Zamezení expozici cytotoxickým a jiným nebezpečným léčivům při práci

Evropská politická doporučení

European Parliament

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

není pochyb o tom, že problematika ochrany zdraví a bezpečnosti na pracovišti, která byla a je na čelním místě politické agendy EU, vykázala v posledních letech pozitivní trendy a lze ji považovat za jeden z úspěchů Evropské unie. Nicméně zbývá ještě mnohé, co je potřeba v souvislosti s ochranou pracovníků před expozicí karcinogenům, mutagenům a látkám toxickým pro reprodukci vykonat.

Tato problematika je jasným imperativem v sektoru zdravotnictví, kde, jak uznal Evropský parlament v listopadu roku 2015 ve své iniciativě Zpráva o strategickém rámci EU pro ochranu zdraví a bezpečnost při práci na období 2014-2020, je mnoho zdravotnických pracovníků na svém pracovišti vystaveno působení nebezpečných chemikálií. Při uvědomění si nutnosti ochrany pracovníků před chemickými riziky Evropský parlament dále vyzval Komisi k přijetí opatření v souvislosti s faktory chemických rizik v sektoru zdravotní péče a k zahrnutí speciálních opatření týkajících se expozice zdravotnických pracovníků nebezpečným léčivům do strategického rámce pro oblast bezpečnosti a ochrany zdraví při práci (BOZP).

Jako tvůrci politiky jsme zavázáni zajistit zdravotnickým pracovníkům ochranu zdraví a bezpečnost na pracovištích napříč Evropskou unií a jsme zavázání přijmout praktické kroky vedoucí k jejich ochraně před těmi nejnebezpečnějšími faktory chemických rizik v oblasti zdravotní péče, tedy cytotoxickými léčivy.

Ve světle zdravotních rizik, které tato léčiva svými potenciálními karcinogenními, mutagenními účinky a toxickými účinky na reprodukci představují, se jedná o záležitost nejvyšší důležitosti. Jsme však také přesvědčeni, že dobrá funkčnost bezpečnosti a ochrany zdraví při práci je svým zvyšováním morálky, prevencí nemocnosti a předčasného odchodu zdravotnických pracovníků do důchodu důležitým faktorem, který přispívá k udržitelnosti evropského sektoru zdravotní péče.

Pro evropskou zdravotní péči jde o kritické období, kdy kombinace stárnoucí populace a narůstajícího výskytu onemocnění, jako je rakovina, vytváří na systémy zdravotní péče bezprecedentní tlak a vede k přívalu nároků kladených na zdravotnické pracovníky.

Tvůrci politiky na úrovni Evropské unie a na národní úrovni musí jednat podle informací, expertiz a politických doporučení obsažených v tomto dokumentu. Naléháme na Komisi a všechny členské státy, aby společně pracovaly na rychlé a účinné implementaci těchto doporučení tak, aby zdravotnickým pracovníkům byla poskytována ochrana, jakou zasluhují.

Siôn Simon MEP

Anna Záborská MEP

Ole Christensen MEP

Přispěvatelé a editoři

Dr. Paul J.M. Sessink
Exposure Control Sweden AB, odborný konzultant

Dr. Paul J.M. Sessink získal bakalářský a magisterský titul v chemii a dále titul PhD. v lékařských vědách (1996) na základě práce „Monitoring of occupational exposure to antineoplastic agents“ (Monitorování expozice antineoplastickým činidlům při práci).

V roce 1995 založil konzultační společnost Exposure Control B.V., která nabízí metody pro environmentální a biologický monitoring expozice cytotoxickým léčivům a jiným farmaceutickým látkám při práci v nemocnicích a ve farmaceutickém průmyslu.

Dr. Sessink je spoluautorem přibližně 40 vědeckých publikací týkajících se environmentálního a biologického monitoringu expozice cytotoxickým léčivům při práci.

Prof. Graham Sewell
Děkan School of Health Professions a proděkan Faculty of Health and Human Sciences univerzity v Plymouth

Děkan School of Health Professions a proděkan (pro výzkum) Faculty of Health and Human Sciences na univerzitě v Plymouth Dr. Graham Sewell získat titul ve farmacii a titul PhD ve farmacii a farmakologii.

V roce 2004 byl zvolen prezidentem Mezinárodní společnosti onkologických farmaceutů ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners). Zastával funkce a předsedal v mnoha národních i mezinárodních výborech, včetně členství v expertním výboru WHO pro bolest související s rakovinou a paliativní péči (Expert Committee on cancer pain and palliative care) a funkce předsedy Sekce lázní společnosti pro farmacii.

Je aktivní ve farmaceutickém tisku jako spolupracující editor Journal of Oncology Pharmacy Practice, bývalý hlavní editor a zakládající editor Journal of Hospital Pharmacy Science, oficiálního časopisu Evropské asociace nemocničních farmaceutů.

V červnu 2008 mu byla za výsledky jeho práce v oblasti onkologické farmacie udělena McKinnonova cena, nejvyšší vyznamenání udělované ISOPP.

Dr. Sewell je autorem více než 150 publikací, jak v oblasti klinických a farmaceutických aspektů onkologie, tak v oblasti aplikování farmaceutických věd do klinické farmacie a farmaceutické praxe.

Mr. Johan Vandenbroucke
Senior Pharmacist Production na Ghent University Hospital

Pan Johan Vandenbroucke získal titul ve farmacii a titul Pharm D v nemocniční farmacii (1981).

V posledních letech kombinoval svou práci na pozici Senior Pharmacist Production na Ghent University (od roku 1979) s relevantními pozicemi v Mezinárodní společnosti onkologických farmaceutů (ISOPP), od funkce spolupředsedy výboru pro standardy (2003-2007), člena rady, zvoleného prezidenta (2008-2010), prezidenta (2010-2012) až po funkci pokladníka, kterou zastává v současné době. Je také spoluzakladatelem společnosti belgických onkologických farmaceutů Belgian Oncology Pharmacy Practitioners (BOPP) (2005).

Mr. Vandenbroucke se účastnil vypracování Standardů praxe pro bezpečné zacházení s cytotoxickými látkami ISOPP (Standards of Practice for the Safe Handling of Cytotoxics, 2007) a je autorem mnoha publikací týkajících se ochrany zdravotnických pracovníků.

Editor: Amaya Erce, Rohde Public Policy
Vytvořeno s podporou poskytnutou Becton Dickinson

Obsah

Předmluva 2

Přispěvatelé a editoři 3

Obsah 4

I. Doporučení 5

II. Základní informace 6

III. Cytotoxická léčiva: definice, používání a rizika 8

IV. Expozice zdravotnických pracovníků cytotoxickým léčivům 9

V. Nebezpečné účinky cytotoxických léčiv na zdravotnické pracovníky 11
1. Akutní účinky 11
2. Chronické účinky 12
a. Rakovina 12
b. Účinky na reprodukci 12

VI. Standardy pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivy 13

VII. Politický terén v Evropě 14

VIII. Jak předcházet expozici cytotoxickým léčivům při práci 15
1. Technické mechanismy 15
a. Osobní ochranné prostředky 15
b. Prostředky pro uzavřenou manipulaci s léčivy 16
Definice 16
Zvýšená bezpečnost 18
Nákladová efektivita 18

2. Administrativní mechanismy 19
a. Informace a školení pracovníků 19
b. Lepší čisticí postupy 19
c. Monitorování expozice 20

Odkazy na literaturu 20

I. Doporučení

- **Doporučení 1:** Abychom čelili rostoucím výzvám v oblasti práce, měla by EU a členské státy věnovat větší politickou pozornost riziku, které představuje expozice zdravotnických pracovníků chemickým rizikům během takových činností, jakými jsou příprava a podávání cytotoxických léčiv, a to vzhledem k důsledkům, které tyto činnosti mají na zdraví pracovníků.

- **Doporučení 2:** EU by se měla zabývat zamezením potenciálním rizikům spojeným s prací s cytotoxickými léčivy jako součástí dlouhodobé strategie udržitelnosti a odolnosti systémů zdravotní péče.

- **Doporučení 3:** Politiky na evropské a národní úrovni by měly být konzistentní s realitou vážných zdravotních rizik, jaká představují cytotoxická léčiva pro zdravotnický personál, který není náležitě chráněn. K zajištění zamezení expozici zdravotnických pracovníků cytotoxickým léčivům jsou nutná specifická politická opatření, která berou v úvahu širokou škálu profesionálních pracovníků, kterých se tento problém týká, a stejně tak i různé cesty expozice.

- **Doporučení 4:** Problematika prevence nemocí z povolání způsobených expozicí cytotoxickým léčivům by měla být v rámci evropské legislativy řešena speciálně. Evropská komise by měla vydat evropská doporučení týkající se podpory strategií úspěšné prevence.

- **Doporučení 5:** EU by měla podporovat zavedení a přijetí společných minimálních standardů pro zacházení s cytotoxickými léčivy napříč členskými státy. Při tomto harmonizačním úkolu by jako minimální standard měly být vzaty v úvahu „Standardy praxe bezpečného zacházení s cytotoxickými látkami“ (Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics) Mezinárodní společnosti onkologických farmaceutů ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners).

- **Doporučení 6:** Všichni zdravotničtí pracovníci, kteří mohou přijít do styku s cytotoxickými léčivy, by měli mít k dispozici náležité osobní ochranné prostředky (OOP). Nicméně použití osobních ochranných prostředků musí předcházet další ochranná opatřená.

- **Doporučení 7:** Evropská legislativa by měla zavést společnou definici „prostředků pro uzavřenou manipulaci“ (PPUM) (Closed-System Drug Transfer Devices - CSTD), která by obsahovala podrobné technické specifikace, které musí zdravotnický prostředek pro manipulaci splňovat, aby byl považován za prostředek pro uzavřenou manipulaci, s použitím definic zavedených Národním ústavem pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) a ISOPP jako základu a s uvážením systému Amerického úřadu pro potraviny a léčiva FDA (American Food and Drug Administration) s klasifikací ONB jako příkladu. Měly by být zavedeny harmonizované protokoly pro zkoušení PPUM.

- **Doporučení 8:** Za účelem zlepšení bezpečnosti zdravotnických pracovníků by politiky na úrovni EU a národní úrovni měly podporovat používání účinných PPUM, které mají potenciál chránit zdravotnické pracovníky před expozicí cytotoxickým léčivům.

- **Doporučení 9:** EU a členské státy by měly podporovat, aby všem zdravotnickým profesionálním pracovníkům zapojeným do nakládání s cytotoxickými léčivy byly poskytovány patřičné, dostatečné a pravidelné informace a vzdělávání, které jsou relevantní k jejich práci.

- **Doporučení 10:** Evropská komise by měla zajistit poskytování vhodných pokynů pro dekontaminaci, čištění a dezinfekci, zakládajících se na úrovních kontaminace povrchů a typech léčiv. Komise a členské státy by měly zajistit, aby tyto pokyny byly účinně implementovány.

- **Doporučení 11:** Komise by měla vyvinout základní pokyny pro pravidelné monitorování expozice zdravotnických pracovníků cytotoxickým léčivům. Komise a členské státy by měly zajistit, aby tyto pokyny byly účinně implementovány.

II. Základní informace

„EU potřebuje účinněji řešit dopad interakce Bezpečnosti a ochrany zdraví při práci (BOZP) s prostředím a chemikáliemi“ zdůraznila Evropská komise ve výsledcích hodnocení Strategie OHS (BOZP) na období 2007-12.[1]

Toto doporučení je imperativem zejména v sektoru zdravotnictví. I když většina rizik při práci byla úspěšně vyřešena legislativou na evropské a národní úrovni, mnohé ještě zbývá vykonat v oblasti expozice zdravotnických pracovníků chemickým rizikům během takových činností, jako jsou příprava a podávání cytotoxických léčiv používaných k léčbě pacientů s rakovinným onemocněním. Tato léčiva představují v oblasti zdravotní péče nejnebezpečnější faktory chemického rizika[2] a patří mezi nejnebezpečnější chemikálie, které byly kdy vyvinuty.[3]

Expozice nebezpečným léčivům na pracovišti a výsledná rizika pro zdraví pro zdravotnický personál jsou dobře známá a jsou dokumentovaná již více než čtyři desetiletí, protože poprvé byl tento problém rozpoznán jako bezpečnostní riziko ve Spojených státech v 70. letech minulého století.[4] V současnosti výzva k ochraně pracovníků stále trvá a z mnoha důvodů se rozšiřuje. Za prvé, míra výskytu rakoviny se stabilně zvyšuje a na druhé straně roste využívání cytotoxických léčiv používaných k léčbě tohoto onemocnění, což expozici profesionálních zdravotnických pracovníků zvyšuje.

