

ÚČINNOST ŠIROCE POUŽÍVANÝCH DEZINFEKČNÍCH PROSTŘEDKŮ NA ODSTRAŇOVÁNÍ KONTAMINACE CYTOTOXICKÝMI LÉČIVY

THE EFFECTIVENESS OF WIDELY USED DISINFECTANTS IN REMOVING CONTAMINATION WITH CYTOTOXIC DRUGS

LENKA DOLEŽALOVÁ^{1,4}, LUCIE BLÁHOVÁ², JAN KUTA², TEREZA HOJDAROVÁ²,
ŠÁRKA KOZÁKOVÁ³, LUDĚK BLÁHA²

¹Masarykův onkologický ústav, Brno, Česká republika

²Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, RECETOX, Brno, Česká republika

³Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

⁴Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta, Brno, Česká republika

SOUHRN

Cíle: Cytotoxická léčiva (CL) představují riziko pro zdravotnický personál. Povrchové dezinfekční prostředky jsou používány v nemocnicích k prevenci mikrobiální kontaminace. Není mnoho informací o jejich vlivu na povrchovou kontaminaci CL. Naše studie zkoumala účinnost vybraných dezinfekčních prostředků na odstranění kontaminace CL na podlahách v nemocnicích.

Metody: Dle průzkumu ve 43 nemocnicích bylo vybráno devět nejčastěji používaných dezinfekcí, které byly testovány na účinnost odstranění devíti CL – cyklofosamid (CP), ifosfamid (IF), kapecitabin (CAP), sunitinib (SUN), metotrexát (MET), doxorubicin (DOX), irinotecan (IRI), paclitaxel (PX) a 5-fluorouracil (FU).

Výsledky: Mezi nejčastěji používané dezinfekce v nemocnicích patří činidla na bázi peroxidu vodíku, chlornanu sodného, glukoprotaminu, glutaraldehydu a také prostředky obsahující alkoholy. Podlahovou kontaminaci CL odstraňuje neúčinněji aktivní chlór (při použití však uvolňuje dráždivé toxické látky) a peroxid vodíku. Problematické se jeví odstranění karcinogenního CP. Prostředky na bázi alkoholu mohou mobilizovat kontaminaci CL z hlubších vrstev podlahového materiálu.

Závěry: Pro každodenní použití lze ve smyslu dezinfekce i dekontaminace CL doporučit zejména prostředky s oxidačními účinky. Další přípravky mají variabilní účinky vůči různým CL. V případě rizika vysoké kontaminace by měl být úklidový proces doplněn o používání prostředků například na bázi aktivního chloru, který je účinný také proti karcinogennímu a perzistentnímu CP.

Klíčová slova: léčiva cytotoxická, dezinfekční prostředky – účinnost, dekontaminace, nemocnice, bezpečnost práce

SUMMARY

Objectives: Cytotoxic therapeutics (CT) pose a risk to healthcare professionals. Surface disinfectants are used in hospitals to prevent microbial contamination. Information about their effects on removing CT is incomplete. Our study has examined the effectiveness of selected disinfectants on CT floor contamination.

Methods: According to a survey in 43 hospitals, the nine most commonly used disinfectants were selected and tested for the presence of nine CTs – cyclophosphamide (CP), ifosfamide (IF), capecitabine (CAP), sunitinib (SUN), methotrexate (MET), doxorubicin (DOX), irinotecan (IRI), paclitaxel (PX) and 5-fluorouracil (FU).

Results: The most commonly used disinfectants in hospitals include agents based on hydrogen peroxide, sodium hypochlorite, glucoprotamine, glutaraldehyde and alcohol. The most effective way to remove floor contamination is chlorine (which however releases irritating compounds) and hydrogen peroxide. The removal of carcinogenic CP was problematic. Alcohol-based agents can mobilize CL contamination from deeper layers of flooring material.

Conclusions: For everyday disinfection and decontamination of CT it is possible to recommend products based on oxidizing agents. Other agents have variable efficiency against CT. Cleaning processes should be complemented by the regular use of strong chlorine-based disinfectants, which are also effective against carcinogenic and persistent CP.

Key words: cytotoxic therapeutics, disinfectants – effectiveness, decontamination, hospitals, work safety

<https://doi.org/10.21101/hygiena.a1800>

Úvod

Profesní expozice cytotoxickým léčivům (CL), která se široce používají nejen v léčbě nádorových onemoc-

nění, ale i u různých neonkologických nemocí, může být spojena s rizikem nepříznivých zdravotních důsledků, jako je reprodukční toxicita nebo rakovina (1–3). CL v pracovním prostředí představují vážná profesní rizi-

ka pro zdravotnické pracovníky v lékárnách a nemocnicích (3–5). S rostoucím počtem nově diagnostikovaných onkologických pacientů narůstá také množství používaných CL, což celosvětově zvyšuje riziko kontaminace pracovního prostředí v lékárnách a nemocnicích (6–12). Za nejpodstatnější způsob expozice pracovníků je považován kontakt lidské pokožky a kontaminovaných povrchů (13–15). Mezi hlavní zavedené markery profesní expozice patří například cyklofosamid (CP; karcinogen IARC třídy 1), 5-fluorouracil (FU) a také léky na bázi platiny. Tato léčiva patří celosvětově, včetně České republiky, mezi nejčastěji používaná (9, 16, 17). Pro environmentální a biologické monitorování CL v oblastech nemocnic byly zavedeny citlivé a validované analytické metody (18–22), nejrozšířenější monitorovací přístupy se zaměřují na stanovení kontaminace pomocí stěrů z pracovních povrchů (23).

