide: 20 000 ng over 192 cm²
- Vergelijken SurfaSafe (NaOCl) met chloorhexidine
- Gemiddelde % effectiviteit: 99,8% vs 99,3%
- Mediane concentratie SurfaSafe: 65 ng/cm² (57 -110 ng/cm²)
- Mediane concentratie chloorhexidine: 165 ng/cm² (40-570 ng/cm²)

Referentiewaarde	Actie
< 0,1 ng/cm ²	1x per jaar herhalen, na 4 jaar herzien
0,1 - 10 ng/cm ²	risico inschatting, mogelijk vervolgmeting binnen 3-6 maanden, zonodig gevolgd door maatregelen
> 10 ng/cm ²	maatregelen nemen en controleren met vervolgmeting

Absolute cijfers versus percentage

Studie Chu et al, 2011: routine schoonmaak

- Stalen in 6 Canadese ziekenhuizen
- Voor en na schoonmaak met detergent en IPA 70%
- Gemiddelde % effectiviteit: 93,86 %
- VOOR: gem. concentratie 0,114 ng/cm² (< LOD tot 8,53 ng/cm²)
- NA: gem. concentratie 0,007 ng/cm² (< LOD tot 0,26 ng/cm²)

Referentiewaarde	Actie
< 0,1 ng/cm ²	1x per jaar herhalen, na 4 jaar herzien
0,1 - 10 ng/cm ²	risico inschatting, mogelijk vervolgmeting binnen 3-6 maanden, zonodig gevolgd door maatregelen
> 10 ng/cm ²	maatregelen nemen en controleren met vervolgmeting

Schoonmaakprocedures: CONCLUSIE

- NaOCl in alle studies bevestiging goede effectiviteit – echter belangrijke bijwerkingen – vooral plaats in decontaminatie van hoge concentraties bv na morsen
- Voor routine schoonmaakprocedure lijken detergenten (niet-ionische of combinatie anionische en niet-ionische oppervlakte-actieve stoffen) een goed alternatief.

Situatie Vlaamse ziekenhuizen

Verdeling type schoonmaakproduct: navraag bij 12 Vlaamse ziekenhuizen aangesloten bij Provikmo

- Enkel alcohol 70%: 3
- Desinfectans (met chloorhexidine) en alcohol 70%: 5
- Detergent en alcohol 70%: 4
 - Verschillende types / merken
 - 3 neutraal – 1 licht alkalisch



VRAGEN?