Za druhé, počet a různost zdravotnických pracovníků potenciálně vystavených expozici cytotoxickým léčivům je na vzestupu (např. profesionální pracovníci v imunologii, revmatologii, nefrologii a dermatologii), a to proto, že se rapidně rozšiřuje používání těchto činidel pro léčbu nemaligních onemocnění v neonkologické praxi.

Za třetí, současné studie prokázaly přetrvávání kontaminace léčivy na površích, i když byly členskými státy za účelem minimalizace rizika expozice při práci vydány a implementovány pokyny a doporučení pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivy. A navíc, kontaminace byla na pracovních površích detekována po provedení uznaných postupů čištění.

V neposlední řadě, s tím, jak populace stárne a současně nové technologie umožňují lidem širší škálu zdravotní léčby, je používání cytotoxických léčiv na vzestupu.

Ačkoli je riziko, které cytotoxická léčiva představují, uznáno Evropskou agenturou pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci (European Agency for Safety and Health at Work)[5]a publikacemi Generálního ředitelství pro zaměstnanost a sociální záležitosti[6], a také v národních pokynech členských států, neexistuje v současné době žádný harmonizovaný přístup k prevenci tohoto chemického rizika v sektoru zdravotní péče, který by byl náležitě reflektován v evropské legislativě.

Doporučení 1

➔ Abychom byli schopni čelit rostoucím výzvám v oblasti práce, měla by EU a členské státy věnovat větší politickou pozornost riziku, které představuje expozice zdravotnických pracovníků chemickým rizikům během takových činností, jakými jsou příprava a podávání cytotoxických léčiv, a to vzhledem k důsledkům, které tyto činnosti mají na zdraví pracovníků.

Výše uvedené, navzdory zajišťování bezpečnějších a zdravějších podmínek pro zdravotnické pracovníky na pracovišti, je klíčem ke zlepšení kvality práce a pracovních podmínek napříč členskými státy, který zdravotnickým pracovníkům dovolí pracovat déle. Při reflektování jasné iniciativy Komise by toto mohlo přispět k řešení dlouhodobých vlivů demografického stárnutí, v souladu s Evropskou strategií pro chytrý, udržitelný a inkluzivní růst.[7] Tím by případně mohlo být zajištěno lepší udržení pracovních sil ve zdravotnictví v kontextu oblastí, ve kterých většina zemí EU hlásí obtíže při udržení a náboru zdravotnického personálu, se zvyšujícím se nedostatkem predikovaném v dlouhodobém horizontu.[8] [9] [10] [11] [12] Stojí také za to poznamenat, že sektor zdravotnictví představuje jeden z nejvýznamnějších sektorů v rámci ekonomiky EU, jehož nárok se bude se stárnutím populace EU dramaticky zvyšovat.[13] [14]

Doporučení 2

➔ EU by se měla zabývat zamezením potenciálním rizikům spojeným s prací s cytotoxickými léčivy jako součástí dlouhodobé strategie udržitelnosti a odolnosti systémů zdravotní péče.

Ve světle těchto úvah je imperativem uznat a zhodnotit rizika těchto nebezpečných medikací za účelem dodržování bezpečnostních mechanismů a používání dostupných bezpečnostních zdrojů, sloužících k zamezení potenciálním rizikům spojeným s prací s těmito činidly. Pro zajištění bezpečnosti a pozitivních výstupů je zcela zásadní soustavné vzdělávání poskytovatelů zdravotní péče. Postupy pro bezpečné zacházení mohou být implementovány dodržováním příslušných standardů a jejich konzistenčním integrováním do politik a zásad.

EU se musí v rámci své legislativy přihlásit k nové éře bezpečného zacházení s nebezpečnou medikací, a to specifickým řešením problému expozice zdravotnických pracovníků nebezpečným léčivům a chemikáliím, zejména během přípravy a podávání cytotoxických léčiv. Tuto problematiku je třeba řešit harmonizováním národních opatření vztahujících se na ochranu pracovníků pomocí opatření sloužících k zamezení expozice nebo udržování expozice na co nejnižší možné úrovni.

III. Cytotoxická léčiva: definice, použití a rizika

Cytotoxická léčiva (také nazývána jako cytostatika nebo antineoplastická léčiva) popisují skupinu léků navržených k destrukci buněk, které rostou rychle a nekontrolovaným způsobem, přičemž tato léčiva zamezují jejich replikaci nebo růstu.

Tyto medikace jsou celosvětově používány ve stále se zvyšující míře v celé škále zařízení pro poskytování lékařské péče, převážně při léčbě rakoviny.[15] [16] Důležitou úlohu hrají také v hematologii a revmatologii a používají se i při léčbě nerakovinných onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza, psoriáza a systémový lupus erythematosus[17], což vede k dalšímu nárůstu používání těchto léčiv.

Cytotoxická léčiva, která jsou v současnosti pro použití k dispozici, jsou obecně neselektivní, což znamená, že nerozlišují mezi maligními buňkami a normální tkání, tudíž je pravděpodobné, že poškodí normální (netumorovou) tkáň, čímž nepříznivé působí na zdraví.[18] [19] [20]

Na základě výše uvedeného jsou cytotoxická léčiva, která byla popsána jako látky patřící mezi nejnebezpečnější chemikálie, jaký byly kdy vyvinuty[21], zahrnuta do definice „nebezpečných léků“, tj. látek, o kterých je známo nebo jsou v podezření, že při expozici na pracovišti způsobují nepříznivé účinky na zdraví.[22] [23]

Počet příprav a podání cytotoxických a jiných nebezpečných léčiv v Evropě soustavně roste, což je dáno demografickým vývojem (se stárnutím populace roste míra výskytu mnoha nemocí postihujících převážně starší osoby, jako např. rakoviny) a rozšířenými možnostmi léčby.[24]

IV. Expozice zdravotnických pracovníků cytotoxickým léčivům

Cytotoxická léčiva, prodávaná jako prášek nebo koncentrovaný roztok – tedy ve formách, ve kterých je léčivo stabilnější, vyžadují před podáním léčiva ve formě infuze nebo injekce bolusu u každého jednotlivého pacienta individuální manipulaci s léčivem.[25] [26] To může vést k chybám, rozlití, poraněním hrotem jehly a (rozšíření) kontaminace, všechny tyto faktory představují zřetelná zdravotní rizika pro zdravotnické pracovníky.[27] Kromě toho se cytotoxická léčiva mohou během normální manipulace s léčivy odpařovat a vytvářet plyn, v důsledku čehož může docházet k jejich vdechování.[28]

Bylo dobře zdokumentováno, že zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s cytotoxickými léčivy, jsou v případě neadekvátních opatření na kontrolu vystavení potenciálnímu riziku vyplývajícímu z expozice. Vědecké studie prokázaly, že riziko expozice těchto pracovníků v pracovním prostředí je běžným jevem, navzdory zlepšení bezpečnostní politiky a dokonce i při zavedených doporučených preventivních bezpečnostních opatřeních.[29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] To je způsobeno, kromě jiných důvodů, zvyšujícím se využíváním cytotoxických léků při léčbě pacientů s maligními onemocněními, což vedlo k potenciálu pro rozšiřování expozice zdravotnických pracovníků, kteří na pracovišti přicházejí s těmito činidly do styku.[37] Navíc se zdá, že s rozšiřováním cytotoxických léčiv do jiných odborností se zvyšuje počet pracovníků, kteří nejsou k bezpečnému zacházení s těmito léčivy náležitě vyškoleni.[38]

Dalším důležitým faktorem ke zvážení je hledisko, že zatímco pacientům jsou podávány koncentrované dávky omezeného počtu cytotoxických léčiv po vymezené časové období, zdravotničtí pracovníci mohou být vystavováni expozici malých dávek široké škály cytotoxických léčiv po desetiletí, přičemž někteří pracovníci mohou být této expozici vystavování každý pracovní den, rok za rokem.[39]

Jsou to zejména sestry, farmaceuti a farmaceutičtí technici, u kterých je riziko, že budou vystaveni potenciální expozici, nejvyšší.[40] [41] [42] [43] [44] [45] Kromě uvedených profesionálů se tento problém týká také dalších pracovníků v oboru poskytování zdravotní péče, pomocníků zdravotnických pracovníků a nezdravotnických pracovníků, kteří jsou zapojeni do čištění, úklidu, přepravy, praní a likvidace odpadu v souvislosti s nebezpečnými léčivy nebo kontaminovaným materiálem. [46] [47] [48] [49]

Vědecké údaje potvrdily, že sporadická expozice ovlivňuje více sestry než farmaceuty a farmaceutické techniky.[50] Nicméně je třeba poznamenat, že farmaceuti zacházejí během fáze přípravy s čistým léčivem, a jsou proto vystaveni expozici mnohem koncentrovanějším léčivům. Mezi sestrami, které obvykle manipulují s různými cytotoxickými léčivy a ve většině případů v kombinaci[51] [52] [53], se jeví pomocné sestry jako ty, které jsou kontaminovány více.[54]

Pracovníci mohou být vystaveni působení těchto nebezpečných léčiv vdechováním kontaminovaného vzduchu nebo stykem kůže s kontaminovanými povrchy, oděvy a zdravotnickým vybavením,[55] [56] [57] [58] [59] a to během celého životního cyklu léčiva (např. od výroby přes přepravu a distribuci, vybalení a uskladnění, během přípravy infuzí, během vnitronemocniční přepravy nedostatečně zabalených infuzí a infuzních stříkaček, při aplikaci cytotoxických léčiv na odděleních, při činnostech čištění, likvidace odpadu atd.).[60]

Nejčastějšími cestami expozice jsou:[61]

- Styk s kůží nebo sliznicemi a absorpce;[62] [63]
- Vdechování aerosolů, par, prachu a částic léčiva přítomných ve vzduchu;[64] [65] [66]
- Požití (např. s jídlem, pitím nebo kouřením v kontaminovaných prostorech při nedostatečné hygieně); [67] [68] [69]
- Ostrými předměty/injekcemi.[70]

Zatímco vdechnutí a požití představuje malou možnost expozice, kontakt s kůží je daleko problematičtější cesta, která se objevuje dokonce i ve špičkových a nejmodernějších zdravotnických centrech.

Rozsah expozice a pravděpodobnost, že u pracovníka dojde k nepříznivým účinkům působení cytotoxických léčiv, jsou ovlivněny mnoha různými faktory, včetně následujících:[71] [72] [73] [74] [75]

- Okolnosti manipulace s léčivem (příprava, podání nebo likvidace);
- Množství připravovaného léčiva;

- Výkonnost (výrobní kapacita) laboratoře;
- Frekvence a doba manipulace s léčivem;
- Odbornost a školení personálu (např. účast profesionálních pracovníků s akademickým vzděláním při činnostech míchání léčiv);
- Potenciál pro absorpci;
- Použití ventilovaných kabinetů, osobních ochranných prostředků a/nebo speciálních prostředků při přípravě a/nebo podávání léčiva;
- Péče o pacienta.

Názvy pracovních pozic, u kterých může docházet k expozici cytotoxickým léčivům:

- 1. Farmaceuti a farmaceutičtí technici;
- 2. Sestry;
- 3. Lékaři a asistenti lékařů;
- 4. Personál operačních sálů;
- 5. Pracovníci poskytující domácí zdravotní péči;
- 6. Veterináři a veterinární technici;
- 7. Pracovníci služeb (úklid, prádelna, pracovníci údržby);
- 8. Pracovníci, kteří odesílají, přepravují nebo přijímají nebezpečná léčiva;[76]
- 9. Další profesionální zdravotničtí pracovníci.[77]

V. Nebezpečné účinky cytotoxických léčiv na zdravotnické pracovníky

Ačkoli u nemocných pacientů potenciální léčebné přínosy cytotoxických léčiv převažují nad riziky vedlejší účinků, zdravotničtí pracovníci vystavení expozici těchto léčiv mohou čelit nepříznivým vedlejším účinkům bez jakéhokoli léčebného přínosu.