Povrchová kontaminace je velmi variabilní mezi různými onkologickými odděleními i mezi jednotlivými nemocnicemi, pohybuje se od hodnot pod hranicemi detekce (pg/cm^2) po koncentrace dosahující až stovky ng/cm^2 pro CP, FU (6, 9, 17, 22). S ohledem na pozdní účinky CL a jejich bezprahové působení nejsou obecně pro CL v současné době stanoveny žádné oficiální profesní expoziční limity a doporučuje se udržovat expozice na nejnížší technicky dosažitelné úrovni. Pokud v pracovním prostředí překročí naměřené hodnoty $10 \text{ ng}/\text{cm}^2$, je doporučeno okamžitě sjednat nápravu (24).

Navzdory potvrzeným profesním expozicím nebyla zatím ochranná opatření pro personál nemocnice plně standardizována. Přesto je v některých segmentech, např. v nemocničních lékárnách, často implementovaný systém řízení kvality dle interních a mezinárodních standardů a pro snížení rizik se zavádějí preventivní opatření. Doporučení zahrnují například použití osobních ochranných prostředků nebo provádění přípravy CL v podtlakových či laminárních bezpečnostních boxech umístěných v kontrolovaném pásmu dané třídy čistoty (3).

Tato preventivní opatření zcela jistě pomáhají snížit expozici CL, opomíjenou oblastí však zatím zůstává prostředí a charakterizace účinnosti postupů čištění a dekontaminací.

Jedním ze základních požadavků na úklidovou praxi v nemocnicích je eliminace infekčních patogenů. Pro zamezení jejich šíření a také vzniku antimikrobiální rezistence jsou v nemocnicích pravidelně užívány a střídány dezinfekční prostředky s různou chemickouází. V lékárnách jsou na dezinfekci pracovních ploch používány například 70% alkoholy (ethanol nebo propan-2-ol), kyselina peroctová nebo peroxid vodíku (25). Na nemocničních odděleních se k čištění a dekontaminaci podlah nebo stolů používají dle dezinfekčních řádů komerční prostředky, které obsahují různé antimikrobiální složky včetně aktivního chloru, peroxidu vodíku, aldehydů, peroctové kyseliny, biguanidů, glukoprotaminu, alkylaminů, kvartérních amoniových solí, alkoholů a detergentů.

Kombinace čistících prostředků a biocidů se také široce používají v nemocničních ordinacích. Nicméně jejich účinnost při odstraňování CL byla zkoumána jen částečně (26, 27). Některé z potenciálně účinných látek mohou mít bohužel nepříznivé účinky na dýchání, při jejich použití hrozí riziko vzniku nebezpečných transformačních produktů CL nebo mohou způsobit destrukci či korozi povrchového materiálu. Chybí také doporuče-

ní k proveditelným a standardizovaným postupům čištění a účinného odstraňování CL (28, 29).

Cílem této práce bylo prozkoumat účinnost řady dezinfekčních prostředků široce používaných v nemocnicích v České republice na snížení kontaminace vybraných CL. Nejprve jsme provedli průzkum v nemocnicích, který vyústil ve výběr devíti široce používaných dezinfekčních prostředků různého chemického složení. Zvolené dezinfekční čistící prostředky byly poté testovány za reálných podmínek proti skutečné (historické) kontaminaci CL přítomné na podlaze spolupracující nemocnice. Identifikovali jsme nejúčinnější dezinfekční prostředky degradující CL, které jsou tak vhodné k odstranění mikrobiální i CL kontaminace z povrchů podlah. Překvapivě jsme u některých dezinfekčních prostředků pozorovali neočekávaný nárůst kontaminace CL, tj. mobilizace CL, která byla dříve nahromaděna v horních vrstvách nemocničního podlahového materiálu. Důsledky tohoto zvyšování kontaminace CL jsou dále diskutovány v souvislosti s řízením pracovních rizik zdravotnického personálu.

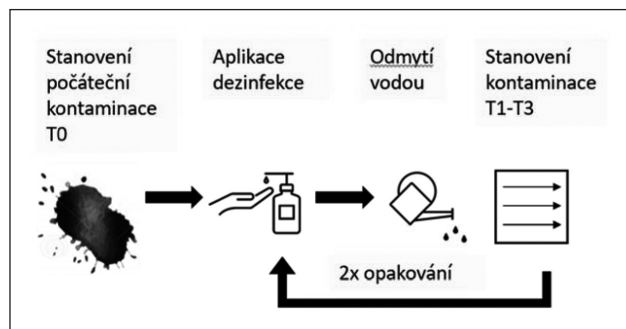
Metodika

Přehled běžně používaných dezinfekčních prostředků v nemocnicích

Za účelem průzkumu jsme distribuovali dotazník o používání dezinfekčních prostředků v nemocnicích všem lékárnám v České republice, které mohou CL připravovat ($N = 48$) (<https://prehledy.sukl.cz/prehledy.html#/lekarny>), a také několika dalším menším partnerským nemocnicím, kde probíhá pouze aplikace CL pacientům ($N = 14$). Dohromady jsme obdrželi 43 odpovědí s podrobnostmi o dezinfekčních prostředcích používaných v jejich zařízeních.