Zdravotní riziko pro zdravotnický personál, který s těmito léčivy zachází, je předmětem hlavního zájmu, protože tyto látky jsou klasifikovány nejen jako potenciálně karcinogenní, ale také jako mutagenní nebo toxické pro reprodukci.[78 79 80 81 82 83 84] Vzhledem k tomu, že cytotoxická léčiva jsou vysoce účinné aktivní látky, může být expozice i velmi malým množstvím určitých látek pro pracovníky, kteří s těmito látkami manipulují nebo kteří pracují v jejich blízkosti, nebezpečná, zejména v případě, že se tak děje soustavně, den za dnem po dobu mnoha let. [85 86]

Evropská komise toto uznala, i když nejsou žádné vědecky zdokumentované vztahy mezi dávkou a reakcí, co se týká potenciálu karcinogenity, mutagenity a toxicity pro reprodukci cytotoxických léčiv pro přijímaná množství hluboko pod léčebnou dávkou.[87]

Jak je uvedeno níže, zdravotní riziko je ovlivněno úrovní a četností expozice, toxicitou léčiva, existencí správné pracovní praxe a dalšími faktory.[88 89 90 91 92]

Průzkumy, prováděné primárně mezi sestrami, spojily expozici cytotoxickým léčivům na pracovišti s akutními účinky na zdraví a/nebo s chronickými účinky na zdraví.[93 94 95] Skutečně bylo prokázáno zvýšené genetické poškození u sester[96 97 98 99 100 101 102 103 105 106 107 108 109 110 111], zejména u sester ambulantních zařízení[112 113 114], skupiny, která zachází s největším objemem léčiv během procesu podávání.

Důležité je, že účinky expozice mohou být subklinické a nemusí být zřejmé po roky nebo generace soustavné expozice.[115] Například, protože u rakoviny často trvá desetiletí, než se projeví, může být případ leukémie diagnostikovaný u sestry důsledkem expozice na pracovišti v 70. nebo 80. letech minulého století. Bohužel, v mnoha případech není nikdy práce a onemocnění dáno do souvislosti.[116]

1. Akutní účinky

Akutní účinky mohou trvat týdny až měsíce.

Mnoho cytotoxických léčiv jsou extrémně dráždivé látky a po přímém styku s kůží nebo očima mají škodlivé lokální účinky, jak bylo pozorováno u pacientů. Mezi hlášené akutní účinky patří závratě, nevolnost, bolesti hlavy, dermatitida a menstruační problémy.[117 118 119 120 121 122 123 124]

Počet přítomných symptomů významně souvisí s počtem dávek, se kterými bylo nakládáno a na rozsahu ochrany.[125 126]

Akutní události jsou hlášeny v menším počtu, než ke kterému dochází ve skutečnosti, což demonstruje potřebu povědomí lékařů v souvislosti se správou těchto událostí.[127]

Zvláštní zranitelnost žen pracujících ve zdravotnictví

➔ *Jak bylo uznáno ve Strategickém rámci EU pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci na období 2014-2020, mohou ženy čelit specifickým rizikům, jako jsou například určité druhy rakoviny, které jsou výsledkem podstaty některých druhů práce, ve kterých jsou ženy zastoupeny v nadměrné míře.*

➔ *To je případ pozic zdravotních sester, na kterých tradičně pracují převážně ženy, a mnoha dalších, převážně ženami obsazovaných zdravotnických pracovních pozic, v jejichž rámci dochází k manipulaci s nebezpečnými léčivy.*

Zvláštní zranitelnost žen pracujících ve zdravotnictví

➔ *V důsledky toho mohou ženy trpět nejen některými typy rakoviny, ale také jinými účinky, mezi které patří neplodnost (dočasná nebo trvalá) nebo účinky na reprodukci a vývoj plodu u těhotných žen.*

➔ *V tomto ohledu nelze pominout měnící se složení s rostoucí mírou zastoupení žen. Ženy představují více než 76 % celkového počtu zdravotnických pracovních sil, přičemž jejich podíl se stále zvyšuje.[128] [129] Tuto skutečnost je nutné vzít v úvahu, protože v pracovních oblastech, ve kterých převládají ženy, by přijetí „genderově neutrálního" přístupu k posouzení rizika a jeho prevence mohlo vést k podhodnocení rizik či dokonce jejich úplnému ignorování.[129]*

2. Chronické účinky

Chronické účinky mohou přetrvávat roky. Patří mezi ně poškození jater a ledvin, poškození kostní dřeně, poškození plic a srdce, neplodnost (dočasná i trvalá), účinky na reprodukci a na vývoj plodu u těhotných žen (např. menší děti, malformace a potraty), zhoršení sluchu a rakovina.[130] [131] [132] [133]

a. Rakovina

Ačkoli je obtížné kvantifikovat míru rizika onemocnění rakovinou[134], Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny IARC (International Agency for Research on Cancer) Světové zdravotnické organizace (WHO) [135] [136] [137] [138] [139] [140] a vědecké zprávy[141] [142] identifikovaly u mnoha cytotoxických léčiv spojitost s různými formami rakoviny.

Nicméně skutečnost, že cytotoxická léčiva nebyla klasifikována jako karcinogenní látky, neznamená, že tyto látky takovýto účinek, často uznaný vědeckými orgány různých zemí, nemají. To proto, že Agentura neposuzovala všechny z nich.[143]

b. Účinky na reprodukci

Nepříznivé účinky na reprodukci u zdravotnických pracovníků byly hlášeny při dlouhodobé expozici nízkým dávkám při práci s cytotoxickými léčivy. [144]

Nejčastějšími účinky na reprodukci je zvýšená míra potratů[145] [146] [147] [148] [149] [150] [151], vrozené malformace, nízká porodní hmotnost, vrozené abnormality a neplodnost.[152] [153] [154] [155] [156] [157] [158] [159] [160] Byly zdokumentovány také snížené schopnosti učení u dětí sester, které zacházely s cytotoxickými léčivy.[161]

„Četnost spontánních potratů činila v případě těhotných žen vystavených expozici 26 %, u těhotných nevystavených expozici 15 %". [162]

Doporučení 3

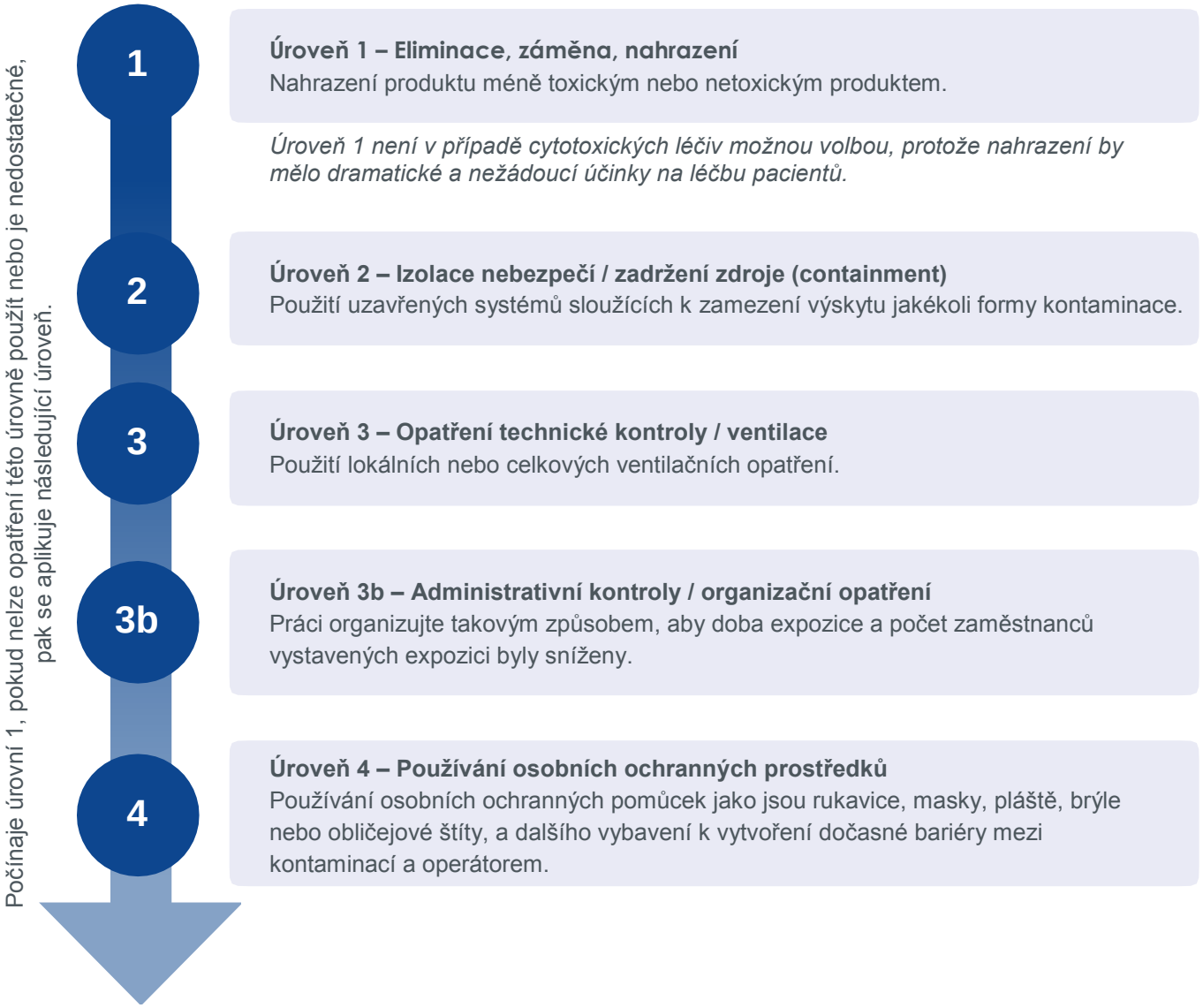
➔ Politiky na evropské a národní úrovni by měly být konzistentní s realitou vážných zdravotních rizik, jaká představují cytotoxická léčiva pro zdravotnický personál, který není náležitě chráněn. K zajištění zamezení expozici zdravotnických pracovníků cytotoxickým léčivům jsou nutná specifická politická opatření, která berou v úvahu širokou škálu profesionálních pracovníků, kterých se tento problém týká, a stejně tak i různé cesty expozice.

VI. Standardy pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivy

Od té doby, kdy bylo poprvé rozpoznáno, že expozice cytotoxickým léčivům při práci představuje pro pracovníky vystavené této expozici zdravotní riziko, různé skupiny, instituce a agentury po celém světě vyvinuly a publikovaly různé pokyny a doporučení pro bezpečné zacházení s těmito činidly.

Na základě existující regulačních předpisů, doporučených postupů, standardů a doporučení vytvořila Mezinárodní společnost onkologických farmaceutů ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) v roce 2007 mezinárodní doporučené postupy pod názvem *„ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics" (Standardy praxe pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivy ISOPP)*[163], pokrývající všechny možné body související se zacházením s cytotoxickou medikací.

Standardy ISOPP doporučují, aby opatření byla přijímána v hierarchickém pořadí prevence (obdobně jako *Směrnice 2004/37/ES o ochraně* zaměstnanců *před riziky spojenými s expozicí karcinogenům nebo mutagenům při práci*[164]), a to následovně,



V Evropě se aplikují převážně úrovně 3 a 4, v některých nemocnicích se aplikuje úroveň 2.

VII. Politický terén v Evropě

Evropská komise nejen uznala zřejmou roli Unie při napomáhání členským státům k účinnějšímu řešení rizik při práci a při zajišťování rovných podmínek prostřednictvím EU, ale také zdůraznila potřebu efektivněji řešit interakci mezi bezpečností a zdravím při práci a prostředím a chemikáliemi a účinnou prevenci nemocí z povolání a nemocí souvisejících s povoláním.[165]

Nicméně zůstává mnohé, co je třeba na poli expozice zdravotnických pracovníků chemikáliím vykonat, a co zatím nebylo v rámci evropské legislativy speciálně řešeno.

Evropské a národní regulace stanovují v případě karcinogenních, mutagenních nebo pro reprodukci toxických látek identifikaci expozice pracovníků a pravidelné kontrolování účinnosti technických preventivních opatření zavedených zaměstnavatelem.[166] [167] [168] Pro oba tyto úkoly jsou k identifikaci expozice pracovníků zmíněny buď měření na pracovišti, nebo jiné metody. Navíc *„Směrnice 2004/37/ES o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí karcinogenům nebo mutagenům při práci“*[169] stanovuje měření karcinogenních látek za účelem včasné detekce abnormální expozice povstávající z nepředvídatelných událostí a nehod.

Doporučení 4

➔ **Problematika prevence nemocí z povolání způsobených expozicí cytotoxickým léčivům by měla být v rámci evropské legislativy řešena speciálně. Evropská komise by měla vydat evropská doporučení týkající se podpory strategií pro úspěšnou prevenci.**

Nicméně, i když výše zmíněná směrnice stanovuje limity expozice při práci (PEL), v současnosti jsou k dispozici pouze některé. Kromě toho tyto PEL lze použít pouze pro koncentrace ve vzduchu v prostředí a nikoli pro kontaminaci povrchů nebo pro styk s kůží. Připomínáme, jak bylo uvedeno výše, že u cytotoxických léčiv dochází k větší kontaminaci povrchů než vzduchu a měření kontaminace povrchu je v současnosti jediným indikátorem množství kontaminace prostředí v prostorech, kde se cytotoxická léčiva připravují, probíhá jejich podávání pacientům nebo se s nimi jinak zachází.[170] Lze dovodit, že PEL nejsou pro monitorování aktuálních pracovních podmínek v sektoru zdravotnictví vhodné.

Některými členskými státy byly na národní úrovni za účelem minimalizace rizika expozice při práci vydány a implementovány pokyny a doporučení pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivy. Nicméně protože neexistují žádné harmonizované standardy praxe nebo pokyny, přetrvávají v souvislosti se zacházením s cytotoxickými léčivy významné rozdíly.

Pohled na Evropu ukazuje, že zatímco některé členské státy přijaly standardy ISOPP (například Belgie a Španělsko) nebo vyšší, standardy v jiných zemích nedosahují té samé úrovně ochrany nebo neexistují. V některých zemích, například v Německu nebo Holandsku, byly pokyny dodány vědci nebo národními asociacemi, avšak nejsou nutně podpořeny příslušnými vládami.

Studie prokázaly, že navzdory významným zlepšením v bezpečném zacházení s cytotoxickými léčivy, která byla zavedena v průběhu posledních dvaceti let, a i při vydání a zavedení různých pokynů a doporučení, ke kontaminaci pracovního prostředí a expozici zdravotnických pracovníků dochází stále, což vede k závěru, že musí být přijaty další kroky na národní úrovni, kterými bude zajištěna ochrana zdravotnických pracovníků.

Doporučení 5

➔ EU by měla podporovat zavedení a přijetí společných minimálních standardů pro zacházení s cytotoxickými léčivy napříč členskými státy. Při tomto harmonizačním úkolu by jako minimální standard měly být vzaty v úvahu „Standardy praxe bezpečného zacházení s cytotoxickými látkami“ (Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics) ISOPP.

VIII. Jak předcházet expozici cytotoxickým léčivům při práci

Bylo prokázáno, že současné zavedené praxe bezpečného zacházení s cytotoxickými léčivy nejsou pro ochranu před expozicí při práci dostatečné[171], ve světle této skutečnosti je pro ochranu zdravotnických profesionálů naprosto prvořadé náležité používání ochranných prostředků a zavedení správné pracovní praxe sloužící k zamezení zdravotním rizikům.

Za účelem poskytnutí co největší ochrany pracovníkům musí členské státy implementovat nezbytné administrativní a technické kontroly a zajistit, aby pracovníci používali vhodné a validované postupy pro zacházení s nebezpečnými léčivy a používali vhodné ochranné prostředky. Skutečně bylo prokázáno, že použití praxe bezpečného zacházení a speciálních prostředků pro zacházení s léčivy významně snižuje potenciální expozici zdravotnických pracovníků těmto léčivům.[172]

1. Technické mechanismy

Bylo prokázáno,, že technické kontroly, používané k odstranění nebezpečí nebo k umístění bariéry mezi pracovníka a nebezpečí, snižují kontaminaci prostředí a expozici pracovníků.[173] [174] Avšak protože tyto technické kontroly nebyly navrženy pro chemickou kontaminaci, ale pro prevenci mikrobiologické kontaminace, může se kontaminace stále objevovat.

Příkladem technických kontrol může být používání biologicky bezpečných prostor (skříní), izolátorů a zdravotnických prostředků konstruovaných jako bezpečné.

a. Osobní ochranné prostředky

Vhodné osobní ochranné prostředky (OOP) (které patří na čtvrté místo v hierarchii ochranných opatření v rámci standardů ISOPP) – ochranné rukavice, pláště, ochrana očí, ochrana obličeje, ochranné respirační pomůcky, čepice, návleky atd. – by měly být zpřístupněny všem zdravotnickým pracovníkům, kteří mohou s cytotoxickými činidly přicházet do styku. Kromě toho je klíčové, aby zdravotničtí pracovníci byli vzděláváni ohledně vhodného výběru a použití OOP pro ochranu před expozicí cytotoxickým léčivům.

Používání OOP by nemělo být omezeno na míchání a podávání cytotoxických léčiv v lékárně a prostorech ošetřování pacientů. Mezi další místa, která použití OOP vyžadují, patří přejímací stanice, kam jsou cytotoxická léčiva doručována, vnitřní prostory vozidel, ve kterých jsou cytotoxická léčiva přepravována do a z lékárny, skladovací prostory, pokoje onkologických pacientů, prostory prádelních služeb a prostory likvidace odpadu.

Nicméně i když používání osobních ochranných prostředků představuje důležitý nástroj ochrany, musí mu předcházet jiná opatření, jakými jsou například technické kontroly a administrativní kontroly, protože ochranná funkce OOP je pouze dočasná a částečná.

Doporučení 6

➔ Všichni zdravotničtí pracovníci, kteří mohou přijít do styku s cytotoxickými léčivy, by měli mít k dispozici náležité osobní ochranné prostředky (OOP). Nicméně použití osobních ochranných prostředků musí předcházet další ochranná opatřená.

b. Prostředky pro uzavřenou manipulaci s léčivy

Prostředky pro uzavřenou manipulaci s léčivy. Generální ředitelství pro zaměstnanost, sociální věci Evropské komise. 2011. „Ochrana zdraví při práci a bezpečnostní rizika v sektoru zdravotnictví - Průvodce prevencí a dobrou praxí".

Základní nástroje a výrobky používané při standardním smíchávání léčiva (např. jehly, stříkačky, hroty, lahvičky, vaky atd.) nejsou konstruovány tak, aby izolovaly medikamenty, se kterými je manipulováno, namísto toho jsou zamýšleny tak, aby umožňovaly přenos medikamentu, bez ohledu na to, s jakou látkou je manipulováno. Proto se úroveň bezpečnosti poskytovaná těmito nástroji stává při manipulaci a smíchávání cytotoxických produktů nedostatečnou.[175]

Prostředky pro uzavřenou manipulaci s léčivy (PPUM) (druhé místo v hierarchii ochranných opatření standardů ISOPP), tj. takové prostředky, které mechanicky zamezují přenosu kontaminantů z prostředí do systémů a úniku koncentrací nebezpečného léčiva nebo par ven ze systému, jsou jedinými prostředky, které jsou konstruované speciálně tak, aby chránily zdravotnické pracovníky před expozicí nebezpečným látkám při práci.[176]

Použití PPUM je široce doporučováno různými stávajícími pokyny, standardy i doporučeními, jako například výzvou Národního ústavu pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) „Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings" (Zamezení expozicím antineoplastickým činidlům a jiným nebezpečným léčivům při práci v zařízeních poskytování zdravotní péče).[177] Ve svém průvodci pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivy Mezinárodní společnost onkologických farmaceutů ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) uvádí, že PPUM jsou nejlepším, nejúčinnějším preventivním opatřením k zamezení expozici kontaminace během přípravy a podávání cytotoxických léčiv.

„Rostoucí používání PPUM signalizuje novou éru bezpečnosti při manipulaci s nebezpečnými léčivy v těch nejkritičtějších místech procesu používání medikace." [178]

Definice

Někteří dodavatelé vybavení uvádějí, že jejich prostředky jsou uzavřeným systémem dokonce i v případě, že u těchto prostředků dochází k tvorbě aerosolů, par a odkapávání. Zároveň různé mezinárodní organizace definovaly, co je míněno PPUM, což vedlo k současné existenci různých definic.

Ve světle výše uvedeného je ustavení jasné definice pro termín „uzavřený systém" pro ochranu zdravotnických pracovníků rozhodující.

a) Definice podle Národního ústavu pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) a Mezinárodní společnosti onkologických farmaceutů ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners)

Národní ústav pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci (NIOSH) definuje PPUM jako „prostředek, který mechanicky zamezuje *přenosu kontaminantů prostředí do systému a úniku koncentrací nebezpečných léčiv nebo par mimo systém"*.[179]

ISOPP dělí své definiční vodítko uzavřeného systému do dvou rozdílných kategorií, přičemž v souvislosti s expozicí při práci zřetelně rozlišuje mezi uzavřeným systémem, pokud jde o mikrobiologickou kontaminaci, a uzavřeným systémem pokud jde o chemickou kontaminaci.[180] Panuje shoda na tom, že definice NIOSH je nejvšestrannější a úplnou definicí, protože zahrnuje obojí, mikrobiologickou kontaminaci i zadržení (containment) léčiva a je jedinou definicí, která obsahuje páry léčiv.[181]

Aby bylo zajištěno, že jako prostředky pro uzavřenou manipulaci s léčivy jsou uznávány pouze prostředky, které splňují definici podle NIOSH, ustanovil americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv FDA (Food and Drug Administration) v roce 2013 pro PPUM indikované ke snížení expozice nebezpečným léčivům kód produktu ONB (Uzavřený systém pro rekonstituci a přenos antineoplastických a nebezpečných léčiv - Closed Antineoplastic And Hazardous Drug Reconstitution And Transfer System)[182]. Pravidlo FDA pro klasifikaci ONB definuje PPUM jako prostředek, který prokazuje žádný únik koncentrace nebezpečného léčiva nebo páry, žádný přenos kontaminantů prostředí a prevenci mikrobiálního vstupu.

b) Evropská unie

EU chybí společná harmonizovaná definice pro PPUM.

Podle článku 5 *Směrnice 2004/37/ES o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí karcinogenům nebo mutagenům při práci*[183] musí zaměstnavatelé zajistit, že karcinogeny a mutageny jsou vyráběny a používány v uzavřeném systému a, v případě, že to není technicky možné, že úroveň expozice je tak nízká, jak je technicky možné dosáhnout. Nicméně směrnice nevymezuje, co je míněno uzavřeným systémem.

> Článek 5 | Opatření k zabránění a omezení expozice
>
> *„**1.** Pokud výsledky hodnocení uvedené v čl. 3 odst. 2 odhalí riziko pro zdraví nebo bezpečnost zaměstnanců, je třeba expozici zaměstnance zabránit.*
>
> ***2.** Pokud není technicky možné nahradit karcinogen nebo mutagen látkou, přípravkem nebo postupem, které za podmínek, v nichž se používají, nejsou nebezpečné nebo jsou méně nebezpečné pro zdraví a bezpečnost, musí zaměstnavatel zajistit, aby byl v rámci technických možností vyráběn a používán v uzavřeném systému.*
>
> ***3.** Pokud není uzavřený systém technicky možný, zajistí zaměstnavatel, aby byla úroveň expozice zaměstnanců omezena na nejnižší technicky možnou úroveň.“*

Aby bylo zaručeno, že PPUM poskytují nejvyšší úroveň bezpečnosti, měly by být testovány na škálu cytotoxických léčiv certifikovaným nezávislým orgánem. Aby bylo možné tato masivní posuzování provádět, měly by být ustanoveny harmonizované protokoly pro testování PPUM.

V tomto ohledu by EU mohla následovat příkladu poskytnutého NIOSH v protokolu výkonnosti zadržení par v PPUM[184], jehož účelem je zkoušení schopnosti PPUM chovat se jako uzavřený systém. Protokol lze použít k tomu, aby poskytoval základní srovnání schopnosti zadržení mezi různými výrobci a modely PPUM.

Doporučení 7

➔ **Evropská legislativa by měla zavést společnou definici „prostředků pro uzavřenou manipulaci“, která by obsahovala podrobné technické specifikace, které musí zdravotnický prostředek pro manipulaci splňovat, aby byl považován za prostředek pro uzavřenou manipulaci, s použitím definic zavedených NIOSH a ISOPP jako základu a s uvážením systému FDA s klasifikací ONB jako příkladu. Kromě toho by měly být zavedeny harmonizované protokoly pro zkoušení PPUM**.

Zvýšená bezpečnost

Ve spojení se standardními metodami přípravy cytotoxických léčiv byly PPUM ve srovnání se samotnými tradičními technikami úspěšné ve významném snížení kontaminace povrchů a/nebo množství těchto činidel v moči zdravotnických pracovníků vystavených expozici.[185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207]

To je pravda především u úkonů podávání, kde bylo prokázáno, že PPUM snižují úniky cytotoxických léčiv během normální přípravy léčiva a činností souvisejících s jeho podáním, ve srovnání s použitím jehel a stříkaček.[208]

Ve skutečnosti, zatímco použití konvenčních technik za použití jehly/stříkačky během přípravy nebezpečného léčiva může vést k úniku činidla do pracovního prostředí, s účinnými PPUM není pozorován žádný relevantní únik během žádné fáze manipulace[209 210], a je tak zamezeno výše zmíněným formám kontaminace. Abychom tento bod podtrhli, zvýšená bezpečnost PPUM ve srovnání s hroty byla prokázána mnoha experimenty.[211 212 213]

Co se týče farmaceutických izolátorů, používaných k zadržení cytotoxických zbytků během přípravy cytotoxických léčiv v mnoha zemích, ty jsou těžce kontaminované a obtížně se čistí, což vede k obavám, že cytotoxická kontaminace pracoviště může být přenesena na povrchy produktů, které opouštějí izolátor.[214] Proto je klíčové minimalizovat v těchto systémech cytotoxickou kontaminaci, kterou lze snížit používáním PPUM.[215] Pokud jde o roboty, ty jsou z pohledu bezpečnosti práce zdravotnických pracovníku jen částečnou odpovědí, protože kontaktu nezamezují úplně.