Design první části studie – účinnost vybraných dezinfekčních prostředků při odstraňování skutečné (historické) kontaminace CL z podlah spolupracující nemocnice

Schéma první části studie znázorňuje obrázek 1. Aby byla získána informace o základní kontaminaci CL na testovaných podlahách, byly nejprve odebrány vzorky „počáteční“ kontaminace z 18 podlahových čtverců (rozměr $20 \times 20 \text{ cm}$), které byly analyzovány na obsah 9 CL – cyklofosamid (CP), ifosfamid (IF), kapecitabin (CAP), sunitinib (SUN), metotrexát (MET), doxorubicin (DOX), irinotecan (IRI), paklitaxel (PX) a 5-fluo-



Obr. 1: Schematické znázornění první části studie.

T0 počáteční kontaminace na testované podlaze, T1–T3 – opakované odběry a analýzy stěrů po provedení tří simulovaných úklidů.

rouracil (FU), jež patří mezi časté kontaminanty nemocničního prostředí (řada vzorků T0).

V dalším kroku byly na tuto zkoumanou plochu naneseny testované dezinfekční prostředky (5 ml po dobu 15 minut, použitá koncentrace viz tab. 1b), poté následovalo omytí tamponem navlhčeným vodou, který byl zlikvidován. Tímto jsme simulovali úklid podlahy za použití různých dezinfekcí. V dalším kroku byl proveden odběr první série vzorků (řada vzorků T1–stěr 1) a následovala druhá série „simulovaného úklidu“ (tj. opakovaná aplikace dezinfekčního prostředku a omytí tamponem navlhčeným vodou). Daný postup (odběr vzorků, aplikace dezinfekce a omytí) byl opakován ještě 2krát, a tím byly získány vzorky řady T2–stěr 2 a T3–stěr 3. Všechny vzorky byly analyzovány dle výše uvedené metodiky týkající se odběru a analýzy vzorků.

Design druhé, navazující části studie – mobilizace kontaminace CL z vrstev horního podlahového materiálu

Během simulovaného úklidu bylo zjištěno, že dezinfekční prostředky na bázi alkoholu vizuálně mění povrchovou strukturu podlah a uvolňují (mobilizují) některá CL dříve nahromaděná v povrchu podlah, což mělo za následek zvýšení kontaminace nad počáteční naměřené koncentrace T0 (T1–T3 > 100 %). Tato pozorování nás motivovala k realizaci navazující části studie, kdy byla skutečná kontaminace CL měřena na nemocničních podlahách před a po technickém odstranění ochranné horní vrstvy podlahy. Tento postup, tj. důkladné čištění/tření a odstranění povrchové ochranné vrstvy s následnou aplikací nové podlahové ochrany (voskování), se opakovaně provádí na všech podlahách typu marmoleum v modelové spolupracující nemocnici (jednou ročně pro všechna oddělení, 2krát za rok v místnostech aplikace CL). Podobné postupy jsou běžné i v jiných nemocnicích v České republice. Během studie byly standardizované vzorky odebrány v pěti různých aplikačních místnostech dvakrát ze stejného čtverce (plocha 30 × 30 cm), a to těsně před technickým ošetřením, které odstranilo horní ochrannou podlahovou vrstvu (T0 na obrázku 1), a poté bezprostředně po tomto kroku odstranění (T1). To nás informovalo o starší kontaminaci CL v podlaze pod ochrannou vrstvou (viz obrázek 2).

Odběr a stanovení vzorků

Povrchové stěry byly odebrány standardizovaným postupem (6, 10, 21, 30). Předem označená plocha byla setřena tamponem zvlhčeným acetátovým pufrům. Analýzy CP, FU, IF, SUN, MET, IRI, CAP, DOX a PX byly provedeny pomocí metody kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS/MS). Výsledky kontaminace jsou uvedeny jako pikogram CL na čtvereční centimetr povrchu (6).

Výsledky a diskuze

Dezinfekční prostředky používané v nemocnicích

V tabulce 1 jsou shrnuty výsledky dotazníkového šetření z celkem 43 pracovišť, která nám poskytla odpovědi s podrobnostmi o dezinfekčních přípravcích používaných v jejich zařízeních. Nejčastěji používané dezinfekční prostředky na podlahy byly na bázi peroxidu



Obr. 2: Dokumentace druhé části studie zkoumající účinky dezinfekčního prostředku BACILLOL na bázi alkoholu na nemocniční podlahu kontaminovanou CL.

Panel A: Vizualní změna struktury podlahy (marmoleum) a její barvy po aplikaci dezinfekčního prostředku na bázi alkoholu. Tučná šipka: původní barva podlahy před aplikací dezinfekčního prostředku; tenké šipky: podlaha po aplikaci BACILLOL; panel B: Technické ošetření podlahy – odstranění povrchové ochranné vrstvy; panel C: Odstraňovač (čistič roztok) ochranné voskové vrstvy CLEAMEN 120 (10 % propanol-2-ol, 5 % hydroxidů); panel D: Ochranný vosk CLEAMEN 121 používaný jako ochrana podlahy nemocnice.

vodíku (DesamOx, Incidin OxyDes a Oxiper), druhým nejčastěji zastoupeným byl chlornan sodný (SAVO), dále glukoprotamin (Incidin plus, Incidin extra N), glutaraldehyd (Incidin Rapid) a alkoholové dezinfekční prostředky (např. Incidin Pro).