Co se týče ventilovaných filtrů, jejich využívání je předmětem diskuze kvůli jejich schopnosti skutečně účinné filtrace aerosolů obsažených ve vzduchu odváděného mimo systém. Z tohoto důvodu nejsou považovány za PPUM.[216]

Ve světle výše uvedeného a při predikovaném výhledu zvyšujícího se počtu pacientů vyžadujících léčbu cytotoxickými léčivy je vědeckou komunitou široce doporučováno další úsilí ke snížení expozice při práci.[217] To zahrnuje zjemnění a rozšířenější používání PPUM, které by měly být považovány za doplněk, a nikoli náhradu, jiných preventivních bezpečnostních a ochranných opatření pro bezpečné zacházení.[218 219]

Zaznamenáníhodné jsou také přínosy PPUM z pohledu bezpečnosti pacienta. Protože PPUM poskytují bariéru pro vstup kontaminantů z atmosféry do sterilních roztoků, přispívají ke sterilitě produktu během manipulace, přepravy a podání a zajišťují tak čistotu léčiva. Navíc mohou PPUM vytvářet kratší čekací doby pacientů, protože mohou v některých případech ušetřit čas v procesu zpracování.[220]

Nákladová efektivita

V tomto ohledu jsou přínosy používání efektivních PPUM široce prověřené.

Stejně jako brání úniku nebezpečných látek do atmosféry[221 222], tak účinné PPUM poskytují bariéru bránící vstupu kontaminantů z atmosféry do roztoků, které tak zůstávají sterilní.[223] To znamená, že používání účinných PPUM pro nekonzervovaná léčiva může rozšířit datum použitelnosti jednorázových ampulek cytotoxické medikace a poskytuje tak způsob, jak zamezit vyřazování životaschopných výrobků z důvodů obav o sterilitu a snížit množství odpadních léčiv.[224] To představuje udržitelné a měřitelné úspory nákladů a zdrojů organizace.[225 226 227 228 229]

Jako výsledek výše uvedeného nabízejí PPUM významné přínosy v oblasti nákladů, které převažují nad vyšší cenou tohoto druhu prostředků.[230] To je důvod, proč Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučila používání PPUM také v zařízeních s omezenými zdroji.[231] Přinášejí také příležitost k úspoře času při procesu zpracování, což vede k úspoře zdrojů, organizačním výhodám pro služby nemocniční lékárny a kratším čekacím dobám pro pacienty.[232]

Doporučení 8

➔ **Za účelem zlepšení bezpečnosti zdravotnických pracovníků by politiky na úrovni EU a národní úrovni měly podporovat používání účinných PPUM, které mají potenciál chránit zdravotnické pracovníky před expozicí cytotoxickým léčivům.**

2. Administrativní mechanismy

Administrativní kontroly zahrnují politiky a zásady, postupy, vzdělávání zaměstnanců a školení.

a. Informace a školení pracovníků

Zdravotničtí pracovníci si nejsou vždy vědomi rizik práce s cytotoxickými látkami a nezbytných preventivních bezpečnostních opatření.[233] Aby porozuměli hrozícím rizikům a aby byla zajištěna bezpečnost zacházení s těmito činidly, musí být všem zaměstnancům, kteří budou zapojeni do zacházení s cytotoxickými léčivy, poskytovány vhodné, dostatečně a pravidelné informace a vzdělání. To vyžaduje, zaprvé, aby všechen personál zapojený do přípravy a podávání cytotoxických léčiv disponoval uznávanou kvalifikací nebo obdržel certifikované školení relevantní k příslušné práci. Jinými slovy, s cytotoxickými léčivy by měli zacházet a v lékárnách by je měli uchovávat vyškolení zaměstnanci, přípravu parenterálních cytotoxických léčiv by měl provádět pouze personál lékáren a podávání chemoterapie by mělo být prováděno pouze certifikovaným/kvalifikovaným zdravotnickým personálem.

Kromě toho je třeba, aby personál zapojený a personál, který pravděpodobně bude zapojený, do zacházení s těmito léčivy, včetně nejen zaměstnanců lékáren, sester a lékařského personálu, ale i dalšího personálu, jako jsou poslíčci, uklízeči, byl před potenciální expozicí vyškolen a vzdělán ohledně nebezpečí spojených s každým cytotoxickým léčivem, účinných metod pro snížení nebo eliminaci expozice, použití vhodných OOP, dekontaminace, sanitace a bezpečné pracovní praxe. Evropskou legislativou je důrazně doporučena nutnost náležité a pravidelné informovanosti.[234]

V neposlední řadě by mělo být na pravidelné bázi prováděno u veškerého personálu, který připravuje a podává chemoterapeutickou léčbu, posuzování praxe tak, aby byla ověřena shoda praxe s postupy.

Doporučení 9

➔ EU a členské státy by měly podporovat, aby všem zdravotnickým profesionálním pracovníkům zapojeným do nakládání s cytotoxickými léčivy byly poskytovány vhodné, dostatečné a pravidelné informace a vzdělávání, relevantní k jejich práci.

b. Lepší čisticí postupy

Pro minimalizování rizika chronické expozice cytotoxických léčivům při práci jsou klíčovými faktory omezení rozšiřování kontaminace: dekontaminace, čištění a dezinfekce pracovních povrchů, na kterých se zachází s cytotoxickými léčivy. Bohužel není žádná jedna chemikálie, která by byla schopna úplně vyčistit, dezinfikovat a dekontaminovat povrchy kontaminované cytotoxickými léčivy[234] a i při zapojení metod pro čištění kontaminovaných povrchů je stále obtížné snížit zbytkovou koncentraci cytotoxických léčiv nacházející se na pracovních površích, která je pod detekčním limitem.[235] Různé studie podtrhly důležitost kombinování čisticích technik v postupném pořadí ke snížení zbytkové koncentrace nebezpečných léčiv v maximálním možném rozsahu.

Doporučení 10

➔ Evropská komise by měla zajistit poskytování vhodných pokynů pro dekontaminaci, čištění a dezinfekci zakládajících se na úrovních kontaminace povrchů a typech léčiv.

c. Monitorování expozice

Navzdory dřívějšímu úsilí je kontaminace cytotoxickými léčivy na pracovištích (bezpečnostní kabiny a izolátory, pracovní plochy, podlahy, lahvičky, vybavení atd.[236] [237] [238] [239] [240] [241] [242] [243] [244], a expozice pracovníků stále pozorována. Proto je klíčové zkoumat, jak dochází k úniku léčiv a jejich rozšíření, a tak napomáhat identifikaci zdrojů a cest expozice, a stejně tak i kontrole a zlepšování účinnosti ochranných opatření a prostředků.

To může být prováděno prostřednictvím účinného programu monitorování, který slouží ke sběru spolehlivých údajů o expozici.[245] [246] Nicméně, jak se objevuje v praxi při zacházení s cytotoxickými léčivy, monitoring chemické kontaminace se napříč členskými státy různí, přičemž v některých členských státech jsou programy nebo pokyny pro monitorování špatné nebo vůbec neexistují. Je důležité zdůraznit, že podle stávající legislativy EU mají zaměstnavatelé povinnost nabídnout zaměstnancům program monitorování karcinogenních složek, což zahrnuje většinu cytotoxických léčiv.

Ve všech členských zemích by se monitoring měl stát standardem a měl by být prováděn na pravidelné bázi. Bylo prokázáno, že pravidelné opakování monitoringu má silnější vliv na snížení úrovní kontaminace a expozice pracovníků než nahodile prováděný monitoring.[247]

Doporučení 11

➔ Komise by měla vyvinout základní pokyny pro pravidelné monitorování expozice zdravotnických pracovníků cytotoxickým léčivům. Komise a členské státy by měly zajistit, aby tyto pokyny byly účinně implementovány.

Odkazy na literaturu

1 European Commission. 2013. “Commission Staff Working Document. Evaluation of the European Strategy 2007-2012 on health and safety at work”. Available at: https://www.google.be/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCQQFjAAahUKEwiV69vX5YzIAhXC1BoKHcydCXk& url=http%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Fsocial%2FBlobServlet%3FdocId%3D10012%26langId%3Den&usg=AFQjCNFYRV1cs_CLFLoOK0koJXNaBwPzMw.

2 European Agency for Health and Safety at Work (EU-OSHA). 2015. “What are the main occupational health and safety risks for health care workers”. Available at: https://osha.europa.eu/en/faq/what-are-the-main-occupational-health-and-safety-risks-for-health-care-workers/what-are-the-main-chemical-risks-in-health-care.

3 Lucas MA and Connor TH. 2015. “Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures.” The Synergist. 2015; January:22-26. Available at: http://synergist.aiha.org/hazardous-drugs.

4 Centers for Disease Control and Prevention - National Institute for Occupational Safety and Health. 2004. “Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004”. Publication number 2004-165, Cincinnati (OH). Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/.

5 European Agency for Health and Safety at Work (EU-OSHA). 2014. “Current and emerging issues in the healthcare sector, including home and community care European Risk Observatory Report”. Available at: https://osha.europa.eu/en/publications/reports/current-and-emerging-occupational-safety-and-health-osh-issues-in-the-healthcare-sector-including-home-and-community-care/view.

6 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. “Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice”. Available at: http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=7167&langId=en.

7 European Commission. 2014. “Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on an EU Strategic Framework on Health and Safety at Work 2014-2020COM(2014) 332 final”. Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2014:332:FIN.

8 European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. 2015. “Recruitment and Retention of the Health Workforce in Europe”. Available at: http://ec.europa.eu/health/workforce/docs/2015_healthworkforce_recruitment_retention_frep_en.pdf.

9 European Commission. 2008. “Green Paper on the European Workforce for Health (COM/2008/0725 final). Available at: http://eurlex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:52008DC0725.

10 European Commission. 2012. “Commission staff working document on an Action Plan for the EU Health Workforce”. Available at: http://ec.europa.eu/health/workforce/docs/staff_working_doc_healthcare_workforce_en.pdf.

11 European Commission. 2012. “Commission feasibility study on EU level collaboration on forecasting health workforce needs, work- force planning and health workforce trends”. Available at: http://ec.europa.eu/health/workforce/key_documents/study_2012/index_ en.htm.

12 European Centre for the Development of Vocational Training (CEDEFOP). 2012. “Skills demand and supply forecasts”. Available at: http://www.cedefop.europa.eu/files/5526_en.pdf.

13 European Commission. 2012. “Commission Staff Working Document on an Action Plan for the EU Health Workforce”. Available at: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/swd_ap_eu_healthcare_workforce_en.pdf. 6 October 2014.

14 European Commission. 2012. “Commission Staff Working Document on an Action Plan for the EU Health Workforce”. Available at: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/swd_ap_eu_healthcare_workforce_en.pdf.

15 International Agency for Research on Cancer (IARC). 2001. “Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Pharmaceutical Drugs”.

16 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. “Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice”. Available at: http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=738&langId=en&pubId=6108&type= 2&furtherPubs=yes.