Účinky dezinfekčních prostředků na odstranění trvalé kontaminace CL z nemocničních podlah (první část studie)

Podlahovým materiálem ve studované nemocnici bylo marmoleum s ochrannou vrstvou (vosk 5 %, polyakrylát 30 %, diethylenglykol 15 %, fosfáty, stabilizátory; viz obrázek 2D). Po rutinním denním čištění a dezinfekci podlah (odrážejícím reálné podmínky) jsme odebrali ve dvou místnostech standardizované vzorky stěrů z různých míst (čtverce 20 × 20 cm), abychom identifikovali skutečně kontaminovaná místa vhodná pro další ošetření dezinfekčními prostředky a zjistili případné kontaminanty. Na všech studovaných podlahových čtvercích nebylo možné detekovat všechna CL v dostatečně vysokých koncentracích, a proto byly účinky dezinfekčních prostředků hodnoceny pouze na kontaminaci hlavními znečišťujícími látkami – CP, FU, PX a IRI. Průměrná počáteční výchozí koncentrace (100 %) pro CP, FU, PX a IRI byla následující: 300, 400, 1 400 a 200 pg/cm². Výsledky první části studie jsou znázorněny na obrázku 3, který ukazuje rezidua (% původní CL kontaminace) během tří po sobě jdoucích cyklů aplikace dezinfekcí. Původně přítomná kontaminace CL na podlaze byla většinou dezinfekčních prostředků odstraněna jen částečně. I po 3. ošetření byly stále detekovány zbytky CL.

Silná oxidační činidla, jako je chlornan sodný ve výrobcích SAVO a PROCURA (obrázek 3A a B), jakož i detergent (obrázek 3D), byly účinné při odstraňování kontaminace CP (zbytková kontaminace 2–24 %), FU

Tab. 1: Přehled dezinfekčních prostředků na čištění a dezinfekci používaných ve 43 nemocnicích v České republice – odpovědi z dotazníku

Aktivní skupina/y	Komerční produkt: výrobce v závorce	Zkratka použita v této studii	Hlavní účinné látky	Počet nemocnic, které uvedly použití produktu
Peroxidy	DesamOx (Schülke)*; 1% ^b	DESAMOX	Peroxid vodíku, KAS	18
	Incidin OxyDes (Ecolab)		Peroxid vodíku, KAS	10
	Oxiper (B-Braun)*; 0,5% ^b	OXIPER	Peroxid vodíku, KAS, chloridy	6
	Dezox (MPD plus spol. s r.o.)		Peroxid vodíku, KAS	2
	Incidin active (Ecolab)*; 2% ^b	INCIDIN A	Kyselina peroctová	2
	Persteril (QOEMA)		Peroxid vodíku, kyselina octová	1
	Anios oxy floor (Laboratoires ANIOS France)		Peroxouhličitelný sodný, tetraacetylendiamin, N-alkyl (C12–14)-N-benzyl-N, N-dimethylamoniumchlorid	1
	Perform (Schülke)		Bis (peroxymonosulfát) bis (síran) Pentadraselny, povrchově aktivní látky	1
	SAVO (Unilever)*; 4,7% ^b	SAVO	Chlornan sodný (3–5%)	5
	Desam prim (Schülke)		Chlornan sodný (4,7%)	2
Aktivní chlor	Medicarine (Ecolab)		Dichlorisokyanurát sodný	3
	Chloramin T (Schülke)		Tosylchloramid sodný	1
	Chloramix DT (Schülke)		Dichlorisokyanurát sodný, kyselina adipová, uhlíkatý sodný	1
	ProCura Klorkeen (nevyrábí se)		Dichlorisokyanurát sodný; kyselina adipová; kyselina benzensulfonová, C10-13-alkylové deriváty, sodné soli; tartrazin	1
	ProCura Klorsept (nevyrábí se)		Dichlorisokyanurát sodný, kyselina adipová	1
	ProCura CL (nevyrábí se)*; 0,5% ^b	PROCURA	Chlornan sodný (0,2%), hydroxid draselný	1
	Incidin rapid (Ecolab)*; 0,5% ^b	INCIDIN R	Glutaraldehyd, KAS	5
	Melsept SF (B-Braun)		Glutaraldehyd, glyoxal, KAS	2
	Milit (SOLIRA)*	DETERGENT	Směs aniontových a neiontových povrchově aktivních látek	2
	Incidin plus (Ecolab)		Glucoprotamin	6
Aldehydy	Incidin extra N (Ecolab)*; 0,5% ^b	INCIDIN E	KAS, Glucoprotamin	5
	Desam Effekt (Schülke)		KAS, Poly (hexamethylen biguanid) hydrochlorid, N,N-Bis(3-aminopropyl)-dodecylamin	4
	Hexaquart plus (B-Braun)		KAS, alkylaminy	2
	Mikrobac Forte (Hartmann)		KAS, alkylaminy	2
	ProCura ALFA (not produced)		Poly (hexamethylbicykanoguanidhexamethylenamin) hydrochlorid, didecyldimethylamoniumchlorid	2
	Klercide CR (Ecolab)		KAS, biguanid	1
	Desam extra (Schülke)		KAS, N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin	1
	Incidin extra (Ecolab)		KAS	1
Detergent	Amin/biguanid/glu-koprotamin			

Pokračování tabulky na další straně

Tab. 1: Přehled dezinfekčních prostředků na čištění a dezinfekci používaných ve 43 nemocnicích v České republice – odpovědi z dotazníku

Aktivní skupina/y	Komerční produkt; výrobce v závorce	Zkratka použitá v této studii	Hlavní účinné látky	Počet nemocnic, které uvedly použití produktu
Alkoholy	Incidin pro (Ecolab)		Fenoxetanol	6
	Bacillol (Hartmann)* a	BACILLOL	Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol	5
	Desprei (Schülke); Mikrozid wipes (Schülke) ^b		Ethanol, 2-Propanol (nebo 1-Propanol)	4
	Meliseptol (wipes, rapid, foam pure) (B-Braun) ^b		1-Propanol, diethylmethylammonium chlorid	4
	Profloor (Bochemie)		Kyselina benzensulfonová, C10-13-alkylové deriváty, sodné soli; Alkoholy, C12-14, ethoxylované, sirany, sodné soli	2
	Incidin liquid (Ecolab) ^a		2-Propanol, 1-Propanol	1

*komerční produkty dále zahrnuté v první části studie (výběr prostředků probíhal na základě výsledků výše uvedeného dotazníku, tak aby byly zastoupeny nejčastěji používané prostředky a také všechny skupiny aktivních látek (viz Metodika),
^bprostředek se používá převážně na malé plochy, procentuální řešení použitého prostředku, KAS – kvartérní amoniové soli

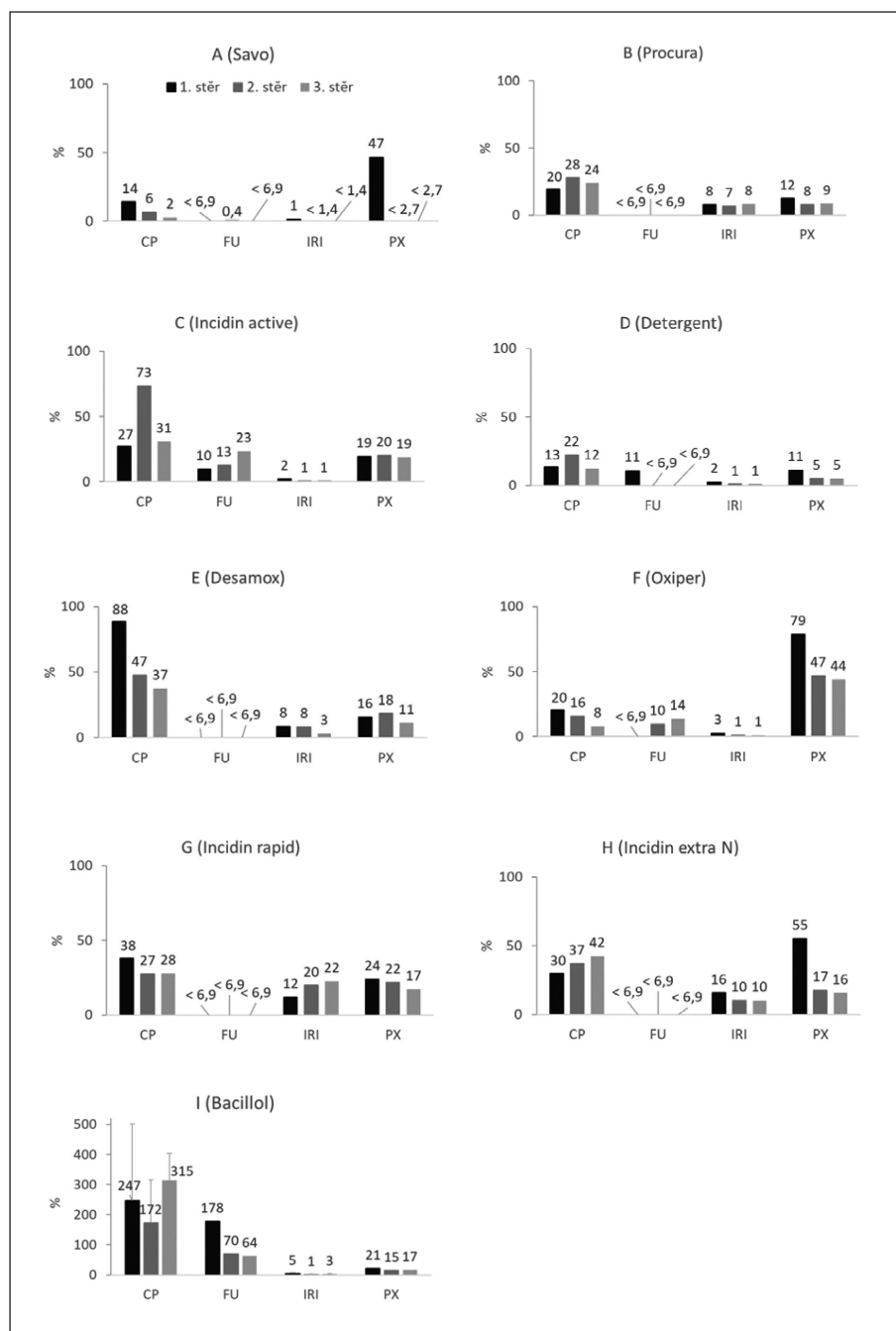
(0 %), IRI (0–8 %) a PX (0–9 %) po třech aplikacích dezinfekčních prostředků. Další studované produkty DESAMOX, INCIDIN A, INCIDIN R a INCIDIN E (obrázky 3C, E, G, H) úspěšně odstranily FU (0–23% zbytková kontaminace), IRI (1–22 %) a PX (11–19 %). Dezinfekční prostředek na bázi peroxidu vodíku (OXI-PER; obrázek 3F) vykazoval pouze mírný účinek vůči PX (44% zbytková kontaminace).