17 Lucas MA, Connor TH. 2015. “Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures”. The Synergist. 2015; January:22-26. Available at: http://synergist.aiha.org/hazardous-drugs.
18 Springer International Publishing. 2000. “Cytotoxic drugs: controlling the risks for healthcare workers”. Available at: http://link.springer.com/article/10.2165/00042310-200015040-00005#page-2.
19 Meier K, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, Patel RA, Schwartz R, Tames MJ, Terkola R, Vadnais, B, Wright D, Goodin S. 2011. “Safe handling of oral chemotherapeutic agents: a European perspective”. European Journal of Oncology Pharmacy, 2011/2; 5:4-10. Available at: http://www.esop.li/downloads/library/ejop_2011_2.pdf.
20 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 2014. “NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014”. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2014-138 (Supersedes 2012-150). Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf.
21 Lucas MA, Connor TH. 2015. “Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures”. The Synergist. 2015; January:22-26. Available at: http://synergist.aiha.org/hazardous-drugs.http://synergist.aiha.org/contents-january-2015
22 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2004. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
23 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 2004. “NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
24 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. “Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice”. Available at: http://ec.europa.eu/social/main.jsp catId=738&langId=en&pubId=6108&type=2&furtherPubs=yes.
25 International Agency for Research on Cancer (IARC). 2001. “Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Pharmaceutical Drugs”.
26 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. “Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice”. Available at: http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=738&langId=en&pubId=6108&type=2&furtherPubs=yes.
27 Friese CR, McArdle C, Zhao T, Sun D, Spasojevic I, Polovich M, McCullagh MC. 2014. “Antineoplastic drug exposure in an ambulatory setting”. Cancer Nurs. 2014 (Epub ahead of print) DOI: 1097/NCC.0000000000000143. Available at: http://journals.lww.com/cancernursingonline/Fulltext/2015/03000/Antineoplastic_Drug_Exposure_in_an_Ambulatory.5.aspx#.
28 Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. 2002. “Vapor pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety”. Pharmaceut J 268:331–337. Available at: http://www.exposurecontrol.nl/publications/publ_6.pdf.
29 Connor TH, McDiarmid MA. 2006. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings”. CA: ACancer Journal for Clinicians, 56: 354–365. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.6.354/full.
30 Meier K, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, Patel RA, Schwartz R, Tames MJ, Terkola R, Vadnais, B, Wright D, Goodin S. 2011. “Safe handling of oral chemotherapeutic agents: a European perspective”. European Journal of Oncology Pharmacy, 2011/2; 5:4-10. Available at: http://www.esop.li/downloads/library/ejop_2011_2.pdf.
31 Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. 2004. “Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study”. Ann Occup Hyg 2004;48: 237e44. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=15059800.
32 Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H. 2007. “A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses”. Ann Occup Hyg. 2007; 51:231-239. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337460.
33 Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Joensson BAG. 2008. “Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital”. Int Arch Occup Environ Health 2008;81:899e911. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18066576.
34 Castiglia L, Nadia M, Maria P, Angela S, Pascale B, Giuliana G, Rossella G, Antonio A, Nicola S, Scafarto Maria V. 2008. “Evaluation of occupational exposure to antiblastic drugs in an Italian hospital oncological department”. J Occup Health 2008;50:48e56. http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/joh/50.48?from=PubMed. 1_2.pdf.
35 Constantinidis TC, Vagka E, Dallidou P, Basta P, Drakopoulos V, Kakolyris S, Chatzaki E. 2011. “Occupational health and safety of personnel handling chemotherapeutic agents in Greek hospitals”. Eur J Cancer Care (Engl) 2011;20: 123e31. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148939.
36 Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. 1999. “Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States”. American Journal of Health-System Pharmacy, 15;56(14):1427-32. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428450.
37 Jochimsen PR. 1992. “Handling of cytotoxic drugs by healthcare workers. A review of the risks of exposure”. Drug Safety, 7(5), 374-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418694.
38 Polovich M, Giesker KE. 2011. “Occupational hazardous drug exposure among non-oncology nurses“. Medsurg Nurs. 2011; 20:79-85, 97.
39 Roussel C, Connor TH. 2013. “Chemotherapy and Pharmacy: A toxic mix?”. The Oncology Pharmacist. 2013;6 (2):1, 32-33. Available at: http://issuu.com/theoncologynurse/docs/top_may2013_issue_web.
40 Hon C, Tescheke K, Chua P, Venners S, Nakashima L. 2011. “Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs: Identification of Job Categories Potentially Exposed throughout the Hospital Medication System”. Safety and health at work 09/2011; 2(3):273-81. Available at: http://www.researchgate.net/publication/230805767_Occupational_Exposure_to_Antineoplastic_Drugs_Identification_of_Job_Categories_Potentially_Exposed_throughout_the_Hospital_Medication_System.
41 Centers for Disease Control and Prevention. “Occupational exposure to antineoplastic agents”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/.
42 Connor TH., McDiarmid MA. 2006. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings”. CA: ACancer Journal for Clinicians, 56: 354–365. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.6.354/full.
43 Rioufol C, Ranchon F, Schwiertz V, Vantard N, Joue E, Gourc C, Gauthier N, Guegat MG, Salles G, Souquet PJ, Favier B, Gilles L, FreverG, You B, Trillet-Lenoir V, Guitton J. 2014. “Administration of Anticancer Drugs: Exposure in Hospital Nurses”. Clinical Therapeutics, Volume 36 , Issue 3 , 401 – 407. Available at: http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(14)00025-3/fulltext.
44 Lucas MA, Connor TH. 2015. “Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures”. The Synergist. 2015; January:22-26. Available at: http://synergist.aiha.org/hazardous-drugs.
45 Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. 2005. “Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities”. Int Arch Occup Environ Health 2005;78:403e12. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15887018.
46 Lucas MA, Connor TH. 2015. “Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures”. The Synergist. 2015; January:22-26. Available at: http://synergist.aiha.org/hazardous-drugs.
47 Kieffer C, Verhaeghe P, Lagrassa S, Gregoire R, Moussaoui Z, Casteras-Ducros C, Clark JE, Vanelle P, Rathelot P. 2015. “Preventing the contamination of hospital personnel by cytotoxic agents: evaluation and training of the para-professional healthcare workers in oncologyunits”. Eur J Cancer Care. 2015; 24:404-410. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25289934
48 Lucas MA, Connor TH. 2015. “Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures”. The Synergist. 2015; January:22-26. Available at: http://synergist.aiha.org/hazardous-drugs.

49 *Ibid*.
50 Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. 2011. "Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs". Mutagenesis 2011;26:359e69. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/3/359.long
51 *Ibid*.
52 *Ibid*.
53 *Ibid*.
54 Ndaw S, Denis F, Marsan P, D'Almeida A, Robert A. 2010. "Biological monitoring ofoccupational exposure to 5-fluorouracil: Urinary-fluoro-alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel". Journal of Chromatography B, 878, 2630–2634. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207593.
55 National Institute for Occupational Safety and Health. 2004. "NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
56 Connor TH. 2006. "Hazardous Anticancer Drugs in Health Care". Annals of the New York Academy of Sciences, 1076: 615–623. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1371.021/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false.
57 *Ibid*.
58 Connor TH, DeBord G, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PSJ, Krieg EF, Rogers B, Escalante CP, Toennis CA, Clark JC, Johnson BC, McDiarmid MA. 2010. "Evaluation of Antineoplastic Drug Exposure of Health Care Workers at Three University-Based US Cancer Centers". Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine 09/2010;52(10):1019-27. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881620.
59 Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jonsson BAG, Eksborg S. 2005. "Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden". Annals of Occupational Hygiene, 2005;49(7):629-637. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/49/7/629.full?sid=fd7f6e19-8de1-44a1-a7a2-f08d7278ca74.
60 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. "Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice". Available at: http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=738&langId=en&pubId=6108&type=2&furtherPubs=yes.
61 Hensgen MI, Stump B. 2013. "Safe handling of cytotoxic compounds in a biopharmaceutical environment". Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology. 2013; vol. 1045. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913145.
62 Connor TH. 2006. "Hazardous Anticancer Drugs in Health Care". Annals of the New York Academy of Sciences, 1076: 615–623. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1371.021/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false.
63 Hon CY, Teschke K, Demers PA, Venners S. 2014. "Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system". Ann Occup Hyg. 2014; 58:761-770. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/58/6/761.long.
64 UK Health and Safety Executive. 2003. "Safe handling of cytotoxic drugs – HSE Information Sheet MISC615". Available at: http://www.hse.gov.uk/pubns/misc615.pdf.
65 Centers for Disease Control and Prevention. 2004. "NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
66 Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R et al. 2000. "Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys". Annals of Occupational Hygiene, 44:551– 60. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/44/7/551.long.
67 UK Health and Safety Executive. 2003. "Safe handling of cytotoxic drugs – HSE Information Sheet MISC615". Available at: http://www.hse.gov.uk/pubns/misc615.pdf.
68 Centers for Disease Control and Prevention. 2004. "NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
69 Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve Ret al. 2000. "Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys". Annals of Occupational Hygiene, 44:551– 60. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/44/7/551.long.
70 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 2009. Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs DHHS (NIOSH) Publication No. 2009-106 (2008). Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-106/pdfs/2009-106.pdf.
71 Centers for Disease Control and Prevention. 2004. "Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
72 Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Synek S, Blaha L. 2014. "Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies". Arch Environ Occup Health. 2014; 69:148-158. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325745.
73 Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezic D, Milic M, Ramic S, Pavlica V, Milkovic-Kraus S. 2009. "The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs – a comprehensive evaluation by the SCE assay". Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering, 44(5):462-79. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19241260.
74 Jochimsen PR. 1992. "Handling of Cytotoxic Drugs by Healthcare Workers". Drug Safety 7, 5, 374-380. Available at: http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-199207050-00005.
75 Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. 2011. "Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs". Mutagenesis 2011;26:359e69. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/3/359.long
76 Chalupka S. 2013. "Medical surveillance for workplace exposure to hazardous drugs". Workplace Health Saf. 2013; 61:92. http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2013-103/pdfs/2013-103.pdf
77 Kusnetz E, Condon M. 2003. "Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker". Am J Ind Med 44:107–109. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12822142
78 International Agency for Research on Cancer. 2001. "Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Pharmaceutical Drugs".
79 McDiarmi MA, Oliver MS, Roth TS, Roger B, Escalante C. 2010. "Chromosome 5 and 7 Abnormalities in Oncology Personnel Handling Anticancer Drugs". Journal of Occupational and Environmental Medicine 52, 10, 1028-1034. Available at: http://journals.lww.com/joem/pages/articleviewer.aspx?year=2010&issue=10000&article=00013&type=abstract.
80 World Health Organisation. "Health impacts of health-care Waste". Available at: http://www.who.int/water_sanitation_health/medicalwaste/020to030.pdf.
81 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. "Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice". Available at: http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=738&langId=en&pubId=6108&type=2&furtherPubs=yes.
82 Meade E. 2014. "Avoiding accidental exposure to intravenous cytotoxic drugs". Br J Nurs. 2014; 23:S34, S36-39. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203853.
83 Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. 1984. "Chromosomal aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents". Scand JWork Environ Health 10:71–74. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6382593
84 Ündeger Ü, Baþaran N, Kars A, Güç D. 1999. "Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay". Mutat Res 439:277–285. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023083.
85 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2004. "Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous

Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
86 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. "Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice". Available at: http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=738&langId=en&pubId=6108&type=2&furtherPubs=yes.
87 *Ibid*.
88 Centers for Disease Control and Prevention. 2004. "Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
89 Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezic D, Milic M, Ramic S, Pavlica V, Milkovic-Kraus S. 2009. "The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs--a comprehensive evaluation by the SCE assay". Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering, 44(5):462-79. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19241260.
90 Jochimsen PR. 1992. "Handling of Cytotoxic Drugs by Healthcare Workers". Drug Safety 7, 5, 374-380. Available at: http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-199207050-00005.
91 Centers for Disease Control and Prevention. 2004. "Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
92 Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. 2011. "Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs". Mutagenesis 2011;26:359e69. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/3/359.long.
93 Connor TH, McDiarmid MA. 2006. "Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings". CA: A Cancer Journal for Clinicians, 56: 354–365. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.6.354/full.
94 Santovito A, Cervella P, Delpero M. 2013. "Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes from nurses occupationally exposed to chemicals", in Human and Experimental Toxicology, November 25. Available at: http://het.sagepub.com/content/early/2013/11/24/0960327113512338.abstract.
95 Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. 2007. "Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs". Mutagenesis 22 (6): 395-401. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/22/6/395.full.pdf+html.
96 Brugaz S, Karahalil B, Canli Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RBM, Bos RP, Huttner E. 2002. "Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations". Human and Experimental Toxicology 21,3 129-135.Available at: http://het.sagepub.com/content/21/3/129.
97 Laffon B, Teixeira JP, Silva S, Loureiro J, Torres J, Pasaro E, Mendez J, Mayan O. 2005. "Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs, and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes". Am. J. Ind. Med. 2005;48:128-136. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16032741.
98 Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. 2007. "Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs". Mutagenesis 2007;22:395-401.23. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855733.
99 Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, Baccelliere L, Cozzi R. 2008. "Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs". Mutat. Res. 2008;638:75-82. Available at: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510707003429.
100 Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rudiger HW. 2008. "Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs". J. Clin. Nurs.2008;18:263-269. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18624785.
101 Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramic S, Pavlica V, Zeljezic D. 2009. "Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach". Int. J. Hyg. Environ. Health 2009;212:414-431. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049854.
102 Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. 2011. "Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs". Mutagenesis 2011;26:359e69. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/3/359.long.
103 Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. 2009. "Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week". Mutagenesis 2009;24:143-148. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011124.
104 Fuchs J, Hengstler JG, Jung D, Hiltl G, Konietzko J, Oesch F. 1995. "DNA damage in nurses handling antineoplastic agents". Mutat. Res. 1995;342:17-23. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7885391/
105 Undeger U, Basaran N, Kars A, Guc D. 1999. "Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay". Mutat. Res. 1999;439:277-285. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023083.
106 Maluf SW, Erdtmann B. 2000. "Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay". Mutat. Res. 2000;471:21-27. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11080657.
107 Kopjar N, Garaj-Vrhovac V. 2001. "Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs". Mutagenesis 2001;16:71-78. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/16/1/71.full.
108 Deng H, Zhang M, He J, Wu W, Jin L, Zheng W, Lou J, Wang B. 2005. "Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic end-points". Mutagenesis 2005;20:351-357. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037120.
109 Hongping D, Jianlin L, Meibian Z, Wei W, Lifen J, Shijie C, Wei Z, Baohong W, Jiliang H. 2006. "Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests". Mutat. Res. 2006;599:152-159. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580025.
110 Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K, Kumagai S. 2006. "Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan". J. Occup. Health 2006;48:517-522. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179646.
111 Sasaki M, Dakeishi M, Hoshi S, Ishii N, Murata K. 20008. "Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay". J. Occup. Health 2008;50:7-12. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285639.
112 Ursini CT, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccion A, Iavivoli S. 2006. "Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs". International Archives of Occupational and Environmental Health, 80, 2, 134-140. Available at: http://link.springer.com/article/10.1007/s00420-006-0111-x#page-2.
113 Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. 2011. "Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs". Mutagenesis 2011;26:359e69. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/3/359.long.
114 Antonella T, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Padua L, Tranfo G, Spagnoli M, Tirindelli D, Cozzi R. 2007. "Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms". Toxicol Appl Pharmacol 2007;223:46e55.Available at: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X07002281.
115 Spanish National Institute for Safety and Hygiene at Work (INSHT), Spanish Ministry of Labour and Social Affairs. 2007. "NTP 740: Health care workers occupational exposure to cytostatic drugs". Available at: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf.
116 Cass Y, Setton I. 2006. "25 years of handling of cytotoxics (antineoplastics) in Israel". J Oncol Pharm Practice (2006) 12:1-8. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984746.
117 World Health Organisation. "Health impacts of health-care Waste". Available at: http://www.who.int/water_sanitation_health/medicalwaste/020to030.pdf.