Pokud jde o karcinogenní a perzistentní CP, byly pozorovány různé účinnosti testovaných prostředků. Aplikace INCIDINU E (kvartérní amonium s glukoprotaminem) a DESAMOXU (peroxid vodíku s kvartérním amoniem) měla jen malý účinek a zanechala vysokou zbytkovou kontaminaci (42 % a 37 % původní výchozí koncentrace CP). Účinnější byl OXIPER, dezinfekční prostředek na bázi peroxidu vodíku s kvartérním amoniem a chloridy (pouze 8 % zbytkové kontaminace CP). Různá účinnost dezinfekčních prostředků na odstraňování CP byla již publikována. Například autoři Adé a kol. (31) zjistili, že chlornan sodný (2% objemová koncentrace) byl nejúčinnější při odstraňování CP po dvou po sobě jdoucích dezinfekčních krocích, zatímco nižší koncentrace chlornanu (0,02 %) nebo kvartérního aminu byly plně účinné až po 5 čisticích krocích (0,003 % zbytkové kontaminace).

Kanadská studie (32) uvádí účinné snížení CP kontaminace přípravky na bázi chloru na různých površích a také zlepšenou účinnost čištění se zvyšujícím se počtem kroků čištění. Autoři Cox a kol. (27) prokázali úspěšné snížení povrchové kontaminace FU, IF, CP a PX v nemocnicích při použití prostředku na bázi kvartérního aminu a propan-2-olu (ubrousky HDClean™). Podobně jako v naší studii bylo ve studii italských autorů navrženo jako nejúčinnější činidlo (vedle polyfenolů nebo detergentů) chlornan sodný (26). Je třeba ale připomenout, že o dezinfekčních prostředcích na bázi chloru se často diskutuje ve vztahu k možné tvorbě toxických vedlejších produktů (33, 34). Některé studie uvádějí, že degradace aktivním chlorem negeneruje mutagenní degradační produkty CL, zatímco jiná oxidační činidla mohou v prvních fázích oxidace vytvářet toxické meziproducty (33, 34). Studie odstraňování CP, například pomocí UV záření a aktivního chloru, ukazuje generování množství organických i anorganických transformačních produktů a vzniklá směs vykazuje akutní toxicitu (test V. fisheri) (35). Toxické produkty degradace cytostatik, a s tím spojená míra rizika pro zdravotnický personál, nejsou dosud dostatečně prozkoumány.

Mobilizace CL z horních vrstev podlah ve studované nemocnici pomocí dezinfekčního prostředku na bázi alkoholu (druhá část studie)

Ošetření kontaminované nemocniční podlahy dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu (BACILLOL) mělo za následek neočekávané a silné zvýšení koncentrací některých CL. To dosáhlo například u CP v průměru až 315 % původní koncentrace po třech ošetřeních dezinfekcí (obrázek 3I). Dále byla pozorována změna struktury a barvy povrchu podlah (obrázek 2A). Kontaminace dříve nahromaděná v hlubších vrstvách podlahy (vosku), která nebyla detekována při prvním odběru povrchových stěrů (T0), byla mobilizována alkoholovým dezinfekčním prostředkem a poté prokázána v následujících stěrech (T1-3). Je zajímavé, že i dříve byla po-



Obr. 3: Odstranění kontaminace cyklofosfamidem (CP), 5-fluorouracilem (FU), irinotekanem (IRI) a paklitaxelem (PX) z nemocničních podlah uvedenými dezinfekčními prostředky. Grafy ukazují rezidua (%) z počáteční naměřené koncentrace, tj. % z T0 na povrchu během tří po sobě jdoucích čistících kroků (stěry 1–3; T1–3). Hodnoty pod LOQ (limit of quantification = limit kvantifikace) pro FU jsou v obrázku vyznačeny „<6,9 pg/cm²“. Graf I (Bacillol) zobrazuje odstranění kontaminace CP – průměrný nárist kontaminace (%) spolu se směrodatnou odchylkou pro více opakování.

psána pozorování účinku propan-2-olu (70%) na strukturu materiálu, např. u plastových stěn izolátorů či neoprenových rukavic (36). Přesto se 70% isopropylalkohol běžně používá jako dezinfekce na různé typy povrchů (32). Pokud je nám známo, naše studie je první studií, která ukazuje mobilizaci CL z podlah při použití alkoholových dezinfekčních prostředků.

Aby se dále prozkoumala relevance a rozsah mobilizace CL z hlubších vrstev podlahy, byla provedena druhá, navazující část studie ve spolupráci s vedením spolupracující nemocnice. Analyzovali jsme CL ve stěrech odebraných před a po komerčním odstranění povrchové ochranné vrstvy podlahy, které se v dané nemocnici provádí 2krát ročně. Toto komerční čištění má za cíl odstranit a znovu nanést voskovou vrstvu, která chrání podlahu marmoleum v běžném nemocničním pro-

vozu. Postup zahrnuje důkladné tření/čištění roztokem pro odstraňování povrchu (CLEAMEN 120; obrázek 2C) obsahujícím 2-propanol (10 %) a hydroxidy (5 %). Složení tohoto produktu je tedy podobné dezinfekčnímu prostředku BACILLOL. Tabulka 2 ukazuje přítomnost kontaminantů a naměřené koncentrace CL ve stíraných vzorcích podlah na 5 různých místech před (T0) a po (T1) komerčním odstranění ochranné povrchové vrstvy. Na téměř všech testovaných místech a u všech sledovaných CL byl zjištěn statisticky významný pokles povrchových koncentrací (párový t-test $p < 0,05$, $N = 5$). To potvrzuje, že ošetření podlah komerčními výrobky na bázi alkoholu mobilizuje předchozí – dříve nahromaděné – CL z ochranných vrstev podlahy. Nicméně i po odstranění povrchového vosku byla CL na podlaze stále měřitelná.

Tab. 2: Kontaminace CL nemocničních podlah před (T0) a po (T1) komerčním ošetření čínidlem na bázi alkoholu (druhá část studie; obrázek 2C). Koncentrace v pg/cm^2 ; LOQ – mez kvantifikace v pg/cm^2 – FU: 6,9; CP: 1,1; IRI: 2,5; IF: 1,1; PX: 2,7.

	FU		CP		IF		PX	
Podlaha	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
1	180	25	<LOQ	<LOQ	56	13	<LOQ	<LOQ
2	207	31	<LOQ	<LOQ	131	118	<LOQ	<LOQ
3	619	116	<LOQ	<LOQ	172	71	<LOQ	<LOQ
4	449	67	69	34	<LOQ	<LOQ	147	19
5	210	<LOQ	1 299	1 194	<LOQ	<LOQ	15	<LOQ

Shrnutí a závěry

Dezinfekční prostředky se ve zdravotnických zařízeních používají především za účelem odstraňování mikrobiální kontaminace z prostředí/povrchů, na vybraných pracovištích by však měly mít i významnou úlohu při odstraňování CL kontaminace. Výsledky dotazníkového šetření ukazují, že výrobky na bázi peroxidu vodíku patří mezi nejčastěji používané (36 ze 43 nemocnic) a pravidelně se kombinují s dalšími účinnými látkami, jako je chlornan sodný (8 nemocnic), glutaraldehyd (7 nemocnic) a další.

Jedním z hlavních inovativních aspektů našeho zkoumání dezinfekčních prostředků je hodnocení jejich vlivu na setrvání kontaminace CL přímo v nemocnicích – tj. sledování nahromaděné kontaminace v nemocničních podlahách, které jsou zvláště na stacionářích a WC nejvíce kontaminované. Nejúčinnějšími dezinfekčními prostředky při odstraňování CP, FU, PX a IRI byly výrobky na bázi aktivního chloru (zbytková kontaminace se pohybovala mezi 2–24 %). Detergenty byly po třech aplikacích účinné při odstraňování FU, IRI a PX.

Obecně nejproblematictější bylo odstranění karcinogenního CP. Zajímavá zjištění byla zaznamenána u dezinfekčních prostředků na bázi alkoholu aplikovaných na podlahu. Účinně odstranil PX nebo IRI, ale na druhou stranu výrazně zvýšil povrchové koncentrace jiných prioritních CL, jako jsou CP a FU. Tento jev byl opakovaně potvrzen a byl pravděpodobně způsoben narušením povrchu ochranné vrstvy podlahy a mobilizací kontaminace CL z hlubších vrstev. Pokud by byly na podlahy aplikovány dezinfekční prostředky na bázi koncentrovaného alkoholu, a to i nechtěně, hrozí dočasné zvýšení úrovně expozice CL, která se uvolní „ze zásob“ v podlaze.

Tato studie celkově ukázala, že zejména prostředky na bázi peroxidu vodíku (ale také kyseliny peroctové, kvartérních amonných solí, glutaraldehydu, glukoprotaminu nebo detergentů) lze doporučit pro každodenní použití jak pro dezinfekci, tak pro dekontaminaci CL za předpokladu, že budou dodržovány pokyny výrobců. Zásadní pro účinnost dekontaminace jsou opakovaná ošetření. Účinnost jednotlivých čínidel se však liší a žádný ze studovaných dezinfekčních prostředků nebyl schopen zcela odstranit kontaminaci všech sledovaných CL. Proto by měly být v místech předpokládané zvýšené kontaminace CL úklidové postupy doplněny také o pravidelné používání silných dezinfekčních prostředků například na bázi aktivního chloru, které účinně sníží kontaminaci karcinogenním a perzistentním CP. Dále ze studie vyplývá, že pro dosažení vyššího stupně dekontaminace je nutné opakování dekontaminačního postupu, nej-

lépe 3krát v krátké době po sobě. Význam v dekontaminaci CL z prostředí má tedy jak použitý prostředek, tak i kvalita provedené dekontaminace. Při jejich použití je však třeba počítat s možnými negativními vlivy jejich par a možnostmi vzniku vedlejších produktů CL s nepříliš prostudovanou toxicitou na kvalitu pracovního prostředí a zdraví personálu.

Poděkování:

Výzkum je podporován grantem MZ ČR číslo NV18-09-00188.

Střet zájmů: žádný.