118 Centers for Disease Control and Prevention. 2004. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
119 Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. 2007. “Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs”. Mutagenesis 22 (6): 395-401. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/22/6/395.full.pdf+html.
120 JJakab MG, Major J, Tompa A. 2001. “Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs”. Journal of Toxicology and Environmental Health, 2001 Mar 9;62(5):307-18. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11261894.
121 Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. 1993. “Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel”. Am J Hosp Pharm. 1993 Mar;50(3):455-62. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442461
122 Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. 1993. “Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses”. Cancer Nurs. 1993 Aug;16(4):288-95. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402605
123 McDiarmid M, Egan T. 1998. “Acute occupational exposure to antineoplastic agents”. J Occup Med. 1988 Dec;30(12):984-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3230452.
124 Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A. 2003. “Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs”. Med Lav 94(5):432–439. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14619181
125 Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. 1993. “Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm”. 1993 Mar;50(3):455-62. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442461.
126 Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. 1993. “Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses”. Cancer Nurs. 1993 Aug;16(4):288-95. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402605.
127 McDiarmid M, Egan T. 1988. “Acute occupational exposure to antineoplastic agents”. J Occup Med. 1988 Dec;30(12):984-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3230452.
128 European Observatory on Health Systems and Policies. 2006. “The Health Care Workforce in Europe Learning from experience“. Available at: http://www.euro.who.int/ data/assets/pdf_file/0008/91475/E89156.pdf.
129 European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. “Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice”.
130 Centers for Disease Control and Prevention. “Occupational exposure to antineoplastic agents”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/.
131 Centers for Disease Control and Prevention. 2004. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
132 Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. 2007. “Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs”. Mutagenesis 22 (6): 395-401. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/22/6/395.full.pdf+html.
133 Jakab MG, Major J, Tompa A. 2001. “Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs”. Journal of Toxicology and Environmental Health, 2001 Mar 9;62(5):307-18. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11261894.
134 “Cytotoxic drugs: controlling the risks for healthcare workers”. Drug Ther Perspect. 2000;15(4) © 2000 Adis Data Information BV. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/406392_6.
135 International Agency for Research on Cancer (IARC). “Agents classified by the IARC monographs” Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php.
136 International Agency for Research on Cancer (IARC). 2012. “Chemical agents and related occupations. Volume 100 F. A review of human carcinogens”. Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf.
137 International Agency for Research on Cancer (IARC). 2012. “Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens”. Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A.pdf.
138 International Agency for Research on Cancer (IARC). 2000. “IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 76. Some viral and antineoplastic drugs and other pharmaceutical agents”. Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/mono76.pdf.
139 International Agency for Research on Cancer (IARC). 1994. “IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 76. Some pharmaceutical drugs”. Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol66/mono66.pdf.
140 International Agency for Research on Cancer (IARC). 2012. “IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 50. Pharmaceutical drugs”. Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol50/mono50.pdf.
141 Fransman W, Kager H, Meijster T, Heederik D, Kromhout H, Portengen L and Blaauboer BJ. 2014. “Leukemia from dermal exposure to cyclophosphamide among nurses in the Netherlands: quantitative assessment of the risk”. Ann Occup Hyg. 2014; 58:271-282. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/58/3/271.long.
142 Levin LI, Holly EA, Seward JP. 1993. “Bladder cancer in a 39-year-old female pharmacist”. J Natl Cancer Inst 85(13):1089–1091. Available at: http://jnci.oxfordjournals.org/content/85/13/1089.extract.
143 Spanish National Institute for Safety and Hygiene at Work (INSHT), Spanish Ministry of Labour and Social Affairs. 2007. “NTP 740: Health care workers occupational exposure to cytostatic drugs”. Available at: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf.
144 Connor TH, Lawson CC, Polovich M and McDiarmid. 2014. “Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings”. J Occup Environ Med. 2014; 56:901-910. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153300.
145 Connor TH, McDiarmid M. A. 2006. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings”. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 56: 354–365. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.6.354/full.
146 Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, Zanke B. 2005. “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”. Journal of Oncology Pharmacy Practice, June 2005 vol. 11 no. 2 69-78. Available at: http://opp.sagepub.com/content/11/2/69.short.
147 European Agency for Safety and Health at Work. 2013. “New risks and trends in the safety and health of women at work. European Risk Observatory. Literature review”. Available at: https://osha.europa.eu/en/publications/reports/new-risks-and-trends-in-the-safety-and-health-of-women-at-work.
148 Selevan SG, Lindbohm M-L, Hornung RW, Hemminki K. 1985. “A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses”. N Engl J Med 313(19): 1173–1178. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4058490.
149 Albin K. 2010. “Administering chemotherapy: Is it safe for pregnant or breast-feeding veterinary technicians?”. Vet Tech. Oct 2010; E1-E5. Available at: https://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/mmah/d2/457536c472428eab1a866335520265/fileVT1010_Albin_CE.pdf.
150 Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. 1997. “Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists”. J Occup Environ Med 39(6):574–580. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211216.
151 Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. 2007. “Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes”. Epidemiol Camb Mass 2007;18:112e9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17099323.
152 Connor TH, McDiarmid M. A. 2006. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings”. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 56: 354–365. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.6.354/full.
153 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2004. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
154 Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. 2007. “Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs”. Mutagenesis 22 (6): 395-401. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/22/6/395.full. pdf+html.
155 Jakab MG, Major J, Tompa A. 2001. “Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs”. Journal of Toxico-

logy and Environmental Health, 2001 Mar 9;62(5):307-18. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11261894 .
156 Valanis B, Vollmer WM, Steele P. 1999. “Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists”. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 41:632–8. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10457505.
157 Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. 1990. “Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs”. Scand J Work Environ Health. 1990 Apr;16(2):102-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2353192.
158 Shirangi A, Bower C, Holman CDJ, Preen DB, Bruce N. 2014. “A study of handling cytotoxic drugs and risk of birth defects in offspring of female veterinarians”. Int J Environ Res Public Health. 2014; 11:6216-6230. Available at: http://www.mdpi.com/1660-4601/11/6/6216/htm.
159 Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. 1997. “Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists”. J Occup Environ Med 39(6):574–580. Available at : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211216.
160 Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. 2007. “Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes”. Epidemiol Camb Mass 2007;18:112e9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17099323.
161 Connor, T. H. and McDiarmid, M. A. 2006. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings”. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 56: 354–365. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.6.354/full.
162 Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. 1990. “Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs”. Scand J Work Environ Health. 1990 Apr;16(2):102-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2353192.
163 International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP). 2007. “ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics”. Available at: http://www.oncosystems.com.tr/dosyalar/_ISOPP_Standards_of_Practice_-_Safe_Handling_of_Cytotoxics.pdf.
164 Directive 2004/37/EC of the European Parliament and the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Council Directive89/391/EEC). Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0037R(01)&from=EN/.
165 European Commission. 2014. “Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on an EU Strategic Framework on Health and Safety at Work 2014-2020” COM(2014) 332 final. Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2014:332:FIN.
166 Council Directive 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC). Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31998L0024.
167 Directive 2004/37/EC of the European Parliament and the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Council Directive89/391/EEC). Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0037R(01)&from=EN/.
168 Hazardous Substances Ordinance (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) of 26 November 2010 (BGBl. I p. 1643). Available at: http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/TRGS/pdf/Hazardous-Substances-Ordinance.pdf?__blob=publicationFile.
169 Directive 2004/37/EC of the European Parliament and the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Council Directive89/391/EEC). Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0037R(01)&from=EN/.
170 Roussel C, Connor TH. 2013. “Chemotherapy: every step you take, every move you make…”. The Oncology Pharmacist. 2013;6 (4): 1, 12-16. Available at: http://issuu.com/theoncologypharmacist/docs/top_october_2013_web
171 Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. 2011. “Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs”. Mutagenesis 2011;26:359e69. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/3/359.long.
172 Connor TH, McDiarmid MA. 2006. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings”. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 56: 354–365. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.56.6.354/full.
173 Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, Morucci P, Muzi G, Monarca S, Moretti M. 2011. “Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs”. Mutagenesis 2011;26:359e69. Available at: http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/3/359.long.
174 Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezic D, Milic M, Ramic S, Pavlica V, Milkovic-Kraus S. 2009. “The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs—a comprehensive evaluation by the SCE assay”. J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng. 2009;44:462-479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19241260/.
175 Massoomi F. 2012. “CSTDs as a cost of doing business”. Pharm Purch Prod. 2012;9(11):10-16. Available at: http://www.pppmag.com/article/1234/November_2012/CSTDs_as_a_Cost_of_Doing_Business/.
176 *Ibid*.
177 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 2004 “NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
178 Massoomi F. 2015. “The evolution of the CSTD. Pharm Purchasing and Products”. 2015; 12 (2): S1-S12. Available at: http://www.pppmag.com/article/1638/February_2015_Oncology_Safety/The_Evolution_of_the_CSTD/.
179 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2004. “Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
180 Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. 2007. “Section 7 — Special devices”. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 13:27-30. Available at: http://opp.sagepub.com/content/13/3_suppl/27.full.pdf+html.
181 *Ibid*.
182 US Food and Drug Administration (FDA). “Product classification”. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcd/classification.cfm?ID=ONB.
183 Directive 2004/37/EC of the European Parliament and the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Council Directive89/391/EEC). Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0037R(01)&from=EN/.
184 Centers for Disease Prevention and Control (CDC). 2015. “A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs. Draft”. Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket288/default.html.
185 Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. 2013. “Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology”. Journal of Oncology Pharmacy Practice, August 22. Available at: http://opp.sagepub.com/content/early/2013/08/22/1078155213498630.abstract.
186 Yoshida J, Thei G, Mochizuki C, Masu S, Koda S, Kumagai S. 2009. “Use of a Closed System Device to Reduce Occupational Contamination and Exposure to Antineoplastic Drugs in the Hospital Work Environment”. Annals of Occupational Hygiene, Vol. 53, No. 2, 153–160. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/53/2/153.full.pdf+html.
187 Guillemette A, Langlois H, Voisine M, Merger D, Therrien R, Mercier G, Lebel D, Bussieres JF. 2014. “Impact and appreciation of two methods aiming at reducing hazardous drug environmental contamination: The centralization of the priming of IV tubing in the pharmacy and use of a closed-system transfer device”. Journal of Oncology Pharmacy Practice January 6. Available at: http://opp.sagepub.com/content/early/2014/01/05/1078155213517127.abstract.
188 Clark BA, Sessink PJM. 2013. “Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents”. Journal of Oncology Pharmacy Practice vol. 19 no. 2 99-104. Available at: http://opp.sagepub.com/content/19/2/99.abstract.
189 Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. 2013. “Evaluation of the Efficacy of Additional Measures Introduced for the