LITERATURA

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Pharmaceuticals, Volume 100A [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012 [cited 2019 Feb 2]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100A.pdf>.
2. Cherrie JW, Hutchings S, Gorman Ng M, Mistry R, Corden C, Lamb J, et al. Prioritising action on occupational carcinogens in Europe: a socioeconomic and health impact assessment. *Br J Cancer*. 2017 Jul 11;117(2):274-81.
3. NIOSH Alert. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [Internet]. Cincinnati (OH): NIOSH; 2004 [cited 2015 Apr 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/default.html>.
4. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin*. 2006 Nov-Dec;56(6):354-65.
5. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2005 Jun;11(2):69-78.
6. Blahova L, Dolezalova L, Kuta J, Kozakova S, Blaha L. Hospitals and pharmacies as sources of contamination by cytostatic pharmaceuticals: long-term monitoring in the Czech Republic. In: Heath E, Isidori M, Kosjek T, Filipič M, editors. *Fate and effects of anticancer drugs in the environment*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2020. p. 57-70.
7. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22(6):333-41.
8. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug conta-

- mination level in pharmacies - the MEWIP project. *Ann Occup Hyg.* 2013 May;57(4):444-55.
9. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 Jan;86(1):47-55.
 10. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Synek S, et al. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Environ Occup Health.* 2014;69(3):148-58.
 11. Roland C, Caron N, Bussi res JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg.* 2017 Aug;14(8):661-9.
 12. Sottani C, Grignani E, Oddone E, Dezza B, Negri S, Villani S, et al. monitoring surface contamination by antineoplastic drugs in Italian hospitals: performance-based Hygienic Guidance Values (HGVs) project. *Ann Work Expo Health.* 2017 Oct 1;61(8):994-1002.
 13. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Erratum to: "Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying A conceptual model to the results of three workplace surveys". *Ann Occup Hyg.* 2000 Dec;44(8):657.
 14. Power LA, Coyne JW. ASHP Guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Dec 15;75(24):1996-2031.
 15. Odraska P, Mazurova E, Dolezalova L, Blaha L. In vitro evaluation of the permeation of cytotoxic drugs through reconstructed human epidermis and oral epithelium. *Klin Onkol.* 2011;24(3):195-202.
 16. Jeronimo M, Colombo M, Astrakianakis G, Hon CY. A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Anal Bioanal Chem.* 2015 Sep;407(23):7083-92.
 17. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 Jun 15;789(2):169-209.
 18. B hlandt A, Sverdel Y, Schierl R. Antineoplastic drug residues inside homes of chemotherapy patients. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 Jun;220(4):757-65.
 19. Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Simonelli A, Basilicata P, Genovese G, et al. Evaluation of occupational exposure to antitubercular drugs in an Italian hospital oncological department. *J Occup Health.* 2008;50(1):48-56.
 20. Mart n Lancharro P, De Castro-Acu a Iglesias N, Gonz lez-Barcala FJ, Moure Gonz lez JD. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. *Farm Hosp.* 2016 Nov 1;40(n06):604-21.
 21. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *Ann Occup Hyg.* 2013 Mar;57(2):240-50.
 22. Schierl R, B hlandt A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg.* 2009 Oct;53(7):703-11.
 23. Hon CY, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of knowledge gaps regarding healthcare workers' exposure to antineoplastic drugs: review of literature, North America versus Europe. *Saf Health Work.* 2014 Dec;5(4):169-74.
 24. Sessink PJ. Environmental contamination with cytostatic drugs: past, present and future. *Saf Consider Oncol Pharm.* 2011;(Spec Ed):3-5.
 25. Dekyndt B, D caudin B, Lannoy D, Odou P. Economic assessment of aseptic compounding rooms in hospital pharmacies in five European countries. *J Oncol Pharm Pract.* 2015 Apr;21(2):102-10.
 26. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F, et al. A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):611-8.
 27. Cox J, Speed V, O'Neal S, Hasselwander T, Sherwood C, Eckel SF, et al. Development and evaluation of a novel product to remove surface contamination of hazardous drugs. *J Oncol Pharm Pract.* 2017 Mar;23(2):103-15.
 28. Simon N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverein S. Efficiency of degradation or desorption methods in antineoplastic drug decontamination: a critical review. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Jun;25(4):929-46.
 29. Touzin K, Bussi res JF, Langlois E, Lefebvre M, M tra A. Pilot study comparing the efficacy of two cleaning techniques in reducing environmental contamination with cyclophosphamide. *Ann Occup Hyg.* 2010 Apr;54(3):351-9.
 30. Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Oravec M, Blaha L. Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene. *J Environ Monit.* 2011 May;13(5):1480-7.
 31. Ad  A, Chauchat L, Fr ve JO, Gagn  S, Caron N, Bussi res JF. Comparison of decontamination efficacy of cleaning solutions on a biological safety cabinet workbench contaminated by cyclophosphamide. *Can J Hosp Pharm.* 2017 Nov-Dec;70(6):407-14.
 32. Soubieux A, Palamini M, Tanguay C, Bussi res JF. Evaluation of decontamination strategies for cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Mar;26(2):413-22.
 33. Benvenuto JA, Connor TH, Monteith DK, Laidlaw JL, Adams SC, Matney TS, et al. Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J Pharm Sci.* 1993 Oct;82(10):988-91.
 34. Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, De M o M, Milh vet JC, Laget M, et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69(2):109-14.
 35. Lee JY, Lee YM, Kim TK, Choi K, Zoh KD. Degradation of cyclophosphamide during UV/chlorine reaction: kinetics, byproducts, and their toxicity. *Chemosphere.* 2021 Apr;268:128817. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128817.
 36. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13 Suppl:1-81.

Do lo do redakce: 29. 10. 2021

P jato k tisku: 8. 12. 2021

*Mgr. Lucie Bl hov , Ph.D.
P rodnod deck  fakulta MU
RECETOX, budova D29
Kamenice 753/5*

625 00 Brno

 esk  republika

E-mail: lucie.blahova@recetox.muni.cz