Protection of Healthcare Personnel Handling Antineoplastic Drugs". Annals of Occupational Hygiene 57 (2): 240-250. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/57/2/240.full.pdf+html.
190 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2004. "Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings". Available at: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
191 Harrison BR, Peters BG. Bing MR. 2006. "Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques". American Journal of Health-System Pharmacy September 15, vol. 63 no. 18 1736-1744. Available at: http://www.ajhp.org/content/63/18/1736.abstract.
192 Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. 2002. "Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area". American Journal of Health-System Pharmacy, January 1, 59:68-72. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813470.
193 Yoshida J, Thei G, Mochizuki C, Masu S, Koda S, Kumagai S. 2009. "Use of a Closed System Device to Reduce Occupational Contamination and Exposure to Antineoplastic Drugs in the Hospital Work Environment". Annals of Occupational Hygiene, Vol. 53, No. 2, 153–160. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/53/2/153.full.pdf+html.
194 Nygren O, Gustavsson B, Ström L et al. 2002. "Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system". Journal of Environmental Monitoring, 4: 739-742. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12400924.
195 Favier B, Labrosse H, Gilles–Afchain L, et al. 2012. "The PhaSeal system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation". J Oncol Pharm Pract. 2012;18:37–45. doi: 10.1177/1078155211401454. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422148.
196 Nyman HA, Jorgenson JA, Slawson MH. 2007. "Workplace contamination with antineoplastic agents in a new cancer hospital using a closed-system drug transfer device". Hosp Pharm. 2007;42:219–25. doi: 10.1310/hpj4203-219. Available at: https://www.researchgate.net/publication/240107205_Workplace_Contamination_with_Antineoplastic_Agents_in_a_New_Cancer_Hospital_Using_a_Closed-System_Drug_Transfer_Device.
197 Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. 2011. "Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device". J Oncol Pharm Pract. 2011;17:39–48. doi: 10.1177/1078155210361431. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156932.
198 Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. 2010. "Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device". J Oncol Pharm Pract. 2010;16:19–25. doi: 10.1177/1078155209352543. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965949.
199 Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. 2011. "Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan". J Oncol Pharm Pract. 2011;17:29–38. doi: 10.1177/1078155210380485. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699333.
200 Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. 2013. "Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital". SpringerPlus. 2013; 2:273. Available at: http://www.springerplus.com/content/2/1/273.
201 Harrison BR, Peters BG, Bing MR. 2006. "Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques". Am J Health-Syst Pharm. 2006;63(18):1736-1744.Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960258.
202 Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. 2013. "Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device". Hospital Pharmacy. 2013;48(3):204-212. doi:10.1310/hpj4803-204. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839517/.
203 Sessink PJM, Rolf ME, Ryden NS. 1999. "Evaluation of the PhaSeal® Hazardous Drug Containment System".Hosp Pharm 1999; 34: 1311–1317. Available at: http://www.exposurecontrol.nl/publications/publ_3.pdf.
204 Vandenbroucke J, Robays H. 2001. "How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience". J Oncol Pharm Pract. 2001; 6: 146-152. Available at: http://opp.sagepub.com/content/6/4/146.short?rss=1&ssource=mfc.
205 Nishigaki R, Konno E, Sugiyasu M et al. 2010. "The usefulness of a closed-system device for the mixing of injections to prevent occupational exposure to anticancer drugs". Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists. 2010; 46(1): 113-117. Available at: http://www.biomed.co.il/upload/infocenter/info_images/06022012165529@2010.%20Nishigaki%20et%20al.%20The%20Usefulness%20of%20a%20Closed-system%20Device%20for%20%20the%20Mixing%20of%20Injections%20to%20Prevent%20Occupational%20Exposure%20to%20Anticancer%20Drugs.pdf/.
206 Pfeifer C, Fuller P, Koraleski M, Massoomi F. 2013. "pH liquid integrity test of FDA-approved ONB closed-system transfer devices". ICU Medical Inc. 2013; M1-1456 Rev.01. Available at: http://www.icumed.com/media/437894/m1-1456_chemolocklitmusstudysummary_rev01-web.pdf.
207 Power LA. 2013. "Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs". Pharm Pract News. 2013;1-16. Available at: http://www.pharmacypracticenews.com/download/cstd_ppn0613_wm.pdf.
208 *Ibid*.
209 Spivey S, Connor T. 2003. "Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system". Hospital Pharmacy 38(2): 135-139. Available at: http://www.oncosystems.com.tr/dosyalar/Determining%20sources%20of%20workplace%20contamination.pdf.
210 Nishigaki R, Konno E, Sugiyasu M et al. 2010. "The usefulness of a closed-system device for the mixing of injections to prevent occupational exposure to anticancer drugs". Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists. 2010; 46(1): 113-117. Available at: http://www.biomed.co.il/upload/infocenter/info_images/06022012165529@2010.%20Nishigaki%20et%20al.%20The%20Usefulness%20of%20a%20Closed-system%20Device%20for%20%20the%20Mixing%20of%20Injections%20to%20Prevent%20Occupational%20Exposure%20to%20Anticancer%20Drugs.pdf/.
211 De Ausen L, De Freitas EF, Littleton L, Lustik M. 2013. "Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer". Am J Health-Syst Pharm—Vol 70 Apr 1, 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515515/.
212 Wick C, Slawson MH, Jorgensson JA, Tyler LS. 2013. "Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents". Am J Health-Syst Pharm—Vol 60 Nov 15, 2003. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14652980/.
213 Tans B, Willems L. 2004. "Comparative contamination study with cyclophospamide, fluorouracil and ifosfamide: standard technique versus a proprietary closed-handling system". J Oncol Pharm Practice (2004) 10:217-223.
214 Vyas N, Turner A, Clark JM, Sewell GJ. 2014. "Evaluation of a closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator". J Oncol Pharm Pract July 29, 2014. Available at: http://opp.sagepub.com/content/early/2014/07/29/1078155214544993.
215 *Ibid*.
216 Spanish National Institute for Safety and Hygiene at Work (INSHT), Spanish Ministry of Labour and Social Affairs. 2015. "Occupational exposure to cytostatic compounds: safe systems for its preparation". Available at: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf.
217 Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. 2013. "Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology". Journal of Oncology Pharmacy Practice, August 22. Available at: http://opp.sagepub.com/content/early/2013/08/22/1078155213498630.abstract.
218 Power LA. 2013. "Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs". Pharm Pract News. 2013;1-16. Available at: http://www.pharmacypracticenews.com/download/cstd_ppn0613_wm.pdf.
219 Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. 2013. "Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device". Hospital Pharmacy. 2013;48(3):204-212. doi:10.1310/hpj4803-204.

Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839517/.
220 Sanchez-Rubio J, Lozano MC, Iglesias I, Sanchez-Rubio L, Rodriguez B, Moreno R. 2012. "Use of a Closed-system Drug Transfer Device (PhaSeal) and Impact on Preparation Time". International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol 16 No5. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072203.
221 Jorgenson JA, Spivey SM, Au C, Cannan D, Ritter H, Smith B. 2008. "Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs". Hospital Pharmacy, 43(9): 723-727. Available at: http://thomasland.metapress.com/content/e2311032t012h21j/fulltext.pdf.
222 Au C, Jorgensson J, Smith B. "Evaluation of Vial Transfer Devices for Containment of Hazardous Drug Vapors". University Health Care Hospitals and Clinics. Available at: http://www.oncosystems.com.tr/dosyalar/Jorgenson,_Smith_(2006)_Evaluation_of_Vial_Transfer_Devices...,__Poster.pdf.
223 McMichael DM, Jefferson DM, Carey ET, et al. 2011. "Utility of the PhaSeal closed system drug transfer device". Am J Pharm Benefits. 2011;3(1):9-16. Available at: http://forums.pharmacyonesource.com/phos/attachments/phos/pharmacy_ops/873/1/AJPB_11jan_McMichael_9to16.pdf.
224 Groß BN, Steiger KF, Hug MJ, Kuhlendahl S. "Down to the last drop – Comparison of drug retention volume of four transfer devices and resulting cost savings".
225 Sanchez-Rubio J, Lozano MC, Iglesias I, Sanchez-Rubio L, Rodriguez B, Moreno R. 2012. "Use of a Closed-system Drug Transfer Device (PhaSeal) and Impact on Preparation Time". International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol 16 No5. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072203.
226 Sanchez Rubio J, Fernandez A, Bautista MP, Moreno R, Matilla E. 2010. "Clinical review: bortezomib". Hospital Pharmacy Europe, 49 March-April.
227 Carey ET, Forrey RA, Haughs D, Jefferson DM, Jorgenson JA, McMichael DM, Mulvaney JM, Spivey SM. 2011. "Second Look at Utilization of a Closed-System Transfer Device (PhaSeal)". American Journal of Pharmacy Benefits, Vol. 3, No. 6, November-December. Available at: http://www.ajpb.com/journals/ajpb/2011/ajpb_novdec2011/second-look-at-utilization-of-a-closed-system-transfer-device-phaseal.
228 Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, Pang JL, Chasick AH, Hightman CM, Johnson AD, Mickens MG, Preston LM. 2013. "Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents". J Oncol Pharm Pract. 2013; 19:338-347. Available at: http://opp.sagepub.com/content/early/2013/08/23/1078155213499387.abstract.
229 *Ibid*.
230 Groß BN, Steiger KF, Hug MJ, Kuhlendahl S. "Down to the last drop – Comparison of drug retention volume of four transfer devices and resulting cost savings".
231 Pan American Health Organization (PAHO/WHO). 2013. "Safe handling of hazardous chemotherapy drugs in limited-resource settings: Washington, DC: PAHO 2013". Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=24983&Itemid=&lang=en/.
232 Sanchez-Rubio J, Lozano MC, Iglesias I, Sanchez-Rubio L, Rodriguez B, Moreno R. 2012. "Use of a Closed-system Drug Transfer Device (PhaSeal) and Impact on Preparation Time". International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol 16 No5. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072203.
233 Lucas MA, Connor TH. 2015. "Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures". The Synergist. 2015; January:22-26. Available at: http://synergist.aiha.org/hazardous-drugs.
234 *Ibid*.
235 Touzin K, Bussieres JF, Langlois E, Lefebvre M, Metra A. Pilot study comparing the efficacy of two cleaning techniques in reducing environmental contamination with cyclophosphamide. Ann Occup Hyg 2010;54:351e9. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/54/3/351.full?sid=b7cc62b5-e4e5-423b-90a6-cb2812e25117.
236 Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, et al. 2010. "Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers". J Occup Environ Med 52 1019–27. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881620?dopt=Abstract.
237 Kopp B, Schierl R and Nowak D. 2013. "Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. Int Arch Occup Environ Health". 2013; 86:47-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311009.
238 Sottani C, Porro B, Imbriani M, Minoia C. 2011. "Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings". Toxicol Lett 2011;213:107e15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477641.
239 Turci R, Sottani C, Spagnoli G, et al. 2003. "Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods". J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 789 169–209. Available at: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023203001004.
240 Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, 2. et al. 2008. "Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital". Int Arch Occup Environ ealth 81 899–911. Available at: http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00420-007-0284-y.
241 Davis J, McLauchlan R, Connor TH. 2011. "Exposure to hazardous drugs in healthcare: an issue that will not go away". J Oncol Pharm ract 17 9–13. Available at: http://opp.sagepub.com/content/17/1/9.full.pdf+html?ijkey=e421af4560aef2850a39bc80befbba98dff5bb0a&keytype2=tf_ipsecsha.
242 Yoshida J, Koda S, Nishida S, et al. 2010. "Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan". J Oncol Pharm Pract 17 29–38. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699333?dopt=Abstract .
243 Chu WC, Hon CY, Danyluk Q, et al. 3. 2012. "Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbian hospitals pre- and post-cleaning". J Oncol Pharm Pract 18 46–51. Available at: http://opp.sagepub.com/content/18/1/46.abstract?ijkey=bd54fa95db1642b4a289417634717f6a8796fa24&keytype2=tf_ipsecsha.
244 Sottani C, Porro B, Imbriani M, Minoia C. 2011. "Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings". Toxicol Lett 2011;213:107e15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477641.
245 Turci R, Minoia C, Sottani C, Coghi R, Severi P, Castriotta C, Del Bianco M, Imbriani M. 2011. "Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines". J Oncol Pharm Pract 2011;17: 320e32. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823049.
246 Kiffmeyer T, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, Eickmann U. 2013. "Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies – the MEWIP project". Ann Occup Hyg. 2013; 57:444-455. Available at: http://annhyg.oxfordjournals.org/content/57/4/444.long.
247 *Ibid*.

Copyright: www.shutterstock.com (cover: © symbiot, Macon, p. 10: © wavebreakmedia, p. 11: © Eireann)